

ANNEE: 2011

THESE N°: 58

**THROMBOSE ET CANCER :
DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. JOUTI Abdessamad

Né le 18 juillet 1983 à Tinejdad-Errachidia

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Thrombose, Cancer, Angiogenèse, Physiopathologie.

JURY

Mr. M. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

Mr. A. BELMEKKI

Professeur agrégé d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. M. RABHI

Professeur Agrégé de Médecine Interne

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

Mr. M. ICHOU

Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِكَ مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam

Neurochirurgie

Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid

Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed

Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed*

Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed

Anesthésie – Réanimation

Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUHA Mohamed

Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSAID Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- Pr. YAHYAOUUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
- 56. Pr. HACHIM Mohammed*
- 57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha
59. Pr. MANSOURI Fatima
60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
61. Pr. SEDRATI Omar*
62. Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia
64. Pr. ATMANI Mohamed*
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
70. Pr. BENSOUHA Yahia
71. Pr. BERRAHO Amina
72. Pr. BEZZAD Rachid
73. Pr. CHABRAOUI Layachi
74. Pr. CHANA El Houssaine*
75. Pr. CHERRAH Yahia
76. Pr. CHOKAIRI Omar
77. Pr. FAJRI Ahmed*
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
79. Pr. KHATTAB Mohamed
80. Pr. NEJMI Maati
81. Pr. OUAAALINE Mohammed*
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
83. Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUHA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAÏBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAÏBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

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

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie

103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
128. Pr. ABDELHAK M'barek
129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia
137. Pr. HANINE Ahmed*
138. Pr. JALIL Abdelouahed
139. Pr. LAKHDAR Amina
140. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*

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

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
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation

150. Pr. EL MESNAOUI Abbes
151. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil
154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesslem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*
193. Pr. SAFI Lahcen*
194. Pr. TAOUFIQ Jallal
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

- 196. Pr. AFIFI RAJAA
- 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
- 198. Pr. ALOUANE Mohammed*
- 199. Pr. BENOMAR ALI
- 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 201. Pr. ER RIHANI Hassan
- 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 203. Pr. KABBAJ Najat
- 204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

- 205. Pr. BENKIRANE Majid*
- 206. Pr. KHATOURI ALI*
- 207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

- 208. Pr. ABID Ahmed*
- 209. Pr. AIT OUMAR Hassan
- 210. Pr. BENCHERIF My Zahid
- 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
- 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
- 213. Pr. CHAOUI Zineb
- 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
- 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
- 216. Pr. EL FTOUH Mustapha
- 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
- 218. Pr. EL OTMANY Azzedine
- 219. Pr. GHANNAM Rachid
- 220. Pr. HAMMANI Lahcen
- 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
- 222. Pr. ISMAILI Hassane*
- 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
- 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
- 225. Pr. TACHINANTE Rajae
- 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

- 227. Pr. AIDI Saadia
- 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 230. Pr. BENAMR Said
- 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 232. Pr. CHERTI Mohammed
- 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 234. Pr. EL HASSANI Amine
- 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 236. Pr. EL KHADER Khalid
- 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

- 240. Pr. LACHKAR Azzouz
- 241. Pr. LAHLOU Abdou
- 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 243. Pr. MAHASSINI Najat
- 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 245. Pr. NASSIH Mohamed*
- 246. Pr. ROUMI Abdelhadi

Décembre 2001

- 247. Pr. ABABOU Adil
- 248. Pr. AOUAD Aicha
- 249. Pr. BALKHI Hicham*
- 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 252. Pr. BENAMAR Loubna
- 253. Pr. BENAMOR Jouda
- 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 255. Pr. BENNANI Rajae
- 256. Pr. BENOUACHANE Thami
- 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 258. Pr. BERRADA Rachid
- 259. Pr. BEZZA Ahmed*
- 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 261. Pr. BOUHOUC Rachida
- 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 263. Pr. CHAT Latifa
- 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 265. Pr. DAALI Mustapha*
- 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
- 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
- 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 270. Pr. EL MADHI Tarik
- 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
- 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
- 274. Pr. ETTAIR Said
- 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
- 276. Pr. GOURINDA Hassan
- 277. Pr. HRORA Abdelmalek
- 278. Pr. KABBAJ Saad
- 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
- 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
- 281. Pr. LEKEHAL Brahim
- 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
- 283. Pr. MEDARHRI Jalil
- 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
- 285. Pr. MOHSINE Raouf
- 286. Pr. NABIL Samira
- 287. Pr. NOUINI Yassine
- 288. Pr. OUALIM Zouhir*
- 289. Pr. SABBAAH Farid
- 290. Pr. SEFIANI Yasser
- 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

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

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*

Urologie

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
340. Pr. BOULAADAS Malik
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
342. Pr. CHAGAR Belkacem*
343. Pr. CHERRADI Nadia
344. Pr. EL FENNI Jamal*
345. Pr. EL HANCHI ZAKI
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
348. Pr. HACHI Hafid
349. Pr. JABOUIRIK Fatima
350. Pr. KARMANE Abdelouahed
351. Pr. KHABOUZE Samira
352. Pr. KHARMAZ Mohamed
353. Pr. LEZREK Mohammed*
354. Pr. MOUGHIL Said
355. Pr. NAOUMI Asmae*
356. Pr. SAADI Nozha
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
358. Pr. TARIB Abdelilah*
359. Pr. TIJAMI Fouad
360. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
364. Pr. ALLALI Fadoua
365. Pr. AMAR Yamama
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
367. Pr. AZIZ Nouredine*
368. Pr. BAHIRI Rachid
369. Pr. BARKAT Amina
370. Pr. BENHALIMA Hanane
371. Pr. BENHARBIT Mohamed
372. Pr. BENYASS Aatif
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
374. Pr. BOUKLATA Salwa
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
378. Pr. HAJJI Leila
379. Pr. HESSISSEN Leila
380. Pr. JIDAL Mohamed*
381. Pr. KARIM Abdelouahed
382. Pr. KENDOSSI Mohamed*
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
385. Pr. NIAMANE Radouane*

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiham
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saïda*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI Housseini Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

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

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAoui Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen

Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hady Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aërotique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL

Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hamed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

** Enseignants Militaires*



Dédicaces et Remerciements



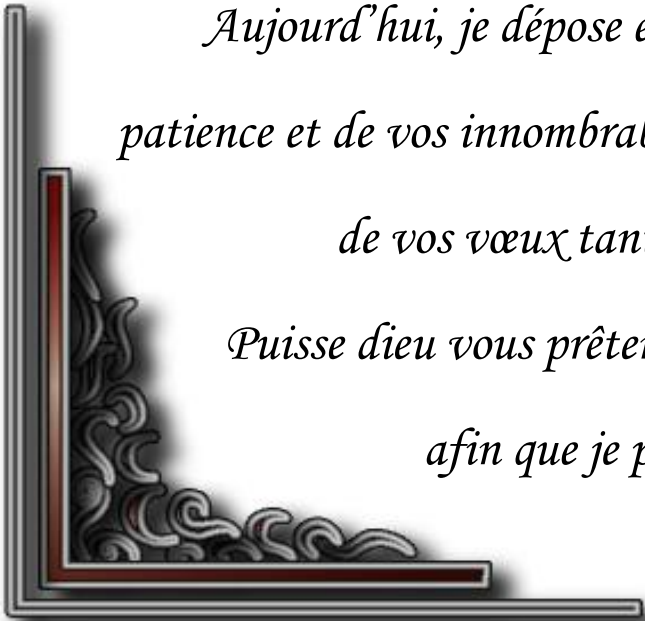


A mes parents

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,
à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.*

Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.*



*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il l'exhaussement
de vos vœux tant formulés et vos prières.*

*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler.*



*A mes très chers frères
et sœurs*

*Mustapha, Najat, Latifa, Aicha, Mohammed,
Ilham, Asmae, Imane.*

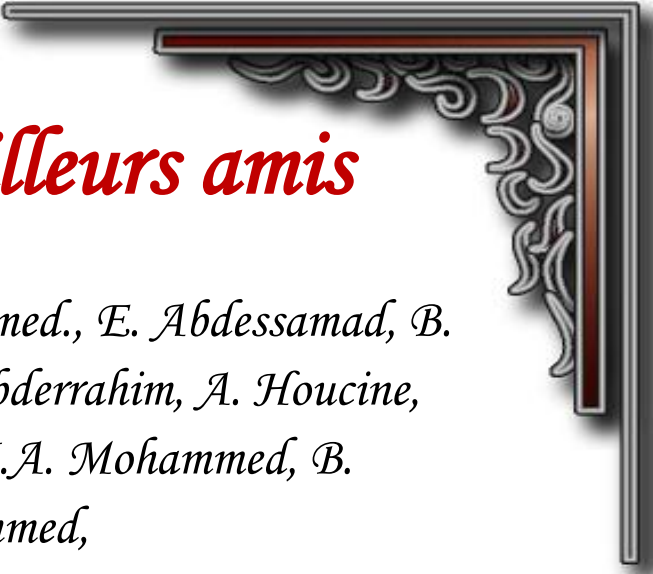
*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et
de tendresse envers vous.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il
faut pour vous combler.*

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.





A mes meilleurs amis

*B. Abdelouahab, O. mohammed., E. Abdessamad, B.
Ismail, D. Youssef, L. Abderrahim, A. Houcine,
Issa, M. Mostapha, I.A. Mohammed, B.
Mohammed,*

...

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en
témoignage de notre amitié.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que
notre amitié restera intacte et durera pour toujours.*



A tous mes amis

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin



A notre maître et président de thèse

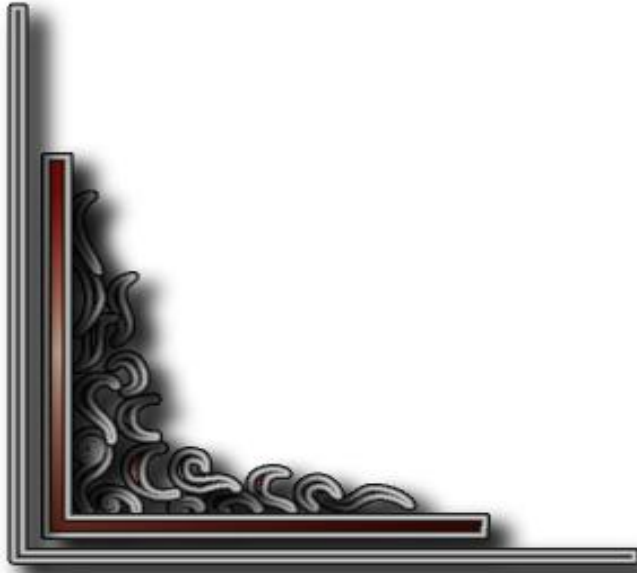
Monsieur M. BENKIRANE

Professeur d'hématologie

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury
de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à
suivre.*

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.



A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur A. BELMEKKI
Professeur agrégé d'hématologie biologique

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider
à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations
professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse
méritent toute admiration.*

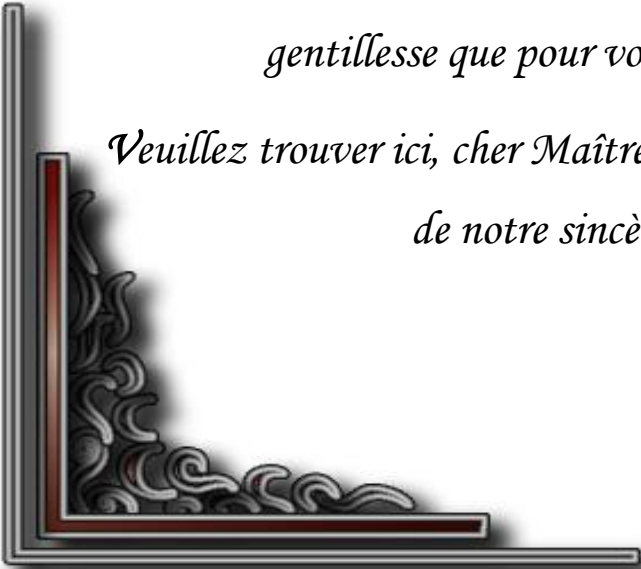


*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur M. RABHI
Professeur agrégé de médecine interne

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

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême
gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*



*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et
de notre sincère reconnaissance.*



A notre maître et juge de thèse

Madame N. MESSAOUDI

Professeur agrégé d'hématologie biologique

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi
notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront
pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*



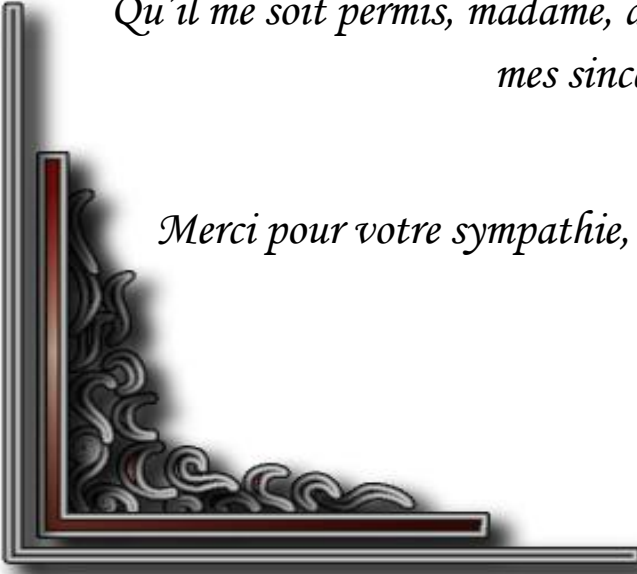
*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre
grand respect.*



A notre maître et juge de thèse
Monsieur M. ICHOU
Professeur agrégé d'oncologie médicale

*Je vous remercie, madame, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire
partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, madame, de vous exprimer ma profonde gratitude et
mes sincères remerciements.*



Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre disponibilité.



A Mlle Nissrine TCHICHE
Pharmacienne résidente en quatrième année

Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre disponibilité.

Qu'il me soit permis, de vous exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.



Sommaire

Introduction.....	1
Chapitre 1 : Rappels.....	2
I/ La thrombose	3
1/ Définition.....	3
2/ Facteurs favorisant.....	3
II/ Le Cancer	10
1 / Définition.....	10
2/Traits caractéristiques du cancer :	11
2.1 L'instabilité génétique : une condition préalable.....	13
2.2 L'autosuffisance en facteur de croissance	14
2.3 L'insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance	15
2.4 La résistance à l'apoptose.....	16
2.5 Le potentiel réplcatif illimité	17
2.6 L'angiogenèse tumorale soutenue	17
2.7 L'invasion tissulaire et la formation de métastases.....	18
2.8 Echappement a la réponse immunitaire	20
Chapitre 2 : Thrombose et cancer	22
1/ Epidémiologie.....	23
1.1. Incidence de cancer en cas de maladies veineuses thrombotiques (MVT)	23
1.2. Incidence de la MVT en cas de cancer	26
2/ physiopathologie.....	30
2.1 Mécanismes pro-thrombotiques du cancer.....	35
2.2 Inflammation, thrombose et cancer	40
2.3. Déséquilibre de la balance fibrinolytique et cancer	42
2.4. Plaquettes et cancer	42
2.5. Plaquettes et angiogenèse.....	53
2.6. Hypercoagulabilité iatrogène et cancer	58
3/ Diagnostique.....	63
3.1 Estimation de la probabilité clinique	63
3.2 Place des D-dimères.....	65
3.3 Imagerie	68
4/ Particularité thérapeutique.....	70
4.1 Traitement préventif.....	70
4.2 Traitement curatif.....	73
Conclusion.....	86

LISTE DES FIGURES

Figure 1 La Triade de Virchow : les facteurs contribuent au développement d'un accident thrombotique.

Figure 2 A : Schéma du flux circulatoire au niveau d'une valvule veineuse, avec mise en évidence des flux rotatoires de faible vitesse au niveau des poches valvulaires. B : Progression du thrombus par strates successives. La thrombose débute généralement au niveau du cul-de-sac valvulaire et s'étend vers la lumière. L'occlusion de la veine favorise la stase et l'extension du thrombus.

Figure 3 : Mécanismes inflammatoires et thrombose.

Figure 4 : Les six altérations caractéristiques du cancer.

Figure 5. La triade de Virchow appliquée au cancer.

Figure. 6. La relation intriquée de l'évolution du cancer avec l'inflammation et la thrombose.

Figure 7 La voie extrinsèque et commune de la coagulation et le rôle du FT.

Figure 8. Les acteurs procoagulants du cancer.

Figure 9. Le rôle des microvésicules (MVs) dans le cancer.

Figure 10. Les multiples mécanismes de l'association thrombose-cancer

Figure 11. La P-sélectine : lien des hétérocomplexes cellulaires procoagulants.

Figure 12. Les différentes étapes du processus de tumorigenèse.

Figure 13. Les différents mécanismes par lesquels les plaquettes peuvent favoriser la croissance tumorale et le développement des métastases.

Figure 14. Les différentes molécules impliquées dans les relations plaquettes-cellules tumorales.

Figure 15. Effets prothrombotiques des traitements anti-angiogéniques.

Figure 16 Algorithme de diagnostic pour l'évaluation des patients atteints de cancer avec TVP suspectée.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Risque de thrombose veineuse (et artérielle) chez les patients atteints de cancer du sein sous chimiothérapie sans prophylaxie.

Tableau 2. Incidence de thrombose veineuse un an après le diagnostic en fonction du type de cancer.

Tableau 3 Prévalence et incidence des événements thromboemboliques veineux pour les quatre cancers les plus fréquents et le cancer du pancréas.

Tableau 4 Hypercoagulabilité du cancer et les marqueurs biologiques potentiels.

Tableau 5 Rôle(s) des molécules stockées dans les granules des plaquettes dans la tumorigénèse

Tableau 6 : Les mécanismes prothrombotiques de la chimiothérapie.

Tableau 7 Éléments de calcul du score de Wells devant une suspicion de thrombose veineuse profonde (TVP).

Tableau 8 Probabilités de thrombose veineuse profonde, en fonction des résultats du score de Wells (initial, puis modifié).

Tableau 9 Comparaison des tests diagnostiques pour le diagnostic des thromboses veineuses (TV) d'après Cook et al..

Tableau 10 Prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient cancéreux.

Tableau 11. Contre-indications absolues au traitement anticoagulant

Tableau 12. Contre-indications relatives au traitement anticoagulant

Tableau 13. Traitement par héparine en pratique

Tableau 14. Ajustement de la posologie de l'héparine en fonction du TCA.

Tableau 15. Types d'HBPM disponibles.

Tableau 16. Avantages et inconvénients de l'HNF et des HBPM.

Tableau 17. Conditions de traitement ambulatoire par HBPM en phase aiguë en cas de TVP proximale ou EP.

Tableau 18. AMM des HBPM dans le traitement préventif et curatif des TVP et des EP.

Tableau 19. Durée du traitement anticoagulant d'après la 7^e conférence de consensus nord-américaine.

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
Ang	Angiopietin
APC	Activated protein C
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
ATR	Ataxia Telangiectasia and Rad3-related
AVK	Anti vitamin K
Bcl	B cell lymphoma
BER	Base Excision Repair
bFGF	Basic fibroblast growth factor
BUB	Budding Uninhibited by Benzimidazoles
CE	Cellule endothéliale
CPA	Cancer procoagulant A
ED	Echographie Doppler
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EP	Embolie pulmonaire
EPCR	Endothelial protein C receptor
Epo	Erythropoïétine
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
FT	Facteur tissulaire
FGF	Fibroblast growth factor
FVW	Facteur von Willebrand
GMCSF	Granulocyte-macrophage colonystimulating factor
GP	Glycoprotéine
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HETE	Hydroxyéicosatétraénoïque

HGF	Hepatocyte growth factor
HIF	Hypoxia inductible factor
HMWK	High-molecular-weight kininogen
HNF	Héparine non fractionnée
HSP	Heat-Shock Protein
IC	Intervalle de confiance
IL	Interleukin
LPA	Acide lysophosphatidique
MAP	Mitogen activated protein
MMP	Matrix metalloprotease
MMR	MisMatch Repair
MTE	Maladie thromboembolique
MTEV	maladie thromboembolique veineuse
MVs	Microvésicules
MVT	Maladie veineuse thrombotique
NER	Nucleotide Excision Repair
NHEJ	Non-Homologue End-Joining
NK	natural killer
PAI	plasminogen activator inhibitor
PAR	protease-activated receptor
PDGF	platelet-derived growth factor
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PF4	Facteur plaquettaire 4
pRb	protéine du Rétinoblastome
PSGL	P-selectin glycoprotein ligand
RR	Risque relatif
RTK	RTK receptor tyrosine kinase
SPT	Syndrome post-thrombotique
TAFI	Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

TAT	Thrombin-antithrombin
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TGF	Transforming Growth Factor
Tie	Tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domain
TM	Thrombomoduline
TNF	Tumor necrosis factor
tPA	Tissue-type plasminogen activator
TSP	Thrombospondine
TVP	Thrombose veineuse profonde
TXA2	Thromboxane A2
uPA	urokinase-type plasminogen activator
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor

Introduction

L'observation d'Armand-Trousseau datant de près d'un siècle et demi de l'association de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et du cancer a été validée bien plus tard par des études cliniques prospectives [1]. La relation thrombose et cancer est en fait réciproque : le cancer prédispose à la survenue d'une thrombose et le développement du processus tumoral est lié à cet état d'hypercoagulabilité.

Le risque de thrombose est accru chez le patient atteint de cancer et il est doublé en cas de chimiothérapie associée [2]. Le cancer est donc associé à un état d'hypercoagulabilité se manifestant par des épisodes thrombotiques cliniques ou des anomalies biologiques de l'hémostase qui sont responsables de son évolution péjorative et de sa plus grande morbi-mortalité.

A travers ce travail, nous intéressons aux particularités physiopathologiques, diagnostiques, du traitement préventif et curatif de cette maladie.

*CHAPITRE 1:
RAPPELS*

I/ La thrombose :

1. Définition

Une thrombose peut être définie comme étant la formation d'un caillot de fibrine dans un vaisseau sanguin (artères ou veines) [3].

2. Facteurs favorisant

Les facteurs favorisant la survenue d'une thrombose (appelés triade de Virchow) sont au nombre de trois : La stase sanguine, les lésions vasculaires et l'hypercoagulabilité sanguine. Ainsi selon la situation clinique, ces facteurs se combinent de façon différente et on obtient notamment :

- Une thrombose veineuse où les deux éléments majeurs à l'origine de cette atteinte sont une stase sanguine consécutive à un allitement prolongé... et une hypercoagulabilité du sang en relation avec une surproduction de thrombine et/ou un déficit en inhibiteurs physiologiques de l'hémostase
- Une thrombose artérielle où les lésions vasculaires (essentiellement liés à la présence de plaque d'athérome) jouent un rôle essentiel dans la formation de ces thromboses. [3]

Toutefois, il est maintenant clairement établi que l'importance de ces trois facteurs varie d'un patient à un autre. Même si l'influence des lésions endothéliales sur le phénomène de thrombose est mise de plus en plus en évidence, une lésion manifeste de la paroi veineuse ne constitue ni une condition nécessaire ni une condition suffisante pour générer une thrombose. De même, une stase veineuse seule, en l'absence de faibles taux de facteurs activés de la coagulation, demeure un stimulus insuffisant de la thrombose veineuse. Cependant, la stase veineuse peut favoriser l'adhésion leucocytaire, l'hypoxie du tissu endothéliale et l'accumulation des facteurs activés de la coagulation. Un déséquilibre de l'activation du système de la coagulation semble être le facteur le plus important et à l'origine de nombreux épisodes de thrombose veineuse profonde aiguë. Ce déséquilibre est généralement associé à de nombreux facteurs de risque thrombotique, dont l'âge, le

cancer, la chirurgie, un traumatisme, les états d'hypercoagulabilité primaire, la grossesse, ou la contraception orale. Les thrombi des extrémités inférieures proviennent de déséquilibres de la coagulation localisés dans les zones de stase veineuse – au niveau des sinus veineux soléaires, des nids valvulaires, ou aux confluences veineuses [4]. Sous des conditions locales favorables à la propagation, la croissance se réalise vers l'extérieure de manière appositionnelle à partir de la tête du thrombus où les plaquettes sont entourées d'un réseau de globules rouges, de fibrine et de leucocytes. Par convention, les thromboses sont classées comme « distales » lorsqu'elles sont limitées aux veines sous poplitées et comme « proximales » lorsqu'elles siègent en poplitée ou au dessus. Les thromboses sont dites « superficielles » lorsqu'elles touchent le réseau superficiel extra-aponévrotique, constitué des troncs saphènes (grande et petite) et de leurs affluents.

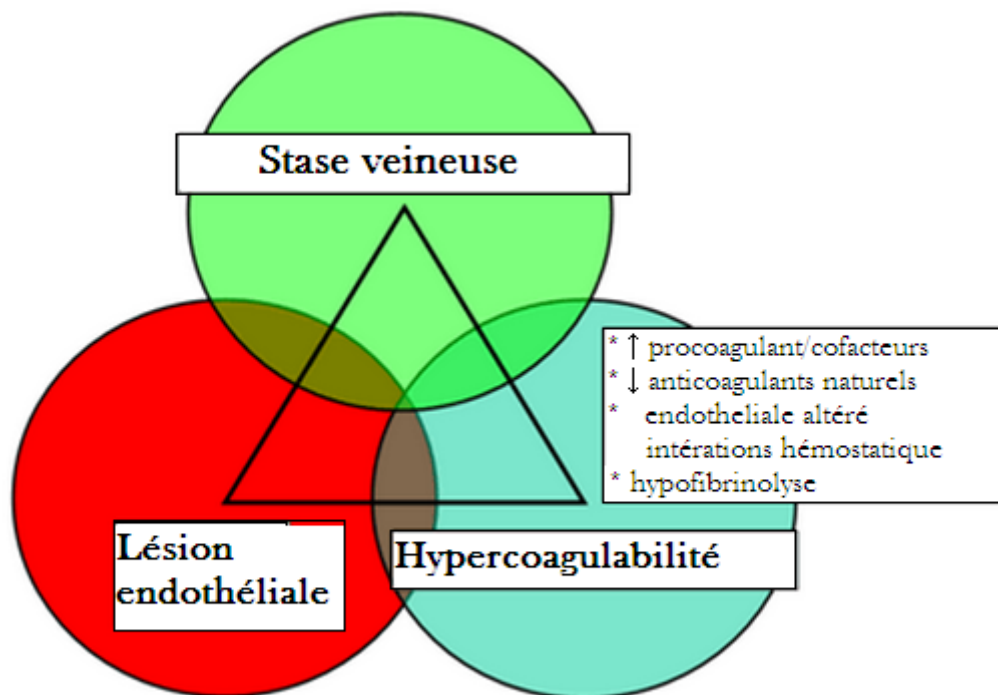


Figure 1 La Triade de Virchow : les facteurs contribuent au développement d'un accident thrombotique.

