



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 69

Les complications thrombotiques
et hémorragiques des cancers :
Données de littérature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Achraf BAIDOUR
Né le 08 Septembre 1997 à El Jadida

Pour l'obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Thromboembolie, Cancer, Hémorragies, Complications.

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie Biologique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

**Enseignant militaire*

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V*

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

**Enseignant militaire*

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

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

**Enseignant militaire*

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Dir. Hôp. Spécialités*

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation *Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

**Enseignant militaire*

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

**Enseignant militaire*

Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUAFA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



A ceux qui toujours crus en moi

A ceux qui m'ont toujours encourage

 Je dédie cette thèse à ... 

A mon adorable maman TIBARIA AQSBI

Maman, je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans les moments les plus difficiles. Si j'en suis arrivée là, ce n'est que grâce à toi maman adorée.

Une vie entière ne suffirait à te rendre cet amour et dévotion.

Tu es mon exemple dans la vie. Tu es lanterne qui éclaire ma voie.

Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire une reconnaissance infinie envers une mère aussi merveilleuse dont j'ai la fierté d'être le fils.

Longue vie à toi maman. je t'aime très fort.

A mon très cher père EL MOSTAFA BAIDOUR

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

*Pour tous les sacrifices que tu as consentis et pour l'éducation que tu m'as
inculquée.*

Tu as toujours été un exemple à suivre.

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

Grâce à toi je deviens médecin.

Que dieu te protège et te prête longue vie.

A mes très chers frères Haitam et Walid

Vous avoir tous à mes côtés est le baume de mon existence..

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour
l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi.*

*Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve pour
vous tous.*

Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A toute la famille BAIDOUR et AQSBI

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite
beaucoup de bonheur et de réussite.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma gratitude et
mon grand attachement.*

A mes meilleurs amis (es)

***Ayman Lazar, Zakaria Riadi, Mohammed Rafik, Souhail Belhaimar, Adam
El amine, hiba El amine, Anas Bellachheb, Sedik Naittahn, Hanane
Lahmiss, Soumia Amaizou, Mohammed Ennajibi, Oualid Nasri***

...

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon
affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis
sur qui je peux compter.*

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

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



Remerciements



À Notre Maître et Président de thèse

Madame SOUAD BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique à la Faculté

De Médecine et de Pharmacie de Rabat.

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en
acceptant de présider cette thèse.*

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

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

À notre Maître et rapporteur de thèse

Monsieur AZLARAB MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique à la Faculté

De Médecine et de Pharmacie de Rabat.

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.

Nous admirons en vous vos rapports humaines et votre grande conscience professionnelle qui resteront pour nous un exemple à jamais vivace.

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

À notre maître et juge de thèse

*Monsieur Anass JEAIDI Pharmacien Colonel,
Professeur d'hématologie biologique, Centre de transfusion Sanguine,
à l'hôpital d'instruction militaire Med V Rabat.*

*Nous avons été touchés par la bienveillance
et la cordialité de votre accueil.*

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

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

À notre maître et juge de thèse

Monsieur Hafid ZAHID Médecin Colonel,

Professeur agrégé au CHU Service d'hématologie et Immunohématologie,

Hôpital d'instruction militaire Med V Rabat.

*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.*



Liste des abréviations



Abréviations

ACO	: Anticoagulants oraux .
ADCC	: Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
ADP	: Adénosine diphosphate.
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien.
ATRA	: Acide tout trans-rétinoïque.
bFGF	: Basic fibroblast growth factor.
CAT	: Thrombose associée au cancer.
CEC	: Cellules endothéliales circulantes.
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée.
COX-2	: Cyclo-oxygénase-2.
CVC	: Cathéters veineux centraux.
EGF	: Epidermal growth factor
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
EP	: Embolie pulmonaire
FT	: Facteur tissulaire.
FT-MP	: Microparticules portant le facteur titulaire.
FVW	: Facteur von Willebrand.
G-CSF	: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes
HA	: Hémophilie acquise.
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire

HNF	: Héparine non fractionnée
HS	: Héparine sulfate
IC	: Intervalle de confiance
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IL	: Interleukin
INR	: Rapport international normalisé
LAP	: Leucémie aigue promyélocytaire
MAT	: Micro angiopathie thrombotique
MEC	: Matrice extracellulaire
MMP	: Métalloprotéinases matricielles
MPO	: Myéloperoxydase
MVWA	: Maladie de von willebrand acquise
NETs	: Neutrophil extracellular traps
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural killer
NO	: Oxyde nitrique
NOACs	: Nouveaux anticoagulants oraux
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor 1
PC	: Procoagulant du cancer
PMP	: Microparticules dérivées des plaquettes
pRb	: Protéine du Rétinoblastome
PS	: Phosphatidylsérine

RR	: Risque relatif
TCA	: Temps de céphaline activée
TEV	: Thromboembolie veineuse
TFPI	: Tissue factor pathway inhibitor
TM	: Thrombomoduline
TNF	: Tumor necrosis factor
TP	: Taux de prothrombine
tPA	: Tissue-type plasminogen activator
TVP	: Thrombose veineuse profonde
uPA	: Urokinase-type plasminogen activator
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VPH	: Virus du papillome humain.



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: La Triade de Virchow : les facteurs contribuent au développement d'un accident.....	5
Figure 2: Mécanisme inflammatoire de la thrombose.	8
Figure 3: Les 6 altérations caractéristiques du cancer.	10
Figure 4: Phases de la coagulation selon le modèle classique.	22
Figure 5 : Phases de la coagulation selon le modèle actuel.	23
Figure 6 : Schéma de la fibrinolyse.	24
Figure 7 : Principaux mécanismes d'hypercoagulabilité dans le cancer.....	49
Figure 8: Activation des plaquettes par les cellules tumorales.	60
Figure 9: Activités procoagulantes des leucocytes provoquées par les cellules tumorales.	64
Figure 10: Activation prothrombotique de l'endothélium par les cellules cancéreuses.	67
Figure 11: Algorithme décisionnel CIVD associée au cancer prostate.	85
Figure 12: Schéma simplifié de la coagulopathie associée à la LAP.	87

Liste des tableaux

Tableau I : Facteurs de coagulation du sang	20
Tableau II : Principaux médicaments en dehors de l'héparine utilisés en réanimation, incriminés de manière certaine ou probable, dans la survenue d'une thrombopénie (liste non exhaustive).....	26
Tableau III : Facteurs de risque de la TEV associée au cancer	38
Tableau IV : Traitement de la coagulation intravasculaire disséminée	82



Sommaire



Introduction	1
Chapitre 1: Rappels	3
I/ La thrombose	4
1-Définition.....	4
2-Épidémiologie	4
3- Facteurs favorisant	5
4-physiopathologie de la thrombose	7
II/ Le Cancer.....	9
1-Définition.....	9
2-Traits caractéristiques du cancer.....	9
2.1 Autosuffisance en facteur de croissance de croissance.....	11
2.2 Insensibilité aux signaux d'inhibition de la croissance (anti-croissance)	12
2.3 Évitement de la mort cellulaire programmée (apoptose)	12
2.4 Potentiel de réplication illimité.....	13
2.5 Angiogenèse tumorale soutenue	15
2.6 Invasion tissulaire.....	16
2.7 Altération de l'immunité	16
III/ coagulation du sang	18
1- Aperçu historique.....	18
2-Généralités	19
3-Troubles de la coagulation.....	25

3-1-Troubles plaquettaires.....	25
3-2- Troubles de la paroi vasculaire.....	27
3-3- Altération des facteurs de coagulation.....	28
Chapitre 2 : Les complications thrombotiques des cancers.....	31
1- Les types de thromboses associées au cancer.....	32
1-1 Thromboembolie veineuse	32
1-2 Thrombose artérielle	33
1-3 Coagulation intravasculaire chronique disséminée.....	35
2- Facteurs de risque de thrombose associée au cancer	37
2-1 Facteurs de risque individuels pour les patients	39
2-1-1- Âge.....	39
2-1-2- Sexe	40
2-1-3 Race.....	40
2-1-4 Comorbidités	40
2-1-5 Immobilité	41
2-1-6 Antécédents de TEV	41
2-2 Facteurs de risque associés au cancer	41
2-2-1 Siègne du cancer.....	42
2-2-2 Stade du cancer.....	42
2-2-3 Histologie du cancer	43
2-2-4 Temps après le diagnostic	44
2-3 Facteurs de risque associés au traitement du cancer	44

2-3-1 Chirurgie et hospitalisation	44
2-3-2 Chimiothérapie	45
2-3-3 Inhibiteurs de l'angiogenèse	46
2-3-4 Cathéters veineux centraux	47
3- Mécanismes de la thrombose chez les patients atteints de cancer.....	48
3-1 Mécanismes prothrombotiques des cellules cancéreuses.....	50
3-1-1 Protéines procoagulantes des cellules cancéreuses	50
3-1-2 Microparticules tumorales.....	52
3-1-3 Facteurs de coagulation.....	55
3-1-4 Protéines de la fibrinolyse.....	57
3-2 Propriétés procoagulantes des cellules hôtes provoquées par les cellules cancéreuses	58
3-2-1 Activation des plaquettes par les cellules tumorales	58
3-2-2 Activation des leucocytes par les cellules tumorales	61
3-2-3 Activation de l'endothélium par les cellules tumorales	65
4- Prise en charge des patients	68
5- Traitement de la thrombose associée au cancer.....	69
Chapitre 3 : Les complications hémorragiques des cancers	71
1-Incidence.....	72
2-Facteurs de risque.....	73
3-Altérations de l'hémostase primaire.	77
3-1- La maladie de vonWillebrand acquise (MVWA).....	77

3-2- La thrombocytopénie	78
4- Altérations de l'hémostase secondaire.....	80
4-1- La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)	80
4-2- Hémophilie acquise.....	83
5-Situations particulières.	84
5-1- Cancer de la prostate	84
5-2 Leucémie aiguë promyélocytaire	86
5-3 Autres leucémies et syndromes myélodysplasiques	90
6- L'anticoagulation chez les patients atteints de cancer.....	91
Conclusion	92
Résumés	94
Références	98



Introduction



Les complications hémorragiques et thrombotiques du cancer mettent souvent la vie en danger. Les maladies hémorragiques sont fréquentes (10 %) et parfois révélatrices du cancer. Dans plus de 50% des cas, une thrombocytopénie est impliquée. Le saignement est lié à une plaie vasculaire dans 30 % des complications hémorragiques soit par une diffusion tumorale soit par la tumeur elle-même. Dans moins de 10 %, le saignement est lié à une coagulation intravasculaire disséminée. Très rarement, un déficit en facteur de coagulation est retrouvé. Les manifestations thrombotiques sont également fréquentes (15 % des patients atteints de cancer). Le système veineux est généralement impliqué. Les cliniciens doivent être conscients de ces complications pour privilégier le meilleur traitement le plus tôt possible afin de prévenir des complications mortelles.

Cette revue donnera un aperçu des principales complications thrombotiques chez les patients cancéreux et soulignera les facteurs de risque pour les patients cancéreux de développer une thrombose associée au cancer, en se concentrant sur la TEV car c'est la complication la plus fréquente observée chez les patients cancéreux. Les multiples mécanismes impliqués dans la thrombose associée au cancer. Un bref aperçu du traitement actuel de la thrombose associée au cancer sera également abordés.

Nous fournissons aussi une vue d'ensemble des complications hémorragique en se concentrant sur l'altération de l'hémostase primaire, l'altération de l'hémostase secondaire, les situations particulières, et l'anticoagulation chez les patients atteints de cancer.



Chapitre 1: Rappels



I/ La thrombose

1-Définition

La thrombose peut être définie comme étant la formation d'un caillot sanguin dans les vaisseaux sanguins (blocage partiel ou complet), qu'ils soient veineux ou artériels, limitant le flux sanguin naturel et entraînant des séquelles cliniques.

2-Épidémiologie

L'épidémiologie de la thrombose varie selon qu'elle est veineuse ou artérielle, provoquée ou non provoquée, et selon que le premier épisode est inférieur ou l'épisode suivant.

Dans la thromboembolie veineuse (TEV), qui comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), l'incidence annuelle est de 1 pour 100000 chez les enfants, 1 pour 10000 en âge de procréer, 1 pour 1000 à un âge moyen avancé et 1 pour 100 chez les personnes âgées. (1)

Les rapports indiquent également que l'incidence de l'embolie pulmonaire de 29 à 48 pour 100000 années-personnes et l'incidence de la thrombose veineuse profonde est de 45 à 117 pour 100000 années-personnes. (2) Naess et al. ont également constaté que l'incidence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes et a augmenté chez les patients atteints de cancer par rapport à ceux sans cancer. (1)

Des études démontrent qu'il y a une incidence accrue de thrombose veineuse chez les personnes d'origine européenne par rapport aux non-Européens. [3] Par rapport au monde occidental, qui comprend principalement des personnes d'origine européenne, les Taïwanais ont un taux d'incidence de 15,9 pour 100000. (4)

3- Facteurs favorisant

La triade de Virchow, décrite pour la première fois en 1856, implique trois facteurs contribuant à la formation de la thrombose: la stase veineuse, les lésions vasculaires et l'hypercoagulabilité.(figure 1)

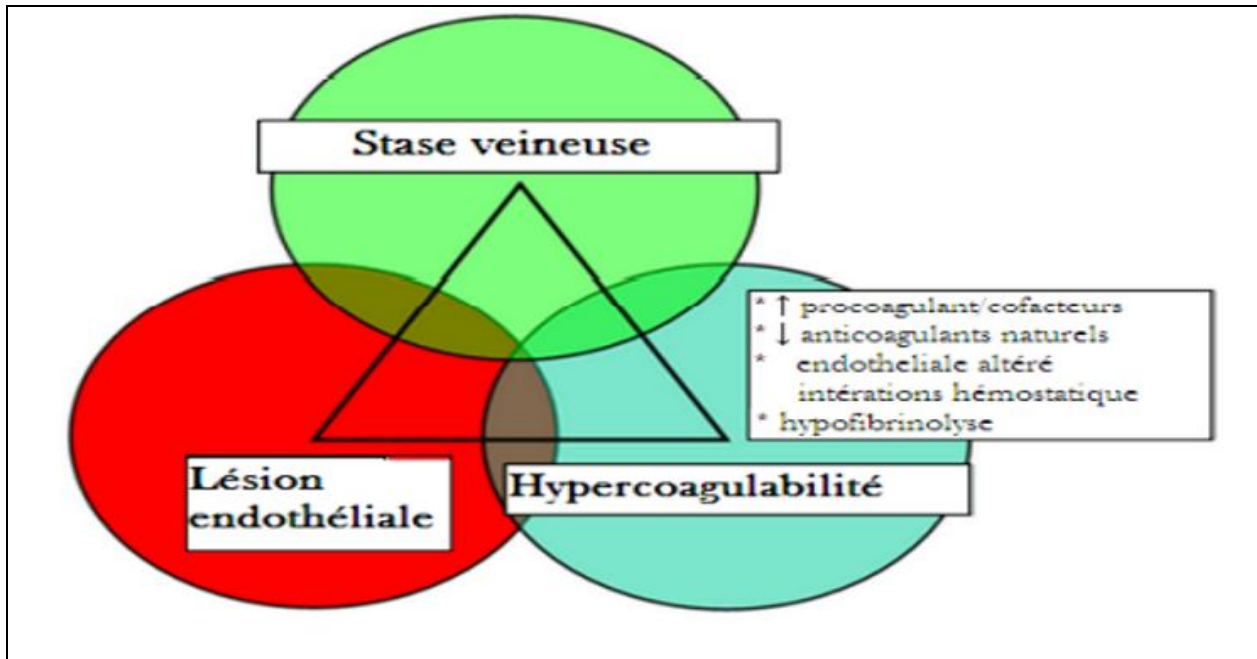


Figure 1: La Triade de Virchow : les facteurs contribuent au développement d'un accident

Thrombotique.

La stase veineuse est le plus important des trois facteurs, mais la stase seule semble insuffisante pour provoquer la formation de thrombus (5). Cependant, la présence concomitante de stase veineuse et de lésions vasculaires ou d'hypercoagulabilité augmente considérablement le risque de formation de caillots (6). Les conditions cliniques les plus étroitement associées à la thrombose sont fondamentalement liées aux éléments de la triade de Virchow; Il

s'agit notamment d'une chirurgie ou d'un traumatisme, d'une tumeur maligne, d'une immobilité prolongée, d'une grossesse, d'une insuffisance cardiaque congestive, de varices, de l'obésité, de l'âge avancé et d'antécédents de TVP(7).

La malignité peut exercer un effet compressif sur les veines contribuant à la stase. Il conduit également à l'excrétion de procoagulants tels que le facteur tissulaire sur les particules membranaires qui favorise la thrombose (8).

L'obésité et l'utilisation de contraceptifs oraux sont des facteurs de risque indépendants de thrombose. Ensemble, ils augmentent le risque de thrombose de manière synergique (9).

Enfin, l'avancée de l'âge est associée à un risque accru de thrombose.

Bien que la cause de cette situation reste indéterminée, plusieurs facteurs liés au vieillissement ont été observés:

- une prévalence accrue de l'obésité
- une fréquence accrue des maladies et des périodes d'immobilité prolongée
- des conditions médicales comorbides
- et une augmentation du niveau de procoagulants sans augmentation proportionnelle des anticoagulants tels que la protéine C (10).

La formation de thrombose est un processus dynamique et multicausal qui repose sur un équilibre délicat de facteurs physiques et biochimiques.

4-physiopathologie de la thrombose

Comme indiqué, la triade de Virchow (c'est-à-dire les dommages endothéliaux, l'hypercoagulabilité et la stase sanguine veineuse ou artérielle) joue un rôle important dans la physiopathologie de la thrombose.

Les dommages à la paroi vasculaire entraînent la production de cytokines pro-inflammatoires (et prothrombotiques), une augmentation du facteur tissulaire disponible, la prolifération des molécules d'adhésion et une activation plaquettaire accrue. Les cytokines initient une interaction favorisant l'inflammation entre les leucocytes et les cellules endothéliales. (Figure2) (11)

L'inflammation est une réaction corporelle normale à des stimuli indésirables tels que des agents pathogènes étrangers ou des infections et des dommages endothéliaux, qu'ils soient aigus (p. ex. traumatisme ou chirurgie) ou chroniques (troubles inflammatoires sous-jacents ou maladies vasculaires périphériques).

L'activation des leucocytes et des cellules endothéliales provoque la formation de molécules d'adhésion, qui finiront par initier la formation de caillots. (11)

Les anticoagulants endogènes de l'organisme, tels que la protéine C et S et l'antithrombine-III, empêchent la formation de thrombose grâce à un mécanisme de régulation complexe qui maintient l'homéostasie. Lorsqu'un déséquilibre existe dans la formation et la lyse du caillot, il peut générer une thrombose; cela explique pourquoi les patients atteints de thrombophilies telles que les carences en protéine C, en protéine S et en antithrombine III sont susceptibles d'acquérir des caillots sanguins.

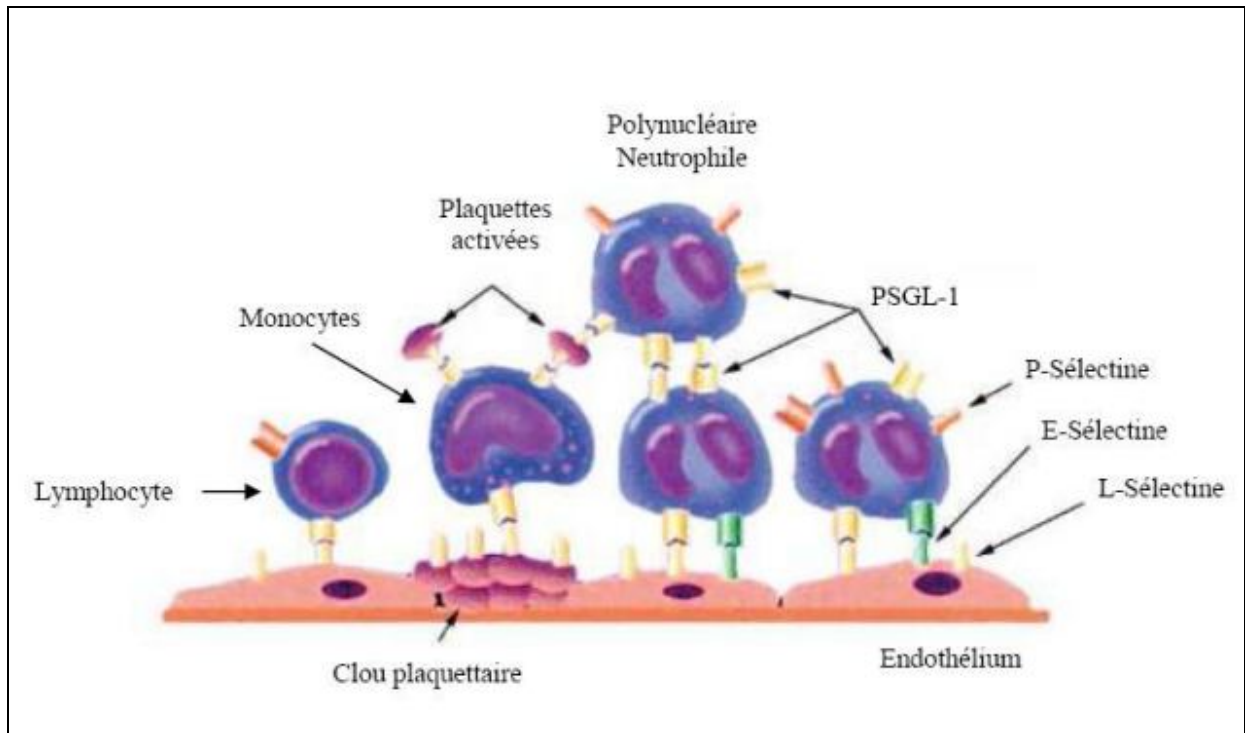


Figure 2: mécanisme inflammatoire de la thrombose.

II/ Le Cancer

1-Definition

En termes simples, le cancer est un groupe de plus de 100 maladies qui se développent au fil du temps et impliquent la division incontrôlée des cellules du corps capables d'échapper à la mort cellulaire programmée (appelée l'apoptose).

La maladie peut commencer presque n'importe où dans le corps humain: il existe donc plusieurs types de cancers qui sont causés par plusieurs types d'organes, tissus et cellules associés à ces tissus.

Par exemple, La leucémie est un cancer qui prend naissance dans les tissus hématopoïétiques, comme la moelle osseuse, et provoque la production d'un trop grand nombre de cellules sanguines anormales.

En revanche, nous utilisons des tumeurs "solides" pour décrire tous Cancer qui se développent dans des tissus autres que le sang.

Bien que le cancer puisse se développer dans pratiquement tous les tissus du corps et que chaque type de cancer ait ses caractéristiques uniques, les processus de base qui produisent le cancer sont assez similaires dans toutes les formes de la maladie. (12)

2-Traits caractéristiques du cancer.

Les cellules cancéreuses sont des cellules transformées, elles ont acquis une série de changements qui leur permettent de former des tumeurs, qui se comportent de manière différente selon les changements principalement génétiques. Cela fait maintenant 22 ans que Hanahan et Weinberg (13) ont publié leur article fondateur suggérant qu'il existait six altérations "caractéristiques" identifiables des cellules cancéreuses. Les altérations sont résumées à la figure 3.

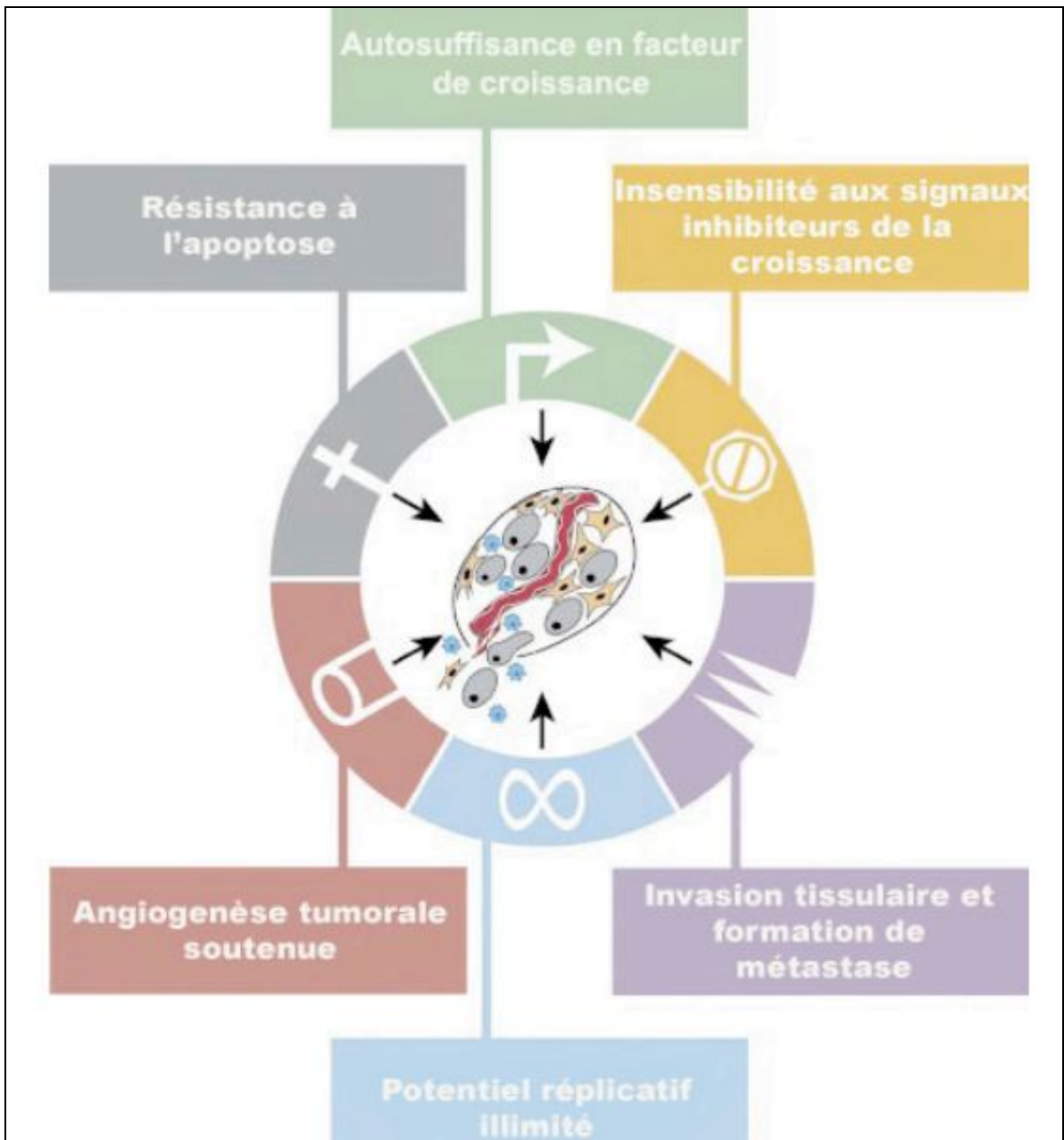


Figure 3: les 6 altérations caractéristiques du cancer.

Dans les années qui ont suivi, à bien des égards, ils se sont avérés exacts, même si beaucoup en ajouteraient peut-être un autre - l'altération de l'immunité, dont nous reparlerons plus tard.

2.1 Autosuffisance en facteur de croissance de croissance.

Les cellules normales ne se développent que si on leur dit de le faire. Cela s'applique même aux cellules souches, qui ont le potentiel de faire ce qu'elles veulent, mais sont soumises à des contrôles stricts qui s'effondrent dans les cancers. En effet, certains auteurs considèrent que tous les cancers proviennent de cellules souches (14).

L'autosuffisance en signaux de croissance des cellules cancéreuses peut être endogène ou exogène. Un bon exemple de ce phénomène, d'intérêt thérapeutique récent, est devenu important dans le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer colorectal. Dans ce type de tumeur, la voie du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est la clé du comportement de nombreuses tumeurs (mais pas toutes) (15, 16). La signalisation exogène comprend la production autocrine d'amphireguline et d'époreguline, deux ligands de l'EGFR, tandis que la signalisation endogène provient de mutations activatrices acquises du gène de l'EGFR. Cependant, même le gène de l'EGFR peut être contourné par une mutation activatrice du gène KRAS, et chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR et traités par des inhibiteurs à petite molécule, une résistance se produit par le développement de mutations résistantes ou l'activation de voies alternatives. De nombreux types de tumeurs présentent des altérations des gènes de croissance (oncogènes) agissant en aval de ces récepteurs de facteurs de croissance à la surface des cellules, dont certains sont des facteurs de transcription (par exemple c-myc) qui activent de nombreuses

voies effectives dans la cellule. En culture cellulaire, les cellules néoplasiques isolées sont donc généralement capables de se débrouiller assez bien toutes seules, bien qu'elles puissent dépendre de signaux paracrines provenant d'autres cellules incluses dans la tumeur et qui sont toujours à leur disposition. Si cela est moins vrai pour les tumeurs de haut grade, les tumeurs de bas grade ne peuvent se développer que si ces conditions sont remplies.

2.2 Insensibilité aux signaux d'inhibition de la croissance (anti-croissance)

Les conséquences potentielles de la croissance cellulaire pour l'organisme nécessitent le contrôle de la prolifération. Les mécanismes de contrôle peuvent être divisés en deux catégories : ceux qui bloquent la prolifération de façon permanente et ceux qui le font de façon transitoire, jusqu'à ce que la cellule reçoive un signal qui inverse l'interrupteur. La perte du contrôle anti-prolifération se produit par plusieurs mécanismes. Le plus évident est la perte du gène concerné, le rétinoblastome en est un exemple (17), et il est prouvé que de nombreux signaux anti-croissance agissent via la protéine RB, qui inhibe la fonction du facteur de transcription E2F, essentiel à la prolifération (18). Les anti oncogènes p15 et p16 agissent par cette voie, tout comme la cycline kinase cdk4, et il existe un lien important avec p53. La perte de ces gènes par mutation ou séquestration, par exemple par des protéines virales telles que E6 et E7 du virus du papillome humain (VPH), peut entraîner un cancer.

2.3 Évitement de la mort cellulaire programmée (apoptose)

Le contrôle du nombre de cellules dans les tissus est assuré en grande partie par le processus d'apoptose, connu sous le nom de mort cellulaire programmée. Ce processus permet d'éliminer des tissus les cellules qui ont rempli leur

fonction ou qui ne sont plus nécessaires, sans inflammation ni autres séquelles. Ce processus est important dans de nombreuses situations tout au long de la vie, par exemple, des pluies d'apoptoses se produisent dans l'endomètre pendant les menstruations (20). Ces processus sont également très importants dans le système immunitaire pour éviter l'auto-immunité et sélectionner les cellules étrangères réactives aux antigènes. Le contrôle du processus apoptotique est important, et est médié par un équilibre de facteurs pro- et anti-apoptotiques (21), ainsi que par des déclencheurs endogènes et exogènes. Dans les cellules cancéreuses, ces contrôles apoptotiques sont presque toujours affectés, bien que cela varie selon les types de tumeurs et les voies impliquées dans leur genèse. Les déclencheurs exogènes comprennent le système Fas-Fas Ligand et le système TRAIL, tandis que le déclencheur endogène tend à être médié par p53, qui est également l'anti-oncogène le plus souvent muté et dont la biologie est particulièrement complexe (19).

2.4 Potentiel de réplication illimité.

Normalement, la réplication cellulaire est limitée à 50-70 passages (22). Cependant, les cellules cancéreuses sont immortalisées et capables de dépasser cette limite, ce qui est également connu sous le nom de "phénomène de Hayflick" ou "sénescence répllicative", reconnu pour la première fois par Hayflick et Moorehead dans les années 1960 (23). Le mécanisme par lequel les cellules cancéreuses y parviennent implique le renouvellement de l'ADN télomérique par une enzyme, la télomérase. Les télomères sont constitués de multiples répétitions de la séquence TTAGGG - généralement sur plusieurs milliers de bases (24). Comme les ADN polymérases sont incapables de terminer la réplication de l'ADN fille à l'extrémité 5 des séquences d'ADN

linéaires, chaque cycle de réplication entraîne une perte d'ADN du télomère, un processus impliqué dans la sénescence cellulaire. Dans les cellules souches et les cellules germinatives, ce processus est prévenu par l'expression de la télomérase, qui répare le télomère dans les cellules qui l'expriment - ce qui est normal dans les cellules souches, mais pas dans les cellules somatiques. La réactivation de la télomérase fait partie de la carcinogenèse et constitue probablement une étape critique de ce processus. Presque toutes les cellules cancéreuses expriment la télomérase - les rares qui ne l'expriment pas ont des mécanismes alternatifs pour empêcher la perte de l'ADN télomérique. Cependant, la télomérase est plus susceptible d'être exprimée par les variantes les plus malignes ayant une activité répliquative plus élevée. L'hypothèse actuellement privilégiée est que l'expression de la télomérase est déclenchée dans les cellules en division lorsque l'érosion des télomères déclenche une réponse de réparation de l'ADN via la voie ATM-p53, qui devrait à son tour déclencher un arrêt de croissance (également connu sous le nom de sénescence induite par le stress). Cette sénescence est essentiellement une forme de suppression des tumeurs et constitue une barrière importante à la carcinogenèse (22). Des mutations dans la voie p53 ou RB conduisent à une sénescence réduite - et l'inactivation de ces deux voies semble être nécessaire dans les cellules humaines pour empêcher la sénescence répliquative (22). Ce phénomène suscite aujourd'hui l'intérêt de nombreux cancers différents, notamment les leucémies (25) et les tumeurs solides telles que le mélanome (26). Toutefois, la télomérase est loin d'être un talon d'Achille et les médicaments qui la bloquent ne tuent pas nécessairement les cancers, qui peuvent encore être capables de se répliquer suffisamment pour poursuivre leur croissance pendant suffisamment de cycles pour provoquer la mort du patient. Néanmoins, de tels agents peuvent s'avérer utiles et certains sont en cours de développement.

2.5 Angiogenèse tumorale soutenue

Les tumeurs ne peuvent atteindre une taille supérieure à un millimètre de diamètre environ sans avoir besoin d'un apport sanguin. Elles peuvent le faire de plusieurs manières :

- L'angiogenèse
- La cooptation de vaisseaux.
- Le mimétisme vasculaire.

La première est la plus évidente - et la plus utilisée par les cellules cancéreuses, qui sécrètent couramment des cytokines pro-angiogènes telles que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance fibroblastique basique (bFGF) (27). Ces cytokines stimulent la production de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des capillaires existants (par bourgeonnement) et des précurseurs de cellules endothéliales circulantes. Les cellules cancéreuses peuvent également investir des vaisseaux déjà présents dans les tissus, se développant en apposition étroite, et les coopter dans la tumeur. La croissance autour des vaisseaux est probablement médiée par des molécules d'adhésion (28), et les mécanismes sont similaires à ceux utilisés dans l'invasion des tissus. Le mimétisme vasculaire reste controversé, mais les forces hydrodynamiques à l'intérieur des tumeurs, causées en partie par la présence de vaisseaux sanguins mal formés et "fuyants", entraînent un flux de liquide tissulaire à l'intérieur de la tumeur qui peut jouer un rôle important dans l'apport de nutriments aux cellules cancéreuses. Dans certains cas, il existe des preuves irréfutables que des fentes et des canaux peuvent se former, bordés par des cellules néoplasiques présentant certaines caractéristiques des cellules endothéliales (29).

2.6 Invasion tissulaire

La capacité des cellules cancéreuses à envahir les tissus adjacents et à se propager à d'autres tissus, généralement par voie lymphatique ou sanguine, est la principale raison de la mortalité due au cancer. Les cellules cancéreuses présentent un certain nombre de caractéristiques qui leur permettent d'envahir les tissus et de former des métastases. Tout d'abord, elles sont généralement capables de survivre et de se développer dans un système de culture cellulaire sans adhérence. Deuxièmement, elles présentent peu de signes de polarisation et, troisièmement, elles peuvent facilement modifier leur forme pour se déplacer dans les tissus. Les mécanismes sont essentiellement similaires à ceux connus du mouvement des cellules immunitaires à travers les tissus, et récapitulent la migration des cellules dans l'embryon.

Le mouvement à travers les tissus nécessite une perte de molécules d'adhésion telles que ICAM-1, et la sécrétion d'enzymes pour décomposer la matrice intercellulaire et le collagène de la membrane basale. Les collagénases, désormais plus communément appelées métalloprotéinases matricielles (MMP), revêtent une importance particulière et sont souvent sécrétées par les cellules cancéreuses, facilitant ainsi leur passage. Les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) présents dans les tissus sont des inhibiteurs importants de ce processus, mais à ce jour, les médicaments qui s'opposent aux MMP n'ont eu que peu de succès en clinique.

2.7 Altération de l'immunité

Bien que cela ne fasse pas partie de la liste initiale de Hanahan et Weinberg, il ne fait désormais aucun doute que l'interaction entre le système immunitaire et les cellules cancéreuses est activement gérée par des changements au sein des cellules cancéreuses. L'altération du statut immunitaire

des cellules cancéreuses est importante pour leur survie. On sait depuis longtemps que les cellules cancéreuses expriment des antigènes uniques ou d'origine embryonnaire qui peuvent déclencher une réponse immunitaire. Un certain nombre de mécanismes d'immunité anticancéreuse ont été décrits :

- Immunité humorale - anticorps anticancéreux fixant le complément.
- Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).
- Les cellules NK.
- Les lymphocytes T cytotoxiques.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer comment les cellules cancéreuses échappent au système immunitaire. La plus récente et acceptée d'entre elles combine des modèles antérieurs (30) et est appelée " immunoediting ". Ce modèle implique que le système immunitaire exerce une pression sélective sur les cellules cancéreuses en développement qui les amène à présenter certaines ou toutes les caractéristiques suivantes :

- Perte du CMH de classe I ou II (ce qui peut changer au cours des métastases).
- Sécrétion de cytokines et d'enzymes immuno-actives (par exemple, TGFb, IDO).
- Tuer activement les lymphocytes par l'expression de FasL.

Ces mécanismes ont pour effet de limiter l'entrée des cellules immunitaires compétentes dans la tumeur et de provoquer une immunosuppression systémique générale. En effet, il a été récemment établi que les cellules dendritiques présentes dans la tumeur ou dans les ganglions lymphatiques drainants sont maintenues dans un état immature et immunosuppresseur, ce qui peut en fait aider la tumeur à échapper au système immunitaire (31).

III/ coagulation du sang

1- Aperçu historique.

Des trois éléments constitutifs du sang, la plaquette a été la dernière à être découverte. Au cours du XIXe siècle, de nombreux observateurs ont signalé la présence dans le sang de corpuscules plus petits que les globules rouges et les globules blancs, le Français Alfred Donné (1801-1878) étant le premier auteur à signaler leur présence dans le sang. Cependant, c'est l'Italien Giulio Bizzozero (1841-1901) qui a pu mieux comprendre le rôle des plaquettes et les reconnaître comme un élément distinct du sang.(32)

L'interprétation du processus de coagulation publiée par MacFarlane³⁹ en 1964 ("cascade de MacFarlane") a été d'une grande utilité pendant des années pour comprendre le problème complexe de la formation des thrombus. Selon MacFarlane, il y aurait deux voies, extrinsèque et intrinsèque, et toutes deux convergeraient pour poursuivre conjointement le processus de formation de la fibrine. L'agrégation plaquettaire a été considérée comme un processus distinct.(33)

Au cours des trois décennies suivantes, de multiples investigations ont eu lieu, résumées en 1994 par les publications quasi simultanées de chercheurs de Houston (Schafer et al(34)) et de Caroline du Nord (Monroe et al(35)). Les deux groupes s'accordent sur la présentation d'une "nouvelle cascade", internationalement acceptée, comme le démontre le récent document de la Task Force de la Société européenne de cardiologie (36) .

2-Généralités

L'hémostase ou coagulation sanguine est le système qui permet à notre organisme d'arrêter l'hémorragie ou la perte de sang produite après la rupture de la paroi vasculaire, et une fois ce dommage réparé, de dissoudre le caillot (fibrinolyse), représentant ainsi l'arrêt physiologique de l'hémorragie. Le déséquilibre entre ces deux processus peut entraîner une hémorragie en cas de défaillance de l'hémostase ou une thrombose en cas de défaillance de la fibrinolyse(37).

L'hémostase physiologique comprend quatre phases :

a- Vasculaire (vasoconstriction) : rétrécissement vasculaire réflexe après une blessure qui favorise l'initiation de la formation de caillots.

b- Plaquette (formation du thrombus plaquettaire) : les plaquettes forment le thrombus plaquettaire et participent à la coagulation en tant que substrat préférentiel sur lequel se forme la fibrine. Ils agissent par contraction cellulaire dépendant du calcium, initiée lorsqu'ils entrent en contact et adhèrent au sous-endothélium (via leurs protéines membranaires). Ensuite, des agrégats se forment sur les plaquettes déjà fixées (via la glycoprotéine IIB-III A).

L'activation plaquettaire entraîne la libération du contenu des granules plaquettaires, du Ca^{2+} et des facteurs de coagulation (Tableau I)(38) entre autres, et l'exposition des phospholipides nécessaires à la formation des complexes enzymatiques de la coagulation. Outre les plaquettes, des éléments de la paroi vasculaire, des protéines plasmatiques et des globules rouges sont également impliqués.

Tableau I : Facteurs de coagulation du sang

Facteurs	Dénomination
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
V	Proaccélérine
VII	Proconvertine
VIII	F. anti hémophilique A
IX	F. anti hémophilique B
X	F. Stuart
XI	F. Rosenthal
XII	F. Hageman
XIII	F. stabilisant de la Fb

c- Formation et stabilisation de fibrine : la coagulation plasmatique vise la formation du caillot de fibrine (protéine plasmatique insoluble) à partir de la transformation du fibrinogène (protéine plasmatique soluble), médiée par la thrombine. Un contrôle physiologique strict par des inhibiteurs naturels est nécessaire (antithrombine, système protéine C-protéine S et inhibiteur du facteur tissulaire, entre autres) pour confiner le caillot dans la zone de la lésion et empêcher son extension excessive(39).

La coagulation est initiée par deux réactions linéaires et mutuellement indépendantes (voie intrinsèque et voie extrinsèque) qui déclenchent une cascade séquentielle et ordonnée d'activation des facteurs de coagulation présents dans la circulation (proenzymes inactifs) Figure 4.

La voie intrinsèque commence par l'activation du facteur XII au contact de surfaces non physiologiques (sous-endothélium, prékallikréine ou kininogène). Le FXII(a) activé active le XI formant le complexe qui active le IX et, avec le VIIIa, active le FX, en présence de Ca^{2+} et de phospholipides provenant de plaquettes activées. La voie extrinsèque est initiée lorsque le sang entre en contact avec des tissus endommagés où le facteur tissulaire (FT), exprimé sur les cellules endommagées, le sous-endothélium et la surface des monocytes, est généré. Il forme un complexe avec le FVII qu'il active et, avec le Ca^{2+} , active le FX. Les deux voies convergent dans l'activation du FX et continuent dans une voie commune qui se termine par la formation de thrombine. Cela va transformer le fibrinogène en monomères de fibrine, puis en polymères de fibrine qui seront stabilisés par le FXIII, également activé par la thrombine. (40)

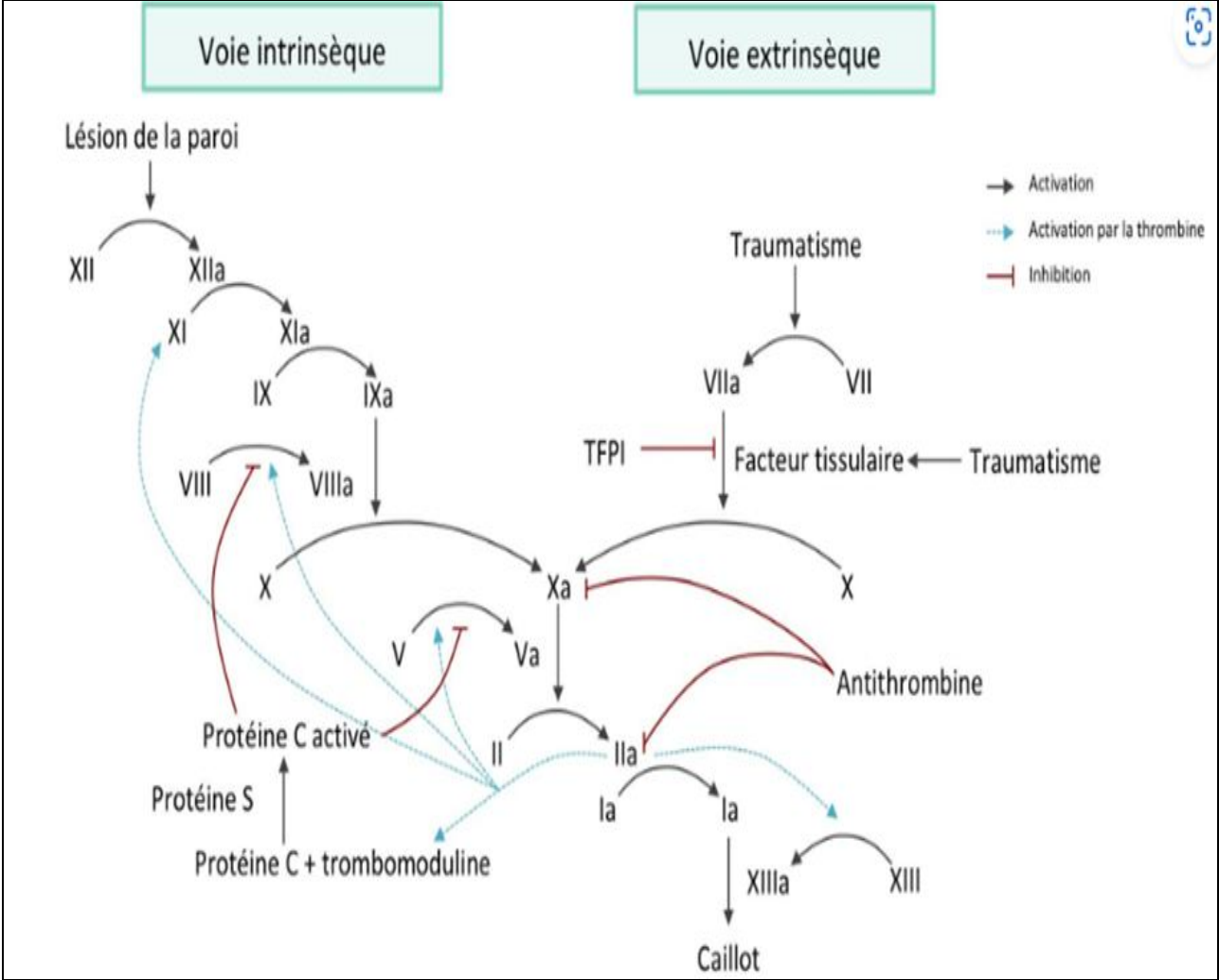


Figure 4: Phases de la coagulation selon le modèle classique.

Contrairement au modèle classique, on considère que les deux voies sont liées dès le début du processus. Dans la phase initiale de la cascade de coagulation, le FT est généré à la surface des monocytes et forme un complexe avec le FVII. Cette liaison active, via le FIX, le FX qui produit une petite quantité de thrombine qui, avec le Ca²⁺ du sang et les phospholipides des plaquettes, active les facteurs V, VIII, IX et XI et accélère l'activation des plaquettes (phase d'amplification). Le processus de rétroaction entre la thrombine et les plaquettes et l'activation de tous ces facteurs activent de grandes quantités de FX (phase de propagation) et finalement de fibrine (40).

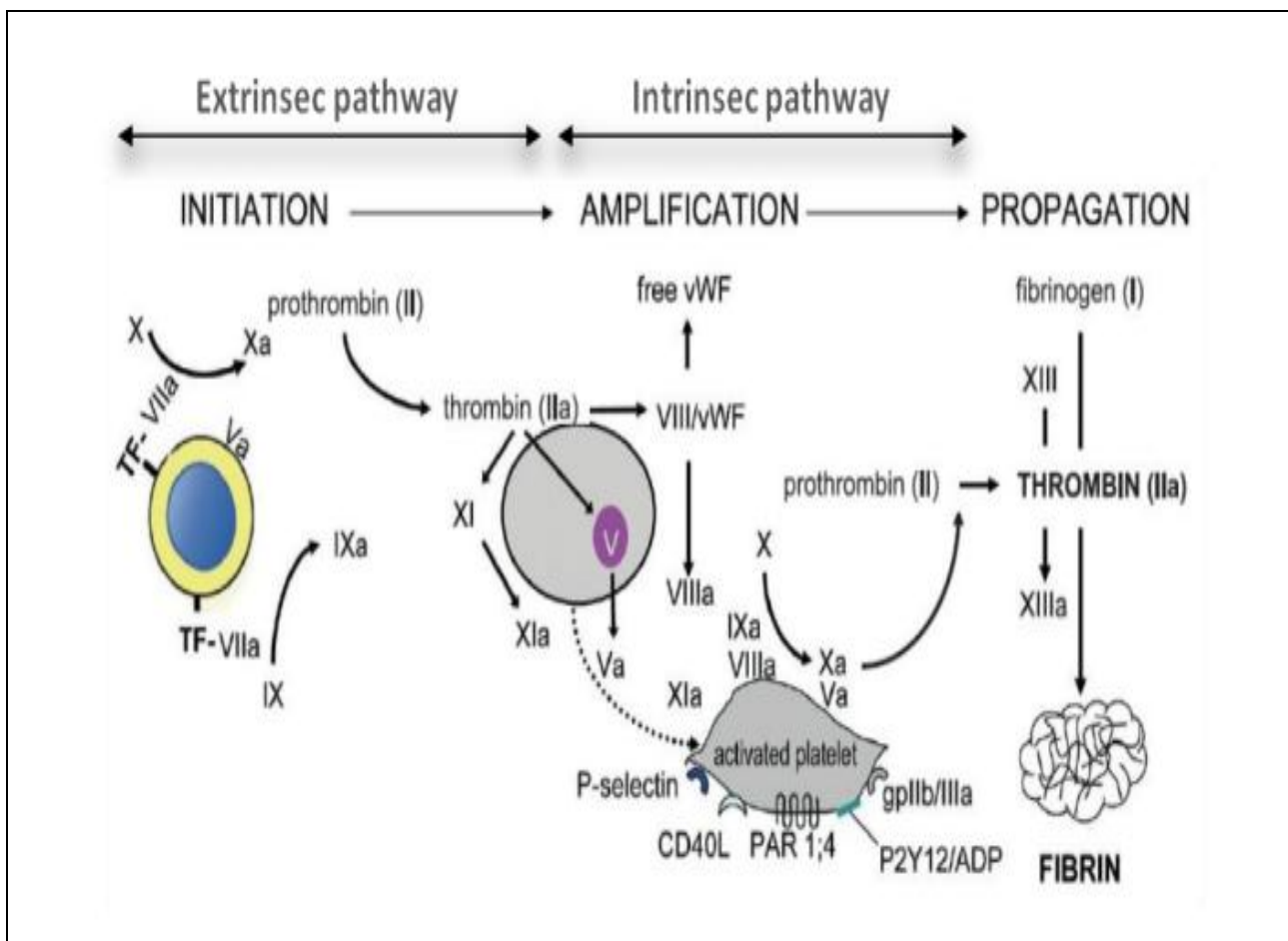


Figure 5 : Phases de la coagulation selon le modèle actuel.

Le processus d'adhésion, d'agrégation, d'activation et de libération des granules plaquettaires est appelé hémostase primaire et les processus d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse sont appelés hémostase secondaire.

d- Élimination du dépôt de fibrine (fibrinolyse).

Cascade enzymatique spécifiquement régulée par une série d'activateurs et d'inhibiteurs qui aboutit à la conversion de la fibrine, formée au cours de la coagulation, en ses produits de dégradation sous l'action de la plasmine. La génération de plasmine libre à la surface du thrombus entraîne la lyse de la fibrine, ce qui donne lieu à des produits de dégradation de la fibrine (Figure 6) (41).

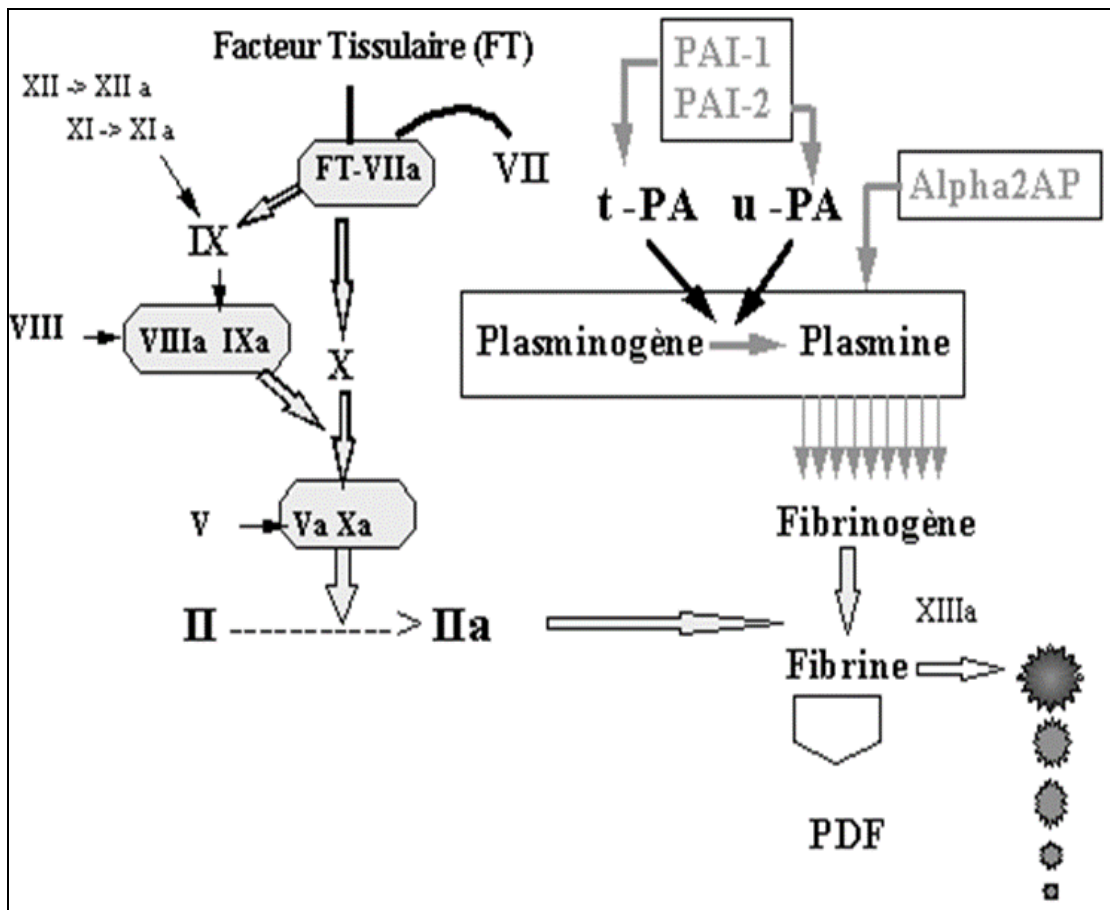


Figure 6 :Schéma de la fibrinolyse.

Les activateurs du processus de fibrinolyse comprennent l'activation du plasminogène (médiée par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) (l'activateur principal) ou le FXII) et l'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA). Les inhibiteurs comprennent l'inhibiteur du plasminogène, les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI-1 et PAI-2) et l' α -2 antiplasmine (41).