Les thromboses sont dites « profondes » lorsqu'elles touchent soit les veines collectrices intermusculaires, accompagnant les artères (fibulaires, tibiales antérieures et postérieures, poplités, fémorales superficielles et communes, iliaques), soit les veines intramusculaires (gastrocnémiennes, soléaires, fémorales profondes, circonflexes) [5]. Il est à noter que les veines distales constituent les sites les plus communément retrouvés à l'origine d'une thrombose.

2.1-Triade de Virchow

2.1.1-Stase veineuse

Les thromboses veineuses sont constituées essentiellement de fibrine et de globules rouges avec un contenu en plaquettes et en leucocytes variables. Ils se développent préférentiellement au niveau des valvules veineuses, région où la stase est importante et où le sang ne suit pas un écoulement laminaire (figure1).***

La stase est un élément prépondérant de la thrombogenèse veineuse. Elle favorise, d'une part, l'accumulation des différents facteurs procoagulants et elle limite, d'autre part, l'élimination des facteurs activés. Différents phénomènes peuvent être responsables du ralentissement du flux sanguin :

- L'immobilisation ralentit le retour veineux par défaut de contraction musculaire.
- La compression extrinsèque (hématome, kyste, tumeur...) ou la persistance de séquelles post-thrombotiques, gênant le retour veineux, majorent le risque thrombotique.
- L'hyperviscosité sanguine est un élément à ne pas négliger.
- La déshydratation peut renforcer l'hypercoagulabilité plasmatique éventuelle par l'hémoconcentration des facteurs procoagulants.
- Les dilatations veineuses ou varices peuvent majorer le risque thrombotique.

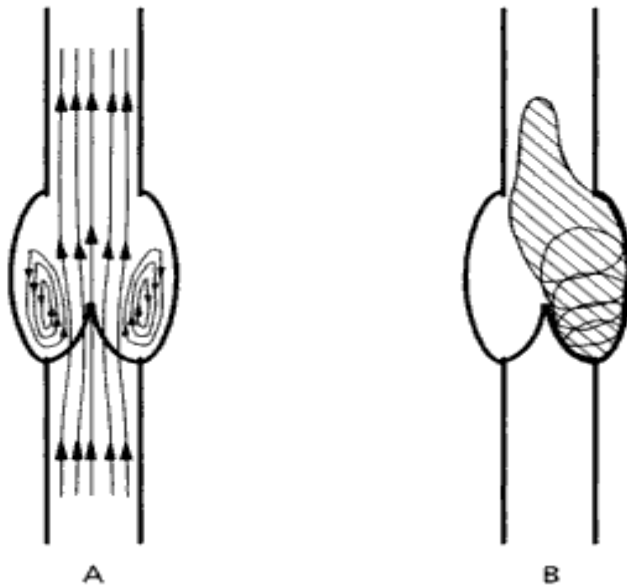


Figure 2 A : Schéma du flux circulatoire au niveau d'une valvule veineuse, avec mise en évidence des flux rotatoires de faible vélocité au niveau des poches valvulaires. B : Progression du thrombus par strates successives. La thrombose débute généralement au niveau du cul-de-sac valvulaire et s'étend vers la lumière. L'occlusion de la veine favorise la stase et l'extension du thrombus.

Mais si la stase est un phénomène physique nécessaire, elle semble incapable à elle seule de générer un thrombus. En effet, des études ont révélé l'existence de lésions endothéliales associées responsables d'une perméabilité vasculaire accrue, d'une adhésion leucocytaire et d'une migration cellulaire importante. Bien entendu, la survenue d'un accident thrombotique est aussi liée au type de geste opératoire, à la durée de l'intervention chirurgicale, à la pathologie sous-jacente ou au terrain du patient pouvant aggraver cette stase. [6,7,8]

2.1.2- Lésions endothéliales

La paroi endothéliale saine est thromborésistante par la synthèse de substances antithrombotiques telles que la prostacycline, la thrombomoduline, le tPA (activateur tissulaire du plasminogène) ou les glycosaminoglycanes. La balance hémostatique est néanmoins assurée par la sécrétion de facteurs procoagulants : facteur tissulaire (FT), PAI-1 (inhibiteur de l'activateur

tissulaire du plasminogène), facteur Willebrand. Par ailleurs, les cellules endothéliales (CE) possèdent de nombreuses molécules adhésives, assurant les interactions intercellulaires telles que l'adhésion leucoplaquettaire ou leucoendothéliale (E-sélectine, VCAM-1, ICAM-1). Elles sécrètent diverses cytokines pro inflammatoires, contribuant à amplifier l'activation cellulaire au sein du compartiment vasculaire et à renforcer ainsi le profil procoagulant en cas de lésion vasculaire (IL1, IL8, TNF alpha...).

Les causes de l'atteinte endothéliale sont multiples : traumatismes opératoires, sclérothérapies, cathéters veineux, mise en place d'une sonde de stimulateur cardiaque... [6,7]

2.1.3- Hypercoagulabilité

La coagulation consiste en une succession de réactions enzymatiques permettant une activation de zymogènes (facteurs XII, XI, IX, X et II) qui vont aboutir, au sein de complexes enzymatiques contenant du calcium et des phospholipides, à la génération de la thrombine. Cette dernière va activer le fibrinogène circulant pour former un réseau de fibrine insoluble qui participera avec les globules rouges et les plaquettes à la formation du thrombus.

L'existence d'un équilibre entre la coagulation et la fibrinolyse assurant l'homéostasie du sang est admise. Tout déséquilibre de cette balance favoriserait la tendance thrombotique ou hémorragique [9]. On comprend ainsi qu'un déficit héréditaire en inhibiteurs de la coagulation (l'antithrombine III, la protéine C et la protéine S), ou une anomalie responsable d'une accélération de la formation de thrombine puissent expliquer l'apparition du thrombus. [10]

Elle est soit héréditaire soit acquise liée à l'âge, la grossesse, les cancers, la contraception aux oestroprogestatifs.... [6,7]

Après thrombose de la veine, une réponse inflammatoire aiguë à chronique survient au niveau de la paroi veineuse et aboutit à l'amplification du thrombus, à son organisation et à sa recanalisation. L'augmentation initiale des neutrophiles dans la paroi veineuse est suivie par celle des monocytes et des macrophages. Cytokines, chimiokines et facteurs pro-inflammatoires tels que le facteur de

nécrose tumorale α (TNF α) favorisent l'inflammation. La réponse inflammatoire définitive dépendra de la balance entre les médiateurs pro- et anti-inflammatoires. Les sélectines (P- et E-sélectine) semblent être d'une importance cruciale dans ces processus et sont les premières glycoprotéines à la surface des cellules endothéliales activées et des plaquettes à voir leur expression induite [11]. Cette induction des sélectines est associée à la formation de microparticules, fragments de membranes cellulaires riches en phospholipides anioniques et en récepteurs généralement retrouvés à la surface des plaquettes activées [12]. Les microparticules circulantes, principalement d'origine plaquettaire, fournissent dans le compartiment vasculaire des surfaces phospholipidiques additionnelles, riches en phosphatidyl sérine, permettant l'assemblage des complexes enzymatiques de la coagulation tenase (Facteurs VIIIa/IXa) et prothrombinase (Facteurs Va/Xa) et la génération de thrombine. A la surface des microparticules et des cellules stimulées, la phosphatidyl sérine augmente considérablement l'activité procoagulante du facteur tissulaire, initiateur cellulaire majeur de la coagulation. Les microparticules constituent la quasi totalité de l'activité facteur tissulaire circulante. Les microparticules et la thrombine générée participent à l'amplification de la réponse hémostatique en activant les différentes lignées cellulaires du compartiment vasculaire. Par le biais des microparticules, les cellules stimulées disséminent dans le flux des protéines membranaires fonctionnelles et des protéines adhésives ou cytoplasmiques. Ces caractéristiques membranaires favorisent la capture à distance du foyer d'émission par le biais d'interaction ligand/récepteurs, expliquant la formation de microparticules hybrides par multiples fusions membranaires. Les cellules stimulées notamment par la thrombine sont capables d'augmenter la synthèse de cytokines et de protéines membranaires comme les sélectines, (P-sélectine, E-sélectine, L-sélectine). Dans le cas des cellules endothéliales, les microparticules dérivées portent le facteur tissulaire. La P-sélectine soluble libérée de la membrane par protéolyse est provésiculante. Par liaison avec son ligand P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1), elle permet de recruter les microparticules leucocytaires porteuses du facteur tissulaire au sein du thrombus. La P-sélectine est retrouvée dans différents réservoirs cellulaires (plaquettes, cellules endothéliales) et dans les microparticules circulantes [13]. Moins connues, les microparticules leucocytaires sont associées à l'activation des cellules endothéliales et à l'induction de l'expression des gènes des cytokines.

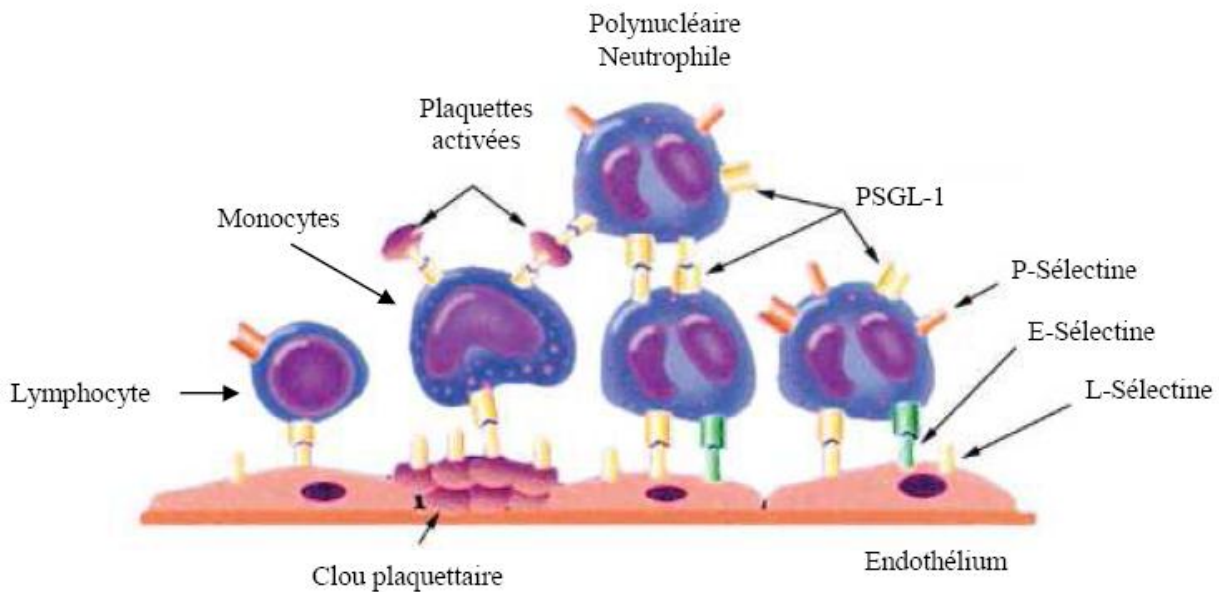


Figure 3 : Mécanismes inflammatoires et thrombose. [14]

2.2. Complications.

2.2.1. L'embolisme pulmonaire.

L'embolisme pulmonaire est la complication aigue la plus fréquente après un épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) et il est important de rappeler que cette pathologie est responsable de 10 % des décès hospitaliers, qu'elle survient dans 76 % des cas chez des patients n'ayant subi aucune chirurgie et que 75 % des embolies pulmonaires sont asymptomatiques.

L'embolie pulmonaire survient le plus souvent à la suite d'une thrombose veineuse du bassin ou des membres inférieurs. Le thrombus se déloge alors de ces veines et entre dans les artères pulmonaires où il cause des troubles sur le plan hémodynamique et au niveau des échanges gazeux [15].

2.2.2. Le syndrome post-thrombotique.

Le syndrome post-thrombotique (SPT) ou maladie post-thrombotique est la complication tardive la plus importante après un épisode aigu de TVP. On estime que 40 à 60 % des patients ayant fait une TVP vont développer un syndrome postthrombotique [16].

II/ Cancer

1 / Définition

Le terme de cancer regroupe un ensemble de maladies caractérisées par une prolifération illimitée de cellules capables d'échapper à une mort cellulaire programmée (que l'on appelle apoptose), ce qui entraîne la formation d'une population de cellules « excédentaires » pouvant se disperser dans l'ensemble de l'organisme. Ces maladies peuvent prendre naissance dans chaque partie du corps humain : il existe ainsi plusieurs types de cancers issus de plusieurs types d'organe, de tissus et de cellules associées à ces tissus. Les cancers du sang regroupent par exemple sous le terme d'hémopathies malignes les diverses pathologies cancéreuses qui touchent les cellules sanguines (comme les leucémies). Par opposition, on parle de tumeurs « solides » pour décrire tous les cancers se développant dans les tissus autres que le sang. Nous nous contenterons donc de dire qu'il n'existe pas un cancer, mais des cancers, et que ces cancers ont diverses évolutions nécessitant de la part du médecin traitant la mise en place de différentes approches thérapeutiques.

Les nombreuses études menées jusqu'à présent sur différents cancers, montrent que la tumorigenèse chez l'Homme est un processus multi-étapes. Ces étapes correspondent à des altérations génétiques ou épigénétiques conduisant à la transformation progressive de cellules normales en cellules cancéreuses. Ces altérations (de la mutation ponctuelle aux changements chromosomiques) impliquent de nombreux sites et provoquent la dérégulation de voies de régulation des fonctions cellulaires, notamment la fonction proliférative [17].

2/Traits caractéristiques du cancer.

En termes de génétique et de biologie moléculaire, le cancer est un processus impliquant une succession d'événements complexes qui normalement se déroulent sur plusieurs années. Durant cette lente progression, le génome des cellules cancéreuses acquiert et accumule des mutations affectant les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et aussi une panoplie de gènes contrôlant directement ou indirectement la prolifération cellulaire. À ce jour, plus de 350 gènes ont été identifiés comme étant impliqués dans l'acquisition du phénotype tumoral et, collectivement, ils contribuent à la formation de plus d'une centaine de types de cancers différents observés chez l'humain. Devant l'étendue et la complexité des combinaisons possibles, on peut rationaliser ces événements en un petit nombre de principes biologiques et biochimiques, donnant ainsi lieu à l'énumération des traits caractéristiques biologiques et biochimiques du cancer [18.19].

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

- (1) l'autosuffisance en facteurs de croissance,
- (2) l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance,
- (3) la résistance à la mort cellulaire programmée (apoptose),
- (4) le potentiel de réplication illimité,
- (5) l'angiogenèse tumorale soutenue,
- (6) l'invasion tissulaire et la formation de métastases. Une septième capacité favorise l'acquisition des 6 autres :
- (7) l'instabilité génique et génomique.

Etant donné qu'une tumeur croît non seulement au sein d'un tissu mais a fortiori au sein d'un organisme, un niveau de complexité s'ajoute. En effet, la tumeur doit acquérir une 8ème capacité qui est :

(8) l'échappement à la réponse immunitaire [20].

Il est à noter que certains types de cancers comme les glioblastomes ne nécessitent pas les altérations 5 (angiogenèse) et 6 (formation de métastase), car ces tumeurs se développent en utilisant la vasculature préexistante et ne forment généralement pas de métastase. Les altérations sont résumées à la *figure 4*.

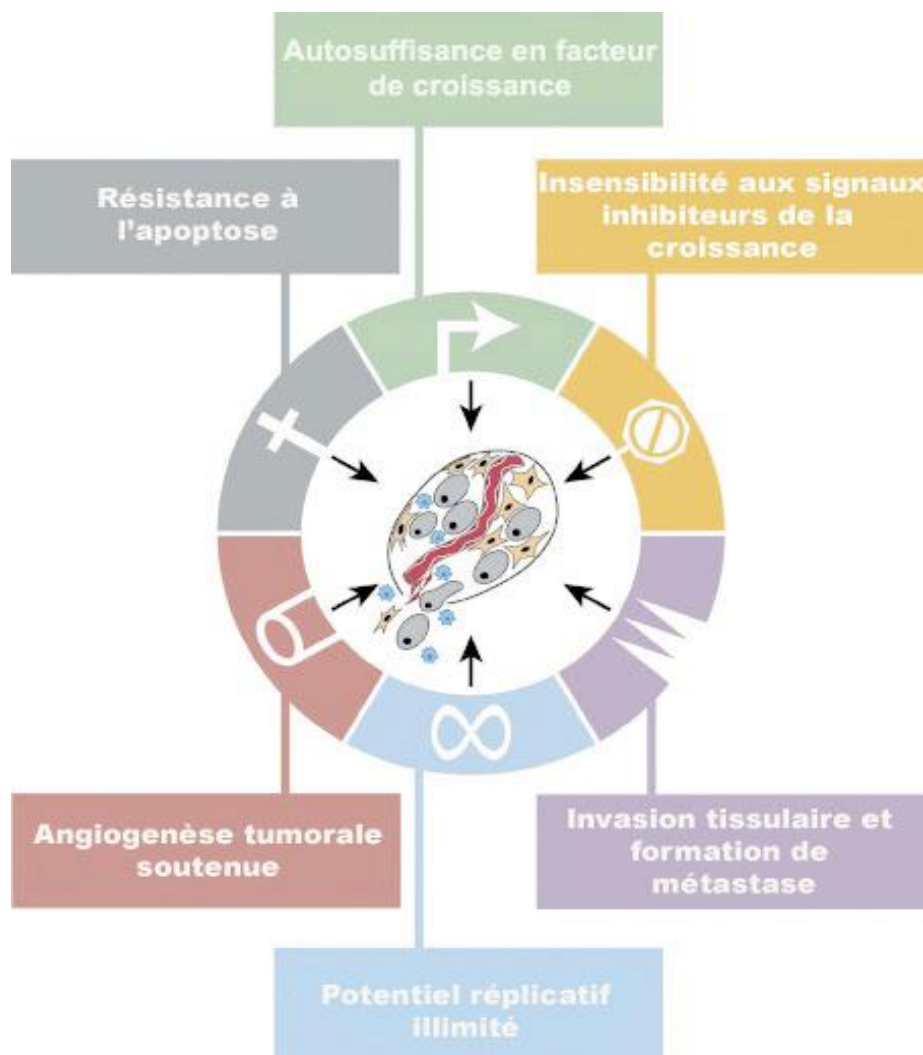


Figure 4 : Les six altérations caractéristiques du cancer. [19]

2.1. L'instabilité génétique : une condition préalable

2.1.1. Instabilité chromosomique

Les cellules tumorales sont caractérisées par une grande instabilité génomique, qui leur permet d'acquérir leurs différentes capacités tumorales. Le caryotype d'une cellule tumorale est donc souvent différent du caryotype des cellules normales adjacentes. Une fois le génotype tumoral optimise, le caryotype tend à se stabiliser [21]

Le mécanisme principal conduisant à des remaniements génomiques est le défaut de ségrégation des chromosomes lors de la mitose. Différents gènes sont impliqués dans ce défaut, et notamment les kinases Aurora A, B et C, qui sont souvent surexprimées dans les cancers, et BUB1 (Budding Uninhibited by Benzimidazoles 1 homolog) [22].

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

Parmi ces dommages à l'ADN, les cassures doubles brins induisent une réponse cellulaire qui consiste en une réparation de l'ADN ou l'apoptose. Lorsque le système de réparation des cassures double brin ne fonctionne pas correctement, l'instabilité génomique augmente. Lorsque qu'une cassure double brin a lieu, le complexe MRN (MRE11, RAD50/NSB1, aussi appelé complexe MRE11) se lie à la cassure et active ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) et ATR (Ataxia Telangiectasia and Rad3-related). Ces kinases activent de nombreuses protéines dont p53 (identifiée comme la gardienne du génome), BRCA1 ou BRCA2. Ces protéines interviennent notamment dans l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose [23].

L'altération ou la perte de fonction d'un des gènes impliqués dans la réponse aux cassures double brin induit des mutations, des amplifications géniques et des aberrations chromosomiques.

Le raccourcissement des télomères au cours des divisions implique également une instabilité chromosomique lorsque les télomères ne sont plus protégés et qu'ils peuvent fusionner.

2.1.2 Instabilité génique

L'instabilité génique ou génétique se caractérise par une accumulation de mutations dues à un défaut des systèmes de réparation de l'ADN. Ces systèmes sont au nombre de 5 : le BER (Base Excision Repair), le NER (Nucleotide Excision Repair), le MMR (MisMatch Repair), le NHEJ (Non-Homologue End-Joining), et la recombinaison homologue. Le mauvais fonctionnement d'un de ces systèmes peut entraîner la non-réparation de lésions causées par différents mutagènes ou dues à des erreurs des polymérases lors de la réplication de l'ADN, ce qui induit une instabilité génique. Les mutations conférant à la cellule un avantage prolifératif sont sélectionnées lors de la transformation cellulaire. Les défauts des systèmes de réparation peuvent être dus à un défaut de reconnaissance de la lésion ou un défaut de la réparation propre.

En résumé, l'instabilité génomique représente le moyen, ou la condition préalable, qui prédispose une cellule rebelle à acquérir les traits caractéristiques de la malignité.

2.2 L'autosuffisance en facteur de croissance

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

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

- La première stratégie concerne l'habileté des cellules cancéreuses à synthétiser, elles-mêmes, les facteurs de croissance pour lesquelles elles sont sensibles.

- La seconde stratégie implique souvent une dérégulation des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la transmission des signaux entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. À titre d'exemple, une surexpression des récepteurs EGFR/erbB et Met, observée dans plusieurs cancers, notamment ceux affectant le système nerveux central, peut créer une hypersensibilité de ces tumeurs au facteur de croissance épidermique EGF (epidermal growth factor) et au facteur de croissance hépatocytaire HGF (hepatocyte growth factor) respectivement. De plus, dans certains cas, cette surexpression membranaire d'un récepteur, tel EGFR (epidermal growth factor receptor) ou Met, peut produire une activation indépendante de la liaison avec leurs ligands respectifs. Finalement, les récepteurs peuvent subir des modifications structurales de leur domaine extracellulaire, leur conférant une activité constitutive également indépendante de la liaison au ligand. [24]
- La troisième stratégie est constituée par l'ensemble des altérations touchant les composantes mécanistique de la signalisation intracellulaire, normalement impliquées dans la transformation du signal extracellulaire. La combinaison de ces trois stratégies permet donc la désarticulation complète des mécanismes de signalisations mitogéniques normalement responsables du déclenchement de la prolifération cellulaire.

2.3 L'insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance

Dans un tissu normal, de nombreux signaux antiprolifératifs permettent de maintenir la plupart des cellules en quiescence, et donc de conserver la structure des tissus. Comme pour les signaux de croissance, ils peuvent être sous forme de molécules circulantes, de composants de la matrice extracellulaire ou de molécules d'adhésion ou d'interaction à la surface des cellules voisines. Ces signaux sont reçus par des récepteurs transmembranaires qui transduisent et transmettent l'information aux voies de signalisation cytoplasmiques. Ces signaux agissent essentiellement sur le cycle cellulaire par l'intermédiaire de la voie pRb (protéine du Rétinoblastome) et ont deux effets principaux :

(1) mettre la cellule dans un état de quiescence ou phase G0, état dont elles peuvent sortir sous l'impulsion de signaux de croissance;

(2) faire perdre à la cellule son potentiel prolifératif, phénomène généralement accompagné d'une différenciation cellulaire.

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

Les cellules cancéreuses doivent empêcher les deux effets des signaux antiprolifératifs (entrée en quiescence et perte de la fonction proliférative). Elles peuvent changer la composition des intégrines à leur surface et promouvoir celles qui transmettent des signaux prolifératifs au détriment des intégrines transmettant des signaux antiprolifératifs. L'extinction de la voie pRb permet aux cellules de ne pas entrer en quiescence. La voie de signalisation pRb peut être éteinte à différents niveaux :

- (1) par la réduction du nombre de récepteurs au TGF β ou la disposition de récepteurs mutes non fonctionnels à la surface de la cellule;
- (2) par mutation ou délétion du gène codant pour un des composants de la voie d'activation de pRb;
- (3) par perte de fonction de la protéine pRb (mutation du gène correspondant) ou sa séquestration par certaines oncoprotéines virales.

2.4 La résistance à l'apoptose

La capacité d'une tumeur à croître dépend non seulement du taux de prolifération de ses cellules, mais dépend plutôt de l'équilibre qui s'établit entre ce taux de prolifération et le taux de disparition cellulaire. La mortalité des cellules dépend à la fois de la réponse immunitaire de l'hôte (cf. paragraphe 2.8) mais aussi du phénomène de mort cellulaire programmée ou apoptose.

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

2.5 Le potentiel répliatif illimité

A part les cellules embryonnaires ou germinales, toutes les cellules d'un individu ont un potentiel répliatif limité. En culture, les cellules cessent de se répliquer au bout d'un nombre fini de passages, il s'agit d'une véritable horloge moléculaire, qui leur permet de contrôler le nombre de division cellulaire qu'elles doivent accomplir au cours de leur vie. Ainsi, une fois leur potentiel répliatif atteint, les cellules doivent arrêter leur croissance; c'est le processus de la sénescence [25].

Cette horloge moléculaire fut identifiée à l'extrémité de chaque chromosome dans une structure nommée télomère, une structure d'ADN hautement répétitive et non codante située à l'extrémité d'un chromosome. L'érosion progressive des télomères qui survient au cours de chaque passage conduit invariablement à une déstabilisation des molécules d'ADN et à la mort cellulaire.

Pour contourner cet écueil, les cellules cancéreuses ont donc élaboré des stratégies leur permettant d'exploiter à leur avantage les mécanismes enzymatiques impliqués dans la maintenance des télomères. La principale stratégie consiste à augmenter l'expression et l'activité d'une enzyme, la télomérase. Dans les cellules somatiques saines, cette enzyme est absente; toutefois les cellules cancéreuses l'expriment fortement et son activité sert à maintenir l'intégrité des télomères, empêchant ainsi la destruction des molécules d'ADN et favorisant le maintien d'un état répliatif perpétuel [26].

Un second mécanisme consiste à recombinaison spécifiquement certaines chromatides sœurs, ce qui permet à la cellule de ne plus avoir besoin de la télomérase.

2.6 L'angiogenèse tumorale soutenue

La survie d'une cellule dépend de son alimentation en oxygène et en nutriments, ainsi que de sa capacité à éliminer ses déchets. Ces fonctions sont assurées par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Les cellules cancéreuses n'échappent pas à cette dépendance et ont besoin aux nouveaux

vaisseaux pour s'alimenter et croître. La formation de nouveaux vaisseaux ou capillaires est possible par le phénomène d'angiogenèse.