3-Troubles de la coagulation.

3-1-Troubles plaquettaires.

-Une numération plaquettaire inférieure à $150 \times 10^9/L$ est considérée comme une thrombocytopénie. Ils sont d'origine centrale ou périphérique, causés par certains médicaments (tableau II (42)), des substances radioactives, des infections, des métastases, des septicémies, des CIVD et des hémorragies intenses, entre autres.

Tableau II : Principaux médicaments en dehors de l'héparine utilisés en réanimation, incriminés de manière certaine ou probable, dans la survenue d'une thrombopénie (liste non exhaustive).

	Responsabilité certaine	Responsabilité probable
Anti-infectieux	Quinine Rifampicine Triméthoprime-sulfaméthoxazole Amphotéricine B Vancomycine Acide nalidixique Éthambutol Isoniazide Céfalotine Pipéracilline Oxacilline	Fluconazole Ampicilline Tétracycline
Médicaments à visée cardio-vasculaire	Quinidine Méthyldopa Digoxine Oxprénolol Amiodarone Hydrochlorothiazide Amrinone Diazoxide	Procaïnamide Captopril Furosémide
Analgésiques Anti-inflammatoires	Paracétamol Acide acétylsalicylique Ibuprofène	
Psychotropes Antiépileptiques	Lithium Diazepam Halopéridol	Carbamazépine Phénytoïne
Divers	Cimétidine Desféroxamine	Ranitidine

- Les thrombocytopathies. Il s'agit de défauts congénitaux ou acquis de la fonction plaquettaire. Ils ont généralement une tendance modérée aux saignements, avec une numération plaquettaire et un temps de saignement normaux.

- Antiagrégants plaquettaires. L'utilisation de médicaments antiplaquettaires est très courante dans notre société. Les principaux médicaments à action antiplaquettaire en usage domestique sont l'acide acétylsalicylique (AAS), le clopidogrel, le prasugrel ou le ticagrelor. De tous les agonistes libérés après l'activation des plaquettes, l'ADP est l'un des plus importants dans le recrutement des plaquettes et la propagation du thrombus artériel. Les inhibiteurs des récepteurs ADP P2Y12 sont le clopidogrel et le prasugrel (promédicaments dérivés de la thiénoypyridine) et le ticagrelor (cyclopentyl-triazolopyrimidine), actuellement largement utilisés dans la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires et cérébrales, dont le principal effet indésirable est le risque d'hémorragie.(43)

3-2- Troubles de la paroi vasculaire.

Les troubles de la paroi vasculaire, appelés purpura angiopathique ou vasculaire, peuvent provoquer des saignements spontanés ou des saignements après un traumatisme mineur, généralement cutané et bénin. Les tests de base de la coagulation et de la numération plaquettaire sont généralement normaux. Elles sont soit congénitales, soit acquises.

3-3- Altération des facteurs de coagulation.

- Les coagulopathies congénitales.

Altération des facteurs impliqués dans le système de coagulation, de faible incidence.(44)

- Coagulopathies acquises.

Celles-ci peuvent être dues à un défaut des facteurs de formation de la fibrine, à une consommation excessive ou à une hyperdestruction de la fibrine, ou à la présence d'anticoagulants circulants. Les plus courantes sont décrites ci-dessous.

CARENCE EN FACTEURS DÉPENDANT DE LA VITAMINE K

Cela est dû à la présence d'hépatopathies et surtout à la prise d'anticoagulants oraux (ACO) antagonistes de la vitamine K (vitK), tels que la Warfarine et l'Acénocoumarol, qui empêchent cette vitamine d'agir comme cofacteur dans l'activation des FII, FVII, FIX, FX. Ils ont une marge thérapeutique étroite et nécessitent une surveillance périodique pour maintenir les niveaux de sécurité et d'efficacité, grâce aux tests du rapport international normalisé (INR) ou du temps de prothrombine (TP) qui évaluent spécifiquement la voie de coagulation extrinsèque et commune (VII, X, V, II, I). L'antidote serait le vitK lui-même.

C'est pourquoi, depuis plusieurs années, de nouveaux traitements médicamenteux plus spécifiques, plus sûrs et plus efficaces ont été mis au point, tels que les "nouveaux anticoagulants oraux" (NOAC) Dabigatran (inhibe le FIIa) et Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban (inhibe le FXa) (44).

ANTICOAGULANTS ACQUIS

En raison de la présence d'anticorps contre les protéines de l'hémostase et principalement des effets de l'héparine, l'héparine non fractionnée (HNF) ou l'héparine sodique exerce son effet anticoagulant par l'activation de l'antithrombine, qui inhibe principalement la thrombine et le FXa. Elle se lie de manière non spécifique aux protéines plasmatiques, aux macrophages et aux cellules endothéliales, de sorte que l'effet anticoagulant varie considérablement d'un patient à l'autre et est difficile à prévoir, car une partie de l'héparine est inactivée. La dose est ajustée en fonction de la valeur du temps de céphaline activée (TCA), qui est sensible à l'action de l'héparine et détecte des anomalies spécifiques dans les voies intrinsèques et communes de la coagulation (XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I). L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est un dérivé de dégradation de l'HNF dont l'effet anticoagulant est plus important sur le FX que sur la thrombine et qui se lie moins aux protéines, ce qui lui confère un effet plus prévisible et une demi-vie plus longue. Il n'est pas nécessaire de surveiller l'effet anticoagulant des HBPM en mesurant les taux d'anti Xa. Il ne peut être utile que chez les femmes enceintes, en cas de poids corporel extrême et en cas d'insuffisance rénale.(45)

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE (CIVD)

Activation intravasculaire de la coagulation sans localisation spécifique, déclenchée par des causes multiples (septicémie, polytraumatismes et lésions tissulaires, chirurgie majeure, néoplasmes solides, anomalies vasculaires...) qui trouve son origine dans une lésion de microvascularisation produisant une thrombose et une hémorragie (avec prédominance de l'une d'entre elles ou simultanée). La forme la plus courante serait sous forme d'hémorragies cutanées

des tissus lésés jusqu'à l'hémorragie vitale massive. Il n'existe pas de test de laboratoire unique permettant d'établir le diagnostic, mais une thrombopénie avec allongement du TP et du TCA en présence de produits de dégradation de la fibrine (D-dimères) et d'une maladie sous-jacente associée à la CIVD est acceptée.(46)



Chapitre 2 :
Les complications
thrombotiques des cancers.



1- Les types de thromboses associées au cancer

1-1 Thromboembolie veineuse

La thromboembolie veineuse (TEV) comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Le développement de la TEV est souvent initié dans le sinus valvulaire où un certain nombre de caractéristiques entourant ces valves rendent le site sujet à la thrombose. Ceux-ci incluent un flux sanguin anormal et réduit, une réduction du stress de cisaillement et une hypoxie conduisant à un endothélium intact mais dysfonctionnel (47). De plus, les plaquettes et les leucocytes ont tendance à être piégés dans les poches valvulaires (48). Chez les patients cancéreux, les tumeurs peuvent comprimer les veines, entraînant une stase veineuse, favorisant ainsi la thrombose. La TEV contribue de manière significative à la morbidité et à la mortalité des patients atteints de cancer, une EP mortelle étant 3 fois plus fréquente chez les patients cancéreux que chez les patients non cancéreux (49,50). Les patients cancéreux ont un risque 5 à 7 fois plus élevé de développer une TEV (51,52) et ceux qui développent une TEV au moment du diagnostic de cancer ou au cours de l'année ont tendance à avoir un pronostic significativement plus sombre que les patients cancéreux sans TEV (53). Un diagnostic de TEV est une complication grave du cancer qui nuit à la qualité de vie d'un patient et réduit les taux de survie globaux (54,55). On estime qu'environ 4 à 20% des patients atteints de cancer souffriront de TEV à un moment donné, le taux étant le plus élevé dans la période initiale suivant le diagnostic. Chaque année, 0,5 % des patients atteints de cancer souffriront de thrombose, comparativement à un taux d'incidence de 0,1 % dans la population générale (56).

1-2 Thrombose artérielle

Bien qu'il y ait moins de données disponibles sur la thrombose artérielle dans le cancer que sur la TEV, elle est néanmoins observée dans le cancer. De nombreux rapports de cas ont suggéré une thrombose artérielle aiguë dans le contexte d'une nouvelle tumeur maligne (57). Navi et al. ont récemment étudié l'association entre les patients atteints de cancer et le risque de thrombose artérielle dans une vaste étude rétrospective de cohorte appariée. Le taux d'incidence de la thrombose artérielle à 6 mois était de 4,7 % chez les patients cancéreux comparativement à 2,2 % chez les témoins appariés (58).

La pathogenèse de la thrombose artérielle diffère considérablement de la thrombose veineuse car elle se produit généralement avec des lésions endothéliales. Une plaque d'athérosclérose est sujette à la thrombose lorsqu'elle se présente comme un noyau riche en lipides avec une fine coiffe fibreuse. Un thrombus peut se former sur une plaque rompue ou une plaque intacte qui présente une érosion endothéliale superficielle (59). L'activation plaquettaire persistante au site de rupture favorise la thrombose par l'exposition de molécules procoagulantes dans le noyau de la plaque. Contrairement aux faibles taux de cisaillement veineux dans le développement de la TEV, les taux de cisaillement élevés dans les artères sténosées contribuent à un thrombus composé principalement de plaquettes, car elles sont le seul composant sanguin capable d'adhérer à un cisaillement élevé. Les taux de cisaillement élevés peuvent également activer les plaquettes, favorisant ainsi davantage la thrombose (60). La thrombose intraluminale qui en résulte se manifeste souvent par un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. De plus, le facteur tissulaire trouvé dans les plaques d'athérosclérose semble jouer un rôle

important dans le développement initial de la thrombose après la rupture de la plaque (59). Il convient toutefois de noter que la thrombose artérielle dans le cancer peut survenir en l'absence d'une plaque athéroscléreuse telle que celle observée chez les patients cardiovasculaires, où l'hypercoagulation systémique est induite par plusieurs facteurs sécrétés par les cellules cancéreuses, tels que la thrombine et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), favorisant ainsi l'activation plaquettaire et la coagulation (61).

De nombreux agents chimiothérapeutiques sont connus pour être prothrombotiques et il existe de nombreux rapports de cas documentant une association entre la chimiothérapie et la thrombose artérielle. Les agents à base de platine (cisplatine), les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (bévacizumab) et les inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase du VEGF (sorafénib/sunitinib/pazopanib) ont été associés à des taux accrus de thrombose artérielle (61). D'autres facteurs de risque majeurs de thrombose artérielle comprennent les lésions vasculaires résultant de l'hypertension, de l'athérosclérose ou d'anomalies vasculaires. Ces facteurs contribuent à la thrombose artérielle en induisant des turbulences et en modifiant le flux sanguin, permettant ainsi l'adhésion plaquettaire qui joue un rôle important dans la pathogenèse (59). De plus, une méta-analyse récente a montré que les principaux facteurs de risque de thrombose artérielle sont significativement associés à la TEV (62), ce qui suggère que les deux troubles thrombotiques sont activés simultanément par des stimuli biologiques.

1-3 Coagulation intravasculaire chronique disséminée

Les complications thrombotiques observées dans le cancer ne se limitent pas à la TEV ou à la thrombose artérielle, avec d'autres manifestations plus graves de l'état procoagulant telles que la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et la microangiopathie thrombotique (MAT) (53, 63,64). La CIVD est une complication grave mais rare du cancer qui se manifeste par une coagulopathie consommatrice entraînant une thrombose microvasculaire avec tendance à des saignements graves, une thrombocytopenie et une défaillance d'organe (65,66). On pense que les saignements sont dus à l'hyperfibrinolyse qui domine la thrombose microvasculaire (67). L'incidence de la CIVD dans les tumeurs solides rapportée dans une étude clinique était de 7% (68), avec d'autres rapports indiquant une incidence élevée allant jusqu'à 85% dans la leucémie aiguë promyélocytaire (69) Le traitement des patients cancéreux atteints de CIVD aiguë est souvent très difficile, la majorité des patients décédant dans les 1 à 4 semaines (65).

La CIVD et la thrombogenèse chez les patients cancéreux ont tendance à impliquer des défauts dans les trois constituants de la défense normale de l'hôte contre la thrombose:

- 1-le flux sanguin conduisant à la stase,
- 2-l'équilibre des protéines procoagulantes et anticoagulantes dans le sang, entraînant l'activation des protéines procoagulantes circulantes,
- 3-l'activation de la paroi vasculaire, entraînant une augmentation de sa contribution procoagulante (53).

La présentation clinique de la CIVD chez les patients cancéreux est souvent moins sévère et a un début plus retardé, mais après la présentation clinique, la CIVD progresse d'une manière graduelle mais chronique où l'activation systémique de la coagulation se produit (63). Finalement, ce processus peut entraîner l'épuisement des facteurs de coagulation et des plaquettes, et des saignements peuvent survenir comme premier symptôme clinique indiquant une CIVD (63).

La CIVD est souvent difficile à distinguer de la microangiopathie thrombotique (MAT), qui se manifeste par un purpura thrombotique et un syndrome hémolytique et urémique (64). La MAT partage les mêmes conséquences cliniques que la CIVD et, par conséquent, conduit également à une thrombose microvasculaire avec une tendance accrue aux saignements et à la défaillance d'organes. Cependant, bien que la CIVD et la MAT soient semblables et associées l'une à l'autre, il est important qu'elles soient diagnostiquées différemment, car les traitements de la MAT et de la CIVD sont différents (66). La CIVD est provoquée par l'activation et la consommation marquées du système de coagulation (déclenchées par des substances telles que le facteur tissulaire, les cytokines inflammatoires et les leucocytes d'activation) qui active ensuite la fibrinolyse secondaire (66). Cependant, l'apparition de la MAT est initiée par l'activation et la consommation marquées de plaquettes en réponse à de nombreux facteurs qui, à leur tour, entraînent l'activation et des lésions subséquentes des cellules endothéliales vasculaires (66).

2- Facteurs de risque de thrombose associée au cancer

Le cancer est un facteur de risque bien connu et établi des événements thromboemboliques; Cependant, il existe plusieurs autres facteurs de risque connus pour augmenter le risque de développer une thrombose chez un patient atteint de cancer. Chez les patients cancéreux, la thrombose artérielle et veineuse est considérée comme une manifestation clinique d'une maladie systémique multifactorielle et résulte d'un certain nombre de facteurs de risque qui peuvent être divisés en risques individuels et risques associés au cancer (70). Ces facteurs de risque comprennent l'âge, l'origine ethnique, l'immobilité, le type de cancer et la chimiothérapie, seront discutés brièvement ci-dessous. Étant donné que la TEV est beaucoup plus fréquemment observée cliniquement chez les patients cancéreux par rapport à la thrombose artérielle, on se concentrera sur les facteurs de risque de TEV.(Tableau III)

Tableau III : Facteurs de risque de la TEV associée au cancer

CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT	FACTEURS LIÉS À LA TUMEUR	FACTEURS LIÉS AU TRAITEMENT
Sexe féminin	Site anatomique de la tumeur	Chirurgie majeure
Âge avancé	Histologie tumorale	Hospitalisation
Race (origine ethnique noire)	Stade avancé du cancer	Traitement du cancer
Comorbidités courantes : DM, obésité, TEV antérieure, athérosclérose, inflammation, autres	Période initiale après le diagnostic de cancer	Agents stimulant l'érythropoïèse
Mutations prothrombotiques héréditaires	-	Cathéters veineux centraux

2-1 Facteurs de risque individuels pour les patients

2-1-1- Âge

Dans la population générale, les taux d'incidence de la TEV augmentent de façon exponentielle avec l'âge (71,72). Une vaste étude prospective a révélé que les personnes âgées de 85 ans et plus ont un taux d'incidence presque 10 fois plus élevé (6,96 pour 1000 années-personnes) que celles âgées de 45 à 54 ans (0,72 pour 1000 années-personnes) (72). De même, l'augmentation de l'âge est un facteur de risque de TEV dans la population cancéreuse.

Dans les études de cohorte rétrospectives, les patients cancéreux âgés de ≥ 65 ans ont une plus grande probabilité de développer une TEV par rapport aux patients plus jeunes (73,74). De même, chez les patients subissant une chirurgie du cancer, le risque de TEV augmentait avec l'âge, par rapport à ceux âgés de moins de 60 ans (RC = 2,6, IC à 95 % : 1,2-5,7).

Dans une étude de cohorte rétrospective entreprise par Vergati et ses collègues qui comprenait des patients cancéreux qui subissaient une chimiothérapie, les patients âgés (>70 ans) avaient un risque presque 2 fois plus élevé de développer une TEV par rapport aux patients jeunes à d'âge moyen (≤ 70 ans), avec des taux d'incidence de 11% et 6%, respectivement (75).

L'augmentation de l'âge, indépendamment du cancer, s'accompagne de facteurs qui augmentent le risque de thrombose, notamment une diminution de l'exercice, une immobilité accrue et une activation systémique de la coagulation (examiné dans (76)).

2-1-2- Sexe

Peu d'études ont examiné l'effet global du sexe dans une cohorte de cancer et le risque de développer une TEV. Des études rétrospectives montrent que les femmes sont plus à risque de TEV (73), tandis que les patients de sexe masculin sont plus susceptibles de développer une thromboembolie artérielle (74).

En revanche, Chew et coll. (77) ont constaté que le sexe ne prédisait pas la thromboembolie dans aucun des cancers inclus dans leur étude.

2-1-3 Race

Dans une vaste étude rétrospective de Khorana et coll. (73), les taux d'apparition de TEV chez les patients cancéreux de différentes ethnies ont été examinés. Une association significative avec la TEV a été trouvée chez les patients noirs, qui avaient le taux le plus élevé de TEV (5,1%), suivis des patients blancs et hispaniques (4,0%). Les taux les plus faibles ont été observés chez les patients asiatiques et insulaires du Pacifique (3,3 %), ce qui concorde avec Chew et coll. (77). De plus, le taux de TEV chez les patients noirs a augmenté à un taux plus élevé (36,7%) que dans les autres ethnies (26,8%).

En revanche, une vaste étude rétrospective n'a révélé aucune différence significative dans les taux d'incidence de l'EP et de la TVP entre les Noirs et les Blancs (78).

2-1-4 Comorbidités

Plusieurs études ont identifié une association entre les comorbidités médicales et un risque accru de thrombose associée au cancer. Les affections comorbides telles que l'insuffisance rénale, les maladies respiratoires, les maladies cardiaques, l'obésité et les infections aiguës se sont avérées être

associées à un risque accru de développer une TEV chez les patients cancéreux, l'infection étant identifiée comme l'un des facteurs de risque les plus fortement associés à la TEV (50,73).

2-1-5 Immobilité

L'immobilité joue un rôle dans la prédisposition des patients cancéreux à la TEV. La mobilité chez les patients cancéreux est cliniquement évaluée par l'indice de performance, et des taux plus élevés de TEV ont été observés chez les patients cancéreux ayant un faible indice de performance (79,80). Dans une autre étude, l'alitement de plus de 3 jours était associé à des taux significativement plus élevés de TEV (81). On croit que l'immobilité augmente le risque de TEV par stase du flux sanguin veineux (82).

2-1-6 Antécédents de TEV

Un épisode antérieur de TEV est un facteur de risque majeur de développer une TEV. Les patients cancéreux ayant des antécédents de TEV ont un risque 6 à 7 fois plus élevé de récurrence de TEV par rapport aux patients cancéreux sans antécédents de TEV (81,83).

2-2 Facteurs de risque associés au cancer

Les taux de thrombose associée au cancer (CAT) peuvent être influencés par un certain nombre de facteurs de risque liés au cancer, notamment le site du cancer, le stade, le sous-type histologique et le temps écoulé depuis le diagnostic. Il est important de noter que la comparaison des taux de TEV chez différents patients dans la littérature est souvent difficile en raison des différences variables dans la conception des études, les populations de patients, les méthodes de collecte de données et les périodes de suivi (83).

2-2-1 Siège du cancer

Le siège primitif du cancer est souvent identifié comme un facteur de risque de TEV, les cancers du pancréas, de l'utérus, du poumon, de l'estomac et du rein, et les tumeurs cérébrales primitives étant associés à un risque accru de TEV (84). Une méta-analyse récente a révélé que le cancer du pancréas affichait le taux le plus élevé de TEV (85), tandis que d'autres études suggèrent que les taux d'incidence les plus élevés se produisent dans les adénocarcinomes producteurs de mucine du pancréas, des poumons et du tractus gastro-intestinal (86). En revanche, les taux d'augmentation de la TEV chez les patients cancéreux peuvent refléter la fréquence du cancer dans l'ensemble de la population, avec une incidence plus élevée de CAT observée chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire, du sein et du poumon et une incidence plus élevée observée chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate, colorectal et du poumon (86). Indépendamment de ces différences, il est universellement admis que l'incidence de la TEV n'est pas équivalente dans différents types de cancer, ce qui peut suggérer des mécanismes spécifiques au cancer jouant un rôle dans la thrombose associée au cancer.

2-2-2 Stade du cancer

Les patients atteints d'un cancer à un stade avancé semblent être plus à risque de développer une TEV (50). Dans une étude de cohorte danoise basée sur la population, le risque de patients cancéreux développant une TEV augmentait avec le stade du cancer, et les risques relatifs ajustés calculés pour les cancers de stade I, II, III et IV étaient de 2,9, 2,9, 7,5 et 17,1, respectivement (87). De même, une étude portant sur des patients oncologiques ayant subi une intervention chirurgicale a révélé que les patients atteints d'un cancer à un stade

avancé présentaient un risque plus élevé de développer une TEV (81). Une étude basée sur la population a également révélé que les patients atteints de métastases à distance courent un plus grand risque de TEV par rapport aux patients sans métastases à distance. Cette étude a rapporté un risque initial 4 fois plus élevé chez les patients cancéreux sans métastases par rapport aux patients non cancéreux, qui a augmenté à 58 fois chez les patients qui avaient des tumeurs solides avec des métastases à distance (52). Plus récemment, les données de l'étude Vienna Cancer and Thrombosis Study comparant l'effet des stades cancéreux locaux, régionaux et distants sur le développement de la TEV ont révélé un risque significativement plus élevé de TEV chez les patients atteints d'une maladie régionale et éloignée, par rapport aux patients atteints d'une maladie locale (88).

2-2-3 Histologie du cancer

Les sous-types histologiques de certains types de cancer ont été associés à un risque accru de TEV. Par exemple, les sous-types histologiques de cancer du poumon et de l'ovaire présentent divers degrés de risque accru de TEV, tandis que d'autres sous-types histopathologiques de cancer du côlon et du sein ne sont pas prédictifs de l'incidence de la TEV associée au cancer (55). Des études ont montré un risque accru d'adénocarcinome par rapport au carcinome épidermoïde chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (77,89). Certaines études ont révélé que les adénocarcinomes producteurs de mucine, p. ex. le pancréas, les poumons et le tractus gastro-intestinal, ont la plus forte incidence de TEV associée au cancer (86). D'autre part, il n'y avait pas de différence significative dans l'incidence de la TEV dans différents sous-types histologiques de cancer du sein et du côlon (90,91).

Ahlbrecht et coll. ont publié les résultats de l'étude Vienna Cancer and Thrombosis et ont rapporté que le grade tumoral était associé à un risque accru de TEV dans une cohorte de tumeurs solides variées de patients (92). Les patients atteints de tumeurs de haut grade (G3 et 4) présentaient un risque 2 fois plus élevé de développer une TEV par rapport à ceux présentant des tumeurs de bas grade (G1 et 2). Ainsi, la classification histopathologique peut être un autre paramètre histopathologique précieux pour stratifier les patients en groupes à risque de TEV.

2-2-4 Temps après le diagnostic

La période qui suit immédiatement un diagnostic de cancer est celle où le risque de développer une TEV est le plus élevé (84). Cela pourrait s'expliquer par le fait que de nombreuses interventions thérapeutiques survenant pendant cette période, comme la chimiothérapie, comportent leur propre risque accru (84). De nombreuses études ont démontré que la période initiale suivant un diagnostic de cancer est liée à un risque plus élevé de TEV avec le risque le plus élevé au cours des trois à six premiers mois suivant le diagnostic, tandis que d'autres recherches suggèrent que le risque de TEV est le plus élevé au cours de la première année suivant le diagnostic (50,55,93).

2-3 Facteurs de risque associés au traitement du cancer

2-3-1 Chirurgie et hospitalisation

L'état prothrombotique de malignité est souvent provoqué par les thérapies et les traitements du cancer, y compris la chirurgie. Historiquement, l'incidence observée de TEV a été la plus élevée chez les patients cancéreux admis à l'hôpital, que ce soit pour une chirurgie ou une maladie aiguë (94). La TEV est

une complication fréquente chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale, la chirurgie du cancer augmentant le risque de TVP postopératoire de 2 fois et celui d'EP mortelle plus de 3 fois par rapport à des procédures similaires effectuées sur des patients non cancéreux (81). Au fil des ans, le risque de complications thrombotiques à la suite d'une chirurgie du cancer a été réduit grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales, à l'augmentation de la mobilité après la chirurgie, à l'amélioration de la prophylaxie et à l'amélioration des soins périopératoires (81). La chirurgie du bassin et de l'abdomen liée au cancer est associée à un risque plus élevé de développement de TEV chez les patients, tandis que la chirurgie orthopédique des membres inférieurs est également considérée comme une chirurgie à haut risque, en particulier dans les populations occidentales (95,96).

2-3-2 Chimiothérapie

La chimiothérapie est un facteur de risque important de TEV chez les patients atteints de cancer et peut expliquer son incidence croissante au cours des dernières décennies (94). Les patients atteints de cancer ont un risque 6 à 7 fois plus élevé de développer une thrombose associée à la chimiothérapie (94). Un modèle prédictif de la TEV associée à la chimiothérapie a été développé et classe les patients atteints de cancers de l'estomac et du pancréas comme présentant un risque très élevé par rapport aux autres types de cancer. Ces patients se voient attribuer 2 points, et un score supérieur à 2 classe un patient dans le groupe de TEV à risque élevé (97). Une étude entreprise par Khorana et coll. a déterminé que les taux de TEV étaient significativement plus élevés chez les patients cancéreux au cours des 12 mois suivant le début de la chimiothérapie que chez les patients non cancéreux (94). Dans les études de

cohorte, les patients qui recevaient ou étaient récemment exposés à la chimiothérapie présentaient un risque accru de développer une thrombose (87,98). De nombreux types d'agents chimiothérapeutiques administrés pour traiter le cancer ont été associés à un risque accru d'événements thrombotiques. Le cisplatine est un médicament chimiothérapeutique à base de platine largement utilisé dans plusieurs tumeurs malignes et est généralement utilisé en association avec d'autres médicaments. La première preuve que le cisplatine induisait une augmentation de la toxicité vasculaire artérielle et du potentiel thrombotique remonte à 1986 (99), peu de temps après son approbation par la FDA en 1976. Un risque important d'événements thromboemboliques veineux et artériels a été signalé chez des patients après un traitement par chimiothérapie à base de cisplatine (100,101). La chimiothérapie combinée avec le cisplatine entraîne une augmentation d'environ 2 fois des complications thrombotiques chez les patients atteints d'un cancer gastro-œsophagien par rapport aux patients recevant une thérapie combinée avec un autre médicament à base de platine, l'oxaliplatine (102). D'autres chimiothérapies immunosuppressives ou cytotoxiques, comme la L-asparganase, la thalidomide, le lénalidomide et le tamoxifène, ont également augmenté le risque de TEV (103).

2-3-3 Inhibiteurs de l'angiogenèse

L'importance de l'angiogenèse dans la croissance tumorale, l'invasion et les métastases a conduit à l'utilisation d'inhibiteurs qui ciblent la formation de vaisseaux sanguins. Le bévacizumab est un anticorps monoclonal ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire circulant (VEGF), qui peut être libéré par les cellules cancéreuses et activer l'endothélium. L'effet du bévacizumab semble avoir un impact plus important sur l'augmentation du

risque d'événements thromboemboliques artériels que veineux. Bien qu'il ne soit pas clair si ce médicament augmente le risque de TEV (104), plusieurs méta-analyses et de grands essais cliniques ont révélé que le bévaccizumab augmente le risque d'événements thromboemboliques artériels par rapport à la chimiothérapie seule (105,106).

2-3-4 Cathéters veineux centraux

Les cathéters veineux centraux (CVC) sont essentiels pour un certain nombre d'aspects du traitement du cancer, y compris l'administration de médicaments par voie intraveineuse et la collecte d'échantillons de sang (55,107). Leur utilisation, cependant, peut entraîner la formation d'une thrombose liée au cathéter, qui est une complication grave qui peut interrompre la perfusion de traitements de chimiothérapie, de produits sanguins ou de médicaments intraveineux, ainsi que causer une morbidité grave, y compris l'EP et le syndrome postphlébitique (107,108). On estime que l'incidence de la thrombose du cathéter se situe entre 5 et 30 %, mais on pense qu'elle est sous-estimée parce que les signes cliniques de thrombose du cathéter semblent vagues et non spécifiques (107). Les CVC à demeure ont été associés à un risque accru de développer une TEV, et on estime que le taux de TVP symptomatique liée au cathéter se situe entre 0,3 et 28 %. Cependant, ce nombre augmente considérablement pour atteindre environ 27 à 66% en utilisant la phlébographie (55).

3- Mécanismes de la thrombose chez les patients atteints de cancer

Les principaux mécanismes procoagulants exprimés par les cellules cancéreuses sont schématiquement à la Figure 7 et comprennent :

a- L'activation par les cellules cancéreuses du système de coagulation par l'expression de propriétés procoagulantes (telles que le facteur tissulaire [FT], le procoagulant du cancer [PC] et l'héparanase), de microparticules procoagulantes portant le FT (FT-MP), de facteurs de coagulation et de protéines de fibrinolyse.

b- L'activation par les cellules cancéreuses du potentiel procoagulant des cellules vasculaires sanguines de l'hôte, c'est-à-dire les plaquettes, les leucocytes et les cellules endothéliales. Ce dernier mécanisme peut se produire soit par contact direct cellule-cellule médié par des récepteurs d'adhésion de surface spécifiques, et/ou par la libération de cytokines inflammatoires et de facteurs proangiogéniques et stimulant la croissance (c'est-à-dire le facteur de croissance endothélial vasculaire [VEGF], le facteur de croissance fibroblastique basique [bFGF] et le G-CSF) par les cellules sanguines cancéreuses et hôtes. L'activation des plaquettes, des cellules endothéliales et des leucocytes permet la libération de microparticules (MP) procoagulantes spécifiques des cellules sanguines et de pièges extracellulaires neutrophiles (NETs).

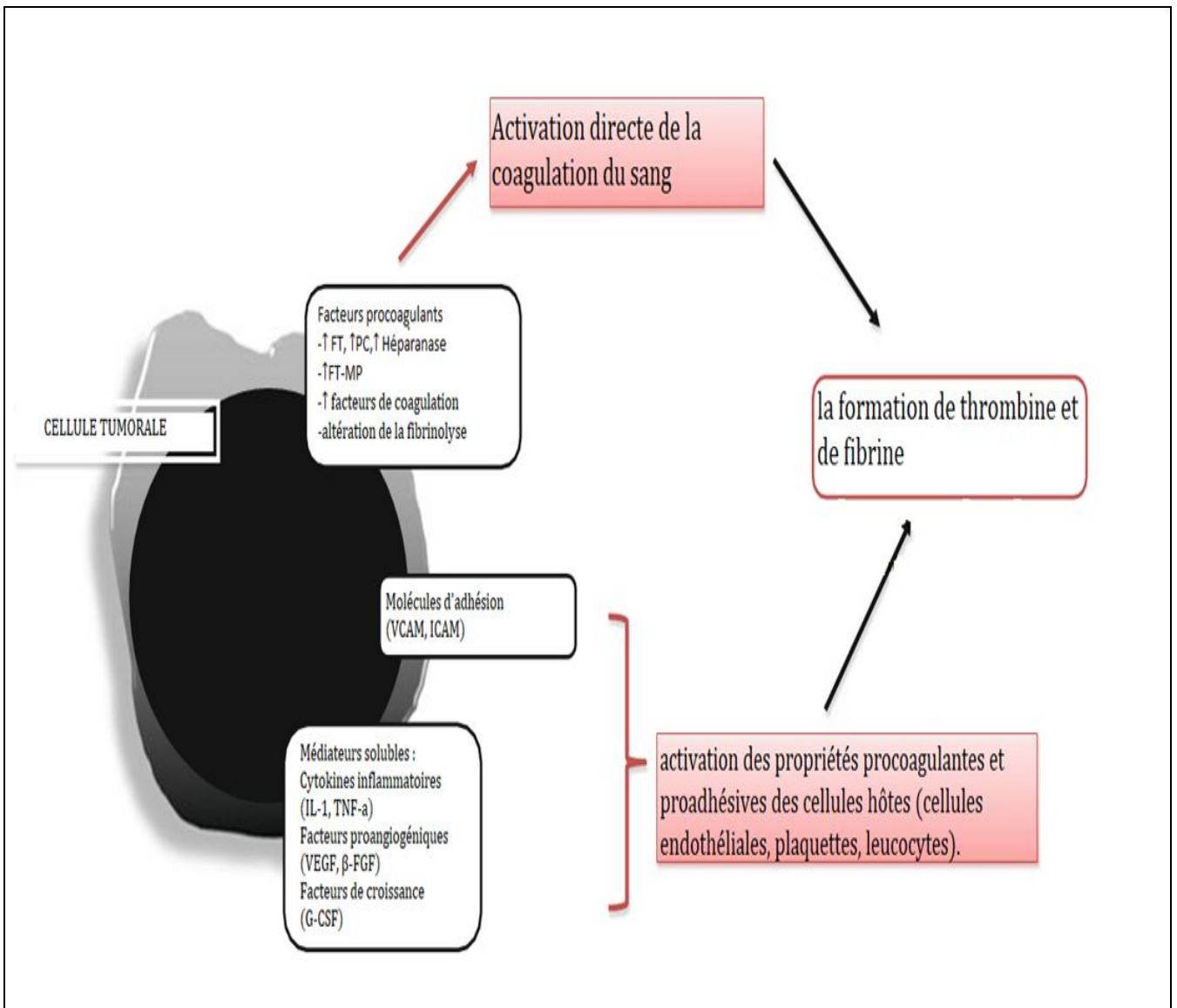


Figure 7 : Principaux mécanismes d'hypercoagulabilité dans le cancer. Activation directe de la coagulation sanguine par l'expression de protéines hémostatiques à activité procoagulante par les cellules cancéreuses -interaction cellule hôte-cellule cancéreuse, par l'expression de molécules d'adhésion de surface et par la libération de médiateurs solubles, notamment de cytokines inflammatoires et de facteurs proangiogènes et stimulant la croissance.

3-1 Mécanismes prothrombotiques des cellules cancéreuses

Les propriétés procoagulantes exprimées par les cellules cancéreuses comprennent :

- des protéines procoagulantes,
- des microparticules (MPs),
- des facteurs de coagulation,
- des protéines de fibrinolyse.

3-1-1 Protéines procoagulantes des cellules cancéreuses

Parmi les protéines procoagulantes, le facteur tissulaire (FT) est le mieux caractérisé. Le FT est le principal initiateur de la coagulation sanguine dans des conditions normales et pathologiques. Il forme un complexe avec le facteur VII activé pour déclencher la coagulation du sang par l'activation protéolytique des facteurs IX et X (voie extrinsèque de la coagulation). De nombreuses tumeurs solides et hématologiques malignes expriment de manière constitutive le FT, et les niveaux d'expression du FT tendent à être associés à un modèle agressif de la tumeur. En effet, des études réalisées sur des gliomes malins et des tumeurs pancréatiques ont montré que les niveaux d'expression de FT sont corrélés au grade histologique de la tumeur et à sa vascularisation (109,110). De plus, l'activité du FT peut être potentialisée par l'expression de phospholipides anioniques sur le feuillet externe des cellules de gliome, entraînant des réactions de coagulation par la voie intrinsèque et une génération explosive de thrombine (111). D'autres études menées sur des cancers colorectaux et pancréatiques montrent que les niveaux plasmatiques de l'antigène FT sont corrélés à la taille de la tumeur (112, 113). L'expression du TF par les cellules tumorales est une

conséquence des mutations cancérigènes, comme l'activation d'oncogènes (par exemple, KRAS et MET) ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (par exemple, p53, PTEN) (114). L'état inflammatoire élevé des patients cancéreux augmente également la production de FT. En effet, les cellules endothéliales et les monocytes/macrophages qui n'expriment pas le FT dans des conditions normales peuvent être induits à exprimer le FT par des stimuli pro-inflammatoires (par ex, Le FT dérivé des cellules tumorales joue un rôle central dans la production de thrombine dans le cancer, mais contribue également à la progression de la tumeur en influençant directement l'expression du VEGF par les cellules malignes et les cellules vasculaires de l'hôte. Cette propriété régule la néovascularisation des tumeurs et fournit un lien important entre l'action de la coagulation, l'inflammation, la thrombose, et la croissance et les métastases des tumeurs (115).

Un autre procoagulant des cellules tumorales est le procoagulant du cancer (PC) qui, contrairement au FT, active directement le facteur X indépendamment du facteur VII de la coagulation. Le PC a été détecté dans différentes cellules malignes (116), provenant de tumeurs solides et hématologiques, mais pas dans les tissus normaux. Il est intéressant de noter que chez les patients atteints de leucémie aigue promyélocytaire (LAP), le PC est exprimée par les cellules blastiques de la moelle osseuse au début de la maladie, mais disparaît lors de la rémission (117). De plus, dans les blastes de patients atteints d'LAP, l'expression de la PC est parallèle au degré de transformation maligne et disparaît lors de la différenciation cellulaire par un traitement à l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA). En revanche, les cellules résistantes à l'ATRA ont conservé leur phénotype malin et continuent d'exprimer la PC. Des observations similaires ont

été rapportées pour le cancer du sein (118). La contribution relative de ce facteur à l'activité procoagulante cellulaire globale et/ou les interactions possibles avec le FT sont inconnues à ce jour.

Parmi les autres activités procoagulantes des cellules tumorales, le rôle de l'enzyme héparanase est de plus en plus important. L'héparanase est une protéase qui coupe le sulfate d'héparine (HS) de la matrice extracellulaire (MEC). Son expression est limitée aux plaquettes, aux globules blancs activés et au placenta. De nombreuses études ont démontré une surexpression de cette enzyme dans pratiquement toutes les tumeurs humaines, qu'elles soient solides ou hématologiques (119), ce qui favorise la dissémination des tumeurs et les métastases, en remodelant la barrière de la MEC (120, 121), en libérant le VEGF-A et le bFGF liés au HS (122, 123), et en facilitant la migration et la prolifération des cellules endothéliales (124, 125). De plus, elle régule l'expression du FT, initiateur de la coagulation sanguine, et interagit avec l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) à la surface des cellules endothéliales et tumorales, ce qui entraîne la dissociation du TFPI et donc une augmentation de l'activité du FT à la surface des cellules [126]. Enfin, l'héparanase active directement la voie de coagulation extrinsèque, en augmentant le taux de facteur Xa en présence de FT/VIIa, agissant comme un cofacteur du FT (126).

3-1-2 Microparticules tumorales

Les microparticules (MP) libérées par les cellules tumorales représentent un mécanisme émergent d'activation de la coagulation favorisée par les tumeurs. Les MP sont des vésicules de la membrane plasmique de 0,1 à 1 micromètre de diamètre, composées de lipides, de protéines et d'acides nucléiques, libérées par

pratiquement tous les types de cellules sanguines lors de l'activation, de l'apoptose, de la transformation maligne et du stress (127). Les MP présentent à leur surface des protéines cellulaires typiques dérivées de la cellule d'origine, mais ils peuvent également porter des protéines acquises auprès d'autres types de cellules par un processus de fusion. Les MP dérivées des plaquettes (PMP) constituent la majorité (>80%) des MP circulantes, tandis que moins de 10% proviennent des granulocytes et moins de 5% des cellules endothéliales, des globules rouges et des monocytes. Cependant, dans des conditions pathologiques, une augmentation globale des MP se produit également à partir d'autres sources, y compris les cellules tumorales. Dans des conditions normales, les MP expriment la phosphatidylsérine (PS) anionique sur leur feuillet externe, bien que plusieurs rapports montrent qu'un sous-ensemble de MP circulants peuvent également exprimer le FT (128). Chez les individus en bonne santé, la majorité (>95%) des MP circulantes expriment la PS, alors que seul un très petit nombre exprime le FT, et circule à de faibles niveaux. Les MP subissent des modifications phénotypiques et quantitatives dans plusieurs conditions cliniques, dont la plupart sont associées à un risque accru de thrombose artérielle et veineuse (c'est-à-dire diabète, syndrome coronarien aigu, coagulation intravasculaire disséminée, syndrome des antiphospholipides) (129-130). L'augmentation du nombre et de l'activité thrombogène des MP dans les troubles prothrombotiques indique leur rôle important dans la pathogenèse de la thrombose. Dans le contexte du cancer, les MP porteurs de FT sont particulièrement intéressants, car, en raison de l'abondance de phospholipides chargés négativement à leur surface, ils présentent le FT sous sa forme "active". Des niveaux élevés de MP circulants ont été décrits chez des patients cancéreux, atteints de tumeurs malignes solides et hématologiques (131,132), et différents

rapports suggèrent un rôle supplémentaire pour ces éléments dans l'établissement d'un état thrombotique dans le cancer (133-134). Plusieurs études ont démontré que les MP FT-positifs peuvent être dérivés des cellules tumorales. La production accrue de MP par les cellules cancéreuses semble être contrôlée par des événements génétiques précis survenant au cours de la tumorigenèse, notamment des mutations activatrices et inactivatrices dans les oncogènes et les gènes répresseurs de tumeurs (135). Des études menées sur des modèles animaux et humains ont montré que les MP FT-positifs dérivés des tumeurs contribuent à la thrombose associée au cancer (136-137). L'injection intraveineuse à des souris de MP dérivées de cellules tumorales humaines et exprimant des niveaux élevés de FT a induit une activation de la coagulation dépendante du FT, ce qui a entraîné un syndrome de type CIVD (113). Des taux élevés de MP exprimant le FT ont été rapportés chez des patients atteints de tumeurs solides et de TEV, les cancers gastriques et pancréatiques étant les plus étudiés (133, 134,138). Moins de rapports ont été publiés dans le cadre d'hémopathies malignes, où des niveaux élevés de MP dérivés de cellules blastiques ont été confirmés dans la leucémie aiguë promyélocytaire (139) et la leucémie aiguë myéloïde (140). Chez les patients atteints d'un myélome multiple, l'activité MP positive pour le TF était plus élevée chez ceux qui développaient une TEV (141). Dans une étude sur la thrombocytémie essentielle (TE), le nombre de MP était significativement plus élevé chez les patients TE que chez les témoins, et le potentiel de génération de thrombine du plasma riche en MP de ces patients était significativement augmenté (142).*

Les MP peuvent également jouer un rôle dans la progression du cancer, notamment en raison de leur capacité à influencer l'angiogenèse (143). Une

étude a montré que le PMP isolé de donneurs sains peut favoriser la prolifération, la survie et la formation de tubes capillaires de cellules endothéliales humaines (144). De plus, la PMP peut stimuler l'expression de facteurs proangiogéniques par les cellules tumorales (145). Enfin, l'expression du FT par les MP circulants représente en soi un mécanisme important de la progression tumorale favorisée par les MP, par le biais du rôle du TF dans la croissance tumorale, l'angiogenèse et les métastases (146,147). La signification clinique de la MP en tant que biomarqueur prédictif du risque de TEV chez les patients cancéreux n'a pas été entièrement élucidée. C'est pourquoi certains essais évaluent l'utilité de la mesure du FT-MP pour prédire la TEV dans le cancer (148). Puisque les MP sont clairement impliqués dans la thrombose et le cancer, la modulation potentielle de leur libération et de leur activité peut avoir des implications thérapeutiques importantes.

3-1-3 Facteurs de coagulation

La protéine plasmatique facteur VII (FVII), dans des conditions normales, est exprimée de façon constitutive dans le foie, principalement par les hépatocytes (149). Cependant, le FVII peut également être exprimé par les monocytes et les macrophages dans des conditions inflammatoires (150, 151), et dans le cancer, où l'expression de FVII ectopique a été décrite dans des cellules de carcinome hépatocellulaire (152), de cancer de la vessie (153), de cancer de l'ovaire (154), et de carcinome laryngé (155). Des études plus récentes sur l'expression de l'ARNm du FVII dans différentes lignées cellulaires cancéreuses ont démontré une expression fréquente du FVII endogène dans diverses cellules cancéreuses (156), en particulier dans les lignées cellulaires du cancer du côlon (157). Dans ces expériences, le FVII ectopique était fonctionnellement actif en

raison de l'expression par les cellules cancéreuses de la c-glutamyl carboxylase, qui facilite les modifications post-traductionnelles nécessaires au bon positionnement du FVII sur la membrane cellulaire (156). Un TF:FVIIa à activité coagulante exprimé de manière ectopique a également été trouvé sur des cellules cancéreuses ovariennes TF-positives, faisant de ce complexe un déclencheur plausible de TEV à distance, qui est une complication fréquente chez les patientes atteintes d'un cancer ovarien (158).

Le facteur VIII (FVIII) joue un rôle clé dans la cascade de la coagulation. Plusieurs études ont montré qu'une activité élevée du facteur VIII indique un risque accru de thromboembolie veineuse primaire et récurrente (159, 160). Des taux élevés de FVIII ont été observés chez des patients atteints de myélome multiple, de cancer du sein et de cancer colorectal (161,162). Une petite étude rétrospective a rapporté des taux de FVIII plus élevés chez des patients atteints de divers types de cancer et ayant des antécédents de thrombose, par rapport à un groupe témoin apparié sans thrombose (163). Une étude de cohorte prospective ultérieure a confirmé qu'un taux plasmatique élevé de FVIII est un facteur de risque significatif de TEV symptomatique chez les patients atteints de cancer (164). Dans cette étude, le risque conféré par le FVIII était corrélé avec les niveaux de FVIII. Une différence significative du FVIII en fonction du site tumoral a été décrite, les niveaux de FVIII étant plus élevés dans les cancers de l'estomac ou du pancréas, dans lesquels une association avec le stade de la maladie a également été observée. Des résultats similaires ont été rapportés chez des patients atteints de myélome multiple (161). Cependant, la mesure dans laquelle la maladie maligne contribue aux niveaux plasmatiques de FVIII doit être mieux élucidée.

3-1-4 Protéines de la fibrinolyse

Dans ce contexte, il est important de considérer que les cellules tumorales génèrent également des forces anticoagulantes et interagissent avec le système fibrinolytique de l'hôte. En effet, les cellules cancéreuses peuvent exprimer des protéines fibrinolytiques telles que les activateurs du plasminogène [c'est-à-dire l'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) et l'activateur du plasminogène de type tissulaire (tPA)], leurs inhibiteurs [c'est-à-dire l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (tPA)], l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-2 (PAI-2)], et les récepteurs (c'est-à-dire le récepteur de l'activateur du plasminogène de type urokinase et l'annexine II, un corécepteur du plasminogène et du tPA). Des niveaux élevés d'antigène et d'activité PAI-1 ont été trouvés chez des patients atteints de cancer du pancréas et de gliome malin (165, 166), prédisposant à la TEV. Dans un modèle de souris xéno greffé avec une lignée de cellules d'adénocarcinome pulmonaire humain, le médicament anti-VEGF, le bevacizumab, a induit une augmentation des niveaux de PAI-1 et une thrombose accrue, qui a été réduite par un inhibiteur du PAI-1 (167). Dans le cas de la LAP, l'expression accrue de l'annexine II par les cellules leucémiques favorise l'assemblage des protéines de la cascade fibrinolytique à la surface des cellules et a été liée à une activation excessive de la fibrinolyse et à des complications hémorragiques (168). Il est probable que, selon le côté pro- ou antifibrinolytique qui prévaut, les manifestations cliniques peuvent être très différentes, allant des symptômes hémorragiques, comme on l'observe dans la leucémie, à la TEV, comme on le constate dans les tumeurs solides.

3-2 Propriétés procoagulantes des cellules hôtes provoquées par les cellules cancéreuses

Une forte interaction se produit entre les cellules cancéreuses et les cellules vasculaires normales de l'hôte, en particulier les plaquettes, les leucocytes et les cellules endothéliales, ce qui entraîne généralement l'expression d'un phénotype procoagulant par les cellules normales. Comme le montre schématiquement la figure 7, les cellules cancéreuses activent le potentiel procoagulant des cellules vasculaires normales de l'hôte par deux mécanismes principaux, à savoir :

a- l'expression par les cellules cancéreuses de molécules d'adhésion de surface et de contre-récepteurs qui leur permettent d'ancrer d'autres cellules sanguines et de se fixer à la paroi vasculaire.

b- la libération de médiateurs solubles, y compris des cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 β), des facteurs proangiogéniques et stimulant la croissance (VEGF, bFGF, G-CSF) et des agonistes de l'agrégation plaquettaire.

3-2-1 Activation des plaquettes par les cellules tumorales

Il est de plus en plus évident que les plaquettes jouent un rôle très important dans la promotion de l'état d'hypercoagulabilité des patients atteints de cancer (169). Cependant, une étape fondamentale de la malignité est l'activation des plaquettes par l'adhésion directe des cellules cancéreuses et des plaquettes (169, 170, 171), et/ou par la sécrétion par la tumeur de molécules activant les plaquettes (c'est-à-dire ADP, thrombine, métalloprotéinases matricielles, IL-6) (172), qui conduisent à l'adhésion/agrégation des plaquettes (Figure 8). Parmi les mécanismes d'adhésion, les sélectines exprimées sur les plaquettes, les leucocytes et l'endothélium peuvent lier les cellules tumorales pour former des agrégats (173). Plus précisément, la sélectine P exprimée à la surface des

plaquettes activées se lie à de nombreux types de cellules cancéreuses humaines (174), et cette interaction peut également favoriser la croissance tumorale et les métastases [174]. En général, l'activation, l'agrégation, la coagulation et la formation de thrombus par les plaquettes sont des événements cruciaux pour limiter la perte de sang après une lésion tissulaire, mais ce sont aussi des déterminants majeurs des métastases tumorales hématogènes (175). L'augmentation de l'activation et de l'agrégation plaquettaires est corrélée au potentiel métastatique des cellules cancéreuses dans les modèles *in vitro* et *in vivo* de métastases expérimentales. En effet, l'agrégation plaquettaire protège la surface des cellules tumorales d'une reconnaissance immunologique dans la circulation. L'agrégation plaquettaire induite par les cellules tumorales peut aboutir à un "revêtement plaquettaire" des cellules cancéreuses qui les protège des cellules tueuses naturelles (NK) (176). Certaines cellules tumorales peuvent utiliser la podoplanine, une sialoglycoprotéine transmembranaire, pour activer les plaquettes (177). La podoplanine est un ligand du récepteur plaquettaire C-type lectin receptor type-2 (CLEC-2) et induit l'agrégation plaquettaire dans des conditions normales. La podoplanine est présente à la surface de certaines cellules tumorales, notamment le mélanome, le carcinome épidermoïde, le séminome et les cellules tumorales du cerveau (177). L'augmentation des niveaux de podoplanine est associée aux métastases tumorales ou à la progression de la malignité, cependant, des données récentes montrent clairement que les MP positives à la podoplanine provenant de tumeurs cérébrales activent les plaquettes circulantes, et sont associées à l'agrégation plaquettaire et à un risque thrombotique accru chez ces patients (178). Des stratégies sont actuellement développées pour inhiber les interactions podoplanine-CLEC2 dans des modèles précliniques de tumeurs solides (179).

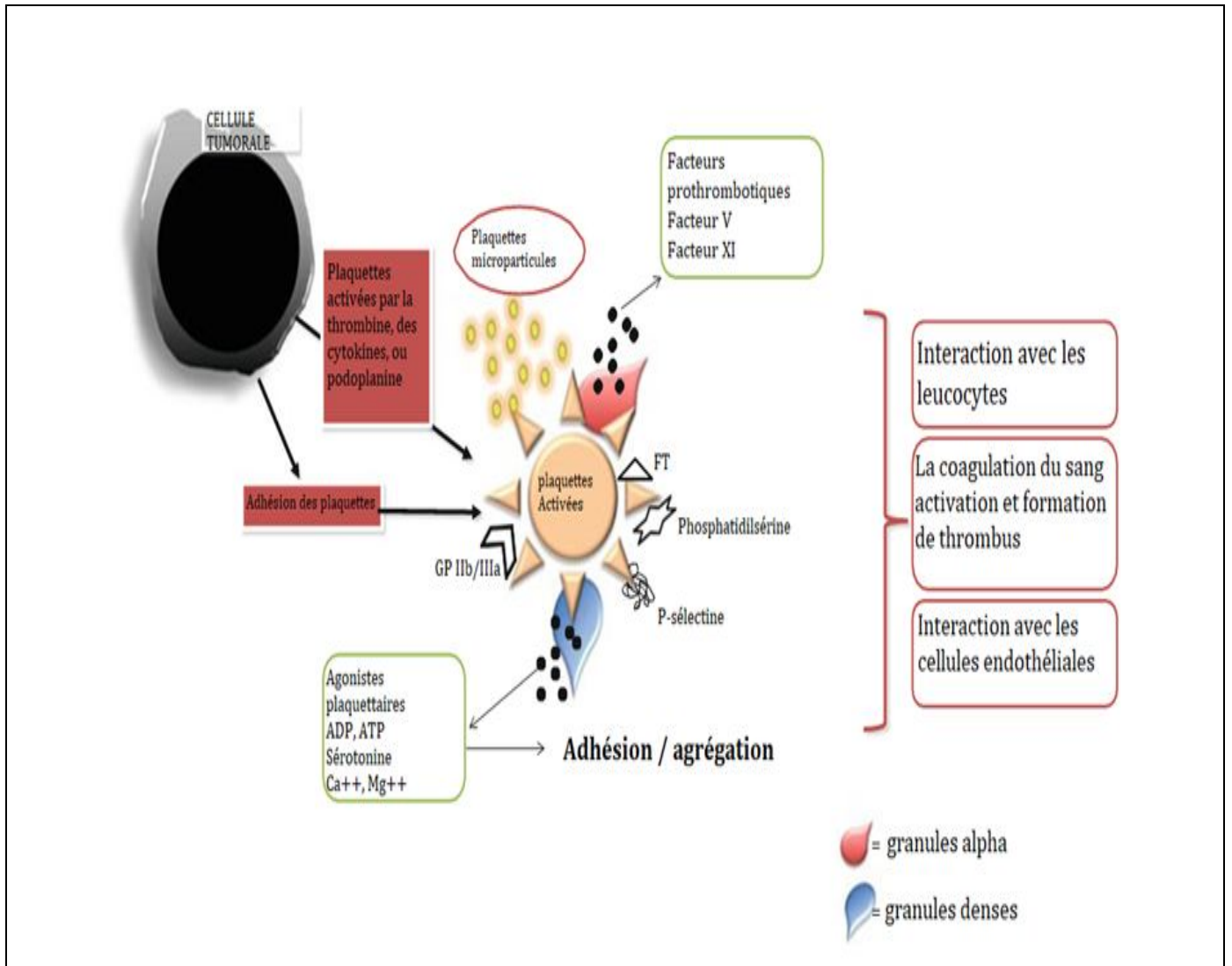


Figure 8: Activation des plaquettes par les cellules tumorales. Les cellules tumorales activent les plaquettes par l'adhésion directe cellule cancéreuse-plaquette, la sécrétion par la tumeur de molécules activant les plaquettes ou par l'expression de la podoplanine à la surface des cellules cancéreuses. Les plaquettes activées peuvent servir de médiateur à l'apparition de l'hypercoagulabilité chez les patients cancéreux par l'activation directe de la coagulation et la formation de thrombus ou par l'interaction avec d'autres cellules sanguines.