L'hypoxie, les stress oxydatifs ou mécaniques stimulent les cellules tumorales qui vont induire l'angiogenèse. Les voies impliquées ne sont pas bien connues mais la plupart aboutit à la sécrétion de glycoprotéines de la famille du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Le VEGF-A notamment stimule la prolifération et la migration des cellules endothéliales ainsi que la perméabilité des petits vaisseaux.

L'induction de l'angiogenèse par les cellules tumorales implique également l'inhibition de molécules anti-angiogéniques comme la thrombospondine-1, et le changement de composition des intégrines à la surface cellulaire. En effet, l'interaction entre certaines intégrines et des molécules d'adhésion peuvent induire ou inhiber l'angiogenèse. [19,27].

2.7 L'invasion tissulaire et la formation de métastases

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

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

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

Cette capacité fait intervenir notamment les molécules d'adhésion cellule-cellule, les intégrines et les protéases extracellulaires. Les altérations les plus courantes dans les tumeurs métastatiques concernent l'E-cadherine, une molécule d'adhésion intervenant dans les jonctions intermédiaires [19,28].

Les intégrines sont à la fois des molécules de signalisation et de liaison à la matrice extracellulaire. Les cellules métastatiques modifient la composition de leurs intégrines, ce qui leur permet d'inhiber les liaisons au niveau du site primaire et d'adapter leurs liaisons à la spécificité du site secondaire [29].

Les protéases extracellulaires dégradent la matrice extracellulaire et permettent à une cellule de se détacher de son support. Les gènes codant les protéases peuvent être actifs alors que les gènes codant leurs inhibiteurs sont inactivés. Au niveau protéique, les protéases inactives stockées dans les grains de zymogène peuvent être activées et sécrétées à la surface des cellules cancéreuses [30].

Une cellule métastatique, une fois détachée de son support doit pouvoir entrer dans un vaisseau et y survivre. Les cellules les plus petites et très élastiques sont les plus aptes à survivre. De plus, dans la circulation sanguine, la cellule est soumise à de nombreux stress mécaniques et immunitaires (cf paragraphe 2.8). La survie à ces stress implique souvent l'expression de protéines anti-apoptotiques comme les HSPs (Heat-Shock Proteins), ainsi que de l'inactivation de l'apoptose p53-dépendante.

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

Finalement, pour faciliter leur invasion et leur implantation dans un nouvel environnement, les cellules cancéreuses ont recours aux protéases extracellulaires. À titre d'exemple, l'activation des protéines de la famille des métalloprotéases de la matrice extracellulaire (MMP) contribue grandement aux processus invasifs en participant entre 10 autres à la dégradation des différents composants de la matrice extracellulaire comme le collagène.

2.8 Echappement a la réponse immunitaire

Les cellules cancéreuses ont une croissance anormale et expriment à leur surface un ensemble de molécules dont la composition est anormale. Elles peuvent donc être reconnues par le système immunitaire et détruites. Pour survivre, elles doivent développer un système d'échappement à la réponse immunitaire. Elles peuvent acquérir la capacité :

- (1) de recruter et de contrôler certaines cellules immunitaires,
- (2) de sécréter des facteurs immunosuppresseurs,
- (3) de former un "réseau immunosuppresseur",
- (4) de détruire directement des cellules immunitaires effectrices.

(1) Une cellule tumorale en sécrétant du VEGF peut non seulement induire l'angiogenèse mais aussi le recrutement de macrophages et de cellules dendritiques immatures. Une fois recrutées, ces cellules immunitaires sont sélectionnées par un mécanisme encore inconnu : elles se mettent alors au service des cellules tumorales ou sont ciblées vers l'apoptose.

(2) Les cellules tumorales, ainsi que les macrophages associés peuvent sécréter de la phosphatidylserine qui inhibe la maturation des cellules dendritiques et donc le mécanisme de présentation de l'antigène. Les macrophages associés à la tumeur peuvent également sécréter différents facteurs, notamment le TGF β , inhibiteurs de la maturation des cellules dendritiques ou du phénomène de présentation de l'antigène.

(3) Les cellules immunitaires recrutées et les facteurs inhibiteurs sécrétés peuvent passer dans la circulation lymphatique et agir au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Au niveau de la rate notamment, le TGF β et les cellules dendritiques immatures modifiées peuvent activer des cellules naturellement immunosuppressives, les Tregs. Ces dernières inhibent les lymphocytes T, indispensables à la réponse immunitaire spécifique et à la destruction des cellules tumorales.

L'extension de l'effet immunosuppresseur des cellules tumorales permet de former un réseau protecteur étendu qui favorise l'apparition de métastases.

(4) Certaines cellules tumorales sont capables de détourner les systèmes de signalisation de mort cellulaire. Une cellule normale possède des récepteurs de mort cellulaire Fas à sa surface, et les cellules immunitaires NK (Natural Killer) peuvent présenter à leur surface le ligand FasL. L'interaction Fas/FasL induit l'envoi d'un signal de mort à la cellule possédant les récepteurs. Certaines cellules tumorales sont capables d'inhiber la production de récepteurs Fas à leur surface, ou de produire du Fas soluble servant de leurre. Elles peuvent également produire du ligand FasL modifié qui va cibler les cellules NK et induire la mort de ces cellules immunitaires.

Les cellules cancéreuses subissent donc tout un panel de modifications.

Certaines de ces modifications consistent en un changement de profil d'expression des protéines cellulaires, et d'autres modifications induisent la production de protéines anormales. Ces dernières sont le résultat de mutations des gènes correspondant, et permettent d'acquérir de nouvelles capacités ou d'inhiber certaines fonctions cellulaires [20,31].

Chapitre 2 :
THROMBOSE ET CANCER

L'association thrombose et cancer est une association réciproque : le cancer prédispose à la survenue d'une thrombose et le développement du processus tumoral est lié à cet état d'hypercoagulabilité.

L'épidémiologie montre un risque très augmenté de thromboses veineuses chez le patient cancéreux, en cas de traitement chimiothérapique, de stade avancé de la maladie cancéreuse, de certains types de cancer et de chirurgie.

1/ Epidémiologie

1.1. Incidence de cancer en cas de maladies veineuses thrombotiques (MVT)

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

La problématique de la recherche d'un cancer occulte en cas de MVT (maladies veineuses thrombotique) inaugurale a fait l'objet de nombreuses études depuis plusieurs années. Il existe une augmentation du risque de cancer en cas de MVT, ce risque étant surtout marqué durant la première année et lorsque la thrombose survient en l'absence de facteur de risque évident (période postopératoire par exemple).

Étudiant un registre de 528 693 cas de cancers, une étude californienne a montré que dans l'année précédant le diagnostic de cancer, le nombre de cas de thromboses veineuses profondes spontanées étaient légèrement supérieur au nombre de cas attendu (596 vs 443, $p < 0,001$) [32].

Dans l'étude prospective de Prandoni, 285 sujets atteints de thromboses veineuses profondes (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 porteurs de TVP dites «

idiopathiques » et chez 17 % des 35 malades souffrant de thromboses idiopathiques récidivantes. Deux études supplémentaires ont permis d'éclaircir certains points :

1/ Dans une étude danoise, portant sur 26 653 cas de MVT inaugurale (15 348 thromboses veineuses profondes, 11 305 embolies pulmonaires), conduite de 1977 à 1992, Sorensen et al. ont observé une augmentation du risque de cancers par rapport au nombre de cancers attendus dans une même population. Dans le groupe thrombose veineuse profonde, on observait une augmentation du risque relatif de cancer de 1,3 (intervalle de confiance à 95 % entre 1,22 et 1,33) soit 1737 cas de cancer contre 1372 attendus dans une population ajustée pour l'âge. Parmi les patients ayant présenté une embolie pulmonaire, l'augmentation du risque était identique (1,3 avec un intervalle de confiance [IC] à 95 % entre 1,22 et 1,41). Le risque de cancer était surtout net au cours des six premiers mois après le diagnostic de MVT, puis diminuait rapidement ensuite pour devenir égal à celui de la population générale au bout d'un an. Parmi les patients chez qui un cancer avait été diagnostiqué dans l'année après la MVT, 40 % présentaient déjà des métastases à distance, rendant le plus souvent illusoire tout traitement curatif. Les cancers les plus souvent en cause étaient les cancers du pancréas, de l'ovaire, les hépatocarcinomes et les tumeurs cérébrales.

2 / La deuxième étude est suédoise et a étudiée l'incidence des cancers au sein d'une population de 61 998 patients (sans cancer préalable) admis pour une MVT. Les résultats ont été comparés à l'incidence des cancers au sein d'une population équivalente. Durant la première année de suivi après diagnostic de MVT, 2509 cas de cancers (4 %) ont été diagnostiqués (soit un risque relatif de 4,4 ; intervalle de confiance 95 % : 4,2–4,9). Ce risque était surtout net chez les patients âgés de moins de 65 ans avec pour ces patients un risque relatif (RR) de 6,7 (IC : 6,2–7,2). Le RR de polyglobulie de Vaquez était très augmenté (RR = 12,9 ; IC : 8,6–18,7) tout comme celui de cancer du foie, du pancréas, de l'ovaire, de tumeur cérébrale et de maladie de Hodgkin (RR autour de 5). L'augmentation du RR de cancers dans cette cohorte de patients ayant été traités pour une MVT, s'est poursuivie jusqu'au-delà de la dixième année de suivi (RR = 1,3 ; IC : 1,3–1,4). [33]

La survenue d'un événement veineux thromboembolique représente donc un facteur de risque de cancer surtout dans les premiers mois suivant le diagnostic de thrombose et chez les sujets de moins de 65 ans. L'augmentation du risque par rapport à une population identique, quoique significative reste modérée (de l'ordre de 4 %).

Cette augmentation significative du risque de cancer occulte en cas de MVT inaugurale sans facteur favorisant évident, a fait discuter de l'intérêt d'une recherche de cancer dans cette situation. L'objectif théorique d'un dépistage précoce d'un cancer révélé par une MVT est une augmentation de la survie de ces patients atteints de cancer. Jusqu'à présent cela n'a jamais été démontré même en cas de recherche « exhaustive » de cancer, peut-être en raison des faibles effectifs étudiés [34,35]. Mais, Si une telle éventualité doit être systématiquement évoquée, certaines situations interpellent d'emblée le clinicien :

- Antécédent carcinologique ;
- Altération de l'état général ;
- Anomalie clinique.

Cependant certaines thromboses doivent inciter le clinicien à évoquer une telle association : thrombose veineuse d'emblée bilatérale, thrombose idiopathique, thrombose récidivante ou encore thrombose associée à une thrombose veineuse superficielle non contiguë ou de siège insolite (veines digestives, veine cave, veine axillaire ou jugulaire), thrombose veineuse spontanée, récidivante et migratrice.

Dans une étude prospective randomisée publiée en 2004, Piccioli et al. ont étudié l'intérêt d'une recherche approfondie de cancer en cas de MVT symptomatique dans une population apparemment non porteuse de cancer. Les patients porteurs d'une MVT (n = 201) étaient randomisés en deux groupes : recherche approfondie de cancer (n = 99) et absence d'investigation complémentaire (n = 102), ce groupe constituant un groupe témoin. Tous les patients étaient suivis pendant deux ans. Un cancer était identifié chez 13 (13,1 %) patients du groupe « recherche approfondie » et dans ce groupe un seul autre cas (1 %) de cancer se dévoilait au cours du suivi. Dans le groupe témoin, un total de dix cancers (9,8 %) était révélé au cours du suivi (RR : 9,7 ; IC à 95 % : 1,3–36,8 ; p <

0,01). Les cancers identifiés dans le groupe « recherche approfondie » étaient diagnostiqués à un stade plus précoce et le délai moyen pour le diagnostic était réduit de 11,6 à un mois ($p < 0,001$).

Durant les deux années du suivi, deux patients (2 %) décédaient de leur cancer dans le groupe « recherche approfondie » contre quatre (3,9 %) dans le groupe témoin (différence absolue : 1,9 %, IC à 95 % : -5,5-10,9). Les auteurs concluent que la recherche approfondie de cancer en cas de MVT permet de raccourcir le délai diagnostic du cancer, cela s'accompagnant de façon non significative d'une augmentation de la survie et d'une amélioration du pronostic. Même si des études avec de plus larges effectifs pouvaient permettre de montrer une amélioration significative du pronostic, ce gain serait sans doute modeste. [33]

1.2. Incidence de la MVT en cas de cancer

L'incidence de la MVT chez les patients atteints de cancer reste difficile à connaître en raison de l'hétérogénéité de cette population et de la difficulté à conduire de grandes études épidémiologiques. Le cancer multiplierait par 4 le risque de thrombose par rapport à la population générale et par 6 en cas de traitement chimiothérapique associé.

*Quelques séries autopsiques permettent d'appréhender la grande fréquence (jusqu'à 50 %) de la MVT chez les patients porteurs d'un cancer. Svendsen et al. se sont intéressés à la prévalence de l'embolie pulmonaire (EP) au sein d'une série autopsique de 6197 patients porteurs de cancer de 1960 à 1984. La prévalence de l'EP était significativement supérieure dans le groupe de patients porteurs d'un cancer par rapport au groupe de patients sans cancer. Parmi les patients traités de façon palliative, la prévalence de l'EP était la plus élevée pour les cancers :

De l'ovaire (34,6 %),

Des voies biliaires extrahépatiques (31,7 %)

De l'estomac (15,2 %).

À l'inverse, la prévalence de l'EP était marginale pour les cancers de l'*œsophage* et du larynx, les leucémies, les myélomes et les lymphomes (0 à 5,6 %).

*Une étude japonaise a mis en évidence au sein d'une cohorte de 98 736 autopsies dont 65 181 avec cancer, une incidence d'embolies pulmonaires de 2,62 %, une fois sur quatre directement à l'origine du décès (493/1708), avec une incidence plus élevée en cas de leucémies, de lymphomes, de cancers digestifs ou pulmonaires. Ces données sont similaires à celles constatées dans des registres de suivi de patients hospitalisés, souffrant de cancer aux États-Unis, avec une incidence de maladie thromboembolique de 2 versus 1 % dans une cohorte sans cancer. Ces chiffres sont à rapprocher des 4 % (16/403) d'embolies pulmonaires asymptomatiques découvertes fortuitement lors d'angioscanners pulmonaires réalisés dans le cadre du suivi d'une affection maligne. [36]

Les études autopsiques ne reflètent pas la réalité clinique car bon nombre d'évènements veineux thromboemboliques n'ont pas de retentissement clinique. L'incidence de la MVT est mieux appréciée pour chaque type de cancer par l'analyse rétrospective des données issues d'essais cliniques randomisés prospectifs [37].

*L'analyse des données des grandes études concernant le traitement des femmes ayant un cancer du sein montre des différences d'incidence de la MVT en fonction de la présentation initiale (Tableau 1). Les patientes porteuses de formes localisées, sans envahissement ganglionnaire, avec récepteurs hormonaux positifs, traitées par placebo ou Tamoxifène ou Tamoxifène plus chimiothérapie ont une incidence de MVT à cinq ans respectivement de 0,2, 0,9, et 4 %. Parmi les patientes atteintes de cancer du sein avec envahissement ganglionnaire sous chimiothérapie, le taux de thrombose varie de 1 à 9 % avec un taux plus important chez les femmes ménopausées.

Tableau 1 *Risque de thrombose veineuse (et artérielle) chez les patients atteints de cancer du sein sous chimiothérapie sans prophylaxie.*

Auteurs, année	Nombre de patients	Type de cancer	Thrombose veineuse profonde	
			Pendant chimiothérapie (%)	Après chimiothérapie
Weiss et al. [78], 1981	433	Sein, stade II	22 (5)	0
Goodnough et al. [79], 1984	159	Sein, stade IV	24 (15)	4 (2 %)
Levine et al. [80], 1988	205	Sein, stade II	14 (7)	0
Saphner et al. [81], 1991	2352	Sein, stades variés	128 (5)	0
Levine et al. [62], 1994	159	Sein, stade IV	7 (4)	0

*Dans une étude rétrospective portant sur 1041 patients « médicaux » atteints de cancer, Sallah a observé 81 cas de MVT (7,8 %). Les facteurs de risque clairement identifiés dans sa série étaient un traitement chimiothérapique en cours, un stade avancé de la maladie cancéreuse, le type de cancer (rein, pancréas, estomac, tumeurs cérébrales *tableau 2*). La survenue d'un évènement thrombotique dans cette étude diminuait de façon non significative la survie.

À type d'intervention chirurgicale égal, l'existence d'un cancer double approximativement le risque de thrombose postopératoire par rapport à une population sans cancer. Globalement, le risque de thrombose pour les cancers opérés est de 29 % en cas de chirurgie générale, de 20 % en cas de chirurgie gynécologique, de 41 % en cas de chirurgie urologique, 50 à 60 % en cas de chirurgie orthopédique et 28 % en cas de neurochirurgie. Ces résultats sont à interpréter avec discernement car l'objectif de ces études n'était pas d'analyser spécifiquement le risque de MVT en cas de cancers opérés. Par ailleurs, bon nombre des thromboses constatées dans ces études étaient simplement des découvertes échographiques. [33,42]

Tableau 2. Incidence de thrombose veineuse un an après le diagnostic en fonction du type de cancer [38].

Cancer	<i>n</i>	TVP à 1 an Incidence cumulée (%)	TVP à 1 an Tous stades/100 pts-années (%)	TVP à 1 an Avec métastases/100 pts-années (%)
Pancréas	6524	5,3	14,0	28,3
Gliome	3775	6,9	11,1	6,1
LAM	2292	3,7	7,4	7,4
Estomac	5766	4,5	7,4	16,7
Œsophage	2491	3,6	5,8	10,4
Rein	4891	3,5	4,3	12,1
Poumon	44 497	2,4	4,3	7,4
Ovaire	5707	3,3	4,2	5,5
Foie	2312	1,7	4,1	7,2
Lymphome	9003	2,8	3,7	3,9
LLC	2023	2,7	3,1	2,8
LAL	1058	2,6	3,1	3,3
Colôn	32 611	2,3	2,7	5,7
LMC	951	1,5	1,8	1,6
Vessie	7138	1,5	1,7	1,6
Utérus	8721	1,6	1,7	9,3
Prostate	51 362	0,9	1,0	1,3
Sein	44 707	0,9	0,9	3,8
Mélanome	9497	0,5	0,5	5,3

*Une étude néerlandaise a également montré que les patients cancéreux avaient un risque très augmenté de thrombose particulièrement dans les premiers mois après le diagnostic et en cas de métastases à distance. Le risque de thrombose est significativement supérieur chez les patients cancéreux porteurs d'une mutation génétique prothrombotique (facteur V et/ ou facteur II de Leiden).

*Finalement dans l'étude de Chew et al., sur un total de 235 249 patients atteints de cancer, 3 775 (1,6 %) ont présenté au moins un épisode d'EP et/ou de TVP au cours de l'évolution de leur maladie. Le cancer du pancréas est associé avec la plus forte incidence de MTEV (risque ajusté de 20 % par an chez les patients métastatiques), le cancer bronchique, cinq à dix fois plus fréquent, est

le premier « pourvoyeur » de MTEV en nombre absolu (22 % de toutes les épisodes de MTEV diagnostiqués dans cette série) (Tableau 3). [39]

Tableau 3 Prévalence et incidence des événements thromboemboliques veineux pour les quatre cancers les plus fréquents et le cancer du pancréas (adapté de Chew et al. [39]).

Cancer primitif	Nombre de patients avec MTEV/Nombre de cas (%)	Incidence MTEV ajustée pour 100 patient–années (patients métastatiques seulement)
Poumon	822/45 215 (1,8 %)	5,0
Pancréas	231/6712 (3,4 %)	20,0
Côlon–rectum	601/32 157 (1,9 %)	4,3
Sein	375/44 744 (0,8 %)	2,8
Prostate	460/50 926 (0,9 %)	0,9
MTEV : maladie thromboembolique veineuse.		

Avant le siège de la tumeur primitive, le principal facteur de risque de MTEV chez les patients atteints de cancer est le caractère métastatique de la tumeur, avec un risque ajusté de MTEV par rapport aux patients non métastatiques chiffré entre quatre et 13 pour Chew et al., ou un *odds ratio* de 20 pour Blom et al. [38.39].

La chimiothérapie est l'un des facteurs de risque 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 utilisées. Certains médicaments et/ou associations semblent bien associés à un risque thrombotique élevé (thalidomide, associations à base de platine. . .), alors que la responsabilité d'autres médicaments, notamment antiangiogéniques (bevacizumab), ou certains facteurs de croissance (érythropoïétine) est controversée. [40.41]

2/ physiopathologie

Les thromboses dans le cancer peuvent témoigner soit d'une augmentation de l'activité prothrombotique, soit d'une diminution des mécanismes antithrombotiques. Tous les éléments de la triade de Virchow peuvent être perturbés chez le malade cancéreux (fig. 5) et donc d'être à haut risque de thrombose. En effet, ils souffrent fréquemment de stase veineuse suite à un alitement

prolongé ou à une obstruction vasculaire partielle ou complète par compression ou par envahissement direct par la tumeur. L'altération vasculaire résulte le plus souvent de l'utilisation fréquente de cathéters et de l'effet direct de l'administration de traitements anticancéreux, mais aussi d'un envahissement par la tumeur. Enfin, les patients cancéreux présentent un état d'hypercoagulabilité dont la pathogenèse est très complexe. [43.44]

*** Stase veineuse**

Chez le patient cancéreux, la stase veineuse peut être liée à plusieurs phénomènes : immobilisation, obstruction veineuse par compression extrinsèque ou par invasion endovasculaire (cancer du rein, tumeur germinale...), hyperviscosité (syndrome inflammatoire, dysprotéinémie, leucémie aiguë, syndromes myéloprolifératifs). Cette stase veineuse entraîne une diminution de la clairance des facteurs activés de la coagulation et crée des lésions hypoxiques des valvules veineuses. Ces lésions endothéliales, en diminuant le taux de thrombomoduline liée à la surface endothéliale et en augmentant l'expression du facteur tissulaire, participent à la formation de thromboses. [33]

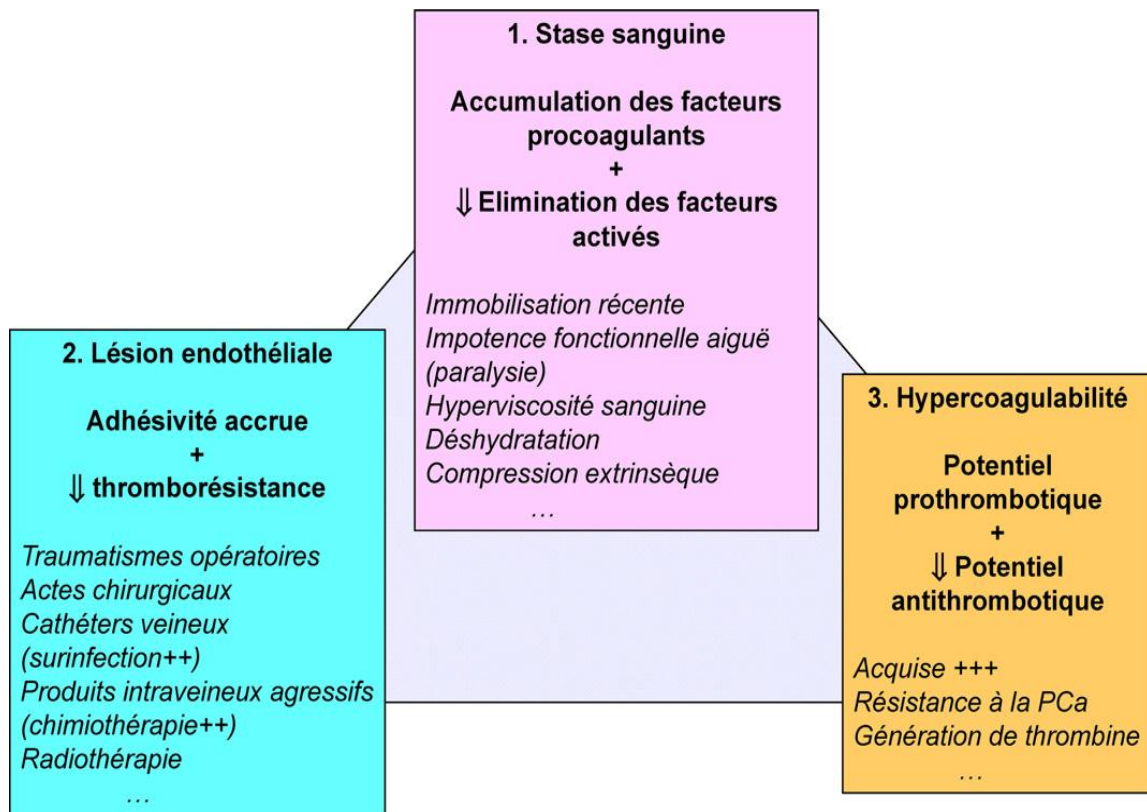


Fig. 5. La triade de Virchow appliquée au cancer. [44]

*** Lésion endothéliale.**

À l'échelle microscopique, les cellules tumorales libèrent un certain nombre de cytokines qui peuvent entraîner des lésions endothéliales. Ces cytokines, entre autres, le $\text{TNF-}\alpha$ et l'interleukine- 1β ($\text{IL-1}\beta$) induisent l'expression du FT et de PAI-1 en plus de diminuer l'expression de la thrombomoduline au niveau des CEs. Cette diminution d'expression de la thrombomoduline provoque une diminution d'activation de la protéine C [45]. De surcroît, la présence de ces cytokines au site d'inflammation provoque une accumulation de neutrophiles et de macrophages qui une fois activés produisent une quantité de protéines, dont les MMPs (matrix metalloprotease). Certaines de ces protéases, notamment les MMP-1, - 7, -8, -9 et -12, sont capables de cliver l'inhibiteur de la voie du FT le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) et ainsi diminuer l'efficacité de l'inhibiteur [46].

Les cellules malignes circulantes possèdent la propriété d'adhérer à l'endothélium par l'intermédiaire de molécules d'adhésion (intégrine, sélectine), ce qui favorise les thromboses [30].

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

Enfin, la toxicité de certaines substances de chimiothérapie sur l'endothélium vasculaire a été établie et varie selon les substances [33].

*** Hypercoagulabilité**

Des anomalies des paramètres biologiques de la coagulation (diminution du taux de prothrombine, augmentation du fibrinogène, activation des facteurs de la coagulation, thrombocytose...) sont fréquemment mises en évidence chez le patient cancéreux ce qui conduit à l'activation de la coagulation. Cependant, la présence de ces anomalies de la coagulation n'est pas prédictive pour un patient donné du risque de thrombose.