3-2-2 Activation des leucocytes par les cellules tumorales

Le nombre de leucocytes est fréquemment élevé chez les patients atteints de cancer, mais ils circulent également dans un état activé car ils sont confrontés à des cellules tumorales et présentent un phénotype procoagulant. Les sous-populations les plus importantes de leucocytes impliqués dans l'activation de la coagulation sont les neutrophiles et les monocytes. Les cellules tumorales peuvent activer les leucocytes par adhésion cellulaire directe ou par la libération de cytokines et de facteurs de croissance dans la circulation sanguine (Figure 9). En particulier, le G-CSF est produit par de nombreuses tumeurs et se trouve en quantité élevée dans la circulation de nombreux patients cancéreux (180). Le G-CSF augmente le nombre de neutrophiles et induit leur activation. Les neutrophiles activés par les cellules tumorales libèrent des enzymes procoagulantes, notamment l'élastase et la myéloperoxydase (MPO). Ils exposent également à leur surface des niveaux élevés de FT et de contre-récepteurs d'adhésion pour les molécules d'adhésion des plaquettes et des cellules endothéliales, comme cela a été démontré dans les néoplasmes myéloprolifératifs (181, 182). Il existe des preuves émergentes que les cellules cancéreuses prédisposent également les neutrophiles à la libération de pièges extracellulaires d'ADN ("pièges extracellulaires des neutrophiles" ou NET) (183). Les NETs ont été identifiés pour la première fois comme un mécanisme de défense de l'hôte contre les agents pathogènes. Ils sont le résultat de l'externalisation de l'ADN (nucléaire ou mitochondrial) libéré du noyau des neutrophiles, décoré par des histones et des protéases granulaires suite à l'activation par des LPS bactériens ou des cytokines. Au cours de la septicémie, ce mécanisme appelé NETosis crée une forte concentration locale de protéases

et constitue une méthode de piégeage et de destruction des agents pathogènes. Cependant, les NETs sont également connues pour favoriser la coagulation, en fournissant un échafaudage et un stimulus pour l'adhésion des plaquettes et la formation de thrombus (184). L'effet prothrombotique des NETs peut s'expliquer par leur forte teneur en acides nucléiques et en histones chargés négativement, fournissant un signal d'activation fort pour les plaquettes, qui se traduit par une agrégation plaquettaire et une thrombose (184). En même temps, les plaquettes activées peuvent fournir des signaux qui favorisent la formation de NETs (185). En plus de son implication dans la thrombose, la formation de NET dans le cancer peut affecter la biologie de la tumeur. Les neutrophiles infiltrant la tumeur peuvent jouer un rôle dans la promotion de différentes étapes de la progression tumorale. Il est intéressant de noter que l'activité procoagulante des NETs conduit à la génération de thrombine, qui peut affecter tous les aspects de la progression du cancer (186). Le rôle des monocytes/macrophages activés dans la CAT est bien connu. Depuis les années 80, différentes études ont démontré que les macrophages infiltrant la tumeur sont localement activés vers une activité procoagulante qui contribue au dépôt de fibrine dans les tissus malins (187, 188). Une étude sur le cancer de l'ovaire a montré qu'à un stade avancé de la maladie, les monocytes sanguins étaient activés vers un phénotype procoagulant, contribuant à l'activation de la coagulation intravasculaire et aux complications thrombo-emboliques (189). Notamment, les monocytes sont les seules cellules sanguines circulantes capables de synthétiser et d'exprimer à leur surface un FT hautement procoagulant lors de l'activation par des cytokines (c'est-à-dire IL-1b, TNF-a) et LPS (190). Les cellules cancéreuses peuvent sécréter ces médiateurs, déclenchant ainsi le mécanisme de thrombose induit par les monocytes.

En outre, on a constaté que les macrophages infiltrant la tumeur expriment à leur surface les facteurs de coagulation II, V, VII et X (190). Des études plus récentes ont montré que les monocytes sanguins sont également capables de libérer des pièges extracellulaires (NETs) en réponse à plusieurs stimuli inflammatoires. Les pièges extracellulaires monocytaires présentent une morphologie similaire à celle des NETs, sont associés à la MPO, à la lactoferrine, aux histones citrullinées et à l'élastase, et ont une activité procoagulante (191) ; cependant, leur rôle dans la CAT doit être mieux compris. Enfin, une étude récente menée chez des patients atteints de cancer du poumon et présentant une TEV a mis en évidence une relation entre un nombre absolu élevé de monocytes, une réfractarité au traitement anticoagulant et un mauvais pronostic (192).

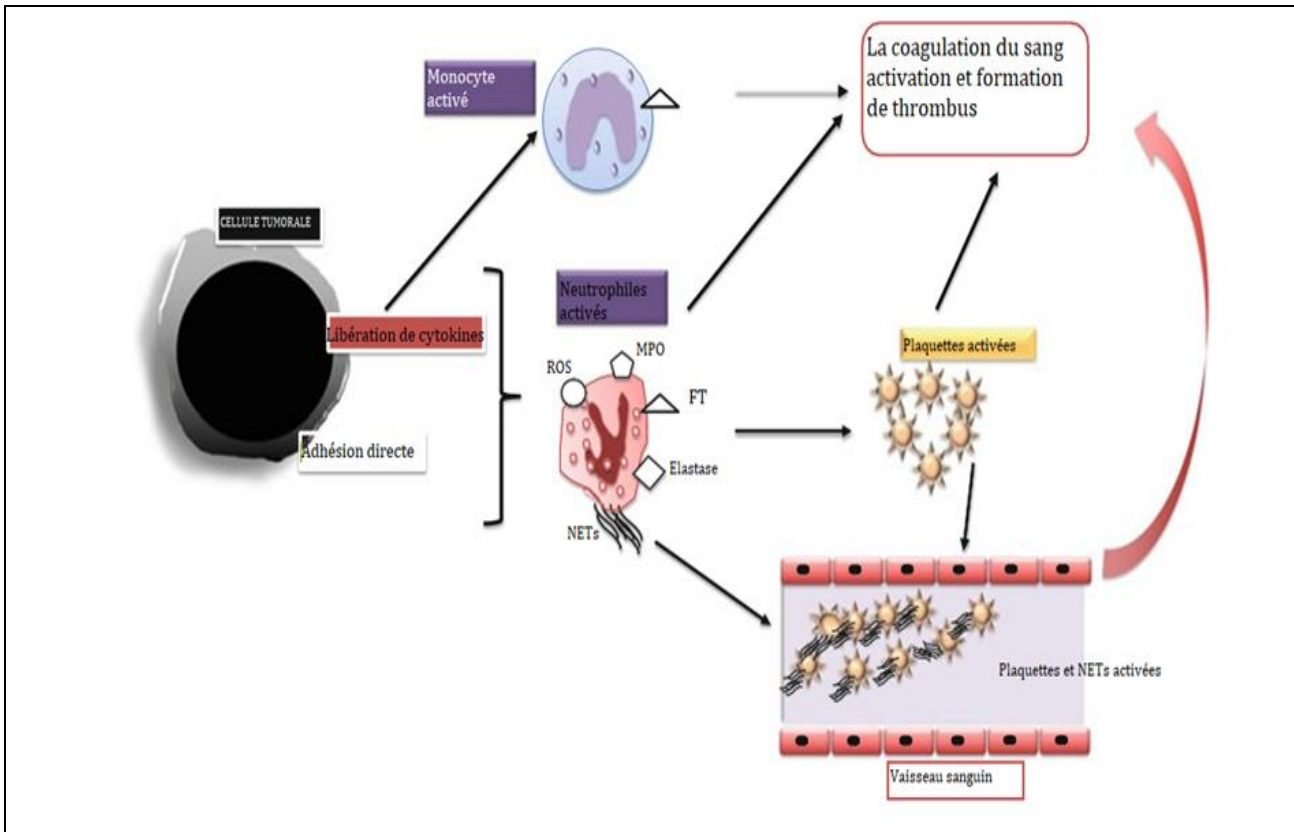


Figure 9: Activités procoagulantes des leucocytes provoquées par les cellules tumorales. Les sous-populations de leucocytes impliquées dans l'activation de la coagulation chez les patients cancéreux sont les neutrophiles et les monocytes. Les cellules tumorales peuvent activer les leucocytes par adhésion directe entre cellules ou par la libération de cytokines et de facteurs de croissance dans le sang. Les neutrophiles activés par les cellules tumorales libèrent des enzymes procoagulantes et exposent à leur surface des niveaux élevés de FT, des molécules d'adhésion pour les plaquettes et les cellules endothéliales, et des pièges extracellulaires des neutrophiles (NETs), favorisant ainsi l'activation de la cascade de coagulation du sang. En outre, les plaquettes activées peuvent fournir des signaux qui favorisent la formation des TNE, qui constituent un échafaudage et un stimulus pour l'adhésion des plaquettes et la formation du thrombus. Les monocytes/macrophages activés expriment à leur surface un FT hautement procoagulant et des facteurs de coagulation lors de l'activation par des cytokines, ce qui entraîne la formation et le dépôt de fibrine.

3-2-3 Activation de l'endothélium par les cellules tumorales

Physiologiquement, l'endothélium facilite la circulation sanguine en fournissant une surface antithrombotique qui inhibe l'adhésion des plaquettes et l'activation de la coagulation. Plusieurs facteurs peuvent perturber l'état de repos de l'endothélium chez les patients cancéreux (Figure 10). Les cellules tumorales peuvent activer les cellules endothéliales directement par l'adhésion cellule-cellule, comme l'ont démontré des études sur les carcinomes pulmonaires non à petites cellules et colorectaux (193), ou par la libération de cytokines pro-inflammatoires et de protéines de phase aiguë, qui déclenchent l'activation des cellules endothéliales ainsi que des monocytes (194). De plus, en cas de malignité, les espèces réactives de l'oxygène et les protéases intracellulaires libérées par les neutrophiles activés peuvent induire le détachement ou la lyse des cellules endothéliales, affectant les fonctions impliquées dans la thrombomodulation. Parmi les cytokines, l'interleukine-1 β (IL-1 β) et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) peuvent réguler l'expression des produits des cellules endothéliales actifs dans l'hémostase, notamment la thrombomoduline (TM), le FT, le vWF, les récepteurs adhésifs (c'est-à-dire les sélectines) et les protéines de fibrinolyse (c'est-à-dire l'inhibiteur de fibrinolyse PAI-1) (195). La MT est un récepteur membranaire des cellules endothéliales vasculaires qui a une puissante fonction anticoagulante [196], puisqu'elle se lie et forme un complexe avec la thrombine pour activer la protéine C, l'anticoagulant naturel. Chez les patients cancéreux, on a observé une augmentation des niveaux de MT soluble et une réduction de l'expression de la MT de surface (197), ce qui entraîne une perte de la MT membranaire anticoagulante au niveau de l'extérieur de l'endothélium. De plus, le FT soluble libéré par les cellules endothéliales en réponse au TNF- α a

été démontré et est un marqueur de l'expression accrue du TF à la surface des cellules endothéliales, un mécanisme puissant de réponse prothrombotique à l'inflammation [198]. La régulation à la hausse du TF procoagulant avec la régulation à la baisse du système anticoagulant TM/protéine C transforme l'endothélium normal anticoagulant en un endothélium prothrombotique. Des niveaux accrus de vWF libéré par l'endothélium sont également décrits chez les patients cancéreux, et sont particulièrement pertinents dans la pathogenèse de la thrombose dans les néoplasmes myéloprolifératifs : Une fois que les plaquettes se lient au vWF, elles deviennent activées et sont capables de s'agréger et de renforcer un caillot (199). L'endothélium activé peut également libérer des molécules d'adhésion solubles comme les sélectines, qui sont couramment exprimées par les cellules endothéliales (P-sélectine, E-sélectine), les plaquettes (P-sélectine) et les leucocytes (L-sélectine). Des taux accrus de sélectine E et de sélectine P circulantes ont été décrits chez des patients atteints de néoplasmes myéloprolifératifs et de thrombose (200), ainsi que chez des patients atteints de cancers du poumon et du sein (201, 202). De plus, la réduction des niveaux plasmatiques d'oxyde nitrique (NO) produit par les cellules endothéliales, qui inhibe l'adhésion, l'activation et l'agrégation des plaquettes, représente un autre mécanisme de formation de thrombus dans les néoplasmes myéloprolifératifs (203). Enfin, les cellules endothéliales circulantes (CEC) ont été établies comme des marqueurs de dommages ou de dysfonctionnement endothéliaux (204).

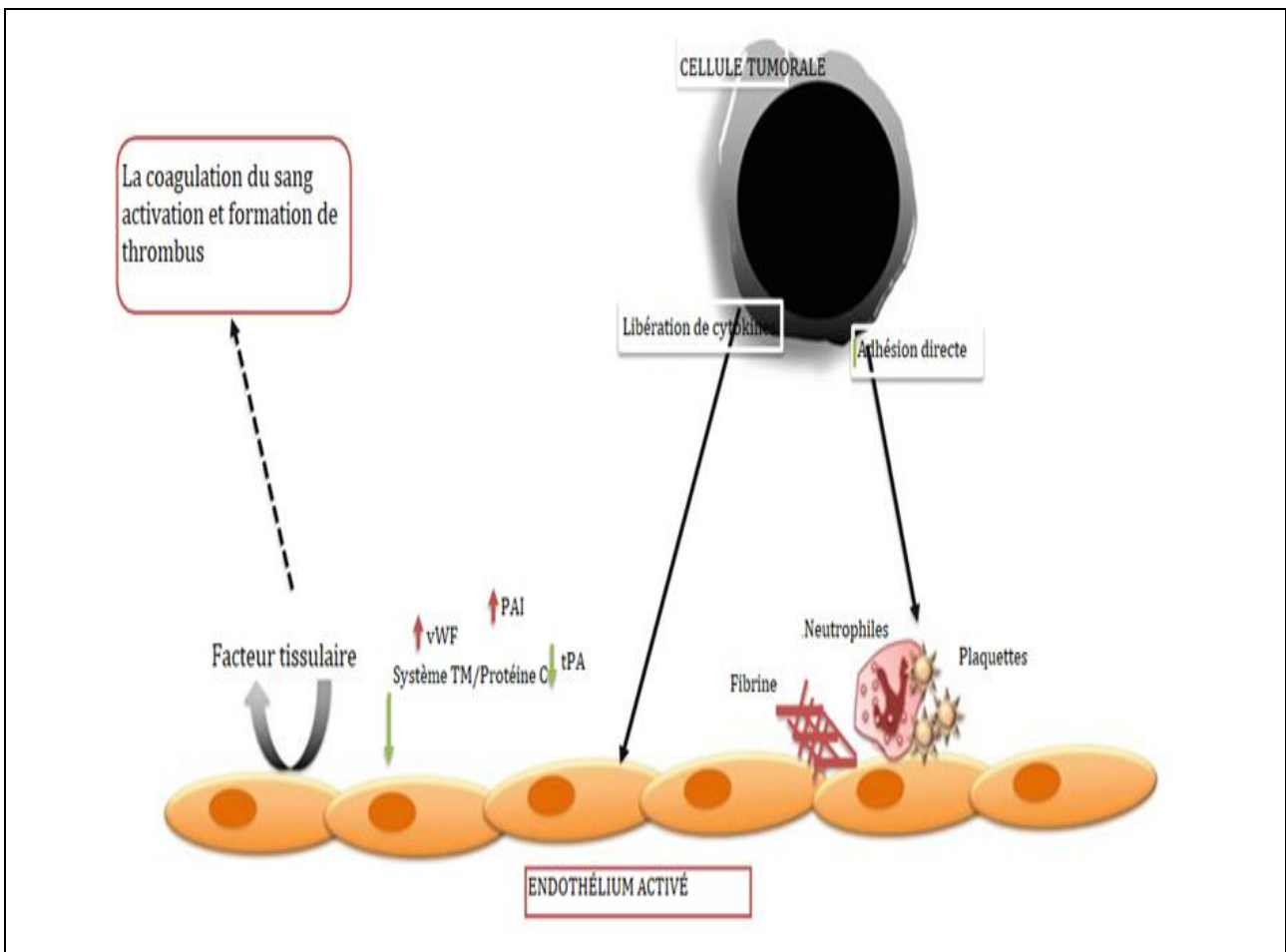


Figure 10: Activation prothrombotique de l'endothélium par les cellules cancéreuses. Les cellules tumorales peuvent activer les cellules endothéliales directement par l'adhésion cellule-cellule ou par la libération de cytokines pro-inflammatoires. Les cytokines régulent l'expression des produits des cellules endothéliales actifs dans l'hémostase, notamment la thrombomoduline (TM), le FT, le vWF, les sélectines et les protéines de fibrinolyse (PAI-1).

4- Prise en charge des patients

Les patients cancéreux ont un risque significativement plus élevé de développer une TEV par rapport aux patients non cancéreux. Cela est dû à une combinaison de facteurs liés au cancer, au traitement et au patient. La physiopathologie de la thrombose associée au cancer est multifactorielle et mal comprise. Les patients atteints de thrombose associée au cancer ont une survie globale significativement plus courte que les patients cancéreux sans thrombose. Tous les patients atteints de cancer doivent être évalués périodiquement pour le risque de TEV. Les risques de thrombose associée au cancer augmentent avec l'hospitalisation, l'infection, la chimiothérapie, les transfusions sanguines, les agents stimulant l'érythropoïèse, la présence de comorbidités médicales et la présence de cathéters veineux centraux. Les patients cancéreux subissant une chirurgie abdominale ou pelvienne majeure devraient se voir proposer une prophylaxie postopératoire de la TEV pendant une période maximale de 4 semaines. Les professionnels de la santé devraient éduquer les patients sur les signes et les symptômes de la TEV. Un indice de suspicion élevé est nécessaire pour le diagnostic précoce de la thrombose associée au cancer, et l'initiation précoce du traitement peut améliorer la survie.

5- Traitement de la thrombose associée au cancer

Une discussion détaillée concernant la prise en charge thérapeutique de la thrombose associée au cancer dépasse le cadre de cette revue. Le lecteur est invité à consulter plusieurs revues exhaustives sur ce sujet, qui couvrent l'utilisation et la pertinence de la thromboprophylaxie chez les patients cancéreux subissant une intervention chirurgicale et dans le cadre d'un traitement ambulatoire, ainsi que les stratégies cliniques pour le traitement aigu et prolongé (>6 mois) et les problèmes de traitement au sein de populations particulières (patients atteints de TEV récurrente sous anticoagulation, patients atteints de thrombocytopénie, patients atteints de tumeurs cérébrales, de thrombose liée au cathéter et de thrombose accidentelle liée au cancer) (205,206).

L'héparine de bas poids moléculaire s'est révélée supérieure à la warfarine pour réduire le risque de TEV chez les patients atteints de thrombose associée au cancer et constitue le traitement thromboprophylactique standard recommandé (205,207) et le traitement de première intention pour la thrombose aiguë associée au cancer dans plusieurs recommandations cliniques majeures existantes (208,209).

Pour la TEV et le cancer, les recommandations du Collège américain des médecins thoraciques (CHEST Guideline) et le rapport du groupe d'experts (209) suggèrent l'utilisation de l'héparine de bas poids moléculaire par rapport aux antagonistes de la vitamine K et, de l'héparine de bas poids moléculaire aux anticoagulants oraux à action directe, le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban ou l'edoxaban . Jusqu'à récemment, il y avait peu de preuves concernant l'utilisation d'anticoagulants oraux à action directe pour traiter la thrombose

associée au cancer et, bien que leur utilisation par rapport à l'héparine de bas poids moléculaire présente des avantages pratiques, des préoccupations subsistent quant au manque d'agents d'inversion pour permettre rapidement l'hémostase et le manque de tests largement disponibles pour surveiller leur activité anticoagulante (205).

Récemment, le premier grand essai clinique prospectif randomisé, l'étude Hokusai VTE Cancer, a été publié comparant l'innocuité et l'efficacité de la daltéparine (héparine de bas poids moléculaire) à l'edoxaban (un inhibiteur du facteur Xa à action directe) (210). L'edoxaban oral n'était pas inférieur à la daltéparine sous-cutanée en ce qui concerne le critère de TEV récurrente ou de saignement majeur. Le taux de récurrence de TEV était plus faible avec l'edoxaban, mais avec un taux plus élevé d'hémorragies majeures.

Dans un essai clinique plus petit avec un profil de patient similaire à l'étude Hokusai VTE Cancer, Young et al ont publié les résultats de l'essai SELECT-D dans lequel ils ont comparé l'inhibiteur oral du facteur Xa (rivaroxaban) à l'héparine de bas poids moléculaire chez des patients cancéreux atteints de TEV. Ils ont conclu que le rivaroxaban était associé à une faible récurrence de TEV, mais à une hémorragie non majeure cliniquement significative plus élevée (211).



Chapitre 3 :
Les complications
hémorragiques des cancers



1-Incidence.

Les hémorragies , en général, peuvent survenir avec n'importe quel type de cancer, On estime que les hémorragies surviennent chez environ 6 à 10 % des patients atteints d'un cancer avancé(212). Cependant, les hémorragies sont plus fréquentes chez les personnes atteintes de cancers hématologiques parce que ces cancers affectent la moelle osseuse, ce qui entraîne souvent une réduction du nombre de plaquettes en circulation. Par conséquent, l'incidence et la gravité des hémorragies sont plus importantes chez les patients atteints de leucémie aiguë que chez les patients atteints de tumeurs solides. Bien que des complications hémorragiques fatales surviennent chez 1,5 % des patients atteints de tumeurs solides, plus de 50 % des patients atteints de leucémie aiguë connaissent ces complications (213). Les adénocarcinomes produisant de la mucine, comme ceux du poumon, du sein, de l'estomac, du pancréas et de la prostate, sont plus sujets aux anomalies hémostatiques (214). Cependant, on pense que ces tumeurs solides sont plus souvent associées à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les tumeurs malignes ayant une incidence plus élevée de saignement comprennent les grands carcinomes de la tête et du cou, les grands cancers du poumon à localisation centrale, la leucémie myéloïde aigue et la leucémie myéloïde chronique (213).

2-Facteurs de risque.

Plusieurs facteurs augmentent le risque de saignement chez les patients atteints de cancer. Les thérapies anti néoplasiques augmentent le risque de saignement en endommageant les tissus normales. La radiothérapie et la corticothérapie peuvent fragiliser les vaisseaux sanguins et les rendre plus vulnérables aux blessures. La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent provoquer une myélosuppression, y compris une thrombocytopénie, ce qui augmente le risque de saignement. D'autres facteurs de risque généraux de saignement chez les patients atteints de cancer incluent la fièvre, la septicémie, l'infection, le traitement anticoagulant, l'altération de la fonction plaquettaire et les effets indésirables des médicaments (215).

En raison du rôle critique que les plaquettes jouent dans l'hémostase et la thrombose, la numération plaquettaire est considérée comme le facteur le plus significatif pour prédire un saignement chez un patient atteint de cancer (213). La première association rapportée entre la thrombocytopénie et le risque hémorragique a eu lieu en 1962, lorsqu'il a été démontré qu'une hémorragie survenait rarement chez les patients atteints de leucémie aiguë lorsque le nombre de plaquettes restait supérieur à 20 000/mm³ (216). La fonction plaquettaire peut être affectée par de nombreux médicaments, notamment l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène (217). Ces deux types de médicaments peuvent réduire considérablement l'agrégation plaquettaire, les effets de l'aspirine pouvant durer jusqu'à quatre jours après son ingestion. Une classe plus récente d'AINS, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 (communément appelés inhibiteurs de la COX-2), a un effet moindre sur les plaquettes que les autres AINS et peut être une option pour les

patients atteints de cancer (218).L'utilisation d'antibiotiques peut également contribuer au risque de saignement en altérant la fonction plaquettaire. La carbénicilline, la ticarcilline et d'autres pénicillines altèrent l'agglutination des plaquettes et prolongent le temps de saignement (217). Ce dysfonctionnement plaquettaire est maximal un à trois jours après l'administration et peut se poursuivre pendant plusieurs jours après la fin du traitement antibiotique. Les autres médicaments qui suppriment la fonction plaquettaire sont les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, les héparines, la cimétidine, les diurétiques thiazidiques, les statines, les expanseurs plasmatiques, les antihistaminiques et les œstrogènes. En outre, les corticostéroïdes affectent la muqueuse gastrique et nuisent à la cicatrisation des plaies, ce qui a pour effet de rendre la peau mince, fragile et plus susceptible de saigner. Cependant, une revue systématique et une méta-analyse du risque d'hémorragie gastro-intestinale lié à l'utilisation de corticostéroïdes ont montré que l'augmentation du risque d'hémorragie n'était significative que pour les patients hospitalisés sous corticostéroïdes et non pour ceux en ambulatoire (219).

La croissance tumorale peut entraîner des hémorragies par invasion des structures et des vaisseaux sanguins environnants, ainsi que de la moelle osseuse.

Les leucémies et les lymphomes sont les cancers les plus courants associés à une invasion de la moelle osseuse. Dans ces maladies, les cellules malignes évincent les cellules normales de la moelle, ce qui entraîne une thrombocytopénie, une anémie et une neutropénie.

Les tumeurs peuvent également éroder et pénétrer dans les muqueuses et provoquer des saignements par perturbation locale des tissus.

Les tumeurs qui sont proches de gros vaisseaux sanguins exposent les patients au risque d'une hémorragie massive.

Les autres facteurs de risque de saignement chez les patients atteints de cancer sont la fièvre, l'infection, l'urémie, la diminution de l'hématocrite, les lésions anatomiques, les lésions endothéliales, l'hypoalbuminémie, les hémorragies récentes, l'hyperleucocytose, le traitement anticoagulant et la greffe de cellules souches (215).

L'infection, principalement la septicémie, augmente le risque de saignement dans plusieurs situations.

La CIVD, une complication possible de la septicémie, peut entraîner un événement hémorragique fatal (220).

Les périodes de neutropénie fébrile sont associées au plus grand risque de saignement. Une infection des voies gastro-intestinales ou génito-urinaires peut irriter ou ulcérer les muqueuses, augmentant ainsi le risque d'événements hémorragiques. Les virus peuvent provoquer une myélosuppression ou une thrombocytopénie, et les infections fongiques, en particulier dans les poumons, peuvent provoquer une hémorragie mortelle (221).

On sait que la fièvre augmente le risque d'hémorragie et affecte potentiellement la réponse du patient à une transfusion de plaquettes (215).

La vitamine K est nécessaire à une bonne coagulation et est absorbée uniquement par l'alimentation. La malnutrition peut entraîner un risque accru de saignement en raison d'une carence en vitamine K, qui peut se développer en conséquence directe d'une carence alimentaire, d'une obstruction biliaire, de syndromes de malabsorption, d'une maladie du foie et d'un traitement anticoagulant (222).

L'urémie est un autre facteur de risque de saignement. Les saignements urémiques sont liés à un dysfonctionnement plaquettaire, notamment une réduction du nombre de plaquettes et une augmentation du renouvellement des plaquettes. En outre, l'urémie peut entraîner une diminution de l'adhésion et de l'agrégation des plaquettes. Les toxines urémiques, la production accrue d'oxyde nitrique, de prostacyclin, de calcium et d'adénosine monophosphate cyclique, ainsi que l'anémie rénale, provoquent ces symptômes (223). Les saignements chez les patients urémiques se manifestent le plus souvent dans les zones cutanéomuqueuses et les sites de ponction sous forme d'ecchymoses, de purpura, d'épistaxis, de saignements gastro-intestinaux et génito-urinaires, et d'hématomes sous-duraux. Les saignements excessifs dus à l'urémie peuvent également se manifester par des déficits cardiovasculaires et neurologiques (224).

3-Altérations de l'hémostase primaire.

3-1- La maladie de vonWillebrand acquise (MVWA)

La maladie de vonWillebrand acquise (MVWA) est un trouble de la coagulation acquis qui peut soudainement se manifester chez les individus, généralement en l'absence d'antécédents personnels ou familiaux de saignements et fréquemment en association avec des gammopathies monoclonales, des troubles lymphoprolifératifs, myéloprolifératifs et auto-immuns. Dans une minorité de cas, la maladie de vonWillebrand peut se développer en association avec des médicaments ou des tumeurs solides.(225)

Les patients atteints de la maladie de vonWillebrand acquise peuvent présenter une diminution de la protéine de vonWillebrand totale (maladie de vonWillebrand de type 1) ou une perte de multimères de haut poids moléculaire (maladie de vonWillebrand de type 2).(226)

Les cancers les plus fréquemment associés à la maladie de vonWillebrand acquise sont les troubles lymphoprolifératifs et les néoplasmes myéloprolifératifs. Les types de néoplasmes myéloprolifératifs qui sont associés à la maladie de vonWillebrand acquise sont la polyglobulie de vaquez et la thrombocytose essentielle, surtout si le nombre de plaquettes dépasse 1 000 000/ μ l.

En cas de thrombocytose extrême, il peut y avoir une perte des multimères de haut poids moléculaire en raison de l'absorption par les plaquettes, ce qui entraîne la forme de type 2 de la maladie de vonWillebrand.

Les patients atteints de néoplasmes myéloprolifératifs et dont le nombre de plaquettes est supérieur à 1 000 000/ μ L devraient faire l'objet d'un dépistage de

la maladie de vonWillebrand acquise, surtout avant de recevoir un traitement à l'aspirine ou de subir une intervention chirurgicale majeure.

Les patients atteints d'autres maladies, en particulier les troubles lymphoprolifératifs, devraient être dépistés s'ils présentent des saignements ou des ecchymoses excessives. Les patients atteints de la maladie de vonWillebrand acquise réagissent de façon variable au traitement des hémorragies aiguës.(226,227).

La desmopressine est efficace chez de nombreux patients atteints de la maladie de von Willebrand acquise de type 1 et de type 2, mais l'ampleur et la durée de l'effet sont souvent réduites.(227)

Chez les patients qui présentent des hémorragies, de fortes doses de Humate-P, concentré de complexe facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand sont indiquées, avec une surveillance attentive des taux.(228)

Chez les patients présentant des inhibiteurs très puissants que les concentrés de facteurs ne peuvent pas surmonter des hémorragies graves mettant la vie en danger, l'administration de facteur VIIa recombinant peut s'avérer utile.(229)

3-2- La thrombocytopénie

La thrombocytopénie est une complication fréquente du cancer et de son traitement. Les causes de la thrombocytopénie chez les patients cancéreux peuvent être diverses et multifactorielles.

La chimiothérapie systémique est la cause la plus fréquente de thrombocytopénie. Le degré et la durée de la thrombocytopénie dépendent du fait que le traitement chimiothérapeutique est myéloablatif, tel qu'utilisé dans les

greffes de cellules souches, ou non myéloablatif, tel qu'il est généralement utilisé dans les tumeurs malignes solides non hématologiques.

Les autres causes de thrombocytopénie significative comprennent l'atteinte tumorale de la moelle osseuse et de la rate ; les troubles microangiopathiques tels que la coagulation intravasculaire disséminée, le purpura thrombocytopénique thrombotique ou le syndrome d'urémie hémolytique. Les tumeurs malignes lymphoprolifératives peuvent également être associées à une thrombocytopénie immunitaire secondaire.

En raison du large diagnostic différentiel associé à la thrombocytopénie liée au cancer, une évaluation diagnostique minutieuse est indiquée.(230)

L'objectif du traitement doit être de maintenir une numération plaquettaire sûre pour permettre un traitement efficace de la tumeur maligne sous-jacente, prévenir les complications hémorragiques et minimiser l'utilisation de la transfusion de produits plaquettaires.(231)

Avec des numérations plaquettaires $<10000/\text{mm}^3$, la possibilité d'une hémorragie augmente et avec des numérations $<50000/\text{mm}^3$, les interventions chirurgicales peuvent être compliquées par des hémorragies. Une numération plaquettaire $<100000/\text{mm}^3$, dans certains cas, peut conduire à une prudence dans l'utilisation de la chimiothérapie et de la radiothérapie par crainte d'aggraver la thrombopénie et d'augmenter le risque hémorragique. (231)

Des complications telles que des infections, des effets indésirables des médicaments et/ou des réactions plaquettaires post-transfusionnelles peuvent aggraver l'état et favoriser les hémorragies. (231)

4- Altérations de l'hémostase secondaire.

4-1- La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) complique fréquemment le cancer. En termes simples, la CIVD est la manifestation clinique d'une activation inappropriée de la thrombine (232) :

- La conversion du fibrinogène en fibrine
- l'activation et la consommation des plaquettes
- l'activation des facteurs V et VIII
- l'activation de la protéine C (et la dégradation des facteurs Va et VIIIa).
Va et VIIIa)
- Activation des cellules endothéliales
- excès de fibrinolyse.

Bien que le processus initial soit l'activation de la voie de coagulation, la déplétion des plaquettes et des facteurs, ainsi que l'augmentation de la fibrinolyse, conduisent souvent le patient à présenter des saignements, ou une CIVD hémorragique. Une forme unique de CIVD caractérisée par une fibrinolyse excessive et un risque hémorragique élevé est observée chez les patients atteints de cancer de la prostate. (233)

Cependant, les patients cancéreux peuvent également présenter un phénotype thrombotique avec le syndrome classique de Trousseau - l'association d'une thrombose excessive chez un patient cancéreux et d'une CIVD, une CIVD thrombotique. (234,235)

Une CIVD hémorragique doit être suspectée si le patient présente un saignement excessif, soit spontanément, soit hors de proportion avec une intervention. Le TCA et le TP sont généralement élevés en cas de CIVD grave, mais ils peuvent être normaux ou raccourcis dans les formes chroniques. (236) On peut également observer un TCA raccourci en cas de CIVD aiguë grave, en raison des grandes quantités de facteur II activé et de facteur X qui "contournent" la voie de contact.

Dans la CIVD thrombotique, on observe souvent une coagulation sanguine importante, tant artérielle que veineuse, qui est souvent réfractaire au traitement par warfarine. Les patients peuvent également présenter une endocardite non thrombotique avec embolies multiples. (235) La numération plaquettaire peut être réduite, mais elle peut être normale dans la CIVD chronique. Les taux sériques de fibrinogène et de plaquettes sont réduits en cas de CIVD aiguë, mais peuvent à nouveau se situer dans la fourchette "normale" en cas de CIVD chronique.(237) Le résultat le plus sensible des tests de dépistage de base de la CIVD est une diminution de la numération plaquettaire.(236,238) Le taux de fibrinogène a tendance à passer sous la normale uniquement en cas de CIVD aiguë grave.(236)

Actuellement, le test le plus spécifique de la CIVD est le taux de D-dimères. Lorsque les monomères de fibrine se lient pour former un thrombus, le facteur XIII agit pour lier leurs domaines "D" ensemble, créant ainsi une liaison qui résiste à la plasmine ; ce fragment de dégradation est connu sous le nom de D-dimère.

Des taux élevés de D-dimère indiquent que la thrombine a agi sur le fibrinogène pour former un monomère de fibrine qui s'est lié à un autre monomère de fibrine et que le thrombus résultant a été lysé par la plasmine.

La meilleure façon de traiter la CIVD est de traiter la cause sous-jacente, comme la leucémie ou le cancer de la prostate. (232,233) Cependant, les facteurs doivent être remplacés si une déplétion se produit et qu'une hémorragie s'ensuit. La prise en charge doit être guidée par les résultats de la numération formule sanguine (NFS) et des tests de coagulation de routine (tableau II). (239)

Tableau IV: Traitement de la coagulation intravasculaire disséminée

Hématocrite <21%	Administer des globules rouges.
Fibrinogène <150 mg/dL	Administer 10 unités de cryoprécipité.
<u>Plaquettes</u> <50 000-75 000/ μ L	Administre 1 concentré de phérèse plaquettaire ou 6 à 8 paquets de plaquettes d'un seul donneur.
Temps de prothrombine anormal et TCA anormal	Administer 2 à 4 unités de de plasma frais congelé.

Dans les rares cas où le patient a besoin de transfusions fréquentes pour reconstituer ses facteurs, comme c'est le cas avec le cancer de la prostate, on peut utiliser judicieusement l'héparine pour réduire le besoin de transfusions. Les taux d'héparine spécifiques, plutôt que le TCA, doivent être utilisés pour surveiller l'anticoagulation (239).

4-2- Hémophilie acquise.

L'hémophilie A (HA) acquise est une pathologie rare caractérisée par l'apparition d'un auto-anticorps dirigé contre le facteur VIII (FVIII).

Contrairement aux patients atteints d'hémophilie congénitale, les patients présentant des inhibiteurs acquis présentent souvent des ecchymoses couvrant les grandes surfaces du corps et peuvent présenter des hémorragies massives des tissus mous. (240)

Il s'agit d'une urgence hématologique, qui survient généralement chez les patients âgés, mais qui peut également se produire en association avec des néoplasmes.

Elle est parfois associée à des pathologies malignes, mais l'apparition de l'inhibiteur avant la découverte du cancer est exceptionnelle.

Elle doit être évoquée devant des symptômes hémorragiques chez un sujet sans antécédent personnel, ni familial, de pathologie de la coagulation. Le diagnostic est établi biologiquement par la mise en évidence d'un inhibiteur anti-FVIII suspecté devant une augmentation du TCA non corrigée par l'adjonction de plasma témoin et une diminution du FVIII inférieur à 30 %. (240)

L'immunosuppression est utilisée pour éliminer l'auto-anticorps. Les stéroïdes sont le traitement de première intention, mais on y ajoute souvent du cyclophosphamide oral et du rituximab. Débarrasser le patient de l'inhibiteur ne nécessite pas un traitement tumoral réussi et doit être tenté avant d'entreprendre des procédures majeures telles que la résection du cancer. (241)

5-Situations particulières.

5-1- Cancer de la prostate

La CIVD peut être associée à l'adénocarcinome métastatique de la prostate. Cependant, la CIVD avec hyperfibrinolyse, comme présentation initiale du cancer de la prostate, est rare. On pense que l'u-PA et le t-PA produits par les cellules tumorales jouent un rôle important, l'hyperfibrinolyse étant clairement le site prédominant de la coagulopathie. Elle est souvent observée chez les patients atteints d'un cancer de la prostate réfractaire au traitement hormonal ou après une opération ou une manipulation de la prostate. La CIVD chez ces patients est décrite chez 13-30% d'entre eux, mais elle est souvent subclinique et seulement 0,4-1,65% ont une expression clinique (242)

Le développement de CIVD au cours de la progression du cancer de la prostate est une urgence thérapeutique. Au stade précoce du cancer de la prostate, le traitement d'urgence de la CIVD est principalement l'hormonothérapie, qui n'a pas d'effet immédiat. L'acétate de cyprotérone reste l'hormonothérapie d'urgence pour le cancer de la prostate détecté dans la CIVD inaugurale (Figure 11).(243)

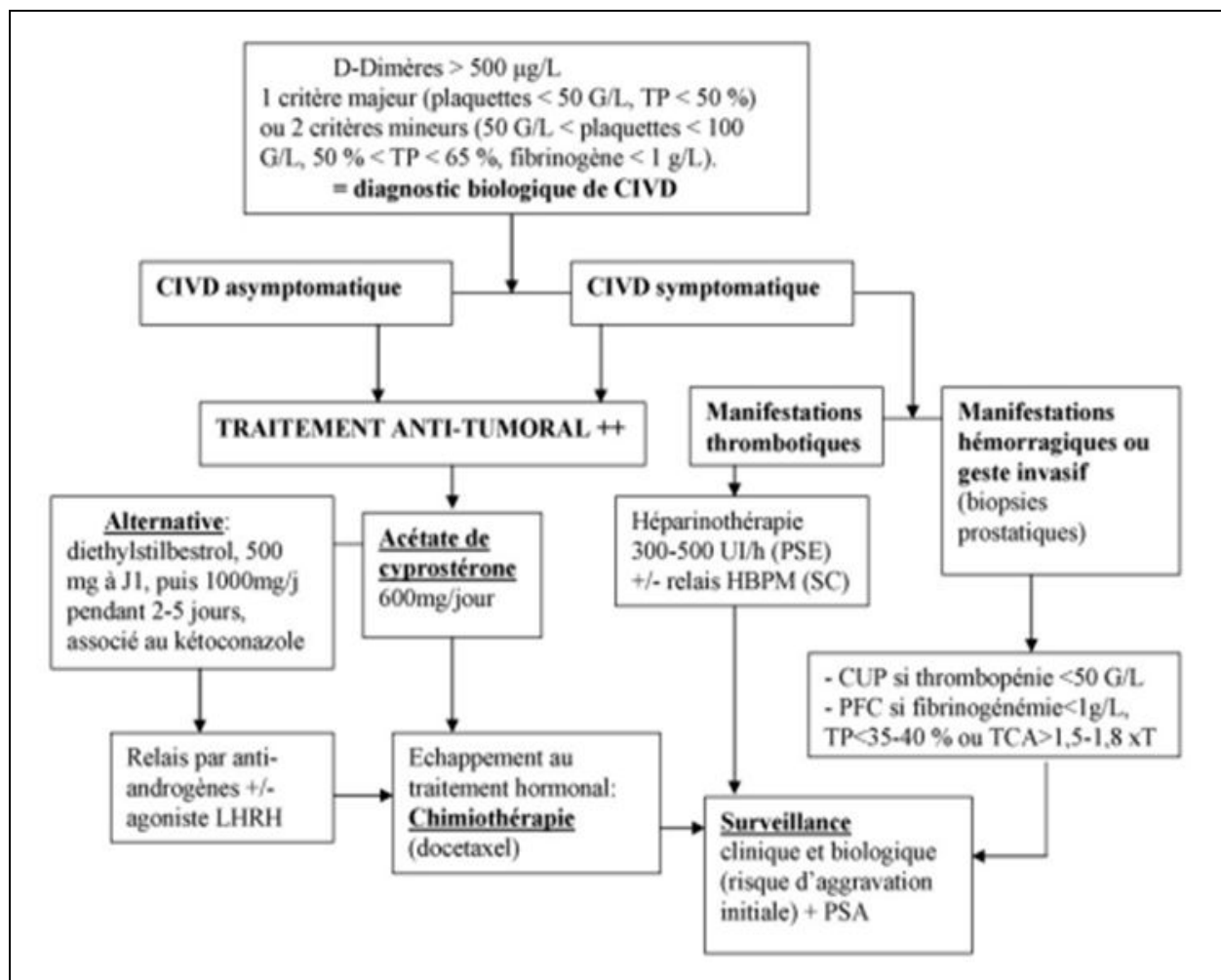


Figure 11: algorithme décisionnel CIVD associée au cancer prostate.

Une chimiothérapie est nécessaire en cas de résistance hormonale. Un très mauvais pronostic ne doit pas faire oublier l'absolue nécessité d'une prise en charge adaptée qui, lorsqu'elle corrige la CIVD, assure aux patients une période de rémission parfois prolongée. (244)

5-2 Leucémie aiguë promyélocytaire

Les deux principaux mécanismes à l'origine de la coagulopathie de la LAP sont la CIVD induite par le facteur tissulaire (FT) et l'hyperfibrinolyse primaire. De multiples autres facteurs ont été proposés comme médiateurs coopérants de la coagulopathie consumptive et du syndrome hyperfibrinolytique (Figure 12).(245) La plupart, sinon la totalité, des patients atteints de LAP présentent des signes de CIVD au moment du diagnostic.

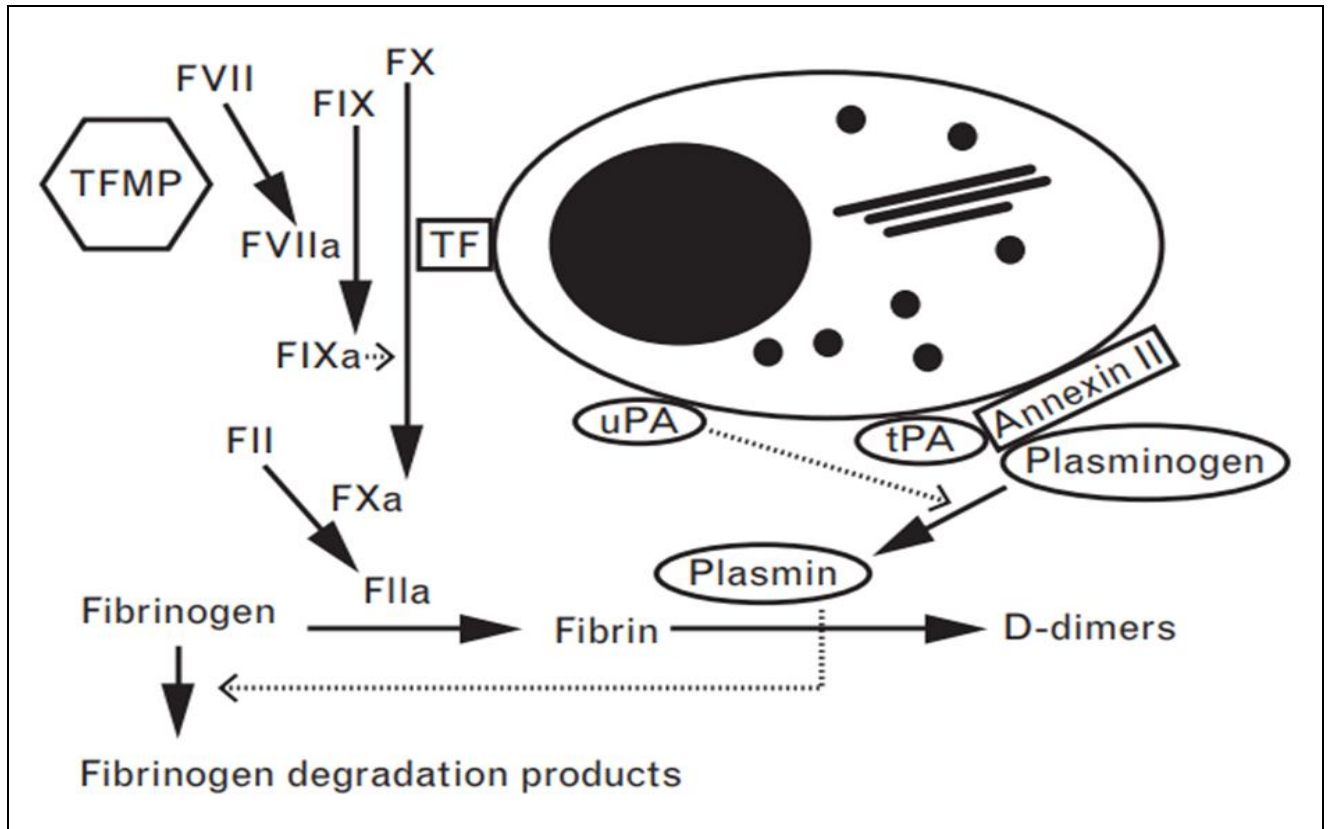


Figure 12: Schéma simplifié de la coagulopathie associée à la LAP. Le facteur tissulaire présent à la surface des blastes leucémiques et des microparticules active le facteur (F) VII. Le FVII se lie au FVIIa, activant ainsi le FIX et le FX. Ces derniers conduisent à la génération de thrombine, qui catalyse elle-même la formation de la fibrine. Parallèlement à ce processus d'activation de la coagulation et de consommation des facteurs, l'annexine II présente à la surface des leucocytes malins se lie au tPA et au plasminogène, entraînant la formation de plasmine, qui va ensuite cliver la fibrine et le fibrinogène.

LAP, leucémie aiguë promyélocytaire ; FII, facteur de coagulation II (prothrombine) ; FIX, facteur de coagulation IX ; FVII, facteur de coagulation VII ; FX, facteur de coagulation X ; TF, facteur tissulaire ; FT-MP, microparticule de facteur tissulaire ; tPA, activateur tissulaire du plasminogène ; uPA, activateur du plasminogène de type urokinase.

Les patients atteints de LAP ont un risque de décès plus élevé pendant le traitement d'induction que les patients atteints d'autres formes de leucémie, le plus souvent en raison d'une hémorragie.

Malheureusement, en dehors des essais cliniques, le taux de décès précoce dans le cas du LAP n'a pas changé avec l'arrivée de nouvelles thérapies. (246)

Une fois en rémission, les patients atteints de LAP ont un taux de guérison plus élevé que la plupart des patients atteints de leucémie.

Les patients atteints de LAP peuvent présenter une pancytopénie due au remplacement de la moelle leucémique ou des saignements diffus dus à une CIVD et à une thrombocytopénie.

Des saignements mettant en jeu le pronostic vital, comme une hémorragie intracrânienne, peuvent survenir à tout moment jusqu'à ce que la leucémie soit en rémission.

Le diagnostic de LAP peut être direct lorsque les cellules leucémiques sont des promyélocytes avec des bâtonnets d'Auer abondants, bien que certains patients présentent une forme microgranulaire sans bâtonnets d'Auer évidents.

La confirmation du diagnostic de LAP nécessite un test moléculaire pour détecter une translocation entre les chromosomes 15 et 17, la t (15;17)(q22;q12), qui entraîne la mutation PML RARA.

Au moindre soupçon de LAP, il convient d'obtenir un profil de coagulation complet, comprenant un TP/INR, un TCA, un taux de fibrinogène, une numération plaquettaire et un taux de D-dimères.

L'augmentation du taux de fibrinogène tend à être un bon marqueur des progrès réalisés dans le traitement des anomalies de la coagulation.

Le traitement de l'LAP implique de traiter à la fois la leucémie et la coagulopathie.

Actuellement, le traitement standard de la LAP est Acide tout-trans rétinoïque (ATRA) associé à la chimiothérapie ou à l'arsenic. (247,248)

Cela induit une rémission chez plus de 90% des patients, et la plupart de ces patients sont guéris de leur LAP. Le traitement par l'ATRA entraîne également une correction précoce des troubles de la coagulation, souvent dès la première semaine de traitement. (249)

Cela contraste fortement avec l'époque de la chimiothérapie où les troubles de la coagulation s'aggravaient avec le traitement.

Il existe de rares rapports de thromboses massives survenant à la suite d'un traitement par l'ATRA, mais le lien avec l'LAP et l'ATRA est inconnu. Étant donné l'effet bénéfique marqué de l'ATRA sur la coagulopathie du LAP et son faible profil de toxicité, ce traitement devrait être instauré de façon empirique chez tout patient soupçonné d'être atteint d'un LAP pendant la réalisation d'un test génétique.

Le traitement des anomalies de la coagulation consiste en un soutien transfusionnel agressif et en l'utilisation éventuelle d'autres agents pharmacologiques pour contrôler la CIVD.(250)

Il faut essayer de maintenir le taux de fibrinogène au-dessus de 150 mg/dL et la numération plaquettaire au-dessus de 50 000/ μ L. Une controverse subsiste quant au rôle de l'héparine dans le traitement du LAP.(251) L'utilisation de l'héparine peut entraîner des hémorragies profondes et doit être évitée sauf en cas de thrombose.

5-3 Autres leucémies et syndromes myélodysplasiques

La CIVD peut survenir lors de leucémies aiguës autres que la LAP.

La CIVD peut compliquer l'évolution chez les patients atteints de leucémies aigues myéloïdes, qui se présentent avec un nombre élevé de blastes périphériques ou après une lyse cellulaire soudaine induite par une chimiothérapie intensive.(252)

Le deuxième type le plus fréquent de leucémie aiguë myéloïde (LAM) compliquée par la CIVD est la leucémie monocyttaire aiguë (M5b), 25 % des patients présentant des signes de CIVD en laboratoire.(253,254)

La CIVD a été signalée dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) non traitée(255,256) et dans la leucémie lymphocytaire aiguë (LLA).(257,258) Lors d'une étude prospective, la CIVD a été observée chez 12 % des patients atteints de LLA avant la chimiothérapie, et cette proportion est passée à 78 % pendant la chimiothérapie.(259)

Compte tenu de ces données, tous les patients présentant une leucémie doivent faire l'objet d'un dépistage de la CIVD et d'une coagulopathie, d'une hypofibrinogénémie et d'une thrombocytopénie sévère avant d'initier le traitement. Les patients présentant une CIVD subclinique doivent être surveillés pendant l'induction car la lyse cellulaire peut rapidement provoquer une CIVD manifeste.

De multiples défauts sont constatés dans les plaquettes des patients atteints du syndrome myélodysplasique. Il s'agit notamment d'une réduction de l'agrégation plaquettaire en réponse à une variété d'agonistes et d'une diminution des réserves plaquettaires, de protéine de von Willebrand et de fibrinogène. Les patients atteints du syndrome myélodysplasique peuvent présenter des hémorragies graves même avec un nombre de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/L$ en raison du dysfonctionnement plaquettaire.

6- L'anticoagulation chez les patients atteints de cancer.

Les patients atteints de cancer présentent un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) et un risque accru d'hémorragie par rapport à la population générale. De plus, le traitement anticoagulant chez ces patients augmente le risque d'hémorragie et entraîne une morbidité et une mortalité importantes. Dans le registre RIETE, 156 (4,1 %) des 3805 patients atteints de cancer et de TEV ont développé une hémorragie majeure au cours des trois mois de suivi et 29 % de ces patients sont décédés à la suite d'une hémorragie(260). Le risque d'hémorragie en cas de cancer est influencé par de nombreux facteurs, notamment le type de cancer, le stade, la fonction rénale, la chimiothérapie, les interventions chirurgicales, l'immobilisation prolongée, la pose d'un cathéter central et la thrombocytopénie. Dans le registre RIETE, une analyse multivariée de 156 patients présentant des événements hémorragiques majeurs a montré qu'un saignement récent (<30 jours avant la TEV) et une clairance de la créatinine <30 ml/min doubleraient le risque d'hémorragie majeure. De même, l'immobilité ≥ 4 jours et la maladie métastatique augmentaient le risque d'hémorragie majeure. L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est désormais recommandée pour le traitement de la TEV aiguë chez les patients atteints de cancer. Les NOACs peuvent constituer une bonne alternative, mais des preuves supplémentaires sont nécessaires quant à leur efficacité et leur sécurité, en particulier chez les patients atteints de cancer (260,261).



Conclusion



Ces dernières années, des progrès significatifs ont été réalisés dans notre compréhension des mécanismes moléculaires associés au risque accru de TEV dans le cancer, bien qu'il reste des lacunes importantes dans notre connaissance des causes et des meilleures approches de la thromboprophylaxie dans la thrombose associée au cancer. Des recherches supplémentaires dans ce domaine devraient permettre de mieux comprendre la physiopathologie et les approches thérapeutiques optimales pour la prévention de la thrombose liée au cancer.

Les patients atteints de cancer ont également un risque hémorragique accru qui est associée à une mortalité considérable comme cela a été observé dans la leucémie aiguë. Les hémorragies chez les patients atteints de cancer peuvent être causés par une variété de facteurs sous-jacents, y compris le processus pathologique et les thérapies anticancéreuses, qui peuvent tous contribuer à réduire la quantité et la qualité fonctionnelle des plaquettes et à initier des altérations des facteurs de coagulation. La première étape de la prise en charge des hémorragies est d'en identifier les causes sous-jacentes permet d'orienter le traitement.