Les cellules tumorales peuvent exprimer des marqueurs de surface et libérer des facteurs solubles ayant une activité procoagulante, dont les deux principales sont le facteur tissulaire (FT) et le « cancer procoagulant A » (CPA). Les cellules tumorales libèrent également des cytokines de l'inflammation et des chémokines comme le TNF (tissue necrosis factor), l'IL1 (interleukine 1) et le VEGF (vascular endothelial growth factor) qui agissent sur les leucocytes et les cellules endothéliales générant une activité procoagulante. [33]

Plusieurs autres particularités biologiques sont rapportées lors du cancer (Tableau 4) :

Tableau 4: Hypercoagulabilité du cancer et les marqueurs biologiques potentiels.

Atteinte	Marqueurs
Coagulation plasmatique	Facteur VII activé (FVIIa) Complexes Thrombine-Antithrombine (TAT) Fragments de la prothrombine (F1 + 2) Fibrinopeptide A Monomères de fibrine D-Dimères
Activation endothéliale	Thrombomoduline (TM) Facteur Willebrand (FW) Activateur tissulaire du plasminogène (tPA) Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) P- et E-sélectines (CD62)
Activation plaquettaire	β -Thromboglobuline (grains α) Facteur 4 plaquettaire (grains α) P-sélectine CD62-P (grains α) CD63 (lysosomes)

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

Les mécanismes potentiels contribuant au profil thrombophile du cancer sont d'origines diverses, complexes et intriqués (Fig. 6).

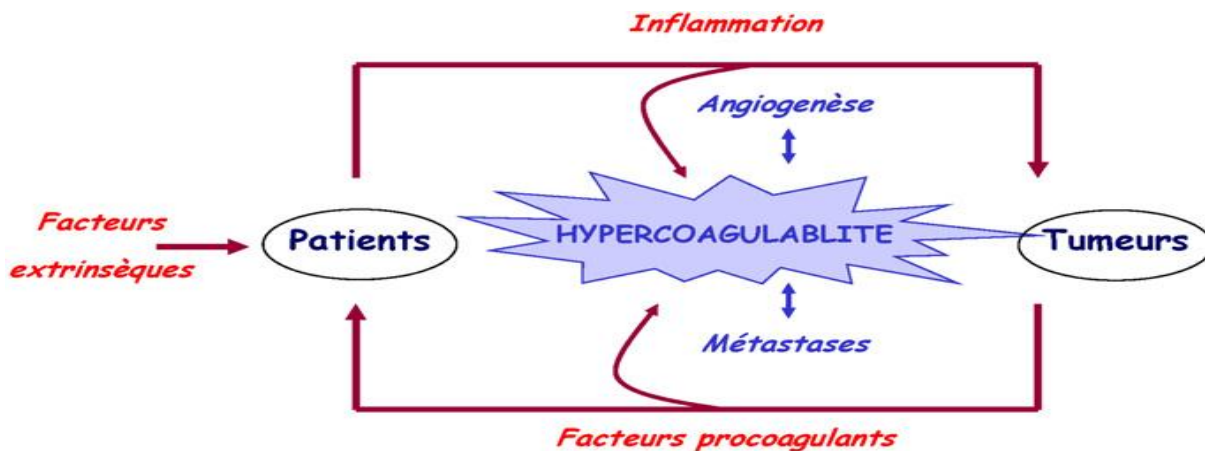


Figure. 6. La relation intriquée de l'évolution du cancer avec l'inflammation et la thrombose.

2.1. Mécanismes pro-thrombotique du cancer

a) Le FT

Le gène du *FT* est présent sur le chromosome 1. La protéine FT appartient à la famille des récepteurs de cytokines de classe II, partageant un degré significatif d'homologie avec la classe des récepteurs aux interférons. La protéine FT mature, une glycoprotéine de 47 kDa, consiste en une chaîne de 263 acides aminés constituée de trois domaines : un large domaine extracellulaire (résidus 1 à 219), un domaine transmembranaire (résidus 220 à 242) et une courte queue cytoplasmique de 21 acides aminés (résidus 243 à 263). Le domaine extracellulaire est important pour concrétiser l'activité hémostatique de la protéine. Le domaine transmembranaire est impliqué dans la stabilisation de la molécule et le positionnement favorable nécessaire à son action protéolytique. La portion cytoplasmique, quant à elle, semble importante pour induire la signalisation intracellulaire.

Le FT, protéine réceptrice transmembranaire constituant le premier maillon de la voie extrinsèque de la coagulation, est surexprimé par les macrophages et les cellules endothéliales au cours des cancers, sous l'influence du TNF, de l'IL-1 et de certains antigènes spécifiques de tumeurs. Il est aussi exprimé par les plaquettes activées ainsi que des microparticules en suspension dans la

circulation sanguine. Dans une première phase dite d'initiation, le FVII ou le FVIIa, une protéase à sérine circulant dans le plasma, s'associe au FT pour former le complexe membranaire FT-FVIIa. Ce premier complexe est le grand responsable de la cascade enzymatique, décrite à la *figure 7*, aboutissant à la formation de caillot de fibrine.

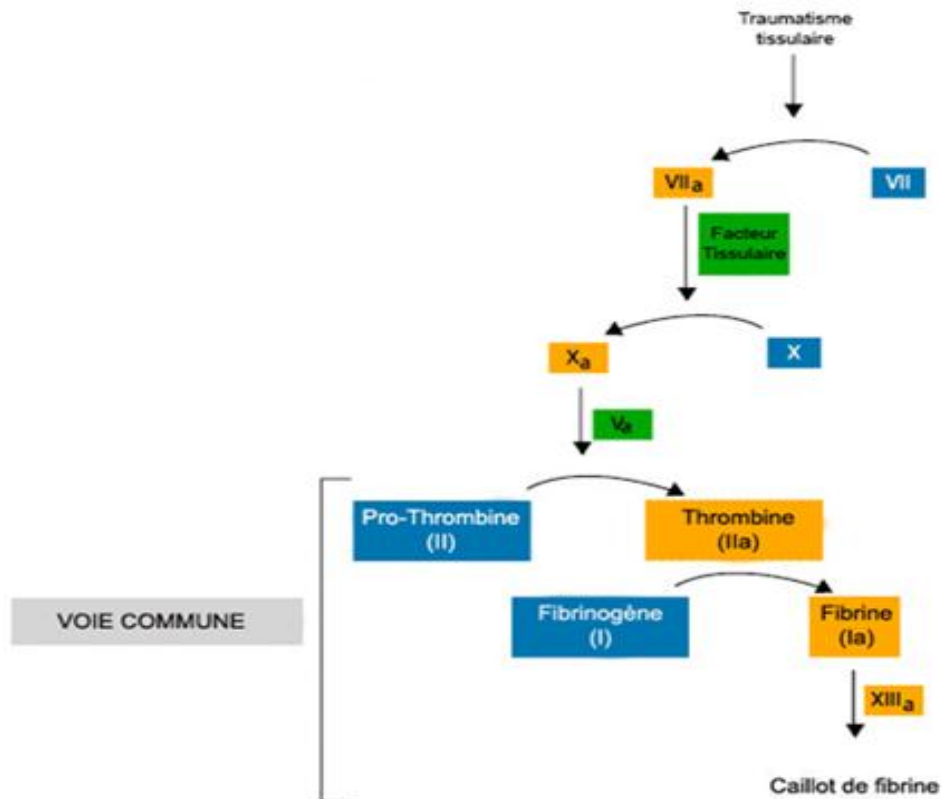


Figure 7 La voie extrinsèque et commune de la coagulation et le rôle du FT.

La génération du caillot de fibrine implique une série d'activation de protéases en série selon un mécanisme complexe, dans lequel des protéines inactives (zymogènes) sont activées à la suite de clivages protéolytiques.

A côté de son rôle de thrombogénèse, le FT contribue également à la croissance tumorale selon deux mécanismes.

1/ D'une part, via la coagulation et la génération de thrombine, il est un puissant activateur de l'angiogenèse et du processus métastatique via les récepteurs protease-activated receptor (PAR-1, PAR-3 et PAR-4) couplés à des protéines G régulatrices.

2/ D'autre part, de manière indépendante de la coagulation, l'extrémité intracytoplasmique du FT est impliquée via le jeu de diverses kinases [mitogen activated protein (MAP kinase P38), extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2)] et de certains gènes (K-ras ou p53, par exemple) dans le remodelage vasculaire, l'angiogenèse via le vascular VEGF et la progression tumorale (Fig. 8, 10). Le FT participe ainsi activement aux modifications du microenvironnement tumoral. L'activation directe de PAR-2 par le complexe FT-VIIa contribue aussi à la prolifération tumorale via des effets anti-apoptotiques et l'induction de diverses cytokines et autres régulateurs angiogéniques.

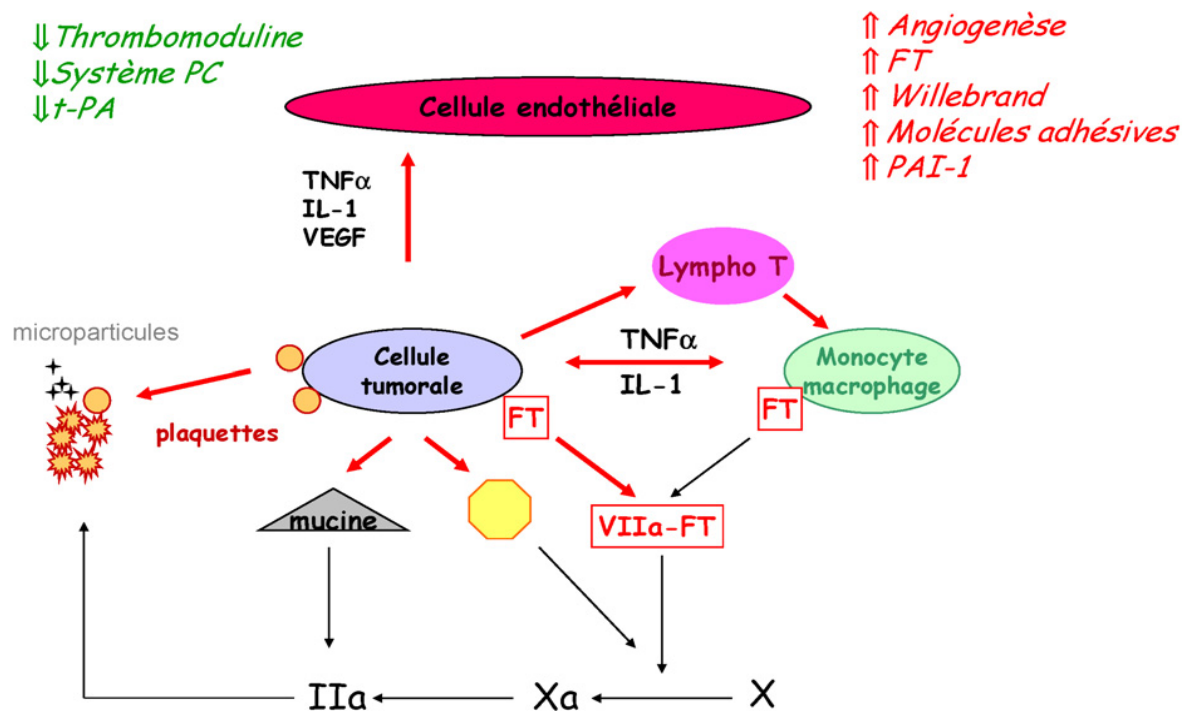


Figure. 8. Les acteurs procoagulants du cancer. [44]

Différents marqueurs de la génération accrue de thrombine ou de l'activation de la coagulation ont été ainsi étudiés dans l'évolutivité et le pronostic de la pathologie néoplasique (complexes thrombine–antithrombine, fragments 1 + 2 d'une prothrombine, D-Dimères. . .). La fibrine générée favoriserait la dissémination métastatique en facilitant l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire et en les protégeant de l'agression du système immunitaire. Les mécanismes selon lesquels la thrombine, l'axe plaquettes/fibrinogène, le facteur stabilisant la fibrine (FXIII), influencent le devenir tumoral et la génération des métastases sont de mieux en mieux connus. [47]

b) CPA

Le CPA, protéase rencontrée presque exclusivement au cours des cancers, exerce son action procoagulante en activant directement le facteur X, en le clivant à un site différent des autres activateurs classiques qui sont des sérine-protéases, en l'absence de facteur VII activé. Il pourrait aussi entraîner une activation plaquettaire équivalente à celle de la thrombine [48].

c) Les microparticules

Les microparticules ($< 1\text{ }\mu\text{m}$), libérées par les cellules tumorales lors de processus d'activation et d'apoptose, sont riches en facteur FT et phospholipides anioniques procoagulants. Elles véhiculent de multiples éléments et molécules tels que les intégrines et les P-sélectines. Libérées massivement par une chimiothérapie « brutale », elles proviennent aussi des plaquettes, des cellules endothéliales, des leucocytes, avec d'importantes interactions cellulaires. On sait les analyser par cytométrie de flux.

Ces microparticules seraient même des marqueurs de l'évolution métastatique de certaines tumeurs solides (poumon, estomac) (fig. 9) [44.49.50].

Par ailleurs, les cellules cancéreuses peuvent par microvésiculation membranaire surexprimer un récepteur pour le facteur V, la proaccélérine, facilitant ainsi la génération du complexe clé de la

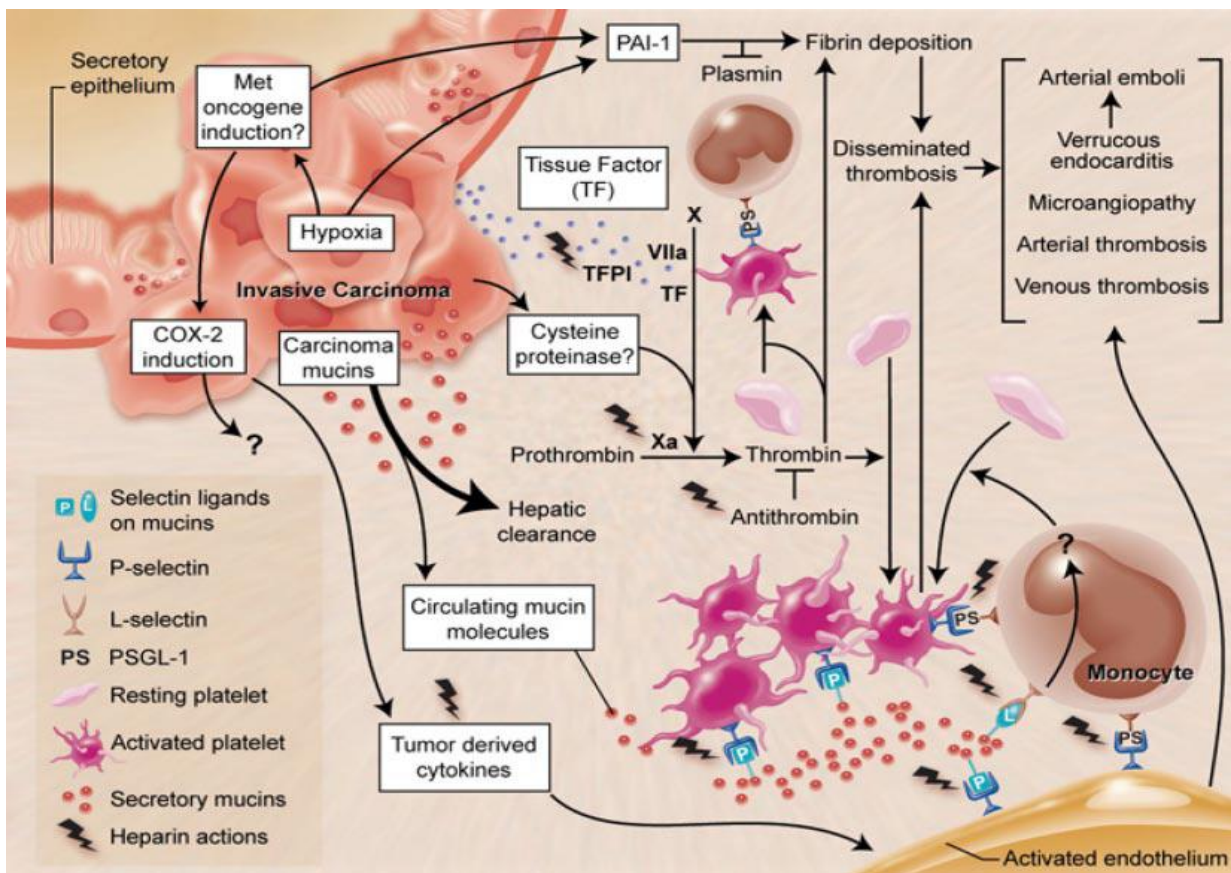


Figure 10. Les multiples mécanismes de l'association thrombose-cancer [51].

2.2 Inflammation, thrombose et cancer

L'inflammation est intimement liée au processus tumoral. Elle implique toutes les cellules du compartiment vasculaire telles que les lymphocytes, les monocytes-macrophages, les cellules tumorales, l'endothélium et les plaquettes. Le syndrome inflammatoire biologique amplifie cette coopération pluricellulaire (polynucléaires, monocytes, plaquettes. . .).

L'augmentation des taux de FVIII et de fibrinogène peut induire une résistance acquise à l'activité anticoagulante de la protéine C activée. Les cellules tumorales sont capables d'interagir directement avec les autres cellules via les cytokines ([TNF- α], [IL1], [VEGF]...) et les molécules adhésives (Willebrand, P-sélectine, VCAM1, E-sélectine. . .) en influençant ainsi leur potentiel

prothrombotique (expression moindre de thrombomoduline et libération accrue de facteur tissulaire).

- Les cytokines pro-inflammatoires et les protéines de la phase aiguë de l'inflammation sont communément élevées au cours du cancer résultant de l'activation monocyttaire et/ou endothéliale ou émanant directement des cellules tumorales. Le lien entre les cytokines de l'inflammation (TNF- α , interleukine 8 [IL-8], interleukine 6 [IL-6] et CRP) et la MTEV est clairement rapporté chez les patients non-cancéreux ;
- La P-sélectine (CD62P) est la plus volumineuse des sélectines (140 kDa). Elle est contenue dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales et les granules alpha des plaquettes. La liaison de la P-sélectine à son récepteur membranaire le P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) active l'adhésion leucocytaire, l'agrégation hétérotypique des plaquettes et des cellules endothéliales activées aux cellules tumorales. Cette sélectine est le véritable chaînon liant l'inflammation à la thrombogenèse (Fig. 11). Elle contribue à la focalisation des microparticules sur les sites lésionnels ou inflammatoires tout en stimulant leur génération. La croissance du thrombus est ainsi P-sélectine/PSGL-1 dépendante.

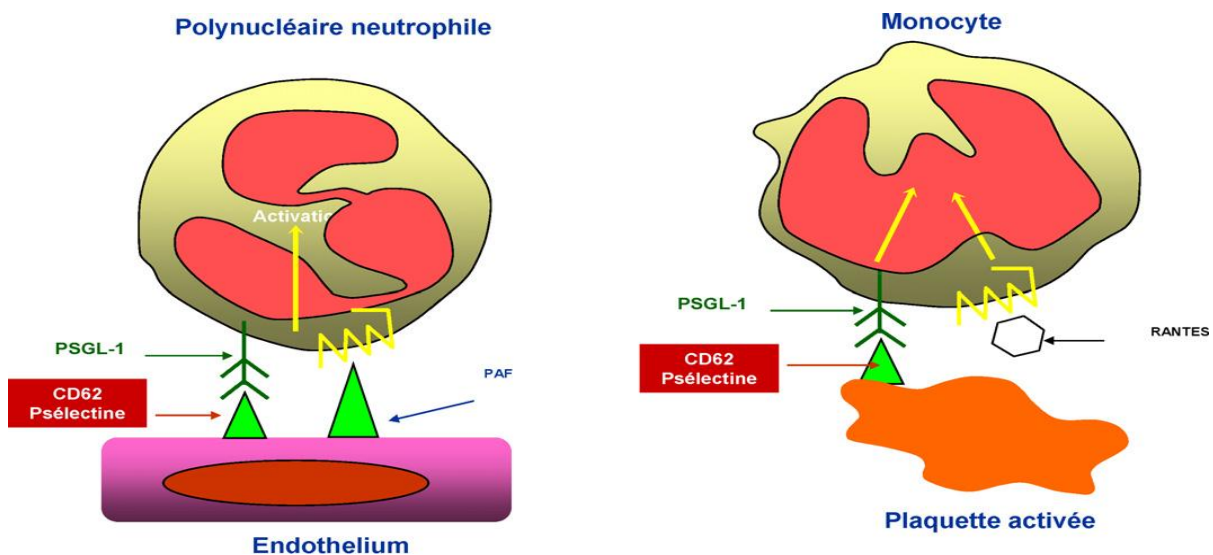


Figure. 11. La P-sélectine : lien des hétérocomplexes cellulaires procoagulants. [44]

- . L'élévation des taux de facteur VIII combinée à celle du facteur Willebrand pourrait aussi contribuer à amplifier cette hypercoagulabilité. De plus, l'activité de l'ADAMTS-13, protéase responsable du clivage du facteur Willebrand, serait réduite dans les cohortes de patients atteints de cancer.

Tous les partenaires cellulaires et plasmatiques du compartiment vasculaire interagissent de manière intimement intriquée contribuant à une adhésivité accrue et à l'acquisition d'un phénotype procoagulant. L'inflammation joue donc un rôle pivot à la fois dans la progression tumorale et dans le développement de la MTEV [33.44.52].

2.3. Déséquilibre de la balance fibrinolytique et cancer

Le système fibrinolytique n'est pas épargné dans ce contexte tumoral avec une modification de sa régulation. Les cellules tumorales sécrètent la plupart de ses acteurs (urokinase type plasminogen activator [u-PA], tissue-type plasminogen activator [t-PA], les principaux inhibiteurs de l'activateur du plasminogène [PAI-1 et PAI-2]). Elles expriment à leur surface les récepteurs de u-PA (u-PAR). Cela facilite l'activation de la cascade fibrinolytique favorisant la symptomatologie hémorragique de certaines leucémies, par exemple. En revanche, en cas de tumeurs solides le dysfonctionnement de ce système contribue à un profil prothrombotique. Les taux plasmatiques élevés d'u-PA et/ou de PAI-1 seraient des marqueurs pronostiques fiables en pratique clinique. Le PAI-1 relargué par les cellules tumorales freine donc la fibrinolyse mais il peut aussi contribuer à l'angiogenèse et à la croissance tumorale (figures 8,10) [48].

2.4. Plaquettes et cancer

Dans les 40 dernières années, de nombreuses études ont permis de préciser le rôle des plaquettes dans la tumorigenèse et notamment dans le processus métastatique. Gasic *et al.* ont ainsi été les premiers à montrer qu'une diminution du nombre de plaquettes dans le sang entraînait une réduction du nombre de métastases. Dans les années 1980, plusieurs études ont effectivement confirmé qu'une déplétion du sang en plaquettes conduisait à un effet antimétastatique. Depuis, la

meilleure démonstration de cette relation de cause à effet a été fournie par l'étude de souris déficientes en facteur de transcription NF-E2. Ces souris sont dépourvues de plaquettes circulantes et développent significativement moins de métastases pulmonaires que des souris de type sauvage. Cette corrélation entre le nombre de plaquettes et le pronostic d'évolution du cancer a également été décrite chez l'homme. En effet, dans différents types de cancers (poumon, rein, gastrique, colorectal et sein), il a été observé qu'un nombre élevé de plaquettes était associé à une baisse du pronostic vital des patients.

Le rôle des plaquettes ayant été clairement établi, les recherches se sont portées sur l'identification, d'une part des mécanismes mis en jeu et d'autre part, des étapes du processus cancéreux au cours desquelles les plaquettes sont susceptibles d'être impliquées. En effet, une succession d'évènements est nécessaire à l'évolution d'une tumeur primaire en cancer avancé avec présence de métastases. Ces étapes, décrites sur la *figure 12* sont les suivantes :

- 1) croissance d'une tumeur primaire ;
- 2) vascularisation de cette tumeur par angiogenèse ;
- 3) détachement d'un certain nombre de cellules tumorales et entrée dans la circulation sanguine par intravasation ;
- 4) adhésion de ces cellules tumorales à la paroi vasculaire au niveau d'un site secondaire situé à distance ;
- 5) sortie de la circulation par extravasation ;
- 6) migration à travers les tissus pour former une colonie secondaire ou métastase.

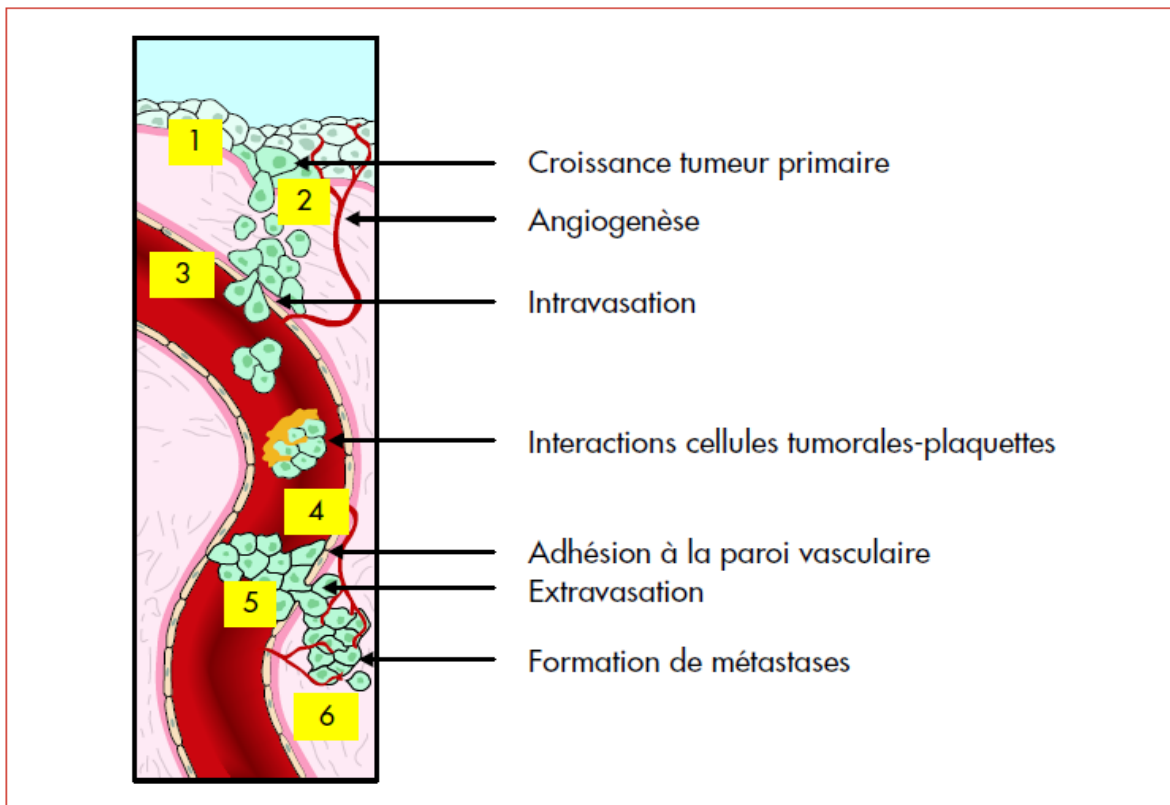


Figure 12. Les différentes étapes du processus de tumorigenèse. [51]

Lors de leur passage dans la circulation sanguine, les cellules tumorales forment rapidement des micro-embols par association avec des plaquettes et des leucocytes. Ce phénomène s'avère particulièrement avantageux pour les cellules tumorales puisque les plaquettes vont les protéger des forces de cisaillement élevées qui pourraient les endommager. D'autre part, les plaquettes peuvent intervenir pour protéger les cellules tumorales d'une clairance précoce par le système immunitaire. Elles peuvent aussi promouvoir l'adhésion des cellules tumorales à la paroi vasculaire et favoriser ainsi leur extravasation. En relarguant des facteurs de croissance, des agents mitogènes et pro-angiogéniques, les plaquettes semblent également avoir un effet stimulateur sur la prolifération des cellules tumorales et sur l'angiogenèse. Nous allons maintenant évoquer plus en détail ces différentes voies par lesquelles les plaquettes peuvent contribuer à la tumorigenèse (*figure 13*) [51].

2.4.1 Protection des cellules tumorales vis-à-vis du système immunitaire

Au-delà de sa complexité, une des caractéristiques du processus métastatique est sa grande inefficacité. En effet, des millions de cellules tumorales migrent en permanence de la tumeur primaire vers les vaisseaux sanguins, mais moins de 0,1 % d'entre elles survivent dans la circulation et ont la capacité de former des métastases.

La grande majorité des cellules tumorales est éliminée par le système immunitaire mais certaines d'entre elles vont bénéficier d'une protection grâce à leur interaction avec les plaquettes.

Ce rôle protecteur peut s'exercer de deux manières différentes.

- * Le premier mécanisme étudié a montré qu'en relarguant l'acide 12(S)-hydroxyéicosatétraénoïque (12(S)-HETE), les plaquettes protégeaient les cellules tumorales L-929 de la cytotoxicité et de la cytolysse entraînées par le facteur (TNF- α). D'autres facteurs solubles issus des plaquettes inhibent l'activité des cellules NK (Natural Killer) comme la PGE2 et le TGF β 1. [51.53]

- * Nieswandt *et al.* ont quant à eux proposés un autre mécanisme expliquant la manière dont les plaquettes pouvaient protéger les cellules tumorales du système immunitaire. Ayant observé que certaines lignées tumorales sont vulnérables à l'attaque des cellules tueuses NK, ils ont émis l'hypothèse que les plaquettes interviennent en formant des agrégats autour de ces cellules tumorales, les soustrayant ainsi de la lyse induite par les cellules NK.

En vu de ces différentes études, il semble donc que l'un des mécanismes par lesquels les plaquettes vont favoriser le développement métastatique, s'appuie sur leur capacité à empêcher les cellules tumorales d'être détruites par les cellules NK (*figure 13*).

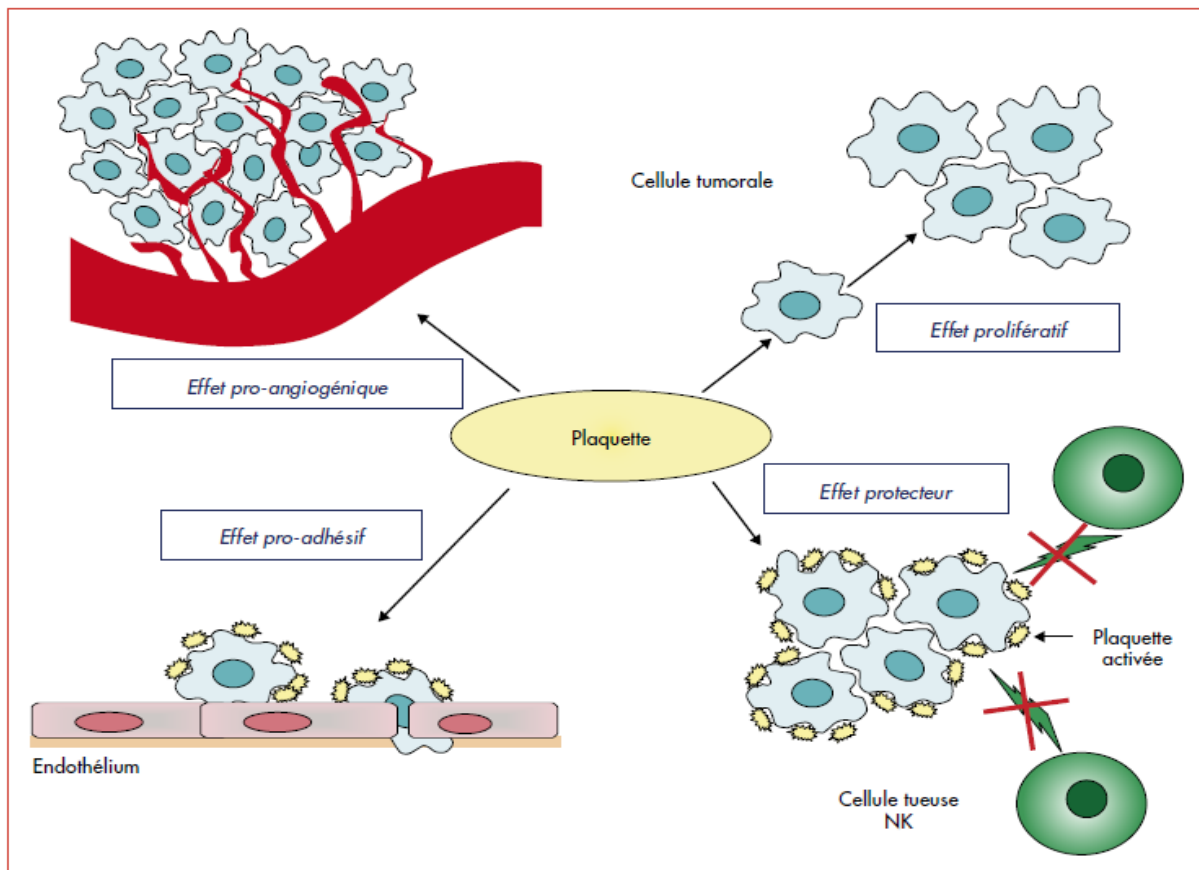


Figure 13. Les différents mécanismes par lesquelles les plaquettes peuvent favoriser la croissance tumorale et le développement des métastases. [51]

2.4.2 Adhésion des cellules tumorales aux plaquettes

L'adhésion et la migration cellulaire est d'une importance cruciale dans un certain nombre de processus physiologiques et pathologiques tels que l'hémostase, le recrutement des leucocytes, l'angiogenèse tumorale et également le développement de métastases. Toutes les interactions cellulaires impliquées sont régulées très précisément par la présentation spatiale et temporelle de différentes molécules d'adhésion spécifiques.

La sortie des cellules tumorales du système vasculaire pour aller former des métastases est facilitée par la formation de complexes entre plaquettes, cellules tumorales et leucocytes.

Il a ainsi été montré que le potentiel métastatique d'une lignée tumorale dépend directement de sa capacité à activer et à agréger les plaquettes. Il est d'ailleurs intéressant de noter que chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé, l'expression de molécules d'adhésion est augmentée au niveau plaquettaire, indiquant un état activé des plaquettes.

L'ensemble de ces observations suggère qu'il pourrait exister une interaction entre plaquettes et cellules tumorales qui ferait intervenir des protéines d'adhésion et des récepteurs spécifiques sur les deux partenaires cellulaires. Le message principal à retenir de ces différents travaux est que les plaquettes favorisent le développement métastatique en facilitant non seulement l'arrêt des cellules tumorales dans la circulation sanguine mais également leur adhésion à l'endothélium (*figures 12, 13*). Ceci n'est pas sans rappeler le propre rôle des plaquettes en hémostasie, crucial pour la formation du thrombus en cas de brèche vasculaire. L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium exposé fait intervenir une liaison entre la glycoprotéine (GP) Ib plaquettaire et une protéine adhésive plasmatique, le facteur von Willebrand (FVW). Le processus d'adhésion plaquettaire est ensuite amplifié par l'activation des plaquettes entraînant la surexpression et l'activation de l'intégrine $\alpha IIb\beta 3$. Finalement, les plaquettes activées vont recruter de nouvelles plaquettes par l'intermédiaire d'interactions entre $\alpha IIb\beta 3$ et le FVW ou le fibrinogène conduisant ainsi à l'agrégation plaquettaire et à la formation du thrombus. La capacité des cellules tumorales à activer les plaquettes peut donc éventuellement avoir pour but de stimuler le relargage à partir des granules α , de ces mêmes molécules potentiellement pro-adhésives et/ou pro-agrégantes tels que le FVW, le fibrinogène, l'intégrine $\alpha IIb\beta 3$ et la P sélectine (*tableau 5*). Toutes ces molécules figurent d'ailleurs parmi les médiateurs potentiels des interactions plaquettes-cellules tumorales. (*figure14*). [51].

Tableau 5 Rôle(s) des molécules stockées dans les granules des plaquettes dans la tumorigenèse

Rôle	Molécules contenues dans les granules des plaquettes	Références
mitogène	LPA 12(S)-HETE	[41, 42] [45-47]
pro-angiogénique	VEGF PDGF bFGF TSP1 (forte concentration) TGF- β 1 HGF PAI-1 (faible concentration) angiopoïétine-1	[51] [62] [61] [54] [54] [61] [53] [61]
anti-angiogénique	TSP1 (faible concentration) facteur plaquettaire 4 PAI-1 (forte concentration) TGF- β 1 fragments de HGF endostatine	[53, 54] [52, 53] [53] [54] [53] [56, 57]
pro-agrégant/adhésif	ADP 12(S)-HETE sérotonine TSP1 thromboxane A ₂ P-sélectine FVW fibrinogène fibronectine $\alpha_{IIb}\beta_3$	[9] [38] [49] [53] [9] [35] [25-27] [31] [25-27] [27]

***Intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$**

Différentes études ont fait état non seulement de la présence de $\alpha_{IIb}\beta_3$ à la surface de cellules tumorales mais ont également tenté de comprendre quel pouvait être son rôle en tentant de bloquer sa fonction grâce à des anticorps. L'inhibition de cette intégrine a eu pour effet de réduire la capacité des cellules tumorales à induire l'agrégation plaquettaire, de diminuer l'adhésion des cellules de mélanome humain à la fibronectine ou encore de bloquer la croissance des cellules de mélanome humain chez les souris nude.

de $\alpha IIb\beta 3$ et du FVW dans le développement de métastases pulmonaires chez la souris a été clairement démontrée. Il faut toutefois préciser que la présence d'une « réelle » intégrine $\alpha IIb\beta 3$ à la surface des cellules tumorales reste controversée.

Ainsi, $\alpha IIb\beta 3$ n'a pu être détectée à la surface de cellules d'adénocarcinome de colon humain ou de cellules de mélanome murin.

***Intégrine $\alpha v\beta 3$**

Le rôle de l'intégrine $\alpha v\beta 3$ dans les interactions plaquettes-cellules tumorales a été clairement démontré dans plusieurs études. Les travaux de Felding- Habermann ont largement contribué à élucider les mécanismes impliqués. En effet, il semble que l'état d'activation de l'intégrine $\alpha v\beta 3$ détermine la capacité d'interaction avec les plaquettes ainsi que le phénotype métastatique d'une lignée tumorale humaine dérivée de cancer du sein, la lignée MDA-MB 435. En système de flux en milieu sanguin, la lignée parentale exprimant uniquement $\alpha v\beta 3$ au repos ne se lie pas aux plaquettes activées et n'adhère pas à une matrice de collagène. Par contre des cellules provenant de cette même lignée mais cette fois isolées à partir de métastases, expriment $\alpha v\beta 3$ sous une forme activée et acquièrent alors la capacité d'interaction avec les plaquettes et d'arrêt sur la matrice. De plus, dans un modèle murin, l'injection de cellules MDA-MB 435 exprimant une forme mutée d' $\alpha v\beta 3$ active de façon constitutive induit un phénotype métastatique très largement supérieur à celui induit par des cellules exprimant la forme sauvage d' $\alpha v\beta 3$. Les cellules de mélanome humain M21 utilisent également l'intégrine $\alpha v\beta 3$ sous sa forme activée pour interagir avec des protéines plasmatiques tels que le fibrinogène, la fibronectine et le FVW en système de flux (*figure 13*). Ce même groupe a d'ailleurs comparé la capacité des cellules de mélanome M21 exprimant soit $\alpha v\beta 3$ soit $\alpha IIb\beta 3$ à promouvoir la formation de métastases dans un modèle murin.

Il semble que seules les cellules exprimant $\alpha v\beta 3$ possèdent un phénotype métastatique dû à leur unique capacité à produire la forme mature de la métalloprotéinase MMP-2. Grâce à l'expression de cette protéase, les cellules exprimant $\alpha v\beta 3$ développent une activité protéolytique vis-à-vis de la membrane basale et par conséquent un potentiel invasif supérieur par rapport aux cellules exprimant

$\alpha IIb\beta 3$. Malgré les nombreux ligands communs partagés par ces deux intégrines, $\alpha IIb\beta 3$ est donc incapable de se substituer à $\alpha v\beta 3$ dans ce modèle. [51].

***P-sélectine**

Un autre mécanisme par lequel les cellules tumorales peuvent interagir avec les plaquettes fait intervenir la P-sélectine (*figure 14*). Le travail remarquable de Kim *et al.* ont montrés que les souris déficientes en P-sélectine présentaient une réduction significative de la croissance des cellules de carcinome de colon humain implantées de façon sous-cutanée et qu'elles développaient moins de métastases pulmonaires après injection intraveineuse de ces mêmes cellules tumorales. Les auteurs ont également montré que la P-sélectine exprimée à la surface plaquettaire après activation était nécessaire à une interaction optimale des cellules tumorales avec les plaquettes *in vivo*. Une autre étude a confirmé l'importance de la P-sélectine *in vitro* et *in vivo* dans l'interaction des plaquettes de souris avec des cellules de carcinome. Il semble que la P-sélectine plaquettaire puisse interagir avec des glycoprotéines de type mucines localisées à la surface des cellules tumorales. Alternativement, un autre groupe a suggéré que la P-sélectine se liait spécifiquement aux chaînes d'héparane sulfate des protéoglycannes présents à la surface de cellules tumorales de cancer humain d'origine épithéliale (*figure 14*). En 2000, McCarty *et al.* ont montré en conditions de flux que des plaquettes immobilisées sur une surface étaient capables de recruter des cellules de carcinome de colon humain par un mécanisme séquentiel en deux étapes, rappelant le recrutement des leucocytes en conditions inflammatoires. En effet, les auteurs suggèrent que la P-sélectine plaquettaire permet les contacts transitoires et le roulement des cellules tumorales tandis que l'intégrine $\alpha IIb\beta 3$ plaquettaire peut, soit recruter les cellules tumorales directement du flux, soit stabiliser les attachements transitoires initiés par la P-sélectine. Cette dernière interaction fait intervenir au moins partiellement le FVW et un ligand non encore identifié sur les cellules tumorales.

***12(S)-HETE**

La production de 12(S)-HETE (un métabolite de l'acide arachidonique) par les plaquettes activées et par de nombreuses cellules tumorales facilite le processus métastatique. La capacité des

cellules tumorales à générer du 12(S)-HETE est d'ailleurs corrélée positivement à leur potentiel métastatique. D'autre part, le 12(S)-HETE régule l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium au cours du processus métastatique. En induisant la rétractation des cellules endothéliales, le 12(S)-HETE facilite l'extravasation des cellules tumorales et par conséquent le développement de métastases.

2.4.3 Stimulation de la croissance des cellules tumorales

Plus récemment un nouveau rôle dans le processus de tumorigenèse a été attribué aux plaquettes. Grâce à leur capacité à produire des agents mitogènes, les plaquettes joueraient un rôle stimulateur de la prolifération des cellules tumorales (*figure 14*). En effet, les plaquettes présentes dans la circulation sanguine représentent une source importante d'acide lysophosphatidique (LPA) (*tableau 5*). Le LPA est un lipide bioactif qui a des propriétés similaires à celles de facteurs de croissance et qui est relargué par les plaquettes après activation par la thrombine [52]. Le LPA ainsi sécrété stimule non seulement la survie de cellules tumorales provenant de nombreux types de cancer mais aussi leur migration et leur prolifération en agissant sur des récepteurs couplés à la protéine G. Une étude publiée en 2004 a démontré le rôle crucial joué *in vivo* par le LPA dans la progression des métastases osseuses provoquées par des cellules de cancer du sein. Ces cellules induisent la production de LPA par les plaquettes activées ce qui va en retour stimuler la croissance tumorale ainsi que la destruction osseuse par l'intermédiaire des récepteurs au LPA exprimés par ces cellules.

2.4.4 La thrombine : activatrice des plaquettes et des cellules tumorales

Les travaux de Nierodzik *et al.* ont montré qu'un traitement par la thrombine, soit des plaquettes, soit des cellules tumorales, résultait en une augmentation significative des interactions entre ces deux types cellulaires *in vitro*. En fait, comme pour les plaquettes, la thrombine active les cellules tumorales et mobilise $\alpha\text{IIb}\beta 3$ permettant alors à cette intégrine de se lier à ses ligands, la fibronectine et le FVW. L'adhésion des cellules tumorales aux cellules endothéliales est également augmentée après traitement par la thrombine. *In vivo*, la thrombine favorise le processus métastatique. Tous ces effets de la thrombine peuvent être reproduits par les peptides d'activation

des récepteurs de la thrombine. La majorité des cellules tumorales expriment certains de ces récepteurs de la thrombine (PARs) et ont également la capacité de générer elles-mêmes de la thrombine (*figure 14*). Il semble donc que les cellules tumorales soient capables de s'auto-activer afin d'acquérir un phénotype métastatique plus agressif. Le rôle de PAR1 et PAR2 présents sur les cellules de mélanome a été récemment démontré *in vitro* et *in vivo*. Les PARs sont également présents sur les plaquettes et l'importance de PAR4 plaquettaire a été étudié *in vivo* dans un modèle de métastases expérimentales utilisant des cellules de mélanome murin B16-F10. Les souris déficientes en PAR4 ont des plaquettes non activables par la thrombine et développent moins de métastases que les souris de type sauvage. Toutefois, il semble que la thrombine puisse jouer un rôle prométastatique, indépendant de sa capacité à activer les plaquettes.

La production de thrombine n'est pas la seule solution dont les cellules tumorales disposent pour activer les plaquettes. Elles sont capables de produire du facteur tissulaire ou de l'adénosine diphosphate (ADP), qui vont également conduire à l'activation plaquettaire (*figure 14*). Quel que soit le mode d'activation, un certain nombre de molécules (ADP, thromboxane A2, sérotonine...) vont être libérées des granules, amplifiant ainsi les phénomènes de croissance tumorale ou d'agrégation plaquettaire induite par les cellules tumorales (*tableau 5*). [51.53.54]

2.5 Plaquettes et angiogenèse

À côté des agents activateurs, pro-agrégants ou mitogènes contenus dans leurs granules, les plaquettes sont également une source importante de molécules impliquées dans l'angiogenèse, leur conférant ainsi encore une autre manière d'influencer les processus de tumorigenèse (*tableau 5*).

En 1971, Folkman a été le premier à mettre en évidence le rôle de l'angiogenèse, ou formation de nouveaux vaisseaux sanguins, dans le développement tumoral. Le processus d'angiogenèse tumorale va se mettre en place dès lors qu'une perturbation dans l'équilibre entre régulateurs positifs et négatifs de l'angiogenèse va se faire sentir dans l'environnement proche de la tumeur. L'angiogenèse tumorale consiste à accélérer la prolifération des cellules endothéliales, la croissance tumorale et la dissémination des cellules tumorales dans la circulation. Dans les 20 dernières

années, il est devenu évident que les plaquettes jouaient un rôle crucial dans ce processus de par leur capacité à stocker puis à relarguer certaines molécules (acide lysophosphatidique, PDGF[platelet-derived growth factor]. . .). En effet, les plaquettes sont une source non négligeable de facteurs pro- et antiangiogéniques même si la tumeur a elle-même la capacité de produire la plupart de ces facteurs (*figure 14*).

2.5.1 Facteurs anti-angiogéniques

a) Il y a une vingtaine d'années, le facteur plaquettaire 4 (PF4) spécifique des granules α , a été la première protéine du système hémostatique identifiée comme étant un inhibiteur de l'angiogenèse *in vivo*. En hémostase, le PF4 joue un rôle prothrombotique en supprimant l'activité antithrombotique de l'antithrombine III. Trois mécanismes potentiels ont été décrits pour expliquer l'activité anti-angiogénique du PF4 :

1/ Le PF4 bloque la fonction des glycosaminoglycannes ayant une structure proche de l'héparine, à la surface des cellules endothéliales. Ces glycosaminoglycannes sont des récepteurs essentiels pour les facteurs de croissance endothéliaux liant l'héparine.

2/ D'autre part, le PF4 peut interagir directement avec des facteurs de croissance proangiogéniques (facteur de croissance fibroblastique basique bFGF (basic fibroblast growth factor), et facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGF) en bloquant leur site de liaison à l'héparine.

3/ Enfin un troisième mécanisme indépendant de l'héparine, propose que le PF4 inhibe l'action stimulatrice du facteur de croissance épidermique sur la prolifération endothéliale. Par l'intermédiaire de son action inhibitrice sur l'angiogenèse, le PF4 a été décrit comme ayant une activité antitumorale. [55]

b) Le rôle physiologique de la thrombospondine 1 (TSP1) qui est le composant le plus abondant des granules α des plaquettes, consiste à participer à l'agrégation plaquettaire en se liant à

l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta 3$ des plaquettes activées. La TSP1 a également été impliquée dans l'angiogenèse et la croissance tumorale. La TSP1 dont la transcription est activée par le gène suppresseur de tumeurs p53, agit en se liant au récepteur CD36 des cellules endothéliales ce qui conduit à l'inhibition de la prolifération et de la migration de ces cellules et à la stimulation de leur apoptose. *In vivo*, en bloquant l'angiogenèse induite par le bFGF, la TSP1 inhibe la croissance des vaisseaux sanguins, diminue la densité vasculaire et ainsi le poids des tumeurs. Cependant, le rôle de la TSP1 sur la prolifération et la migration des cellules endothéliales est plus complexe qu'il n'y paraît à première vue. En effet, à faible concentration la TSP1 inhibe la migration des cellules endothéliales tandis qu'elle la favorise à forte concentration.

Cet effet dose-dépendant est probablement relié à son interaction avec le facteur de croissance transformant bêta 1 (TGF- $\beta 1$). La TSP1, libérée par les plaquettes activées a en effet la capacité de convertir la forme précurseur du TGF- $\beta 1$ sécrétée par les cellules endothéliales en une forme biologiquement active. Or, si dans la majorité des études *in vitro*, le TGF- $\beta 1$ inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales, *in vivo* suivant le modèle utilisé, le TGF- $\beta 1$ peut être pro-angiogénique ou anti-angiogénique. Actuellement l'efficacité thérapeutique d'un peptide dérivé de la TSP1 est en cours d'évaluation dans des essais cliniques chez des patients cancéreux.

La migration cellulaire, étape nécessaire à l'angiogenèse, nécessite la dégradation des membranes basales et des protéines de la matrice. C'est pourquoi les inhibiteurs endogènes de la protéolyse sont des régulateurs potentiels de l'angiogenèse. À ce titre, l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) est un candidat intéressant. Le PAI-1 est une protéine plasmatique mais est également stocké dans les granules α des plaquettes où il forme un complexe avec la vitronectine. Dans le modèle d'angiogenèse de la membrane chorioallantoïdienne de poulet, le PAI-1 inhibe la formation des vaisseaux induite par bFGF en neutralisant l'activité protéolytique de l'activateur du plasminogène de type urokinase et en bloquant la liaison de la vitronectine à l'intégrine $\alpha\text{v}\beta 3$. Comme pour la TSP1, l'effet du PAI-1 sur l'angiogenèse dépend de sa concentration. De fortes concentrations en PAI-1 inhibent

l'angiogenèse mais un effet opposé a été observé à faible concentration. Malgré l'action antiangiogénique du PAI-1, une forte concentration de PAI-1 chez les patients cancéreux a généralement été corrélée à un mauvais pronostic.

c) Deux autres protéines présentes dans les granules α , l' α 2-antiplasmine et l' α 2-macroglobuline ont potentiellement des effets régulateurs de l'angiogenèse similaires à ceux du PAI-1 mais les données disponibles actuellement ne permettent pas de conclure avec précision. Comme on l'a vu, des différences dans la concentration d'un facteur de régulation de l'angiogenèse peuvent engendrer des effets radicalement opposés. De même, des fragments protéiques générés soit par protéolyse, soit par épissage alternatif sont susceptibles d'exercer des effets sur l'angiogenèse différents de ceux de la protéine dont ils sont dérivés. Au niveau des plaquettes, deux exemples illustrent parfaitement ce mécanisme endogène de régulation de l'angiogenèse. Ainsi, contrairement au facteur de croissance hépatique (HGF) qui possède une activité pro-angiogénique, un épissage alternatif de l'ARNm de la chaîne α du HGF entraîne la génération de fragments de HGF possédant des propriétés anti-angiogéniques et anti-métastatiques *in vivo*. Un autre exemple très connu est celui de l'endostatine qui correspond à un fragment du collagène XVIII. L'endostatine a été récemment identifiée dans les plaquettes humaines et est libérée sous l'action de la thrombine après activation du récepteur PAR4. L'endostatine est reconnue comme l'un des inhibiteurs les plus puissants de l'angiogenèse et a montré son efficacité dans un grand nombre de tumeurs chez l'animal. Son mécanisme d'action n'a pas été élucidé avec précision mais il semble que son activité antiangiogénique fasse intervenir sa liaison à la E-sélectine des cellules endothéliales et passe par l'inhibition de l'activité de certaines métalloprotéinases. L'endostatine constitue une des pistes les plus intéressantes en ce qui concerne le développement de thérapies anti-angiogéniques dans le traitement du cancer.