La prise en compte de l'anticoagulation prophylactique chez les patients atteints de cancer doit toujours mettre en balance le risque de TEV et le risque accru d'hémorragie. Une éducation adéquate du patient et de sa famille concernant le risque d'hémorragie, ainsi que les signes et symptômes des hémorragies et de la récurrence de la TEV, est essentielle dans le traitement des patients atteints de cancer.



Résumés



Résumé

Titre : Les complications thrombotiques et hémorragiques des cancers : Données de littérature.

Auteur : Baidour Achraf.

Mots Clés : Thrombembolie, Cancer, hémorragies, complications.

Les complications thromboemboliques sont classiques au cours de la maladie cancéreuse et sont une cause fréquente de mortalité, le type le plus fréquent étant la thromboembolie veineuse (TEV). Plusieurs facteurs de risque de développer une TEV coexistent également chez les patients cancéreux, comme la chimiothérapie et l'immobilisation, ce qui contribue à augmenter le risque de TEV chez les patients cancéreux par rapport aux patients non cancéreux. Les cellules cancéreuses sont capables d'activer la cascade de la coagulation et d'autres propriétés prothrombotiques des cellules hôtes, et de nombreux traitements anticancéreux eux-mêmes sont décrits comme des mécanismes supplémentaires favorisant la TEV.

Les hémorragies viennent s'ajouter à ces complications qui peut être favorisée par un certain nombre de causes, notamment : les troubles plaquettaires, l'effet de la chimiothérapie et de la radiothérapie, l'invasion tumorale locale, les défauts de coagulation et de fibrinolyse, les interventions chirurgicales et/ou invasives. Compte tenu du risque prothrombotique inhérent au cancer, la présence d'une thromboembolie veineuse (TEV), avec le traitement anticoagulant qui en découle, pourrait également favoriser la survenue d'hémorragie dans cette population. C'est pourquoi les hémorragies chez les patients atteints de cancer sont un scénario complexe et difficile à gérer.

Cette revue donnera un aperçu des principales complications thrombotiques chez les patients cancéreux et soulignera les facteurs de risque pour les patients cancéreux de développer une thrombose associée au cancer, en se concentrant sur la TEV car c'est la complication la plus fréquente observée chez les patients cancéreux. Les multiples mécanismes impliqués dans la thrombose associée au cancer. Un bref aperçu du traitement actuel de la thrombose associée au cancer sera également abordés.

Nous fournissons aussi une vue d'ensemble des complications hémorragiques en se concentrant sur l'altération de l'hémostase primaire, l'altération de l'hémostase secondaire, les situations particulières, et l'anticoagulation chez les patients atteints de cancer.

Summary

Title: thrombotic and hemorrhagic complications of cancers: Literature data.

Author: Baidour Achraf.

Keywords: Thromboembolism, Cancer, hemorrhages, complications.

Thromboembolic complications are classic during cancer disease and are a frequent cause of mortality, the most frequent type being venous thromboembolism (VTE). Several risk factors for developing VTE also coexist in cancer patients, such as chemotherapy and immobilization, which contribute to an increased risk of VTE in cancer patients compared to non-cancer patients. Cancer cells are able to activate the coagulation cascade and other prothrombotic properties of host cells, and many cancer treatments themselves are described as additional mechanisms promoting VTE.

Haemorrhages are added to these complications which can be favored by a certain number of causes, in particular: platelet disorders, the effect of chemotherapy and radiotherapy, local tumor invasion, defects of coagulation and fibrinolysis, surgical and/or invasive procedures. Given the prothrombotic risk inherent in cancer, the presence of venous thromboembolism (VTE), with the resulting anticoagulant treatment, could also promote the occurrence of haemorrhage in this population. This is why bleeding in cancer patients is a complex and difficult scenario to manage.

This review will provide an overview of the main thrombotic complications in cancer patients and highlight the risk factors for cancer patients to develop cancer-associated thrombosis, focusing on venous thromboembolism as it is the most common complication seen in cancer patients. cancer patients. The multiple mechanisms involved in cancer-associated thrombosis. A brief overview of the current treatment of cancer-associated thrombosis will also be discussed.

We also provide an overview of bleeding complications focusing on primary haemostasis impairment, secondary haemostasis impairment, special situations, and anticoagulation in cancer patients.

ملخص

العنوان: المضاعفات الخثارية والنزفية للسرطان: بيانات الأدب

المؤلف: بيضور أشرف

الكلمات الأساسية: الجلطات الدموية، السرطان، النزيف، المضاعفات

تعد مضاعفات الانصمام الخثاري كلاسيكية أثناء مرض السرطان وهي سبب متكرر للوفاة، والنوع الأكثر شيوعاً هو الانصمام الخثاري الوريدي يتواجد أيضاً العديد من عوامل الخطر لتطویر الانصمام الخثاري الوريدي عند مرضى السرطان، مثل العلاج الكيميائي والتجميد، مما يساهم في زيادة خطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية لدى مرضى السرطان مقارنة بالمرضى غير المصابين بالسرطان. الخلايا السرطانية قادرة على تنشيط شلال التخثر وخصائص التجلط الأخرى للخلايا المضيقة، ويتم وصف العديد من علاجات السرطان نفسها بأنها آليات إضافية تعزز الانصمام الخثاري الوريدي.

يضاف النزف إلى هذه المضاعفات التي يمكن أن تكون معززة عن طريق عدد معين من الأسباب، على وجه الخصوص: اضطرابات الصفائح الدموية، وتأثير العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي، وغزو الورم الموضعي، وعيوب التخثر وانحلال الفيبرين، والإجراءات الجراحية و / أو المتوتلة. نظراً لخطر التجلط المتأصل في السرطان، فإن وجود الجلطات الدموية الوريدية، مع العلاج المضاد للتخثر الناتج، يمكن أن يؤدي أيضاً إلى حدوث نزيف في هذه الفئة. هذا هو السبب في أن النزيف عند مرضى السرطان هو سيناريو معقد وصعب السيطرة عليه.

ستوفر هذه المراجعة لمحة عامة عن المضاعفات الخثارية الرئيسية عند مرضى السرطان وتسلط الضوء على عوامل الخطر لمرضى السرطان لتطویر الخثار المرتبط بالسرطان، مع التركيز على الجلطات الدموية الوريدية لأنها المضاعفات الأكثر شيوعاً في مرضى السرطان. الآليات المتعددة المشاركة في الخثار المرتبط بالسرطان. كما سيتم مناقشة لمحة موجزة عن العلاج الحالي للتخثر المرتبط بالسرطان .

نقدم أيضاً لمحة عامة عن مضاعفات النزيف مع التركيز على ضعف تخثر الدم الأولي، وضعف التخثر الثانوي، والحالات الخاصة، ومضادات تخثر الدم لدى مرضى السرطان .



Références



- [1] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence et mortalité de la thrombose veineuse: une étude basée sur la population. *J Thromb Haemost.* avril 2007; 5(4):692-9. [PubMed]
- [2] Heit JA, Spencer FA, White RH. L'épidémiologie de la thromboembolie veineuse. *J Thromb Thrombolys.* janv. 2016; 41(1):3-14. [Article gratuit PMC] [PubMed]
- [3] Liao S, Woulfe T, Hyder S, Merriman E, Simpson D, Chunilal S. Incidence de la thromboembolie veineuse dans différents groupes ethniques: une étude régionale de comparaison directe. *J Thromb Haemost.* 2014 Fév; 12(2):214-9. [PubMed]
- [4] Lee CH, Lin LJ, Cheng CL, Kao Yang YH, Chen JY, Tsai LM. Incidence et taux de récurrence cumulés de la thromboembolie veineuse dans la population taïwanaise. *J Thromb Haemost.* juillet 2010; 8(7):1515-23. [PubMed]
- [5] Wessler S, Reimer SM, Sheps MC. Essai biologique d'une activité induisant une thrombose dans le sérum humain. *J Appl Physiol* 1959;14:943-6. [PubMed]
- [6] Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, et al. La contribution de Virchow à la compréhension de la thrombose et de la biologie cellulaire. *Clin Med Res* 2010;8:168-72. [réf. croisée] [PubMed]
- [7] Mammen EF. Pathogenèse de la thrombose veineuse. *Chest* 1992;102:640S-4S. [réf. croisée] [PubMed]

- [8] Rao LV. Facteur tissulaire comme procoagulant tumoral. *Cancer Metastasis Rev* 1992;11:249-66. [réf. croisée] [PubMed]
- [9] Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obésité: risque de thrombose veineuse et l'interaction avec les niveaux de facteur de coagulation et l'utilisation de contraceptifs oraux. *Thromb Haemost* 2003;89:493-8. [PubMed]
- [10] Esmon CT. Mécanismes de base et pathogenèse de la thrombose veineuse. *Blood Rev* 2009;23:225-9. [réf. croisée] [PubMed]
- [11] Mosevoll KA, Johansen S, Wendelbo Ø, Nepstad I, Bruserud Ø, Reikvam H. Cytokines, molécules d'adhésion et métalloprotéases matricielles comme facteurs prédisposants, diagnostiques et pronostiques dans la thrombose veineuse. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5:147. [Article gratuit PMC] [PubMed]
- [12] Maryse Delehedde. *Que sait-on de cancer ?*, collection Bulles de sciences, EDP sciences 2006 : ISBN : 2-86883-834-0 France)
- [13] Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2000) The hallmarks of cancer, *Cell* 100, 57–70.
- [14] 11. Rosen, J. M., and Jordan, C. T. (2009) The increasing complexity of the cancer stem cell paradigm, *Science* 324, 1670–1673.
- [15] Perez-Soler, R. (2009) Individualized therapy in non-small-cell lung cancer: future versus current clinical practice, *Oncogene* 28 Suppl 1, S38–45.

- [16] Heinemann, V., Stintzing, S., Kirchner, T., Boeck, S., and Jung, A. (2009) Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR, *Cancer Treat Rev* 35, 262–271.
- [17] Knudson, A. G., Jr. (1978) Retinoblastoma: a prototypic hereditary neoplasm, *Semin Oncol* 5, 57–60.
- [18] Hallstrom, T. C., and Nevins, J. R. (2009) Balancing the decision of cell proliferation and cell fate, *Cell Cycle* 8, 532–535.
- [19] Vousden, K. H., and Lane, D. P. (2007) p53 in health and disease, *Nat Rev Mol Cell Biol* 8, 275–283.
- [20] Kerr, J. F., Wyllie, A. H., and Currie, A. R. (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics, *Br J Cancer* 26, 239–257.
- [21] Fulda, S. (2009) Tumor resistance to apoptosis, *Int J Cancer* 124, 511–515.
- [22] Zuckerman, V., Wolynec, K., Sionov, R. V., Haupt, S., and Haupt, Y. (2009) Tumour suppression by p53: the importance of apoptosis and cellular senescence, *J Pathol* 219, 3–15.
- [23] Hayflick, L., and Moorhead, P. S. (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains, *Exp Cell Res* 25, 585–621.
- [24] De Boeck, G., Forsyth, R. G., Praet, M., and Hogendoorn, P. C. (2009) Telomere-associated proteins: cross-talk between telomere maintenance and telomere-lengthening mechanisms, *J Pathol* 217, 327–344.

- [25] Keller, G., Brassat, U., Braig, M., Heim, D., Wege, H., and Brummendorf, T. H. (2009) Telomeres and telomerase in chronic myeloid leukaemia: impact for pathogenesis, disease progression and targeted therapy, *Hematol Oncol* 27, 123–129.
- [26] Ha, L., Merlino, G., and Sviderskaya, E. V. (2008) Melanomagenesis: overcoming the barrier of melanocyte senescence, *Cell Cycle* 7, 1944–1948. 27.
- [27] Jain, R. K., Duda, D. G., Willett, C. G., Sahani, D. V., Zhu, A. X., Loeffler, J. S., Batchelor, T. T., and Sorensen, A. G. (2009) Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy, *Nat Rev Clin Oncol* 6, 327–338.
- [28] Ramjaun, A. R., and Hodivala-Dilke, K. (2009) The role of cell adhesion pathways in angiogenesis, *Int J Biochem Cell Biol* 41, 521–530.
- [29] Folberg, R., Hendrix, M. J., and Maniotis, A. J. (2000) Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis, *Am J Pathol* 156, 361–381.
- [30] Polak, M. E., Borthwick, N. J., Jager, M. J., and Cree, I. A. (2009) Melanoma vaccines: the problems of local immunosuppression, *Hum Immunol*.
- [31] Polak, M. E., Borthwick, N. J., Gabriel, F. G., Johnson, P., Higgins, B., Hurren, J., McCormick, D., Jager, M. J., and Cree, I. A. (2007) Mechanisms of local immunosuppression in cutaneous melanoma, *Br J Cancer* 96, 1879–1887.

- [32] « [PDF] El descubrimiento de las plaquetas. - Free Download PDF ». https://nanopdf.com/download/el-descubrimiento-de-las-plaquetas_pdf (consulté le 2 décembre 2022).
- [33] R. G. Macfarlane, « AN ENZYME CASCADE IN THE BLOOD CLOTTING MECHANISM, AND ITS FUNCTION AS A BIOCHEMICAL AMPLIFIER », *Nature*, vol. 202, p. 498-499, mai 1964, doi: 10.1038/202498a0.
- [34] J. Loscalzo et A. I. Schafer, *Thrombosis and hemorrhage*. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- [35] D. M. Monroe, H. R. Roberts, et M. Hoffman, « Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system », *Br J Haematol*, vol. 88, no 2, p. 364-371, oct. 1994, doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb05032.x.
- [36] C. Patrono et al., « Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology », *Eur Heart J*, vol. 25, no 2, p. 166-181, janv. 2004, doi: 10.1016/j.ehj.2003.10.013.
- [37] R. De Caterina et al., « Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives », *Eur Heart J*, vol. 28, no 7, p. 880-913, avr. 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehl492.
- [38] « Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. Una reflexión | Universidad y Salud ». <https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/2366> (consulté le 2 décembre 2022).

- [39] « Trastornos de la hemostasia | Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical ». <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461§ionid=197384618> (consulté le 2 décembre 2022).
- [40] « Physiologie de l'hémostase », MHEMO. <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/> (consulté le 2 décembre 2022).
- [41] L. Piquard, « L'hémostase, une incroyable mosaïque de réactions ordonnées ! », Actusoins - infirmière, infirmier libéral actualité de la profession, 24 mai 2019. <https://www.actusoins.com/313263/hemostase-une-incroyable-mosaique-de-reactions-ordonnees.html> (consulté le 2 décembre 2022).
- [42] « John Libbey Eurotext - Annales de Biologie Clinique - Thrombopénies induites par l'héparine ». https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/thrombopenies_induites_par_lheparine_50312/article.phtml (consulté le 2 décembre 2022).
- [43] M. Z. E. Alaoui et al., « Antiplaquettaires actuels, en cours de développement et cibles thérapeutiques », Med Sci (Paris), vol. 36, no 4, Art. no 4, avr. 2020, doi: 10.1051/medsci/2020061.
- [44] « Trouble de la coagulation ▷ symptômes, diagnostic, thérapie ». <https://www.primomedico.com/fr/cure/troubles-de-la-coagulation/> (consulté le 2 décembre 2022).
- [45] A. C. Spyropoulos et al., « Uptake and Utilization of the Management of Anticoagulation in the Periprocedural Period App: Longitudinal Analysis », JMIR Mhealth Uhealth, vol. 6, no 12, p. e11090, déc. 2018, doi: 10.2196/11090.

- [46] S. Bouzidi et al., « La coagulation intravasculaire disséminée: intérêt du score de la société internationale sur la thrombose et l'hémostase », *Pan Afr Med J*, vol. 36, p. 154, juill. 2020, doi: 10.11604/pamj.2020.36.154.20368.
- [47] Fuchs, T.A.; Brill, A.; Wagner, D.D. Neutrophil Extracellular Trap (NET) Impact on Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012, 32, 1777–1783. [CrossRef] [PubMed]
- [48] Aird, W.C. Vascular bed-specific thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2007, 5, 283–291. [CrossRef] [PubMed]
- [49] Næss, I.A.; Christiansen, S.C.; Romundstad, P.; Cannegieter, S.C.; Rosendaal, F.R.; Hammerstrøm, J. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 2007,5, 692–699.[CrossRef] [PubMed]
- [50] Connolly, G.; Francis, C.W. Cancer-associated thrombosis. *Hematol. ASH Educ. Prog.* 2013, 2013, 684–691.[CrossRef] [PubMed]
- [51] Agnelli, G.; Verso, M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.*2011, 9, 316–324. [CrossRef] [PubMed]
- [52] Blom, J.W.; Doggen, C.M.; Osanto, S.; Rosendaal, F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005, 293, 715–722. [CrossRef] [PubMed]
- [53] Kwaan, H.C. *Coagulation in Cancer*; Kwaan, H.C., Green, D., Eds.; Springer: Boston, MA, USA,2009.

- [54] Karimi, M.; Cohan, N. Cancer-Associated thrombosis. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2010, 4, 78–82. [CrossRef][PubMed]
- [55] Fuentes, H.E.; Tafur, A.J.; Caprini, J.A. Cancer-associated thrombosis. *Disease-a-Month* 2016, 62, 121–158.[CrossRef] [PubMed]
- [56] Sud, R.; Khorana, A.A. Cancer-associated thrombosis: Risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb. Res.* 2009, 123, S18–S21. [CrossRef]
- [57] Rigdon, E.E. Trousseau’s syndrome and acute arterial thrombosis. *Cardiovasc. Surg.* 2000, 8, 214–218.[CrossRef]
- [58] Navi, B.B.; Reiner, A.S.; Kamel, H.; Iadecola, C.; Okin, P.M.; Elkind, M.S.V.; Panageas, K.S.; Deangelis, L.M. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients with Cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 70, 926–938. [CrossRef][PubMed]
- [59] Rumbaut, R.E.; Thiagarajan, P. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis; Morgan & Claypool Life Sciences: San Rafael, CA, USA, 2010; pp. 35–41.
- [60] Kawano, K.; Yoshino, H.; Aoki, N.; Udagawa, H.; Watanuki, A.; Hioki, Y.; Hasumura, Y.; Yasumura, T.; Homori, M.; Murata, M.; et al. Shear-induced platelet aggregation increases in patients with proximal and severe coronary artery stenosis. *Clin. Cardiol.* 2002, 25, 154–160. [CrossRef] [PubMed]
- [61] Tuzovic, M.; Herrmann, J.; Iliescu, C.; Marmagkiolis, K.; Ziaeeian, B.; Yang, E.H. Arterial Thrombosis in Patients with Cancer. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2018, 20, 40. [CrossRef] [PubMed]

- [62] Mi, Y.; Yan, S.; Lu, Y.; Liang, Y.; Li, C. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95, e4495. [CrossRef][PubMed]
- [63] Levi, M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thrombo. Res.* 2016, 140,S66–S70. [CrossRef]
- [64] Kwaan, H.C.; Gordon, L.I. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. *Acta Haematol.* 2001, 106,52–56. [CrossRef] [PubMed]
- [65] Lee, K.; Hwang, I.G.; Jang, J.; Park, S.H.; Kang, J.H.; Oh, S.Y.; Kwon, H.; Lim, D.H.; Park, K.; Lee, S. Treatment outcomes of chemotherapy for advanced gastric cancer with disseminated intravascular coagulation.*J. Clin. Oncol.* 2011, 29, e14532. [CrossRef]
- [66] Wada, H.; Matsumoto, T.; Suzuki, K.; Imai, H.; Katayama, N.; Iba, T.; Matsumoto, M. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thrombo. J.* 2018, 16, 14. [CrossRef] [PubMed]
- [67] Thachil, J.; Falanga, A.; Levi, M.; Liebman, H.; Di Nisio, M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: Guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2015, 13, 671–675. [CrossRef] [PubMed]
- [68] Sallah, S.; Wan, J.Y.; Nguyen, N.P.; Hanrahan, L.R.; Sigounas, G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: Clinical and pathologic study. *Thromb. Haemost.* 2001, 86, 828–833. [PubMed]

- [69] Barbui, T.; Falanga, A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin. Thromb. Hemost.* 2001, 27, 593–604. [CrossRef] [PubMed]
- [70] Amer, M.H. Cancer-associated thrombosis: Clinical presentation and survival. *Cancer Manag. Res.* 2013, 5, 165–178. [CrossRef] [PubMed]
- [71] Silverstein, M.D.; Heit, J.A.; Mohr, D.N.; Petterson, T.M.; O’Fallon, W.; Melton Iii, L.J. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* 1998, 158, 585–593. [CrossRef] [PubMed]
- [72] Tsai, A.W.; Cushman, M.; Rosamond, W.D.; Heckbert, S.R.; Polak, J.F.; Folsom, A.R. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch. Intern. Med.* 2002, 162, 1182–1189. [CrossRef] [PubMed]
- [73] Khorana, A.A.; Francis, C.W.; Culakova, E.; Kuderer, N.M.; Lyman, G.H. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007, 110, 2339–2346. [CrossRef] [PubMed]
- [74] Khorana, A.A.; Francis, C.W.; Culakova, E.; Fisher, R.I.; Kuderer, N.M.; Lyman, G.H. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 484. [CrossRef] [PubMed]
- [75] Vergati, M.; Della-Morte, D.; Ferroni, P.; Cereda, V.; Toso, L.; La Farina, F.; Guadagni, F.; Roselli, M. Increased Risk of Chemotherapy-Associated Venous Thromboembolism in Elderly Patients with Cancer. *Rejuvenation Res.* 2013, 16, 224–231. [CrossRef] [PubMed]

- [76] Previtali, E.; Bucciarelli, P.; Passamonti, S.M.; Martinelli, I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transf.* 2011, 9, 120–138.
- [77] Chew, H.K.; Wun, T.; Harvey, D.; Zhou, H.; White, R.H. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.* 2006, 166, 458–464. [CrossRef] [PubMed]
- [78] Stein, P.D.; Beemath, A.; Meyers, F.A.; Skaf, E.; Sanchez, J.; Olson, R.E. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized with Cancer. *Am. J. Med.* 2006, 119, 60–68. [CrossRef] [PubMed]
- [79] Khorana, A.A.; Francis, C.W.; Culakova, E.; Lyman, G.H. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005, 104, 2822–2829. [CrossRef] [PubMed]
- [80] Al Diab, A.I. Cancer-related venous thromboembolism: Insight into underestimated risk factors. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 2010, 3, 191–195. [CrossRef] [PubMed]
- [81] Agnelli, M.G.; Bolis, M.G.; Capussotti, M.L.; Scarpa, M.R.; Tonelli, M.F.; Bonizzoni, M.E.; Moia, M.M.; Parazzini, M.F.; Rossi, M.R.; Sonaglia, M.F.; et al. A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery: The @RISTOS Project. *Ann. Surg.* 2006, 243, 89–95. [CrossRef] [PubMed]
- [82] Cushman, M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin. Hematol.* 2007, 44, 62–69. [CrossRef] [PubMed]

- [83] Connolly, G.; Khorana, A.A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: Risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb. Res.* 2010, 125, S1–S7. [CrossRef]
- [84] Khorana, A.A.; Connolly, G.C. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 4839–4847. [CrossRef] [PubMed]
- [85] Horsted, F.; West, J.; Grainge, M.J. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2012, 9, e1001275. [CrossRef] [PubMed]
- [86] Haddad, T.C.; Greeno, E.W. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombo. Res.* 2006, 118, 555–568. [CrossRef] [PubMed]
- [87] Cronin-Fenton, D.P.; Søndergaard, F.; Pedersen, L.A.; Fryzek, J.P.; Cetin, K.; Acquavella, J.; Baron, J.A.; Sørensen, H.T. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: A population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br. J. Cancer* 2010, 103, 947. [CrossRef] [PubMed]
- [88] Dickmann, B.; Ahlbrecht, J.; Ay, C.; Dunkler, D.; Thaler, J.; Scheithauer, W.; Quehenberger, P.; Zielinski, C.; Pabinger, I. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Haematologica* 2013, 98, 1309–1314. [CrossRef] [PubMed]
- [89] Blom, J.W.; Osanto, S.; Rosendaal, F.R. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: Higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J. Thrombo. Haemost.* 2004, 2, 1760–1765. [CrossRef] [PubMed]

- [90] Alcalay, A.; Wun, T.; Khatri, V.; Chew, H.K.; Harvey, D.; Zhou, H.; White, R.H. Venous Thromboembolism in Patients With Colorectal Cancer: Incidence and Effect on Survival. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 1112–1118. [CrossRef] [PubMed]
- [91] Chew, H.K.; Wun, T.; Harvey, D.J.; Zhou, H.; White, R.H. Incidence of Venous Thromboembolism and the Impact on Survival in Breast Cancer Patients. *J. Clin. Oncol.* 2006, 25, 70–76. [CrossRef] [PubMed]
- [92] Ahlbrecht, J.; Dickmann, B.; Ay, C.; Dunkler, D.; Thaler, J.; Schmidinger, M.; Quehenberger, P.; Haitel, A.; Zielinski, C.; Pabinger, I. Tumor Grade Is Associated With Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J. Clin. Oncol.* 2012, 30, 3870–3875. [CrossRef] [PubMed]
- [93] Easaw, J.C.; McCall, S.; Azim, A. ClotAssist: A program to treat cancer-associated thrombosis in an outpatient pharmacy setting. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2018. [CrossRef] [PubMed]
- [94] Khorana, A.A.; Dalal, M.; Lin, J.; Connolly, G.C. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013, 119, 648–655. [CrossRef] [PubMed]
- [95] Piovella, F.; Wang, C.J.; Lu, H.; Lee, K.; Lee, L.H.; Lee, W.; Turpie, A.; Gallus, A.; Planes, A.; Passera, R.; et al. Deep-vein thrombosis rates after major orthopedic surgery in Asia. An epidemiological study based on postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography. *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3, 2664–2670. [CrossRef] [PubMed]

- [96] Hakkim, A.; Fuchs, A.T.; Martinez, E.N.; Hess, S.; Prinz, H.; Zychlinsky, A.; Waldmann, H. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation. *Nat. Chem. Biol.* 2010, 7, 75.[CrossRef] [PubMed]
- [97] Khorana, A.A.; Kuderer, N.M.; Culakova, E.; Lyman, G.H.; Francis, C.W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008, 111, 4902–4907. [CrossRef] [PubMed]
- [98] Rogers, M.A.M.; Levine, D.A.; Blumberg, N.; Flanders, S.A.; Chopra, V.; Langa, K.M. Triggers of Hospitalization for Venous Thromboembolism. *Circulation* 2012, 125, 2092–2099. [CrossRef] [PubMed]
- [99] Doll, D.C.; List, A.F.; Greco, F.; Hainsworth, J.D.; Hande, K.R.; Johnson, D.H. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann. Intern. Med.* 1986, 105, 48–51. [CrossRef] [PubMed]
- [100] Numico, G.; Garrone, O.; Dongiovanni, V.; Silvestris, N.; Colantonio, I.; Costanzo, G.D.; Granetto, C.; Occelli, M.; Fea, E.; Heouaine, A.; et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005, 103, 994–999. [CrossRef][PubMed]
- [101] Czaykowski, P.M.; Moore, M.J.; Tannock, I.F. High Risk of Vascular Events in Patients With Urothelial Transitional Cell Carcinoma Treated with Cisplatin Based Chemotherapy. *J. Urol.* 1998, 160, 2021–2024. [CrossRef]

- [102] Cunningham, D.; Starling, N.; Rao, S.; Iveson, T.; Nicolson, M.; Coxon, F.; Middleton, G.; Daniel, F.; Oates, J.; Norman, A.R. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 36–46. [CrossRef] [PubMed]
- [103] John, A.H. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015, 12, 464–474.
- [104] Nalluri, S.; Chu, D.; Keresztes, R.; Zhu, X.; Wu, S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. *JAMA* 2008, 300, 2277–2285. [CrossRef] [PubMed]
- [105] Schutz, F.A.B.; Je, Y.; Azzi, G.R.; Nguyen, P.L.; Choueiri, T.K. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: A large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann. Oncol.* 2011, 22, 1404–1412. [CrossRef] [PubMed]
- [106] Scappaticci, F.A.; Skillings, J.R.; Holden, S.N.; Gerber, H.-P.; Miller, K.; Kabbinavar, F.; Bergsland, E.; Ngai, J.; Holmgren, E.; Wang, J.; et al. Arterial Thromboembolic Events in Patients with Metastatic Carcinoma Treated with Chemotherapy and Bevacizumab. *JNCI* 2007, 99, 1232–1239. [CrossRef] [PubMed]
- [107] DeLoughery, T.G. Hemostasis and Thrombosis, 3rd ed.; DeLoughery, T.G., Ed.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2015.
- [108] Lee, A.Y.Y.; Levine, M.N.; Butler, G.; Webb, C.; Costantini, L.; Gu, C.; Julian, J.A. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 1404. [CrossRef] [PubMed].