2.5.2 Facteurs pro-angiogéniques

Les plaquettes représentent également une source potentielle d'un certain nombre de molécules pro-angiogéniques, dont le VEGF-A ou VEGF qui est l'un des facteurs de croissance les plus

angiogéniques identifiés jusqu'à présent. Il joue un rôle essentiel dans les processus d'angiogenèse et de croissance tumorale. Le VEGF stimule la prolifération des cellules endothéliales, leur mobilité et la perméabilité vasculaire en agissant sur des récepteurs à activité tyrosine kinase présents à la surface des cellules endothéliales. Une fois sécrété par les plaquettes activées, le VEGF peut également stimuler la libération du FVW des cellules endothéliales influençant ainsi l'adhésion plaquettaire et l'agrégation des cellules tumorales aux plaquettes. *In vivo*, il a été observé que la concentration en VEGF était corrélée de façon positive avec le nombre de plaquettes et qu'une forte concentration était associée à une réduction du pronostic vital chez les patients cancéreux. Cette corrélation VEGF-plaquettes s'explique probablement par l'action stimulatrice du VEGF sur la maturation mégacaryocytaire.

Un autre membre de la famille des VEGF a également été identifié dans les granules α des plaquettes : il s'agit du VEGF-C qui semble avoir un rôle primordial dans la lymphangiogenèse tumorale.

Au cours de l'angiogenèse physiologique, il a été décrit que le VEGF collabore avec l'angiopoïétine-1, un facteur de croissance essentiel pour le développement des vaisseaux sanguins qui agit en stabilisant les cellules endothéliales en prolifération. Cette action concertée rend d'autant plus intéressante l'observation que l'angiopoïétine-1 est, comme le VEGF, localisée dans les plaquettes d'où elle peut être libérée après activation par la thrombine. L'angiopoïétine-1 agit en se liant à son récepteur Tie 2 à la surface des cellules endothéliales. Actuellement, relativement peu de données sont disponibles sur un rôle de l'angiopoïétine-1 dans l'angiogenèse tumorale.

Parmi les autres molécules pro-angiogéniques exprimées par les plaquettes, on peut citer le facteur de croissance dérivé des plaquettes, le HGF et le bFGF qui a été parmi les premiers facteurs de croissance identifiés comme stimulant l'angiogenèse. Diverses études ont mis en évidence le rôle de ces trois molécules dans l'angiogenèse tumorale. Le bFGF exerce un effet direct sur les cellules endothéliales, en stimulant leur prolifération et en inhibant leur apoptose mais agit également en augmentant l'expression du VEGF. Le bFGF et le VEGF ont d'ailleurs un effet synergique sur

l'induction de l'angiogenèse *in vitro* et *in vivo*. Ce double mode d'action, direct et indirect s'applique également au HGF qui en plus de stimuler l'expression du VEGF, réduit fortement l'expression de la TSP1.

2.6. Hypercoagulabilité iatrogène et cancer

Les thérapeutiques antinéoplasiques (hormones, chimio- ou radiothérapie) peuvent aussi majorer le risque thrombotique (Tableau 6). L'incidence annuelle de thromboses veineuses symptomatiques chez ces patients atteint en moyenne 11 % mais elle est largement sous-estimée. Les exemples sont divers avec la L-asparaginase, la Mitomycine C, le Cisplatine, la Bléomycine, le Tamoxifène et même certains médicaments anti-angiogéniques. Les mécanismes sont multiples avec un déficit acquis en inhibiteurs physiologiques (antithrombine, protéines C et S), une toxicité sur les cellules normales (endothélium) ou par une lyse cellulaire tumorale. Certaines circonstances ou facteurs semblent majorer ce risque vasculaire comme :

- * un antécédent de chimiothérapie,
- * une numération plaquettaire supérieure à 350 G/L,
- * un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL,
- * le type de cancer (tractus digestif, pulmonaire ou lymphome),
- * l'utilisation de facteurs de croissance leucocytaire ou d'érythropoïétine [44].

Tableau 6 : Les mécanismes prothrombotiques de la chimiothérapie.

Activation plaquettaire
Toxicité directe endothéliale
Induction de l'expression du FT des monocytes/macrophages
Réduction des taux d'inhibiteurs de la coagulation (↓ antithrombine,
↓ protéines C et S)
Altération de la fonction fibrinolytique (↑ PAI-1)
Apoptose des cellules endothéliales (↑ expression du facteur tissulaire)
Sécrétion de cytokines pro-angiogéniques et immunomodulatrices

Le risque thrombotique est différent selon le type de molécule utilisée. Ainsi les femmes atteintes d'un cancer du sein et traitées par Cyclophosphamide, Methotrexate et Fluorouracile (CMF) en association avec le Tamoxifène ont une incidence de thrombose significativement accrue par rapport aux patientes recevant le Tamoxifène seul (13,6 % versus 2,6 % ; $p < 0,01$). Une analyse systématique de la littérature a révélé que le risque vasculaire est deux à trois supérieur sous Tamoxifène et équivalent à celui du traitement hormonal substitutif prescrit chez la femme ménopausée.

Le Thalidomide est un traitement anti-angiogénique prometteur dans les formes évoluées du myélome multiple, réfractaires ou récidivantes. Ainsi, les réponses thérapeutiques sont de l'ordre de 30 % avec le Thalidomide seule et de 50 % en cas d'association avec la Dexaméthasone. Cette association est devenue un véritable standard dans le traitement du myélome. Les complications thrombotiques sont le principal effet adverse de cette combinaison thérapeutique. Le Thalidomide combiné à la Dexaméthasone ou à la chimiothérapie conventionnelle augmente sept à huit fois le risque de survenue de thrombose comparativement à son utilisation isolée chez les patients atteints de myélome. L'ensemble de ces données peut se résumer comme suit :

- le risque thrombo-embolique veineux atteint jusqu'à 30 % des patients recevant un traitement par Thalidomide pour myélome ;
- ce risque est d'autant plus élevé qu'il s'agit :
 - * d'un myélome nouvellement diagnostiqué (par comparaison aux formes en rechutes ou résistantes aux thérapeutiques usuelles donc de myélome ancien) ;
 - * de traitement par thalidomide associé à d'autres molécules (Melphalan, Dexaméthasone) en particulier la Dexaméthasone à forte dose, polychimiothérapie (par rapport au Thalidomide utilisé seul). Parmi les associations potentiellement thrombogènes, celle avec l'Erythropoïétine.
- ce risque apparaît dans les premiers mois/années du traitement.
- ce risque apparaît dépendant de la dose.

Les essais associant de fortes doses de Thalidomide à l'interféron $\alpha 2B$, ont été arrêtés non seulement du fait de l'incidence et de la gravité des événements thrombo-emboliques, mais aussi de l'absence de l'effet bénéfique antitumoral attendu.

Le Thalidomide montre une efficacité prometteuse dans différents cancers hématologiques et solides, mais ses effets secondaires de risque thrombo-embolique veineux, de neuropathie, de somnolence, de troubles digestifs ont poussé l'intérêt vers les analogues qui sont classés comme immunomodulateurs, car stimulent la prolifération des lymphocytes T et la production d'IL-2 et d'interféron- γ . [56]

Les mécanismes physiopathogéniques sont probablement plurifactoriels et restent encore mal connus (figure 15). Des taux accrus de facteurs de la coagulation sont rapportés principalement le facteur VIII et le facteur Willebrand. Une résistance acquise à l'action anticoagulante de la protéine C activée est aussi décrite.

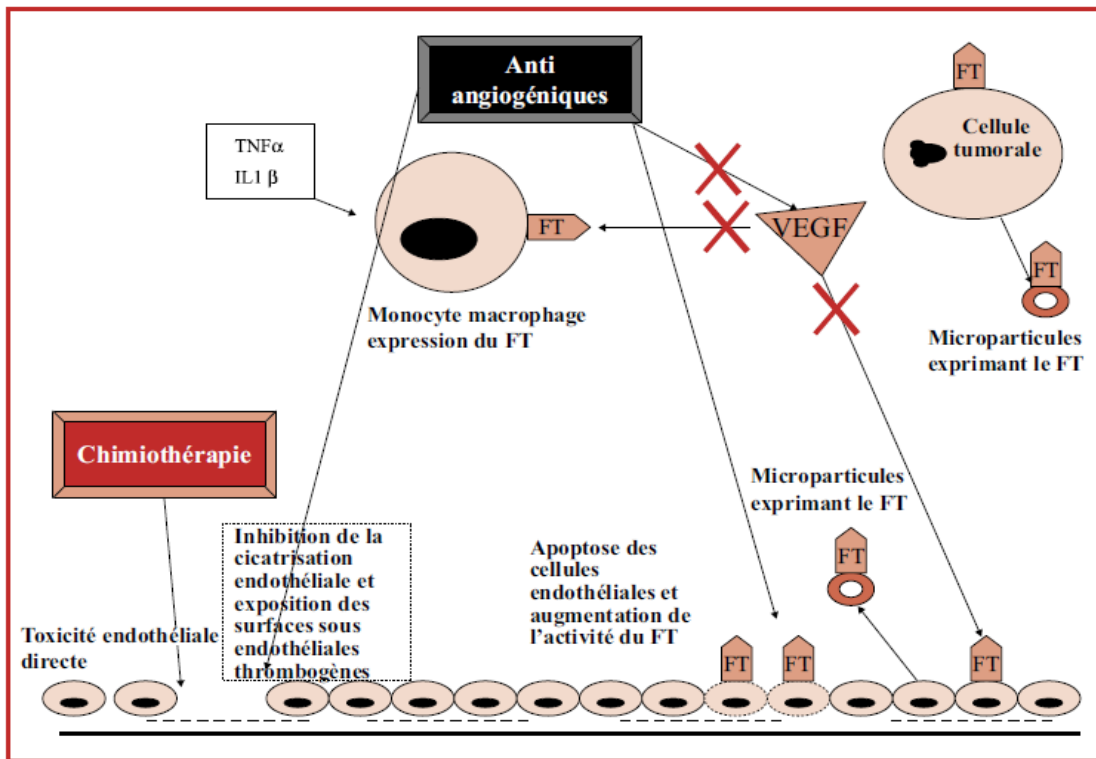


Figure 15. Effets prothrombotiques des traitements anti-angiogéniques. [56]

L'hypercoagulabilité observée lors du myélome peut être aussi liée à l'atteinte du système fibrinolytique, la présence d'anticoagulant de type lupus, aux taux accrus de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6, tumor necrosis factor- α). Dans une étude pilote, il a été montré que la génération de thrombine et le taux plasmatique de thrombomoduline soluble sont significativement augmentés chez les patients atteints de myélome multiple qu'ils reçoivent ou pas l'association Thalidomide/ Dexaméthasone.

Le Lénalidomide (Revlimid ®) qui a aussi un effet anti-angiogénique par diminution de la sécrétion de TNF α , d'IL-1 β , de VEGF et d'IL-6. Les études initiales montreraient moins d'effets secondaires mais un fort effet myélosuppresseur. La thrombogénicité a été spécifiquement étudiée lors des études avec le Lénalidomide dans le traitement des rechutes de myélomes, de syndromes myélodysplasiques, de cancers solides avancés et n'a pas révélé une augmentation évidente d'événements thrombo-emboliques veineux. Mais dans les études de phase III, quand le Lénalidomide était co-administré avec la Dexaméthasone, l'incidence d'événements thromboemboliques avait augmenté entre 9 et 15 %, et ramené à 3 % si cette administration était associée à une prophylaxie systématique par l'Aspirine. Il n'existe que peu de données sur la co administration en polychimiothérapie et une étude rapportant une suraugmentation des événements thrombotiques avec la co-administration d'Erythropoïétine. Les mécanismes d'augmentation du risque thrombotique sont probablement similaires à ceux du Thalidomide avec augmentation des marqueurs d'inflammation et d'une hypofibrinolyse liée à l'augmentation de l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor).

Une autre étude a démontré que l'Actimid un autre immunomodulateur (le CC-4047) s'accompagnait d'une augmentation à 12,5 % des événements thromboemboliques. Les mécanismes sont probablement similaires à ceux du Thalidomide avec mise en évidence de signes d'activation de la coagulation (fragments 1 + 2 de la prothrombine) et des cellules endothéliales mais sans signe de lésion endothéliale ni d'activation plaquettaire. [56.57]

Depuis de nombreuses années, la recherche en oncologie sur les thérapeutiques capables de cibler une cellule différente de la cellule tumorale s'est développée. Une des voies explorées est le processus d'angiogenèse tumorale médié par le facteur de croissance vasculaire VEGF. L'Avastin (Bevacizumab) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (7 % murin, 93 % humain) qui se lie sélectivement au médiateur pro-angiogénique clé : le VEGF. Des hémorragies cutanéomuqueuses ont été rapportées chez 20 à 40 % des patients traités par l'Avastin. Une incidence accrue de TVP atteignant 25 % est rapportée chez les patients recevant du Bevacizumab, de l'Irinotecan et du Cysplatine en cas de cancer gastrique [56,57]. Dans cinq essais randomisés incluant ceux du cancer colorectal métastatique (n = 1745), des événements thromboemboliques artériels y compris des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde et des accidents ischémiques artériels transitoires sont survenus chez 4,5 % (45/1004) des patients traités par l'Avastin associé à une chimiothérapie, comparativement à 2,0 % (15/741) des patients recevant la chimiothérapie seule.

D'autres agents anti-angiogéniques tels que le Sorafenib, un inhibiteur multikinases oral, n'auraient pas cet effet prothrombotique, tandis que l'Angiostatine recombinante, (protéoglycane, produit par le clivage des quatre premiers domaines « kringle » du plasminogène, qui a démontré des effets antinéoplasiques prometteurs dans les premières études sur des cancers du poumon non à petites cellules en association au Plaxitaxel et au Carboplatine), des effets thrombotiques artériels et veineux ont été rapportés. [56,58]

L'interleukine 2 (IL2) et l'interféron (IFN) utilisées en immunothérapie, n'entraînent pas d'augmentation significative du risque thrombotique. L'apparition d'anticardiolipines IgG à un taux significatif est toutefois décrite chez 5 patients sur 12, dont 4 présentent par la suite un événement thrombotique. La pathogénie de ces anticorps n'est pour autant pas établie dans le cadre du syndrome des antiphospholipides. [59]

Il faut enfin considérer le risque accru de thrombose inhérent à l'utilisation de facteurs de croissance tels que l'érythropoïétine recombinante (Epo), le granulocyte-macrophage colonystimulating factor (GM-CSF) ou le granulocyte colonystimulating factor. [60.61]

La chirurgie en général double le risque de thrombose veineuse postopératoire chez les patients cancéreux par rapport aux non-cancéreux. En fait, cet effet devrait être mieux évalué et de manière plus spécifique en fonction du type même de cancer. La cure chirurgicale du cancer réduirait logiquement l'incidence des thromboses mais cette diminution serait liée à une prophylaxie anticoagulante plus agressive et plus systématique dans ce contexte opératoire. [44.62]

3. Diagnostic

La démarche diagnostique face à une suspicion de MVTE chez un patient cancéreux est la même que chez les autres patients. Une particularité porte sur le dosage plasmatique des D-dimères. En effet, le cancer fait partie des situations qui entraînent une augmentation des D-dimères. [63]

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

3.1 Estimation de la probabilité clinique

Aucun signe clinique, pris isolément, ne permet de porter un diagnostic de thrombose veineuse. La douleur, l'œdème, la chaleur locale manquent tantôt de sensibilité, tantôt de spécificité. Associés, leur valeur diagnostique est meilleure. Cependant, seule l'analyse conjointe de la symptomatologie clinique et des facteurs de risque permet d'établir une probabilité clinique de thrombose, soit de façon empirique par un senior, soit à partir de scores validés.

Le score de Wells, proposé en 1997 et modifié en 2003, est le plus connu et le mieux validé (Tableau 7). Il ne s'applique cependant qu'aux thromboses veineuses proximales. Il permet une estimation pré-test du risque de thrombose et une classification en classes de risque (Tableau 8). Avec la stratification à trois classes, le taux de thrombose observé est de 3 % dans le groupe

Thrombose et cancer : données de la littérature.

probabilité faible, de 17 % dans le groupe probabilité modérée et de 75 % dans le groupe probabilité élevée. Ce score a été validé sur trois populations de patients. Il est donc applicable pour ces trois populations, à savoir : des suspicions de TV survenues en ambulatoire ou arrivant aux urgences ou survenues au cours d'hospitalisations.

La stratification à deux classes n'a été validée que sur une population de consultants externes ambulatoires. Dans le groupe probabilité faible, la prévalence de TV est de 5 % ; dans le groupe probabilité forte, elle est de 28 %.[64]

Tableau 7 *Éléments de calcul du score de Wells devant une suspicion de thrombose veineuse profonde (TVP). [64]*

Terrain : facteur de risque (sur 4)	
Cancer évolutif ou en traitement (curatif ou palliatif) dans les six derniers mois	+1
Paralysie, parésie, immobilisation plâtrée pour moins de trois mois	+1
Alitement pour plus de trois jours ou chirurgie majeure sous Anesthésie générale ou locorégionale pour moins de trois mois	+1
Antécédent personnel de TVP documentée	+1
Signes locaux (sur 5)	
Douleur à la palpation d'un trajet veineux profond	+1
Cedème de tout un membre inférieur	+1
Augmentation de la circonférence du mollet supérieure à 3 cm/opposé	+1
OEdème unilatéral prenant le godet	+1
Collatéralité veineuse superficielle (en absence de varices)	+1
Autre diagnostic plus probable	-2
Score inférieur ou égal à 1 : TVP proximale improbable	
Score supérieur ou égal à 2 : TVP proximale probable	

Tableau 8 Probabilités de thrombose veineuse profonde, en fonction des résultats du score de Wells (initial, puis modifié). [64]

Score	Probabilité de TVP
Stratification à trois classes à partir du score de Wells initial	
≤0	Faible
1—2	Modérée
≥3	Forte
Stratification à deux classes à partir du score de Wells modifié	
≤1	Improbable
≥2	Probable

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

Au terme de cette évaluation, le praticien s'appuie sur un algorithme diagnostique pour poursuivre sa démarche (figure 16).

3.2 Place des D-dimères

Les fragments de D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine par la plasmine, dosables dans le plasma à partir d'anticorps monoclonaux. Leur taux est normalement inférieur à 500 µg/l. Ils augmentent chez les patients présentant un accident thromboembolique. Le dosage des D-dimères possède une bonne sensibilité, mais son manque de spécificité ne permet pas de confirmer un diagnostic de thrombose. Les D-dimères sont, en effet, augmentés dans de nombreuses circonstances : grossesse, âge avancé, traumatisme ou chirurgie récente, infection, cancer, hématome, ischémie artérielle. En revanche, lorsqu'ils sont normaux, ils peuvent, à côtés de la probabilité clinique, participer à éliminer le diagnostic de MTEV. Dans les unités de soins intensifs et réanimation, du fait des nombreuses co-morbidités, les D-dimères sont très souvent élevés ; leur intérêt s'en trouve donc très limité.

Le dosage des D-dimères effectué avec le test quantitatif de référence Vidas (test *enzyme-linked immunosorbent assay* : Elisa) a un excellent rapport de vraisemblance négatif. C'est ce qui autorise, à partir du nomogramme de Fagan (permet de calculer la probabilité de maladie à partir des résultats d'un test), à éliminer le diagnostic de TV lorsque la probabilité clinique prétest est faible ou modérée et que le dosage des D-dimères par un test Elisa est normal. La sécurité du retour au domicile sans autre exploration ni traitement, pour les patients de ce groupe (probabilité clinique faible/modérée et D-dimères normaux), a été mesurée sur le taux de TV symptomatiques confirmées, survenues au cours des trois mois de suivi. Ce taux, dit « d'échec de la stratégie » est de 0,9 % ; il est considéré comme acceptable. En revanche, dans le groupe D-dimères élevés sur une probabilité faible, le taux d'échec est de 4,5 %, trop élevé pour se passer d'exploration supplémentaire d'imagerie.

Lorsque la probabilité prétest est élevée, le dosage biologique des D-dimères est inutile car il ne permet ni d'infirmer ni de confirmer le diagnostic, alors que le taux de TV (thrombose veineuse) attendu est proche de 30 %. Dans ce cas, le clinicien recourt directement à l'imagerie. [64]

3.2.1 D-dimères et cancer

Le dosage des D-dimères est un test très sensible (sensibilité de l'ordre de 97 % pour une méthode Elisa ou équivalente, pour une valeur seuil de 500 µg/l), mais très peu spécifique de la MTEV (de l'ordre de 50 %, quelque soit la technique utilisée). Aussi, lorsque ce test 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. Righini et al., dans une population multicentrique de patients suspects d'EP se présentant aux urgences, trouvaient un taux de D-dimères normal chez seulement 11 % des patients porteurs d'un cancer actif, contre 32 % des patients non cancéreux. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude spécifique aux patients cancéreux hospitalisés ayant une suspicion de MTEV, mais il paraît vraisemblable que la « rentabilité » du test serait encore inférieure dans une telle population.

En pratique, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation des D-dimères chez les patients cancéreux, 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 médiocre que dans les populations de patients indemnes de cancers.

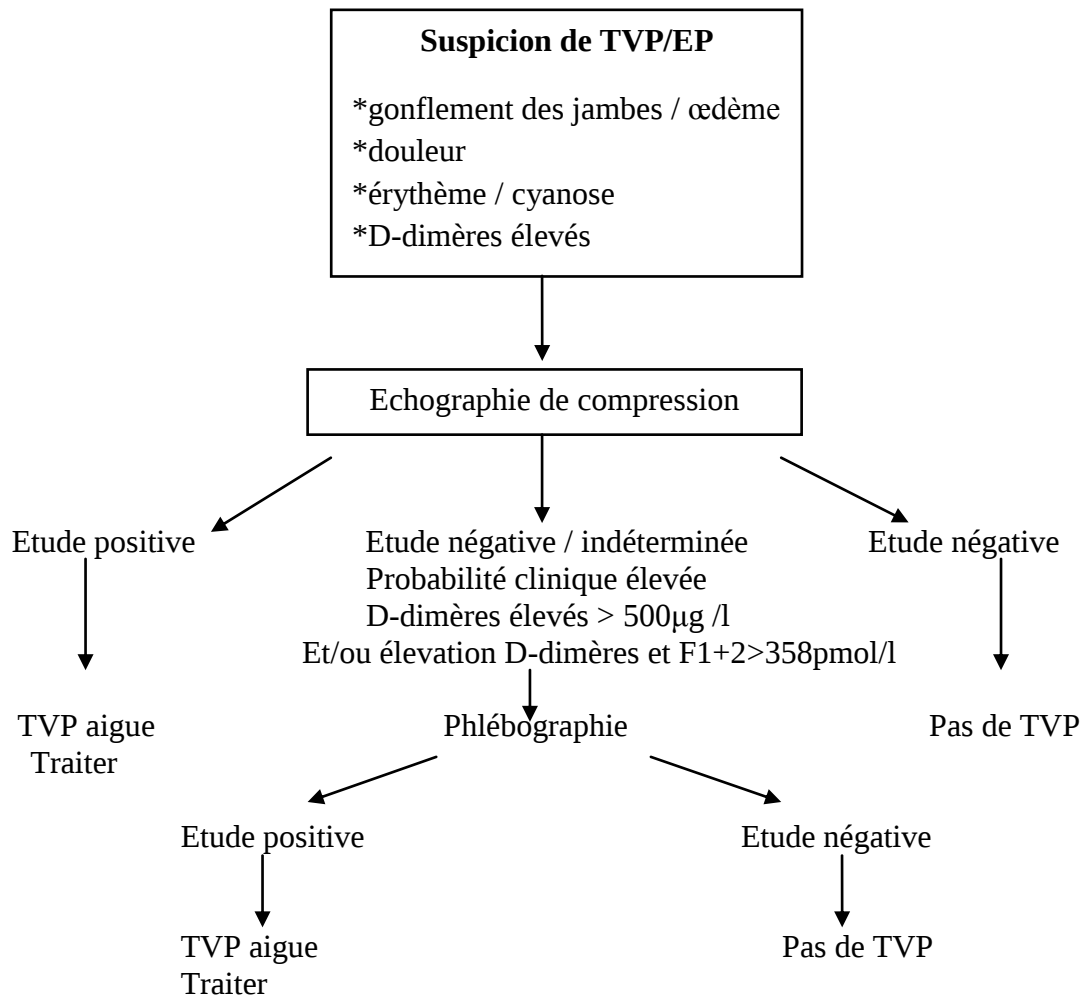


Figure.16 Algorithme de diagnostic pour l'évaluation des patients atteints de cancer avec TVP suspectée. [65]

On signalera pour mémoire que certains auteurs retrouvent une valeur pronostique péjorative des taux élevés de D-dimères chez les patients cancéreux, même en dehors de toute MTEV clinique associée, notamment dans le cancer bronchique. [66,67]

Une étude récente a montrée que des taux élevés indépendamment de D-dimères et de fragment de Prothrombine (F 1+2), ont été associés à un risque accru de survenue de MTEV chez les patients cancéreux. Une analyse détaillée a révélé que les patients atteints de cancer et qui avaient des taux élevés de D-dimères et F 1+2 avait le plus de risques de thromboemboliques veineuses. [75]

3.3 Imagerie

Ultrasonographie

L'exploration ultrasonore fait appel à l'Echographie Doppler (ED) et non à la seule échographie de compression, de sensibilité moindre; elle n'est pas limitée à l'étage proximal (tronc tibiopéronier, veines poplitée et fémorales), mais concerne l'ensemble du réseau veineux des membres inférieurs, depuis la veine cave inférieure jusqu'à la cheville.

Le critère diagnostique principal est la perte de compressibilité d'un axe veineux en coupe transversale, sous la pression de la sonde. Le doppler couleur sert principalement au repérage des axes vasculaire, mais peut devenir le critère principal dans les zones physiologiquement incompressibles (axes iliaques, par exemple).

Les performances diagnostiques, rapportées face à la phlébographie, sont très inégales car dépendant des méthodologies d'examen (exploration en décubitus versus jambes en déclive) et de l'expérience des opérateurs. Une revue de la littérature et une méta-analyse récente rapportent des chiffres concordants pour l'ED : une sensibilité et une spécificité de respectivement 96,5 et 94 % pour l'étage proximal.

En distal, la spécificité reste identique, mais la sensibilité est moindre, de seulement 71,2 à 73 % pour l'ED et de 56,8 % seulement pour l'échographie de compression. Cette sensibilité insuffisante a conduit les anglosaxons à privilégier une exploration limitée en proximal (fémorale commune — poplitée jusqu'à la bifurcation du tronc tibiopéronier), mais répétée huit ou 15 jours plus tard, afin de « capturer » les thromboses distales qui se seraient étendues en proximal.

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

Phlébographie

La phlébographie est un examen invasif qui n'est plus utilisé en pratique quotidienne, mais qui reste cependant l'examen de référence dans les études cliniques, du fait de sa reproductibilité et des résultats non opérateurs -dépendants et lisibles par tous.

La phlébographie n'a pas les qualités d'un étalon-or, du fait du pourcentage élevé d'examens infaisables ou ininterprétables, de la reproductibilité inter- et intra-opérateurs médiocres et de l'absence de visualisation des veines intramusculaires. En outre, la néphrotoxicité des produits de contraste et le risque de surcharge hydrique en font un examen mal adapté aux patients fragiles des unités de réanimation et soins intensifs.

Angioscanner et IRM

L'exploration des axes ilio cave, voire fémoropoplités, peut se faire par angioscanner dans le même temps que l'exploration pulmonaire, apportant une solution « tout en un » attractive pour les patients difficilement mobilisables. Elle nécessite, cependant, également une bonne fonction rénale. La performance diagnostique est variable selon les études et proche de celle de l'ED au moins en proximal.

La faisabilité théorique de l'exploration veineuse par résonance magnétique et sa performance ont également été évaluées par quelques études avec des résultats discordants. La difficulté d'accès à l'exploration la fait réserver à des cas très particuliers ou aux échecs de l'exploration ED. Un comparatif des avantages et inconvénients des diverses techniques d'imagerie à l'usage des unités de soins intensifs est présenté dans le Tableau 9. [64]

Tableau 9 Comparaison des tests diagnostiques pour le diagnostic des thromboses veineuses (TV) d'après Cook et al..

Test diagnostic	Indication	Apports de l'imagerie	Limites	Risques
Échographie-doppler Complet	Suspicion de TV proximale ou distale	Bonne sensibilité et spécificité pour l'exploration proximale et distale	Transfert Mobilisation Bon opérateur	Non connus
Échoveineuse proximale deux points	Suspicion de TVP	Bonne sensibilité et spécificité pour l'exploration proximale.	Pas d'exploration Distale	Non connus
Phlébographie	Suspicion de TV proximale ou distale	Examen de référence	Technique Non applicable en cas d'œdème	Produit de contraste Néphrotoxicité
Angioscanner	Suspicion de TV ou EP	Bonne sensibilité et spécificité Exploration ilio cave et Mlc jusqu'en poplité	Transfert Mobilisation	Produit de contraste Néphrotoxicité
Angiographie par résonance magnétique	Suspicion de TV ou EP	Bonne sensibilité et spécificité Exploration ilio cave et MI (peu d'études)	Transfert Mobilisation Difficile si ventilation mécanique	Produit de contraste Néphrotoxicité

4/ Particularité thérapeutique

4.1 Le traitement préventif

Il existe encore peu de données dans la littérature évaluant l'intérêt d'une thromboprophylaxie primaire systématique des maladies thromboemboliques veineuses en cas de cancer. [68]

4.1.1. La prophylaxie de la MTEV chez le patient cancéreux hospitalisé

En vu de la fréquence observée de la MTEV chez les patients cancéreux, il est licite, à l'instar de nos collègues américains, de considérer les patients cancéreux comme des candidats à la prophylaxie de la MTEV en l'absence de facteurs de risque d'hémorragies ou de contre-indication à l'anti-coagulation. Depuis 2004, la prophylaxie de la MTEV en milieu médical est recommandée avec un haut niveau de preuve chez les patients à risque de MTEV et s'effectue soit par HNF (héparine non fractionnée) en trois injections par jour, soit par l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). [69]

4.1.2. La prophylaxie de la MTEV chez le patient cancéreux ambulatoire traité par chimiothérapie

La prophylaxie systématique chez ces patients n'a pas lieu d'être recommandée. En revanche, les patients traités par Thalidomide ou Lenalidomide avec une chimiothérapie ou de la Dexaméthasone sont à haut risque de thrombose et justifient, à l'instar des recommandations américaines récentes, une prophylaxie ambulatoire soit par antivitamines K (AVK) à petites doses, soit par HBPM. Ces recommandations nord-américaines sont construites à partir des observations de prophylaxie en chirurgie orthopédique et deux essais au cours du cancer du sein et ne reposent pas aujourd'hui sur des essais randomisés [70]. Ainsi, Levine et al., dans une étude prospective, randomisée, à double insu contre placebo, ont démontré l'efficacité de petites doses de la Warfarine en prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez des patientes atteintes de cancer du sein stade IV en cours de chimiothérapie. La posologie de la Warfarine utilisée était de 1 mg/j pendant six semaines ajustée ensuite pour obtenir un INR entre 1,3 et 1,9 jusqu'à une semaine après la fin de la chimiothérapie. La fréquence des événements thromboemboliques était diminuée de 85 % ($p = 0,03$) dans le groupe traité, sans augmentation des accidents hémorragiques, mais n'a pas eu d'influence sur les médianes de survie (450 jours environ dans les deux groupes).

En effet, dans une étude prospective randomisée datant de 20 ans, Zacharski et al. ont traité des patients atteints de carcinome à petites cellules du poumon soit par chimiothérapie seule, soit par

chimiothérapie associée à la Warfarine et observé une augmentation de la survie dans le groupe recevant de la Warfarine. Dans une autre étude ouverte contrôlée, multicentrique, menée par Lebeau et al. en 1994, chez des patients traités par chimiothérapie pour cancer bronchique anaplasique à petites cellules et séparés en deux groupes (n = 277) existe une amélioration significative de la survie médiane dans le groupe traité en prophylaxie par HNF en sous-cutanée 500 UI/kg adaptée (371 jours) versus le groupe témoins (271 jours).

Ces résultats méritent d'être confirmés par des études s'intéressant à d'autres populations de patients cancéreux et l'effet éventuel de la thromboprophylaxie sur la survie des patients cancéreux traités.

4.1.3. La prophylaxie de la MTEV chez le patient cancéreux opéré en chirurgie

La fréquence élevée des thromboses veineuses postopératoires au décours de la chirurgie pour cancer (41 % comparée à 26 % au décours d'interventions de chirurgie générale en l'absence de toute prévention) permet de considérer les interventions chirurgicales chez les patients atteints d'une néoplasie comme une situation à haut risque thrombotique. Cela concerne non seulement le traitement chirurgical de la tumeur elle-même, mais aussi les autres interventions effectuées chez un patient cancéreux.

L'héparine non fractionnée (HNF) à faible dose (5000 UI deux fois par jour) réduit de moitié la fréquence des thromboses veineuses profondes postopératoires chez les patients cancéreux. Les HBPM semblent donner des résultats plus satisfaisants et apparemment dose-dépendants, même si leur efficacité n'est pas aussi importante que dans des populations non carcinologiques. Berqvist et al. ont observé une fréquence de thromboses veineuses profondes de 15 % sous 2500 UI par jour de Dalteparine et de 8,5 % sous 5000 UI par jour chez 2070 patients opérés, dont 63 % opérés pour cancer. Tous les patients cancéreux doivent être considérés comme à haut risque de MTEV et traités par thromboprophylaxie à fortes doses soit par HNF, soit par HBPM. Il en est de même en cas de laparotomie, laparoscopie ou thoracotomie durant plus de 30 minutes, sauf en cas de haut risque

hémorragique ou de chirurgie. Ces données peuvent être résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 10).

Tableau 10 Prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient cancéreux.

En périopératoire de chirurgie lourde	HBPM type prévention « orthopédique »
Immobilisation prolongée en dehors de la chirurgie	HNF 5000 unités/kg par 8 h ou héparine de bas poids moléculaire 1750 à 2500 unités anti-Xa par 24 h
Cancer du sein stade IV en cours de chimiothérapie	Warfarine pour un INR entre 1,03 et 1,9 Warfarine 1 mg/j (ou Dalteparine 2500 UI/j si la Coumadine ¹ est inefficace, mais posant le problème de coût potentiel)

4.2 Le traitement curatif

4.2.1 Traitement curatif de la thrombose avérée : phase initiale

Le traitement de la MTE (maladie thromboembolique) n'est pas particulièrement différent chez un patient ayant un cancer, mais il peut être plus difficile à conduire en raison d'un risque augmenté de récurrence (3,2 fois supérieur à celui de la population générale) et de complications (risque de saignement 2 fois plus élevé). Le traitement curatif par héparine est strictement identique à celui de toute MTE. Il doit être entrepris le plus tôt possible, en attendant la confirmation de la MTE par les investigations complémentaires.

Ses objectifs sont la prévention de l'extension de la thrombose et du risque d'embolie pulmonaire, le contrôle de la récurrence thrombotique ainsi que la prévention des complications tardives (syndrome post-phlébitique et hypertension pulmonaire liée à l'embolie). L'amélioration des symptômes (oedème, dyspnée et douleur thoracique) peut justifier leur mise en route chez des patients en phase terminale de leur maladie.

Le traitement antithrombotique consiste en deux phases : une phase d'induction (aiguë) et une phase au long cours. Avant de commencer un traitement anticoagulant à dose curative, il faut s'assurer de l'absence de contre-indication à l'héparinothérapie (*tableaux 11 et 12*).

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

Tableau 11. Contre-indications absolues au traitement anticoagulant

Saignement actif (ex. ulcère gastroduodéal actif) ou risque très important de saignement
Altérations de l'hémostase prédisposant aux saignements
Chirurgie récente ou traumatisme sévère récent (moins de 10 jours)
AVC hémorragique, intervention neurochirurgicale dans les deux derniers mois, traumatisme crânien récent
HTA sévère non contrôlée ou maligne, endocardite bactérienne aiguë, dissection aortique, épanchement péricardique
Thrombopénie liée à l'héparine standard et HBPM

Tableau 12. Contre-indications relatives au traitement anticoagulant

Antécédents d'ulcère gastroduodéal datant de moins de 6 mois
Insuffisance hépatique ou rénale (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min)
Métastases cérébrales ou tumeurs cérébrales primitives
Maladie de Crohn ou diverticulose colique évolutive
Personnes âgées (> 75 ans)

Classiquement, à la phase initiale, le traitement peut débuter soit par HNF, soit par HBPM :

***Héparine non fractionnée (HNF)**

L'héparine agit par le biais d'un complexe héparine-antithrombine III ayant une action dirigée contre les facteurs Xa et IIa. Elle est éliminée par deux mécanismes : l'un rapide et saturable grâce à

Thrombose et cancer : données de la littérature.

la liaison avec les cellules endothéliales ou les macrophages, l'autre lent, non saturable par voie rénale (*tableau 13*).

La surveillance d'un traitement curatif par HNF fait appel à :

- la mesure du temps de céphaline activée (TCA) qui reflète l'hypocoagulabilité globale ;
- la détermination de l'héparinémie qui reflète la sensibilité *in vivo* à l'héparine ;
- la numération plaquettaire pour dépister une éventuelle thrombopénie induite (*tableau 14*).

Il n'y a pas de corrélation dose-effet pour l'héparine. Sa fenêtre thérapeutique étroite justifie une surveillance rapprochée pour assurer une efficacité et une sécurité optimales.

Tableau 13. Traitement par héparine en pratique

Commencé par un bolus de 50 à 100 UI/kg en 20 minutes
Suivi d'une perfusion continue de 500 UI/kg/j, avec un premier contrôle sanguin 4 heures après le début du traitement et après chaque modification de la dose
La dose doit être ajustée au TCA
Dans un but curatif, l'allongement du TCA se situe entre 2-3 fois le témoin. Il sera contrôlé 4 heures après chaque changement de dose puis une fois par jour

Tableau 14. Ajustement de la posologie de l'héparine en fonction du TCA

Rapport M (malade)/T (témoin)	Modification de la posologie
> 4	Arrêter la perfusion pendant une heure puis diminuer de 200 UI/h
3,1 à 4	Diminuer de 100 UI/h
2,6 à 3 (patient fragile)	Diminuer de 50 UI/h
2 à 2,5	Pas de changement
1,2 à 1,9	Augmenter de 100 UI/h
< 1,2	2 500 UI en IVD et augmenter de 200 UI/h

Un traitement inadéquat dans les premières 24 heures pourrait augmenter le risque de rechute à long terme, malgré un traitement d'entretien bien équilibré. Cela pourrait s'expliquer par les difficultés d'atteindre un dosage approprié de l'HNF dans les premières heures (par exemple 6,9 % de rechutes de la MTE dans le groupe HNF en IV continu *versus* 2,8 % dans le groupe HBPM).

L'avantage essentiel de l'héparine consiste en sa rapidité d'action qui entraîne la disparition de l'activité anticoagulante 4 heures après l'arrêt de la perfusion, du fait de sa demi-vie plasmatique courte (60 à 90 minutes).

Son activité peut être neutralisée par l'administration du sulfate de protamine en cas d'accidents hémorragiques survenant au décours des traitements anticoagulants : 1 mg sulfate de protamine correspond à 100 unités anti-héparine non fractionnée (UAH). La posologie exprimée en UAH est équivalente à celle de l'HNF exprimée en UI si l'injection a lieu dans l'heure qui suit celle d'héparine. Au-delà de ce temps, la posologie de protamine doit être diminuée de moitié, puis du quart si l'intervalle est de 2 heures. En cas d'utilisation de l'HNF en perfusion continue, la posologie sera équivalente à la quantité d'HNF perfusée dans les deux dernières heures.

***Héparine de bas poids moléculaire**

Les HBPM sont des glycosaminoglycanes représentant des fragments d'héparine obtenus par dépolymérisation chimique ou dégradation enzymatique. Leur poids moléculaire est de 4000 à 5000 d (environ un tiers du poids de l'héparine). Elles ont une activité dirigée d'une manière prédominante contre le facteur Xa avec un rapport anti-facteur Xa/antifacteur IIa de 2/1, voire de 4/1 contre 1/1 pour l'HNF. Cela explique l'absence d'allongement du TCA par les HBPM. Elles présentent deux phases d'élimination, l'une rapide en raison d'une captation hépatique et l'autre lente, représentée par la clairance rénale. Leur demi-vie plasmatique de 2 à 4 fois supérieure à celle de l'HNF s'explique par la persistance de la liaison avec le facteur anti-Xa. Les HBPM ont des nombreux avantages :

– biodisponibilité supérieure à 90 % en administration sous cutanée;

Thrombose et cancer : données de la littérature.

- clairance prévisible permettant l'administration en une ou deux prises par jour ;
- demi-vie plasmatique plus longue (en raison d'une capacité réduite de liaison avec les macrophages et les cellules endothéliales);
- activité anticoagulante (anti-Xa) corrélée avec le poids, permettant l'administration d'une dose fixe (exprimée en unités anti-Xa/kg) ;
- surveillance biologique systématique inutile (en effet il y a très peu de corrélation entre l'activité anti-Xa et le risque de saignement ou de thrombose récurrente) ;
- risques de saignement, de thrombopénie et d'ostéoporose moins importants par rapport à l'HNF (expliqué par une liaison réduite avec le PF4 et les ostéoblastes) ;
- interactions médicamenteuses peu fréquentes.

Tableau 15. Types d'HBPM disponibles

Produit (substance de base)	Nom commercial	Volume des seringues (ml)	Dosage (UI anti- Xa)	Dose (UI anti-Xa/kg) par prise	Intervalle d'administratio n
Nadroparine	Fraxiparine®	0,4	3 800	85	12 h
		0,6	5 700		
		0,8	7 600		
		1	9 500		
Enoxaparine	Lovenox®	0,4	4 000	100	12 h
		0,6	6 000	100	12 h
		0,8	8 000		
		1	10 000		
Daltéparine sodique	Fragmine®	0,75	7 500	100	12 h
		1	10 000		
Tinzaparine sodique	Innohep®	0,45	4 500	175	12 h
		0,5	10 000		
		0,7	14 000		
		0,9	18 000		
Nadroparine Calcique	Fraxodi®	0,6	11 400	170	12 h
		0,8	15 200		
		1	19 000		
Reviparine	Clivarine®	0,25	0,6 ml =	71	12 h
		0,6	3 436		

Compte tenu des résultats de plusieurs études randomisées et d'une méta-analyse, les HBPM peuvent être recommandées dans le traitement de première intention de la MTE. Plusieurs produits sont disponibles. En fonction de leur demi-vie plasmatique, leur administration se fait une ou deux fois par jour. L'administration une fois par jour est aussi efficace que celle biquotidienne. L'analyse des sous groupes suggère que le schéma d'administration toutes les 12 heures pourrait être plus efficace en cas de cancer associé (*tableau 15*).

***Surveillance du traitement par HBPM**

Comme pour tout traitement par héparine, une numération plaquettaire doit être effectuée avant le traitement puis deux fois par semaine pendant 1 mois, puis une fois par semaine. La surveillance de temps de coagulation n'est pas nécessaire car le TCA n'est pas modifié. Le contrôle de l'activité anti-Xa circulante n'est pas systématique, mais indiqué dans les cas suivants :

- insuffisance rénale légère ou modérée (une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min contre-indique les HBPM en raison d'une élimination exclusivement rénale);
- obésité majeure (il n'a pas été établi de dose pour les patients ayant une obésité importante) ou poids corporel < 40 kg ;
- variation de poids (dénutrition) ;
- inefficacité clinique ;
- saignement inexpliqué faisant suspecter un surdosage accidentel;
- antécédents hémorragiques ;
- sujets âgés.

Le dosage sera effectué environ 4 heures après la première injection pour les produits en administration journalière et à J2 (c'est-à-dire 4 heures après la 3e injection) pour les produits en administration biquotidienne. Les zones thérapeutiques sont les suivantes :

- 0,6-1 UI anti-Xa/ml pour Fraxiparine®, Fragmine®, Lovenox®,
- 0,7-1,5 UI anti-Xa/ml pour Fraxodi® et Innohep®.

En cas de syndrome hémorragique, une étude globale de la coagulation complètera le dosage de l'activité anti-Xa pour éliminer une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), une fibrinolyse ou une thrombopénie induite par l'héparine.

Malgré les nombreux avantages des HBPM, un de leurs inconvénients est l'absence d'un antidote sûr. La protamine neutralise seulement 60 % de l'activité anti-Xa. En cas d'administration d'HBPM dans les 8 heures qui précèdent, la dose de protamine est de 1 mg avec une possibilité d'administrer 0,5 mg en cas de persistance du saignement. En raison de la diffusion prolongée des HBPM dans la circulation, des injections supplémentaires de protamine pourront être nécessaires toutes les 2 à 3 heures jusqu'à l'arrêt du saignement. En cas d'injection au-delà de 8 heures, la dose doit être réduite.

*Au total, quel choix : HBPM ou HNF (tableau 16) ?

Les HBPM sont aussi efficaces et sûres que l'HNF dans le traitement curatif de la MTE. Leur efficacité a été prouvée par plusieurs études qui ont comparé les HBPM à l'HNF administrée soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée.

Une grande étude portant sur 432 patients, ainsi que deux méta-analyses (plus de 1 600 malades et plus de 3 600 patients) montrent des taux inférieurs de saignement et de récurrence avec les HBPM ($p = 0,047$ et $p = 0,04$ respectivement).

De plus il a été démontré un petit bénéfice en survie uniquement pour les patients suivis pour un cancer et qui reçoivent des HBPM par rapport aux ceux qui sont sous HNF. Le taux de mortalité pour les patients ayant un cancer dans le groupe traité par HBPM est de 12 *versus* 26 % dans le groupe HNF. La différence est statistiquement significative ($p = 0,01$) avec une réduction du risque relatif de 67 %. Pour le groupe de patients sans cancer, il n'y a pas de différence significative entre les deux types d'héparine.

Tableau 16. Avantages et inconvénients de l’HNF et des HBPM

Type héparine	Avantages	Inconvénients
HNF	- Rapidité d’action - Disparition rapide de l’activité à l’arrêt du traitement (demi-vie courte) - Utilisable en cas d’insuffisance rénale - La seule à utiliser en cas d’EP avec hémodynamique instable ou très symptomatique	- Corrélation dose-effet imprévisible - Fenêtre thérapeutique étroite (surveillance rapprochée) - Risque de saignement, de thrombopénie, d’ostéoporose augmenté - Traitement nécessitant une hospitalisation
HBPM	- Biodisponibilité > 90 % - Demi-vie plasmatique longue - Simplicité de traitement (1 à 2 prises par jour) - Clairance prévisible - Activité anticoagulante corrélée avec le poids - Surveillance biologique non nécessaire (sauf cas particuliers) - Risque de saignement, de thrombopénie, d’ostéoporose diminué - Très peu d’interactions médicamenteuses - Permettent un traitement ambulatoire - Diminution du coût de la phase aiguë	- Problème de dosage en cas d’obésité ou de variations du poids - Contre-indiqué en cas d’insuffisance rénale sévère et prudence en cas d’insuffisance modérée

Deux autres études ont souligné la possibilité de traiter par HBPM à domicile des patients sélectionnés avec des thromboses veineuses proximales (*tableau 17*).

L’avantage majeur est représenté par la simplicité du traitement.

Tableau 17. Conditions de traitement ambulatoire par HBPM en phase aiguë en cas de TVP proximale ou EP (6e conférence de consensus ACCP sur le traitement antithrombotique)

- Patient cliniquement stable avec des signes vitaux normaux
- Risque réduit de saignement
- Absence d'insuffisance rénale
- Possibilité pratique d'administration des HBPM et des AVK avec une surveillance adéquate du traitement et des risques (rechute, saignements)

En ce qui concerne l'embolie pulmonaire (EP) aiguë, les HBPM ont été moins étudiées. Une méta-analyse des études ayant inclus des patients avec une TVP et une EP (très peu symptomatique dans la plupart des cas) conclut en faveur de l'équivalence en termes d'efficacité et des effets secondaires entre les deux types d'héparine. En cas d'EP symptomatique mais non massive, les HBPM offrent la même efficacité et la même sécurité que l'HNF. En France, l'Innohep® a été longtemps la seule HBPM à avoir l'AMM pour le traitement initial de l'EP en phase aiguë chez les patients cliniquement stables ; cette AMM vient d'être élargie au Lovenox® (tableau 18).

Tableau 18. AMM des HBPM dans le traitement préventif et curatif des TVP et des EP

Type d'HBPM	Traitement préventif	Traitement curatif
Enoxaparine sodique (Lovenox®) (TVP et EP)	4 000 UI/j	100 UI/kg × 2/24 h
Nadroparine calcique (Fraxiparine®)	3 800 à 85 UI/kg x 2/24 h (TVP)	5 700 UI/j
Nadroparine calcique (Fradoxi®)	170 UI/kg/24 h (TVP)	
Daltéparine sodique (Fragmine®)	5 000 UI/j	100 UI/kg × 2/24 h (TVP)
Tinzaparine sodique (Innohep®)	4 500 UI/j	175 UI/kg/24 h (TVP et EP)

4.2.2 Traitement de relais « au long cours » par une antivitamine K

L'antivitamine K (AVK) agit en modifiant la synthèse hépatique des facteurs procoagulants vitamine K-dépendants. Ce traitement doit être entrepris en même temps que l'héparine (HNF ou HBPM) du fait du délai nécessaire d'équilibration. Les modalités du relais sont les suivantes. On choisit une AVK à demi-vie plasmatique longue permettant une seule prise quotidienne :

- flunidione (Previscan®) cp de 20 mg, 1/2 à 1 cp/j ;
- warfarine (Coumadine®) cp de 10 mg, 1/2 à 1 cp le soir (si âge > 70 ans ou en cas de faible poids corporel, 1/2 cp le soir).

L'héparine est arrêtée une fois l'INR situé entre 2 et 3 pendant deux jours consécutifs. En général, l'efficacité thérapeutique est obtenue après 4 à 6 jours de traitement concomitant. Le relais précoce permettra de réduire la durée de l'héparinothérapie et le risque de thrombopénie induite. Le lever précoce est autorisé avec le port d'une contention élastique et un traitement anticoagulant efficace quand les signes inflammatoires se sont amendés (en général le 3e jour). En cas de syndrome inflammatoire important, le relais sera différé de quelques jours. La période de relais est difficile en raison d'un risque important de saignement (du fait de l'association de deux anticoagulants) ou d'extension de la thrombose (en cas de traitement mal adapté).

En ce qui concerne le lever précoce, la tendance actuelle est de limiter l'immobilisation (résolution plus rapide de la douleur et de l'œdème en cas de mobilisation précoce, mais études randomisées avec des petits effectifs).

Le port de bas de contention pour prévenir le syndrome post thrombotique est recommandé pour une durée de 2 ans (selon la 7e conférence de consensus nord américain [71]).

La surveillance du traitement par AVK se fait par le biais du temps de Quick exprimé en INR. L'INR doit être mesuré 48 heures après le début du traitement et puis chaque jour pendant le relais afin de pouvoir adapter la posologie. Dans le premier mois, il est surveillé un à deux fois par semaine (en fonction de la sensibilité individuelle), puis espacé toutes les deux semaines. Il doit se

situer entre 2 et 3 (valeur cible à 2,5). Après chaque changement de dose, il faudra le contrôler dans les 72 heures qui suivent.

En cas d'indication clinique, l'effet des AVK peut être corrigé en 24 heures par l'administration de vitamine K ou immédiatement par plasma frais en cas de risque majeur hémorragique imminent. En cas de surdosage en AVK avec un INR supérieur à 6 sans hémorragie sévère, la dose administrée est de 0,5 mg en perfusion IV continue de 20 à 30 minutes. Si l'INR est égal ou supérieur à 10 et sans hémorragie sévère, la dose est de 1 mg en IV sur 30 minutes. En revanche, en cas d'hémorragie sévère, il faut associer 10 à 20 mg de vitamine K en IV pendant 1 heure au plasma frais. Une autre complication peut être un purpura vasculaire avec nécrose cutanée pendant la première semaine de traitement, qui peut apparaître en cas de cancer associé à un déficit de protéine C.

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

- état nutritionnel précaire, cachexie, vomissements, hypoprotidémie;
- infection (l'état hypermétabolique induit par la fièvre ainsi que certains antibiotiques et antimycosiques augmentent l'effet des AVK) ;
- traitements concomitants (interactions médicamenteuses avec les anti-inflammatoires non stéroïdiennes, les antisécrétoires gastriques, la chimiothérapie) ;
- altération de la fonction hépatique.

Ce traitement pose en particulier des problèmes chez les patients sous chimiothérapie (essentiellement pour les schémas très thrombopéniants) du fait de la difficulté d'obtenir un équilibre. L'INR est au-dessus de la norme thérapeutique dans plus de 24 % de cas [70].

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

En cas de récurrence de la MTE sous traitement anticoagulant oral, le patient sera traité par une HBPM à dose curative. Le relais par une AVK pourrait être envisagé si, lors de la récurrence, l'INR était bas et donc le traitement suboptimal. Dans le cas contraire, le traitement se fera par HBPM au long cours. Plusieurs schémas ont été proposés pour poursuivre les HBPM, la dose optimale n'étant pas encore définie. Pour clarifier ce point important, des études ultérieures sont nécessaires (*tableau 19*).

Toutes ces recommandations doivent être adaptées à chaque patient (préférence, âge, comorbidités et probabilité de rechute). Pour les patients traités au long cours, le rapport risque/bénéfice doit être réévalué périodiquement. Il n'y a pas de preuve d'efficacité supérieure en cas d'augmentation des doses (INR entre 3,1 à 4). En revanche, un traitement à faible dose (INR entre 1,5 à 1,9) est moins efficace et il n'a pas été démontré de diminution du risque de saignement dans ce cas [71].

Tableau 19. *Durée du traitement anticoagulant d'après la 7^e conférence de consensus nord-américaine*

12 mois ou à long terme/à vie en cas de récurrence idiopathique ou de premier événement thromboembolique associé à : - un cancer (jusqu'à la rémission) - un syndrome des antiphospholipides - un déficit en antithrombine, protéines C et S
--

Il est recommandé d'utiliser des HBPM pour les premiers 3 à 6 mois de traitement anticoagulant au long cours (durée du traitement indéfini ou jusqu'à la rémission). Pour les patients ayant des conditions prothrombotiques, il n'y a pas d'étude randomisée pour évaluer la durée du traitement. Une analyse de sous-groupe de l'étude Prevent (*Prevention of recurrent venous thromboembolism*) a montré un bénéfice en cas de prolongation du traitement à 2 ans pour les patients ayant une mutation du gène du facteur V Leiden ou de la prothrombine 20210A. [73.74]

En conclusion, le traitement curatif de la MTEV chez le patient cancéreux repose en première intention sur les HBPM seules, administrées au long cours pendant au moins trois à six mois en

l'absence de contre-indications. En cas de contre indications aux HBPM (insuffisance rénale, âge, etc.), l'utilisation d'HNF avec relais précoce (possible dès le premier jour) par AVK au moins trois mois sera envisagé. Si le traitement anticoagulant est contre-indiqué, il faut envisager la mise en place d'un filtre cave transitoire ou définitif.

4.2.3 Place des fibrinolytiques

Cinq essais randomisés portant sur de petites séries de patients ont évalué l'efficacité d'un traitement par fibrinolytique (activateur tissulaire du plasminogène ou urokinase) suivi par héparine chez 57 patients atteints d'un cancer et d'une embolie pulmonaire avérée et l'ensemble des résultats est repris dans une étude rétrospective. L'évaluation par angiographie et scintigraphie pulmonaire a révélé une régression du caillot après thrombolyse pour 77 et 72 % des patients, respectivement. Le taux de récurrence a été de 6 % dans les 14 jours qui ont suivi le traitement et les complications hémorragiques majeures dans les 72 heures ont concerné 12 % des patients. L'analyse a posteriori des bras actifs (fibrinolytiques) des cinq études randomisées prises en compte suggère donc que la thrombolyse est possible chez les patients cancéreux avec 6 % de taux de récurrence et 12 % de complications hémorragiques majeures. Néanmoins, la population étudiée est très spécifique et ne concerne que des patients ayant une embolie pulmonaire. De plus, l'évaluation par scintigraphie et par angiographie de la régression de l'embolie pulmonaire n'est pas un critère formellement démontré comme étant corrélé à la clinique, ce qui limite donc la pertinence du critère de jugement principal utilisé dans l'étude [68].

Conclusion

Les relations entre thrombose et cancer, décrites pour la première fois il y a près de 150 ans, sont toujours d'actualité. Ainsi le développement d'une pathologie néoplasique est associé à une activation de la coagulation et de la fibrinoformation qui sont capitales dans la prolifération tumorale et la dissémination métastatique. La physiopathogénie des troubles hémostatiques décrits au cours du cancer est particulièrement complexe et elle traduit les multiples connexions de cette pathologie avec les systèmes de l'inflammation et de l'hémostase. Les cellules cancéreuses sont ainsi capables d'initier et de promouvoir la thrombogenèse en agissant sur les processus de la coagulation, la fibrinolyse, l'agrégation plaquettaire, la libération des cytokines pro-inflammatoires et les interactions directes de la paroi avec des cellules circulantes du compartiment vasculaire.

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. Et Si des progrès considérables ont été faits dans la compréhension des mécanismes de la thrombose chez les patients cancéreux, sur la façon de les prévenir, de les diagnostiquer et de les traiter, il reste un champ considérable de questions cliniques non résolues, qui seront étudiées au mieux dans des études réalisées en coopération étroite avec les biologistes. De telles études pourraient déboucher sur des avancées non seulement dans le traitement de la thrombose associée au cancer, mais également dans le traitement de la maladie cancéreuse elle-même.

Résumé

Mots Clés : Thrombose, Cancer, Angiogenèse, Physiopathologie.

Titre : Thrombose et cancer : Données de littérature.

Auteur : JOUTI Abdessamad.

L'observation d'Armand-Trousseau datant de près d'un siècle et demi de l'association de la maladie thromboembolique veineuse et du cancer a été validée bien plus tard par des études cliniques prospectives. La relation thrombose et cancer est en fait réciproque : le cancer prédispose à la survenue d'une thrombose et le développement du processus tumoral est lié à cet état d'hypercoagulabilité.

L'épidémiologie montre un risque très augmenté de thromboses veineuses chez le patient cancéreux, en cas de traitement chimiothérapique, de chirurgie, de stade avancé de la maladie cancéreuse, de certains types de cancer.

La physiopathologie est particulièrement complexe et elle traduit les multiples connexions de cette pathologie avec les systèmes de l'inflammation et de l'hémostase. Les cellules cancéreuses sont ainsi capables d'initier et de promouvoir la thrombogenèse en agissant sur les processus de la coagulation, la fibrinolyse, l'agrégation plaquettaire, la libération des cytokines pro-inflammatoires et les interactions directes de la paroi avec des cellules circulantes du compartiment vasculaire.

Pour la thérapeutique, l'analyse des données scientifiques actuelles de la littérature permet aujourd'hui de reconsidérer les schémas thérapeutiques curatifs classiques pour la prise en charge de la MTEV chez le patient atteint de cancer. Ainsi, à la lueur des essais cliniques disponibles pour le traitement curatif actuel de la MTEV chez le patient cancéreux, l'utilisation des héparines de bas poids moléculaires seules et administrées au long cours pendant au moins trois à six mois, peuvent être recommandée en première intention, tout en conservant l'héparine non fractionnée avec relais précoce par antivitamines K pendant au moins trois mois en cas de contre-indications aux HBPM ou d'autres options (filtre cave) en cas de contre-indication aux HBPM. Le traitement préventif repose sur les pratiques établies à partir de l'analyse des données issues des sous-groupes de patients cancéreux inclus dans les différents essais thérapeutiques à visée prophylaxique en milieu médical et fera l'objet de recherches cliniques spécifiques dans les années à venir.

Abstract

Key Words:Thrombosis, Cancer, Angiogenesis, physiopathology.

Title:Thrombosis and cancer: Literature data.

Other: JOUTI Abdessamad.

The observation by Armand Trousseau, dating back nearly a century and a half of the association of VTE and cancer has been confirmed much later by prospective clinical studies. The relationship thrombosis and cancer is in fact reciprocal cancer predisposes to the occurrence of thrombosis and the development of the malignancy is linked to this state of hypercoagulability.

Epidemiology shows very increased risk of venous thrombosis in cancer patients, in case of chemotherapy, surgery, advanced stage of cancer, certain types of cancer, genetic abnormalities pro-thrombotic. The pathophysiology is complex and it reflects the many connections of this pathology with the systems of inflammation and hemostasis. Cancer cells are thus able to initiate and promote thrombogenesis by acting on the processes of coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation, release of proinflammatory cytokines and direct interactions with the wall of circulating cells vascular compartment.

For therapeutics, an analysis of current scientific literature can now reconsider the traditional curative regimens for the management of VTE in patients with cancer. Thus, in light of available clinical trials for therapy of existing VTE in cancer patients, the use of low molecular weight heparins (LMWH) administered alone and in the long term for at least three to six months may be recommended as first-line, while retaining the unfractionated heparin (UFH) with early switch to oral anticoagulants (VKA) for at least three months if cons-indications for LMWH or other options (IVC filter) if cons-indication for LMWH. Preventive treatment of VTE in cancer patients based on established practices from the analysis of data from subgroups of cancer patients included in the various trials referred to medical prophylaxis and will be researched specific clinics in the years to come.

الخلاصة

الكلمات الأساسية: تجلط الدم, السرطان, تكون الاوعية الدموية, الفيزيولوجيا المرضية.

العنوان: تجلط الدم: معطيات مرجعية.

الكاتب: جوطي عبد الصمد.

الملاحظة التي قام بها تروسو أرماند ، ويرجع تاريخها إلى ما يقرب من قرن ونصف من رابطة الجلطات والسرطان تم تأكيدها في وقت لاحق من قبل الكثير من الدراسات السريرية. العلاقة بين تجلط الدم و السرطان هو في الواقع متبادل : السرطان يهيئ لحدوث تجلط الدم وتطور العملية السرطانية هذه مرتبط بالخشورية المفرطة.

علم الاوبئة يظهر الخطر الكبير من التخثر الوريدي لدى مرضى السرطان. في حالة من العلاج الكيميائي ، والجراحة ، مرحلة متقدمة من السرطان ، وأنواع معينة من السرطان والتشوهات الجينية المولية للجلطات.

الفيزيولوجيا المرضية معقدة جزئيا وتعكس العديد من اتصالات من هذا المرض مع أنظمة من الالتهاب والإرقاء. الخلايا السرطانية هي قادرة على إقامة وتعزيز تكون الخثرات من خلال العمل على عمليات التخثر ، انحلال الفبرين ، تراكم الصفائح الدموية ، الإفراج عن السيتوكينات الالتهابية و التفاعل المباشر للجدار مع الخلايا المسافرة في حجرة الأوعية الدموية.

في ضوء التجارب السريرية المتاحة لعلاج الجلطات الموجودة في مرضى السرطان ، واستخدام الهيبارين المنخفضة الوزن الجزيئي وحده ، وعلى المدى الطويل قد لا يقل عن 3-6 أشهر, يمكن أن يوصى في الخط الأول ، مع الإبقاء على الهيبارين الغير مجزأ مع التبديل المبكر للمضادات التخثر الفموية لثلاثة أشهر على الأقل إذا كان هناك داعي لعدم استعمال الهيبارين المنخفضة الوزن الجزيئي. المعالجة الوقائية لهذا النوع من الجلطات لدى مرضى السرطان على أساس الممارسات المتبعة من تحليل بيانات من مجموعات فرعية من مرضى السرطان في التجارب المختلفة المشار إليها بالوقائية في الميدان الطبي, وسوف يتم بحثها في العيادات الخاصة في السنوات المقبلة.



REFERENCES

- [1] **Zwicker JI, Furie BC, Furie B.** Cancer-associated thrombosis. Crit Rev Oncol Hematol 2007;62:126–36.
- [2] **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ.** Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809–15.
- [3] **Christèle Manuelle,** Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomo-physiopathologie ISBN : 978-2-7573-0080-0 Wolter kluwer France, 2008.
- [4] **Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, et al.** Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. J Vasc Surg 2007; 46 Suppl S: 25S-53S.
- [5] **Armand-Perroux A, Barrellier MT.** La thrombose veineuse : quoi de neuf ? Réanimation 2008; 17: 736-44.
- [6] **ELALAMY I.** Mécanismes et facteurs de risque des thromboses veineuses. Angéologie, 19-2095, 2002, 8 p.
- [7] **De MEYER, M SAMAMA.** Hémorragies et thromboses du diagnostic au traitement. Chapitre bases physiopathologiques, mécanismes et facteurs de risque. Page 138 139.1999
- [8] **Hirsh.j, samama .m.m, Planes.a, boisseau .m.r, fiessinger.j.n.** Prévention des thromboses veineuses. Ann. Cardiol .angéiol 2000 49,88-94.
- [9] **ANDERSON jr. F.A, GLAGETT.G.P, GEERTS.W, HEIT.J.A, KNUDSON.m, LIEBERMAN.j.r, MERLI.G.j, WHEELER.H.B** Prévention des thromboembolies veineuses. Ann.cardiol.angéilo.2000, 49, 2,65-156.
- [10] **Elias A et Boccalon H.** Thromboses veineuses des membres inférieurs. Angéologie, 19-2030, 2000, 14 p.
- [11] **Wakefield TW, Henke PK.** The role of inflammation in early and late venous thrombosis: Are there clinical implications? Semin Vasc Surg 2005; 18: 118-29.
- [12] **Walenga JM, Jeske WP, Messmore HL.** Mechanisms of venous and arterial thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Thrombolysis 2000; 10 Suppl 1: 13-20.
- [13] **Morel O, Morel N, Hugel B, et al.** The significance of circulating microparticles thrombotic diseases. Rev Med Interne 2005; 26: 791-801.

- [14] **Wakefield TW, Myers DD, Henke PK.** Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 387-91.
- [15] **Piazza G, Goldhaber SZ.** Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: e28-32.
- [16] **Perrin M, Gillet JL, Guex JJ,** Syndrome post-thrombotique, in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Angéiologie*, Elsevier, Editor. 2003: Paris. p. 19-2040, 12 p.
- [17] **Maryse Delehedde.** Que sait-on de cancer ?, collection Bulles de sciences, EDP sciences 2006 : ISBN : 2-86883-834-0 France.
- [18] **Futreal, P.A., Coin, L., Marshall, M., Down, T., Hubbard, T., Wooster, R., Rahman, N., Stratton, M.R.** 2004. A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer* 4(3):177-183.
- [19] **Hanahan, D., Weinberg, R.A.** 2000. The hallmarks of cancer. *Cell* 100(1):57-70.
- [20] **Kim R., Emi M., Tanabe K., Arihiro K.** Tumor-driven evolution of immunosuppressive networks during malignant progression. *Cancer Res.* 66, 5527-5536 (2006).
- [21] **Albertson D.G., Collins C., McCormick F., Gray J.W.** Chromosome aberrations insolid tumors. *Nat. Genet.* 34, 369-376 (2003).
- [22] **Gollin S.M.** Mechanisms leading to chromosomal instability. *Semin. Cancer Biol.* 15, 33-42 (2005).
- [23] **Mills K.D.** Ferguson D.O., Alt F.W. The role of DNA breaks in genomic instability and tumorigenesis. *Immunol. Rev.* 194, 77-95 (2003).
- [24] **Zwick E, Bange J, Ullrich A.** Receptor tyrosine kinases as targets for anticancer drugs. *Trends Mol Med* 2002;8:17-23.
- [25] **Hayflick, L.** 2000. The illusion of cell immortality. *Br J Cancer* 83(7):841-846.
- [26] **DePinho, R.A.** 2000. The age of cancer. *Nature* 408(6809):248-254.
- [27] **De Castro Junior G., Puglisi F., de Azambuja E., El Saghir N.S., Awada A.** Angiogenesis and cancer: a cross-talk between basic science and clinical trial ("the dout des" paradigm). *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 59, 40-50 (2006).
- [28] **Wheelock, M.J., Shintani, Y., Maeda, M., Fukumoto, Y., Johnson, K.R.** 2008. Cadherin

switching. J Cell Sci 121(Pt 6):727-735.

[29] **Ramsay, A.G., Marshall, J.F., Hart, I.R.** 2007. Integrin trafficking and its role in cancer metastasis. Cancer Metastasis Rev 26(3-4):567-578.

[30] **Deryugina, E.I., Quigley, J.P.** 2006. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. Cancer Metastasis Rev 25(1):9-34.

[31] **Caroline Fribourg, Cécile V. Denis.** Plaquettes et tumeurs. **Platelets and tumors**, Hématologie 2006 ; 12 (6) : 400-11

[32] **White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh Patel A, Harris D, Harvey D, et al.** Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. Arch Intern Med 2005;165:1782–7.

[33] **M. Pavic a*, P. Debourdeau a, M. Aletti a, D. Farge-Bancel b, H. Rousset.** Maladie veineuse thromboembolique et cancer. Venous thromboembolism and cancer La Revue de médecine interne 27 (2006) 313–322.

[34] **Lee AY, Levine MN.** Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation 2003;107:I17–I21.

[35] **Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Lera M, et al.** Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. J Thromb Haemost 2004;2:884–9.

[36] **H. Lévesque.** Cancer occulte et maladie thromboembolique veineuse : quelle enquête étiologique devant une maladie thromboembolique veineuse inaugurale ? Occult cancer and venous thromboembolism: Which screening in patients with inaugural deep vein thrombosis? Pathologie Biologie 56 (2008) 205–210

[37] **Lee AY.** Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. Thromb Res 2003;110:167–72.

[38] **White RH, Chew H, Wun T.** Targeting patients for anticoagulant prophylaxis trials in patients with cancer: who is at highest risk? Thromb Res 2007;120(Suppl. 2):S29–40.

[39] **Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH.** Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006;166:458-64.

[40] **P. Girarda*, C. Raynauda, G. Meyerb, F. Parentc, B. Bessed.** Thrombose et cancer bronchique *Revue de Pneumologie clinique* (2008) 64, 85—91.

[41] **Haddad TC, Greeno EW.** Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118:555—68.

[42] **P. Girarda, C. Raynauda, G. Meyerb, F. Parentc, B. Bessed.** Thrombose et cancer bronchique *Thrombosis and lung cancer, Revue de Pneumologie clinique* (2008) 64, 85—91.

[43] **I. Gouin-Thibaut, M.-M. Samama.** Thrombose veineuse et cancer, *Annales de Biologie Clinique*. Volume 58, Numéro 6, 675-82, Novembre - Décembre 2000, Revues générales.

[44] **Elalamy *, E. Verdy, G. Gerotziafas, M. Hatmi.** Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. Pathogenesis of venous thromboembolic disease in cancer, *Pathologie Biologie* 56 (2008) 184–194.

[45] **Esmon, C.T., Gu, J.M., Xu, J., Qu, D., Stearns-Kurosawa, D.J., Kurosawa, S.** 1999. Regulation and functions of the protein C anticoagulant pathway. *Haematologica* 84(4):363-368.

[46] **Belaouaj, A.A., Li, A., Wun, T.C., Welgus, H.G., Shapiro, S.D.** 2000. Matrix metalloproteinases cleave tissue factor pathway inhibitor. Effects on coagulation. *J Biol Chem* 275(35):27123-27128.

[47] **Palumbo JS, Degen JL.** Mechanisms linking tumor cell-associated procoagulant function to tumor metastasis. *Thromb Res* 2007;120(Suppl. 2): S22–8.

[48] **De Cicco M.** The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:87–196.

[49] Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Actualités en thrombose et cancer, *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 265–267.

[50] **Anat Aharon, PhD a*, Benjamin Brenner, MD.** Microparticles, thrombosis and cancer, *Best Practice & Research Clinical Haematology* 22 (2009) 61–69.

[51] **Caroline Fribourg Cécile V. Denis** Plaquettes et tumeurs *Hématologie* 2006 ; 12 (6) : 400-11

[52] **Boucharaba A, Serre CM, Gres S, Saulnier-Blache JS, Bordet JC, Guglielmi J, Clezardin P, Peyruchaud O.** Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 1714-25.

- [53] **Eichholtz T, Jalink K, Fahrenfort I, Moolenaar WH.** The bioactive phospholipid lysophosphatidic acid is released from activated platelets. *Biochem J* 1993 ; 291(Pt 3) : 677-80.
- [54] **Terraube V, Pendu R, Baruch D, Gebbink MF, Meyer D, Lenting PJ, Denis CV.** Increased metastatic potential of tumor cells in von Willebrand factor-deficient mice. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 519-26
- [55] **Staton CA, Lewis CE.** Angiogenesis inhibitors found within the haemostasis pathway. *J Cell MolMed* 2005 ; 9 : 286-302.
- [56] **Ludovic Drouet,** Risque thrombo-embolique de la thalidomide et des thérapeutiques anti-angiogéniques utilisées dans les cancers, *Sang Thrombose Vaisseaux* 2008 ; 20, n° 5 : 227-38
- [57] **Fox EA, Kahn SR.** The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005;94:362–5.
- [58] **Shah MA, Ilson D, Kelsen DP.** Thromboembolic events in gastric cancer : high incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2574-6.
- [59] **Christophe DESAUW, Jacques BONNETERRE.** Traitements antitumoraux et complications thromboemboliques : thrombose et cancer. *Bull Cancer* 2006 ; 93 (2) : 171-8
- [60] **Chennuru S, Baumann MA.** Deep vein thrombosis occurring on treatment of patients receiving thalidomide with erythropoietin. *Intern Med J* 2007 ; 37 : 506-7.
- [61] **Steurer M, Sudmeier I, Stauder R, Gastl G.** Thromboembolic events in patients with myelodysplastic syndrome receiving thalidomide in combination with darbepoietin-alpha. *Br J Haematol* 2003 ; 121 : 101-3.
- [62] **White RH, Chew H, Wun T.** Targeting patients for anticoagulant prophylaxis trials in patients with cancer: who is at highest risk? *Thromb Res* 2007;120(Suppl. 2):S29–40.
- [63] **R. Descourta, P. Jezequela, F. Couturauda, C. Leroyera, P. Girardb.** Maladie veineuse thromboembolique et cancer Venous thromboembolism and cancer. *Revue de Pneumologie clinique* (2008) **64**, 282—289.
- [64] **A. Armand-Perrouxa, M.-T. Barrellier,** La thrombose veineuse : quoi de neuf ?. *Réanimation* (2008) 17, 736—744

[65] Douglas E. Sutherland, Ilene C. Weitz, and Howard A. Liebman*, Thromboembolic Complications of Cancer: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. American Journal of Hematology 72:43–52 (2003)

[66] P. Girarda, C. Raynauda, G. Meyerb, F. Parentc, B. Bessed, Thrombose et cancer bronchique. Revue de Pneumologie clinique (2008) 64, 85—91

[67] Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. Thromb Haemost 2006;95:715—9.

[68] D. Farge-Bancel, L. Florea, L. Bosquet, P. Debourdeau, Traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez le cancéreux. Treatment of venous thromboembolic disease in cancer patients. Pathologie Biologie 56 (2008) 220–228.

[69] Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in Patients With Cancer. J Clin Oncol 2007;25:5490–505.

[70] Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in Patients With Cancer. J Clin Oncol 2007;25:5490–505.

[71] Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, 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.

[72] Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 ; 126(3 Suppl) : 401S-428S.

[73] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003 ; 348 : 1425-34.

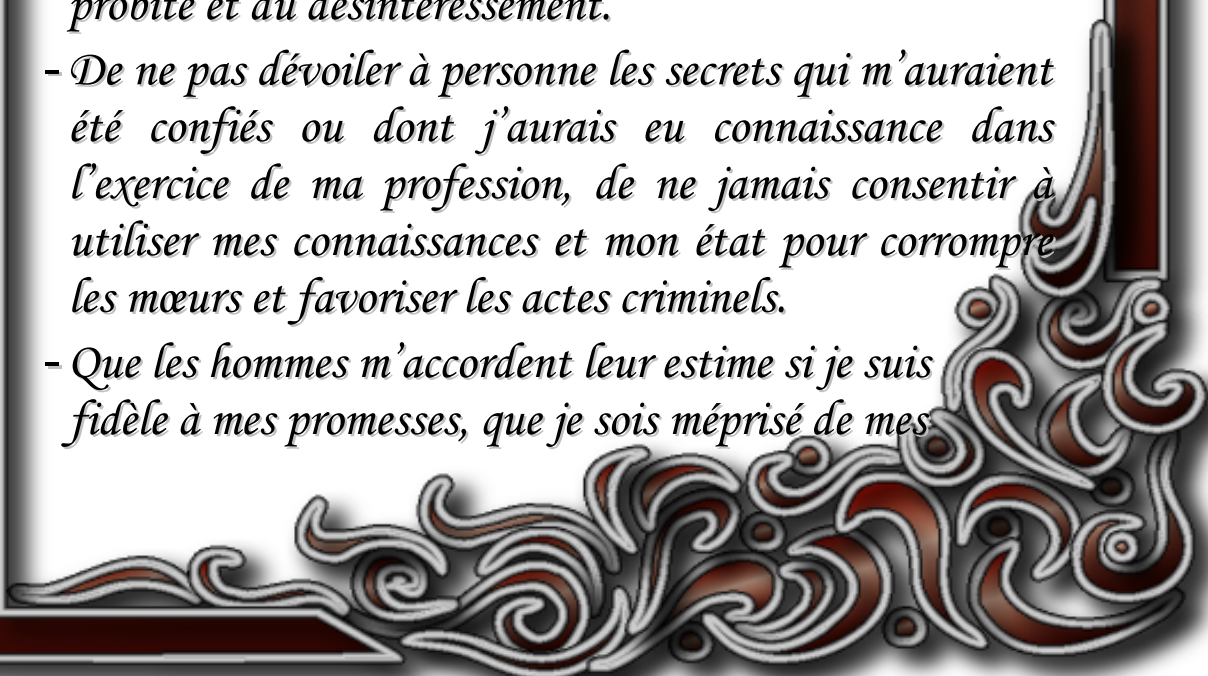
[74] Mihaela LAZA-ACHILLE1 Eric DESRUENNES1 Mario DI PALMA2, Aspects pratiques de la prise en charge des thromboses chez le patient cancéreux. Treatment of venous thrombosis in cancer patients: practical aspects. Bull Cancer 2006 ; 93 (3) : 271-81.

[75] Cihan Ay, Rainer Vormittag, Daniela Dunkler, Ralph Simanek, Alexandru-Laurentiu Chiriac, Johannes Drach, Peter Quehenberger, Oswald Wagner, Christoph Zielinski, and Ingrid Pabinger. D-Dimer and Prothrombin Fragment 1 _ 2 Predict Venous Thromboembolism in

Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, VOLUME 27 _ NUMBER 25 _ SEPTEMBER 1 2009.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأعني بالله العظيم

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

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 58

سنة : 2011

تجلط الدم و السرطان :
معطيات مرجعية .

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : عبد الصمد جوطي

المزاد في : 18 يوليوز 1983 بتنجداد الراشدية

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تجلط الدم, السرطان, تكون الاوعية الدموية, الفيزيولوجيا المرضية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: مجيد بنكيران

أستاذ في علم الدم

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيد: منصف رابحي

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيد: محمد أشو

أستاذ مبرز في الاتكولوجيا الطبية

أعضاء

}