- [109] Kakkar A, Lemoine N, Scully M, Tebbutt S, Williamson R (1995) Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br J Surg* 82(8):1101–1104.
- [110] Ishimaru K, Hirano H, Yamahata H, Takeshima H, Niino M, Kuratsu J (2003) The expression of tissue factor correlates with proliferative ability in meningioma. *Oncol Rep* 10:1133–1137.
- [111] Fernandes RS, Kirszbeg C, Rumjanek M, Monteiro RQ (2006) On the molecular mechanisms for the highly procoagulant pattern of C6 glioma cells. *J Thromb Haemost* 4:1546–1552.
- [112] Yu JL, May L, Lhotak V, Shahrzad S, Shirasawa S, Weitz JI et al (2005) Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood* 105(4):1734–1742.
- [113] Davila M, Amirkhosravi A, Coll E, Desai H, Robles L, Colon J et al (2008) Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *J Thromb Haemost* 6:1517–1524.
- [114] Magnus N, Garnier D, Meehan B, McGraw S, Hoon T, Caron M (2014) Tissue factor expression provokes escape from tumor dormancy and leads to genomic alterations. *PNAS* 111(9):3544–3549.
- [115] Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A (2017) Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 118:79–83.
- [116] Falanga A, Consonni R, Marchetti M, Locatelli G, Garattini E, Gambacorti Passerini C et al (1998) Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood* 92(1):143–151

- [117] Falanga A, Iacoviello L, Evangelista V, Belotti D, Consonni R, D’Orazio A et al (1995) Loss of blast cell procoagulant activity and improvement of hemostatic variables in patients with acute promyelocytic leukemia administered all-trans-retinoic acid. *Blood* 86(3):1072–1081
- [118] Falanga A, Toma S, Marchetti M, Palumbo R, Raffo P, Consonni R et al (2002) Effect of all-trans-retinoic acid on the hypercoagulable state of patients with breast cancer. *Am J Hematol* 70:9–15
- [119] Nadir Y, Brenner B (2014) Heparanase multiple effects in cancer. *Thromb Res. Elsevier Masson SAS* 133:S90–S94
- [120] Xu X, Quiros RM, Maxhimer JB, Jiang P, Marcinek R, Ain KB et al (2003) Inverse correlation between heparan sulfate composition and heparanase-1 gene expression in thyroid papillary carcinomas: a potential role in tumor metastasis. *Clin Cancer Res* 9:5968–5979
- [121] El-assal ON, Yamanoi A, Ono T, Kohno H, Nagasue N (2001) The clinicopathological significance of heparanase and basic fibroblast growth factor expressions in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 7(May):1299–1305
- [122] Folkman J, Klagsbrun M, Sasse J, Wadzinski M, Ingber D, Vlodavsky I (1988) A heparin-binding angiogenic protein-basic fibroblast growth factor is stored within basement membrane. *Am J Pathol* 130(2):393–400
- [123] Vlodavsky I, Folkmantt J, Sullivant R, Fridman R, Ishai-michaeli R, Sasset J et al (1987) Endothelial cell-derived basic fibroblast growth factor: synthesis and deposition into subendothelial extracellular matrix. *Proc Nati Acad Sci USA* 84(April):2292–2296

- [124] Friedmann Y, Vlodaysky I, Aingorn H, Aviv A, Peretz T, Pecker I, et al (2000) Expression of Heparanase in normal, dysplastic, and neoplastic human colonic mucosa and stroma. evidence for its role in colonic tumorigenesis. *Am J Pathol* 157(4):1167–1175
- [125] Elkin M, Ilan N, Ishai-Michaeli R, Friedmann Y, Papo O, Pecker I et al (2001) Heparanase as mediator of angiogenesis: mode of action. *FASEB J* 15(9):1661–1663
- [126] Nadir Y, Brenner B (2016) Heparanase procoagulant activity in cancer progression. *Thromb Res* 140:S44–S48
- [127] Ahn YS (2005) Cell-derived microparticles: “Miniature envoys with many faces”. *J Thromb Haemost* 3:884–887
- [128] Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Bidot C, Ahn YS (2004) New horizons in the analysis of circulating cell-derived microparticles. *Keio J Med* 53(4):210–230
- [129] Nomura S, Suzuki M, Katsura K, Xie GL, Miyazaki Y, Miyake T et al (1995) Platelet-derived microparticles may influence the development of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 116:235–240
- [130] Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, Jy W, Jimenez JJ, Ahn E, et al (2005) Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol. Elsevier Masson SAS* 45(9):1467–1471
- [131] Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P (2006) Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 32(7):694–699

- [132] Falanga A, Marchetti M (2009) Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 27(29):4848–4857
- [133] Kim H, Song K, Park Y, Kang Y, Lee Y, Lee K et al (2003) Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *Eur J Cancer* 39(2):184–191
- [134] Tilley RE, Holscher T, Belani R, Nieva J, Mackman J (2008) Tissue factor activity is increased in a combined platelet and microparticle sample from cancer patients. *Thromb Res* 122(5):604–609
- [135] Falanga A, Barbui T, Rickles FR (2008) Hypercoagulability and tissue factor gene upregulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 34(2):204–210
- [136] Dvorak HF, Quay SC, Orenstein NS, Dvorak AM, Hahn P, Bitzer AM, et al (1981) Tumor shedding and coagulation. *Science* 212(4497):923–924
- [137] Tesselaar MET, Romijn FPHTM, Van Der Linden IK, Prins FA, Bertina RM, Osanto S (2006) Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thromb Haemost* 5:520–527
- [138] Manly DA, Wang J, Glover SL, Kasthuri R, Liebman HA, Key S et al (2010) Increased microparticle tissue factor activity in cancer patients with venous thromboembolism. *Thromb Res* 125(6):511–512
- [139] Kwaan HC, Magalha E (2010) Role of microparticles in the hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost* 36(8):917–924

- [140] van Aalderen MC, Trappenburg MC, van Schilfgaarde M, Molenaar PJ (2011) Procoagulant myeloblast-derived microparticles in AML patients: changes in numbers and thrombin generation potential during chemotherapy. *J Thromb Haemost* 9:223–234
- [141] Auwerda JJ, Yuana Y, Osanto S, de Maat MP, Sonneveld P, Bertina RM et al (2011) Microparticle-associated tissue factor activity and venous thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Haemost* 105(1):14–20
- [142] Trappenburg MC, Van Schilfgaarde M, Marchetti M, Spronk HM, Cate H, Leyte A et al (2009) Elevated procoagulant microparticles expressing endothelial and platelet markers in essential thrombocythemia. *Haematologica* 94(7):911–998
- [143] Martinez MC, Andriantsitohaina R (2011) Microparticles in angiogenesis: therapeutic potential. *Circ Res* 109:110–119
- [144] Kim HK, Song KS, Chung J, Lee KR, Lee S (2004) Platelet microparticles induce angiogenesis in vitro. *Br J Haematol* 124:376–384
- [145] Janowska-wieczorek A, Wysoczynski M, Kijowski J, Marquez-curtis L, Machalinski B, Ratajczak J et al (2004) Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer* 113:752–760
- [146] Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D (2003) Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression. *Clin Adv Hematol Oncol* 1(11): 673–678

- [147] Milsom CC, Yu JL, Mackman N, Micallef J, Anderson GM, Guha A et al (2008) Tissue factor regulation by epidermal growth factor receptor and epithelial-to-mesenchymal transitions: effect on tumor initiation and angiogenesis. *Cancer Res* 68(24):10068–10077
- [148] Zwicker JI (2010) Predictive value of tissue factor bearing microparticles in cancer associated thrombosis. *Thromb Res. Elsevier Ltd* 125:S89–S91
- [149] Erdmann D, Heim J (1995) Orphan nuclear receptor HNF-4 binds to the human coagulation factor VII promoter. *J Biol Chem* 270(39):22988–22996
- [150] Tsao BYBP, Fair DS, Curtiss LK, Edgington TS (1984) Monocytes can be induced by lipopolysaccharide-triggered T lymphocytes to express functional factor VII/VIIa protease activity. *J Exp Med* 159:1042–1057
- [151] Chapman HA Jr, Allen CL, Stone OL, Fair DS. Human alveolar macrophages synthesize factor VII in vitro. Possible role in interstitial lung disease. *J Clin Invest* 75:2030–2037
- [152] Neaud V, Hisaka T, Monvoisin A, Bedin C, Balabaud C, Foster DC et al (2000) Paradoxical pro-invasive effect of the serine proteinase inhibitor tissue factor pathway inhibitor-2 on human hepatocellular carcinoma cells. *J Biol Chem* 275(45):35565–35569
- [153] Fischer EG, Riewald M, Huang HY, Miyagi Y, Kubota Y, Mueller BM et al (1999) Tumor cell adhesion and migration supported by interaction of a receptor-protease complex with its inhibitor. *J Clin Invest* 104(9):1213–1221

- [154] Zacharski LR, Memoli VA, Ornstein DL, Rousseau SM, Kisiel W, Kudryk BJ (1993) Tumor cell procoagulant and urokinase expression in carcinoma of the ovary. *J Natl Cancer Inst* 85(15):1225–1230
- [155] Wojtukiewicz MZ, Zacharski LR, Rucińska M, Zimnoch L, Jaromin J, Różańska-Kudelska M, et al (1999) Expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in situ in laryngeal carcinoma. *Thromb Haemost* 82:1659–1662
- [156] Koizume S, Jin M-S, Miyagi E, Hirahara F, Nakamura Y, Piao J-H et al (2006) Activation of cancer cell migration and invasion by ectopic synthesis of coagulation factor VII. *Cancer Res* 66(19):9453–9460
- [157] Tang J, Fan Q, Wu W, Jia Z, Li H, Yang Y et al (2010) Extrahepatic synthesis of coagulation factor VII by colorectal cancer cells promotes tumor invasion and metastasis. *Chin Med J* 123(24):3559–3565
- [158] Yokota N, Koizume S, Miyagi E, Hirahara F, Nakamura Y, Kikuchi K et al (2009) Self-production of tissue factor-coagulation factor VII complex by ovarian cancer cells. *Br J Cancer* 101(12):2023–2029
- [159] Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B et al (2000) High plasma levels of factor VIII and the Risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343(7):457–462
- [160] Legnani C, Cosmi B, Cini M, Frascaro M, Giuliana G, Palareti G (2004) High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 124(4): 504–510
- [161] Auwerda JJA, Sonneveld P, De Maat MPM, Leebeek FWG (2007) Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 92(2):279–280

- [162] Battistelli S, Stefanoni M, Lorenzi B, Dell'Avanzato R, Varrone F, Pascucci A et al (2008) Coagulation factor levels in non-metastatic colorectal cancer patients. *Int J Biol Markers* 23(1):36–41
- [163] Dogan M, Demirkazik A, Konuk N, Yalcin, Buyukcelik A, Utkan G, et al (2006) The effect of venous thromboembolism on survival of cancer patients and its relationship with serum level of factor VIII and vascular endothelial growth factor: a prospective matched-paired study. *Int J Biol Markers* 21(4):206–210
- [164] Vormittag R, Simanek R, Ay C, Dunkler D, Quehenberger P, Marosi C et al (2009) High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: The cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29(12):2176–2181
- [165] Andrén-Sandberg A, Lecander I, Martinsson G, Astedt B (1992) Peaks in plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentration may explain thrombotic events in cases of pancreatic carcinoma. *Cancer* 69(12):2884–2887
- [166] Sciacca FL, Ciusani E, Silvani A, Corsini E, Frigerio S, Pogliani S et al (2004) Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res* 10(4):1312–1317
- [167] Chen N, Ren M, Li R, Deng X, Li Y, Yan K et al (2015) Bevacizumab promotes venous thromboembolism through the induction of PAI-1 in a mouse xenograft model of human lung carcinoma. *Mol Cancer* 14(1):1–7
- [168] Liu Y, Wang Z, Jiang M, Dai L, Zhang W, Wu D et al (2011) The expression of annexin II and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res* 35(7):879–884

- [169] Connolly GC, Phipps RP, Francis CW (2014) Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol*. Elsevier 41(3):302–310
- [170] Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, Sood AK, Crissman JD, Honn KV (2014) Platelets and cancer: a casual or causal relationship: Revisited. *Cancer Metastasis Rev* 33(1):231–269
- [171] Falanga A, Russo L, Verzeroli C (2013) Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*. Elsevier Ltd 131:S59–S62
- [172] Lee EC, Cameron SJ (2017) Cancer and thrombotic risk: the platelet paradigm. *Front Cardiovasc Med*. 4(November):1–6
- [173] Läubli H, Borsig L (2010) Selectins promote tumor metastasis. *Semin Cancer Biol* 20 (3):169–177
- [174] Chen M, Geng JG (2006) P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 54(2):75–84
- [175] Stegner D, Dütting S, Nieswandt B (2014) Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis. *Thromb Res* 133(Suppl 2):149–157
- [176] Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW (2005) Platelets and fibrin (ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell—mediated elimination of tumor cells. *Blood J* 105(1):178–185
- [177] Raica M, Cimpean AM, Ribatti D (2008) The role of podoplanin in tumor progression and metastasis. *Anticancer Res* 28(5B):2997–3006

- [178] Riedl J, Preusser M, Nazari PMS, Posch F, Panzer S, Marosi C et al (2017) Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood* 129(13):1831–1839
- [179] Chang Y-W, Hsieh P, Chang Y, Lu M, Huang T-F, Chong K-Y et al (2015) Identification of a novel platelet antagonist that binds to CLEC-2 and suppresses podoplanin-induced platelet aggregation and cancer metastasis. *Oncotarget* 6(40):42733–42748
- [180] Demers M, Wagner DD (2003) Neutrophil extracellular traps: a new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. *Oncoimmunology* 2(2)
- [181] Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, Vignoli A, Licini M, Balicco M et al (2000) Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 96(13):4261–4266
- [182] Barbui T, Finazzi G, Falanga A (2013) Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 122(13):2176–2184
- [183] Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, et al (2012) Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(32):13076–13081
- [184] Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD et al (2010) Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(36):15880–15885

- [185] Clark S, Ma A, Tavener S, McDonald B, Goodarzi Z, Kelly M et al (2007) Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med* 13(4): 463–469
- [186] Snyder KM, Kessler CM (2008) The pivotal role of thrombin in cancer biology and tumorigenesis. *Semin Thromb Hemost* 34(8):734–741
- [187] Edwards R, Rickles F (1984) Macrophage procoagulants. *Prog Hemost Thromb* 7:183–209
- [188] Semeraro N (1988) Different expression of procoagulant activity in macrophages associated with experimental and human tumors. *Haemostasis* 18:47–54
- [189] Semeraro N, Montemurro P, Conese M, Giordano D, Stella M, Restaino A et al (1990) Procoagulant activity of mononuclear phagocytes from different anatomical sites in patients with gynecological malignancies. *Int J Cancer* 45(2):251–254
- [190] Pabinger I, Posch F (2014) Flamethrowers: blood cells and cancer thrombosis risk. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2014 2014(1):410–417
- [191] Granger V, Faille D, Marani V, Noël B, Gallais Y, Szely N et al (2017) Human blood monocytes are able to form extracellular traps. *J Leukoc Biol* 102(3):775–781
- [192] Go S, Kim R, Song H, Kang M, Lee U, Choi H et al (2015) Prognostic significance of the absolute monocyte counts in lung cancer patients with venous thromboembolism. *Tumour Biol* 36(10):7631–7639

- [193] Tas F, Duranyildiz D, Argon A, Og H (2005) Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in advanced-stage non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 22(4):353–354
- [194] Zwicker JJ, Furie BC, Furie B (2007) Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 62:126–136
- [195] Falanga A, Marchetti M, Giovanelli S, Barbui T (1996) All-trans-retinoic acid counteracts endothelial cell procoagulant activity induced by a human promyelocytic leukemia-derived cell line (NB4). *Blood* 87(2):613–618
- [196] Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM (2004) Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(8):1374–1383
- [197] Lindahl AK, Boffa MC, Abildgaard U (1993) Increased plasma thrombomodulin in cancer patients. *Thromb Haemost* 69(2):112–114
- [198] Szotowski B, Antoniak S, Poller W, Schultheiss HP, Rauch U (2005) Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ Res* 96(12):1233–1239
- [199] Friedenberg WR, Roberts RC, Alonso-Escolano D (1992) Relationship of thrombohemorrhagic complications to endothelial cell function in patients with chronic myeloproliferative. *Am J Hematol* 40(4):283–289
- [200] Karakantza M, Giannakoulas NC, Zikos P, Sakellaropoulos G, Kouraklis A, Aktypi A et al (2004) Markers of endothelial and in vivo platelet activation in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Int J Hematol* 79(3):253–259

- [201] Gogali A, Charalabopoulos K, Zampira I, Konstantinidis AK, Tachmazoglou F, Daskalopoulos G et al (2010) Soluble adhesion molecules E-cadherin, intercellular adhesion molecule-1, and E-selectin as lung cancer biomarkers. *Chest* 138(5):1173–1179
- [202] Silva HC, Garcao F, Coutinho EG, De Oliveira CF, Regateiro FJ (2006) Soluble VCAM-1 and E-selectin in breast cancer: relationship with staging and with the detection of circulating cancer cells. *Neoplasma*. 53(6):538–543
- [203] Cella G, Marchetti M, Vianello F, Panova-Noeva M, Vignoli A, Russo L et al (2010) Nitric oxide derivatives and soluble plasma selectins in patients with myeloproliferative neoplasms. *Thromb Haemost* 104(1):151–156
- [204] Goon PKY, Lip GYH, Boos CJ, Stonelake PS, Blann AD (2006) Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer. *Neoplasia* 8(2):79–88
- [205] Lee, A.Y.; Peterson, E.A. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood* 2013, 122, 2310–2317. [CrossRef][PubMed]
- [206] Wang, T.F.; Li, A.; Garcia, D. Managing thrombosis in cancer patients. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018, 2,429–438. [CrossRef] [PubMed]
- [207] Lee, A.Y.; Levine, M.N.; Baker, R.I.; Bowden, C.; Kakkar, A.K.; Prins, M.; Rickles, F.R.; Julian, J.A.;Haley, S.;Kovacs, M.J.; et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venousthromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 146–153. [CrossRef] [PubMed]

- [208] Lyman, G.H.; Bohlke, K.; Falanga, A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Oncol. Pract.* 2015,11,e442–e444. [CrossRef] [PubMed]
- [209] Kearon, C.; Akl, E.A.; Ornelas, J.; Blaivas, A.; Jimenez, D.; Bounameaux, H.; Huisman, M.; King, C.S.; Morris, T.A.; Sood, N.; et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016, 149, 315–352. [CrossRef] [PubMed]
- [210] Raskob, G.E.; van Es, N.; Verhamme, P.; Carrier, M.; Di Nisio, M.; Garcia, D.; Grosso, M.A.; Kakkar, A.K.; Kovacs, M.J.; Mercuri, M.F.; et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 615–624. [CrossRef] [PubMed]
- [211] Hernandez, C.; Huebener, P.; Schwabe, R.F. Damage-associated molecular patterns in cancer: A double-edged sword. *Oncogene* 2016, 35, 5931–5941. [CrossRef] [PubMed]
- [212] Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist.* 2004;9:561-570.
- [213] Rodriguez, A.L. (2018). Bleeding. In C.H. Yarbro, D. Wujcik, & B.H. Gobel (Eds.), *Cancer nursing: Principles and practice* (8th ed., pp. 851–881). Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning.
- [214] Escobar, G.A., Henke, P.K., & Wakefield, T.W. (2013). Hypercoagulable states. In A. Kumar & K. Ouriel (Eds.), *Handbook of endovascular interventions* (pp. 527–541). doi:10.1007/978-1-4614-5013-9_38.

- [215] Rodriguez, A.L. (2014). Bleeding and thrombotic complications. In C.H. Yarbro, D. Wujcik, & B.H. Gobel (Eds.), *Cancer symptom management* (4th ed., pp. 287–315). Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning.
- [216] Gaydos, L.A., Freireich, E.J., & Mantel, N. (1962). The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *New England Journal of Medicine*, 266, 905–909. doi:10.1056/NEJM196205032661802.
- [217] Scharf, R.E. (2012). Drugs that affect platelet function. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 38, 865–883. doi:10.1055/s-0032-1328881.
- [218] Cho, H., Walker, A., Williams, J., & Hasty, K.A. (2015). Study of osteoarthritis treatment with anti-inflammatory drugs: Cyclooxygenase-2 inhibitor and steroids. *BioMed Research International*, 2015, 595273. doi:10.1155/2015/595273.
- [219] Narum, S., Westergren, T., & Klemp, M. (2014). Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 4, e004587. doi:10.1136/bmjopen-2013-004587.
- [220] Levi, M., & van der Poll, T. (2013). Disseminated intravascular coagulation: A review for the internist. *Internal and Emergency Medicine*, 8, 23–32. doi:10.1007/s11739-012-0859-9.
- [221] Nucci, M., Nouér, S.A., Cappone, D., & Anaissie, E. (2013). Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: An opportunity to improve outcomes. *Haematologica*, 98, 1657–1660. doi:10.3324/haematol.2013.094359.

- [222] Nguyen-Khoa, D.T., Patel, P., & Mikhail, M. (2015). Vitamin K deficiency. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com/article/126354-overview>.
- [223] Berns, J.S., & Coutre, S. (2017, May 18). Platelet dysfunction in uremia [Literature review current through July 2017]. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/platelet-dysfunction-in-uremia>
- [224] Alper, A.B., Jr., Shenava, R.G., & Young, B.A. (2017). Uremia. Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/245296-overview>.
- [225] P. J. van Genderen et J. J. Michiels, « Acquired von Willebrand disease », *Baillieres Clin Haematol*, vol. 11, no 2, p. 319-330, juin 1998, doi: 10.1016/s0950-3536(98)80051-6.
- [226] A. Tiede, J. H. Rand, U. Budde, A. Ganser, et A. B. Federici, « How I treat the acquired von Willebrand syndrome », *Blood*, vol. 117, no 25, p. 6777-6785, juin 2011, doi: 10.1182/blood-2010-11-297580.
- [227] A. B. Federici, « Therapeutic approaches to acquired von Willebrand syndrome », *Expert Opin Investig Drugs*, vol. 9, no 2, p. 347-354, févr. 2000, doi: 10.1517/13543784.9.2.347.
- [228] A. B. Federici, F. Stabile, G. Castaman, M. T. Canciani, et P. M. Mannucci, « Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches », *Blood*, vol. 92, no 8, p. 2707-2711, oct. 1998.

- [229] P. W. Friederich, P. C. Wever, E. Briët, C. J. Doorenbos, et M. Levi, « Successful treatment with recombinant factor VIIa of therapy-resistant severe bleeding in a patient with acquired von Willebrand disease », *Am J Hematol*, vol. 66, no 4, p. 292-294, avr. 2001, doi: 10.1002/ajh.1060.
- [230] H. A. Liebman, « Thrombocytopenia in cancer patients », *Thromb Res*, vol. 133 Suppl 2, p. S63-69, mai 2014, doi: 10.1016/S0049-3848(14)50011-4.
- [231] D. J. Kuter, « Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy », *Oncology (Williston Park)*, vol. 29, no 4, p. 282-294, avr. 2015.
- [232] M. Levi et H. Ten Cate, « Disseminated intravascular coagulation », *N Engl J Med*, vol. 341, no 8, p. 586-592, août 1999, doi: 10.1056/NEJM199908193410807.
- [233] A. B. A. Hamzah, Y. M. Choo, M. A. Hassali, F. Saleem, et A. K. Verma, « Disseminated Intravascular Coagulation and Excessive Fibrinolysis (DIC XFL) Syndrome in Prostate Cancer: A Rare Complicated Disorder », *J Clin Diagn Res*, vol. 11, no 1, p. XD01-XD02, janv. 2017, doi: 10.7860/JCDR/2017/22582.9313.
- [234] A. Varki, « Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms », *Blood*, vol. 110, no 6, p. 1723-1729, sept. 2007, doi: 10.1182/blood-2006-10-053736.

- [235] G. H. Sack, J. Levin, et W. R. Bell, « Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features », *Medicine (Baltimore)*, vol. 56, no 1, p. 1-37, janv. 1977.
- [236] M. Yu, A. Nardella, et L. Pechet, « Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis », *Crit Care Med*, vol. 28, no 6, p. 1777-1780, juin 2000, doi: 10.1097/00003246-200006000-00013.
- [237] M. J. Mant et E. G. King, « Severe, acute disseminated intravascular coagulation. A reappraisal of its pathophysiology, clinical significance and therapy based on 47 patients », *Am J Med*, vol. 67, no 4, p. 557-563, oct. 1979, doi: 10.1016/0002-9343(79)90225-0.
- [238] M. Levi, C. H. Toh, J. Thachil, et H. G. Watson, « Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology », *Br J Haematol*, vol. 145, no 1, p. 24-33, avr. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
- [239] J. D. Olson et al., « College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy », *Arch Pathol Lab Med*, vol. 122, no 9, p. 782-798, sept. 1998.
- [240] A. Ferre, J.-B. Arlet, L. Darnige, S. Dupeux, et J. Pouchot, « Hémophilie A acquise précédant l'apparition d'un cancer : quelles explorations et quelle surveillance ? », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 30, no 7, p. 630-633, juill. 2009, doi: 10.1016/j.revmed.2008.09.001.

- [241] M. A. Escobar, « Bleeding in the patient with a malignancy: is it an acquired factor VIII inhibitor? », *Cancer*, vol. 118, no 2, p. 312-320, janv. 2012, doi: 10.1002/cncr.26304.
- [242] D. M. Hyman, G. A. Soff, et L. J. Kampel, « Disseminated intravascular coagulation with excessive fibrinolysis in prostate cancer: a case series and review of the literature », *Oncology*, vol. 81, no 2, p. 119-125, 2011, doi: 10.1159/000331705.
- [243] C. Chargari et al., « Cancer de prostate et coagulation intravasculaire disséminée : une revue de la littérature », *Progrès en Urologie*, vol. 18, no 1, p. 9-13, janv. 2008, doi: 10.1016/j.purol.2007.12.001.
- [244] T. Baglin, « Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment », *BMJ*, vol. 312, no 7032, p. 683-687, mars 1996, doi: 10.1136/bmj.312.7032.683.
- [245] Arbuthnot C, Wilde JT. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukaemia. *Blood Rev* 2006;20:289–97.
- [246] Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al. Early death rate in tic leukemia remains high despite all trans retinoic acid. *Blood* 2011;118:1248–54.
- [247] Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008;111:2505–15.
- [248] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111–21.

- [249] Dombret H, Scrobohaci ML, Ghorra P, et al. Coagulation disorders associated iwth acute promyelocytic leukemia: Corrective effect of all-trans retinoic acid treatment. *Leukemia* 1993;7:2–9.
- [250] Falanga A, Rickles FR. Management of thrombohemorrhagic syndromes (THS) in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;2007:165-171.
- [251] Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113:1875–91.
- [252] Uchiumi H, Matsushima T, Yamane A, et al. Prevalence and clinical characteristics of acute myeloid leukemia associated with disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2007;86:137–42.
- [253] Straus DJ, Mertelsmann R, Koziner B, et al. The acute monocytic leukemias: Multidisciplinary studies in 45 patients. *Medicine* 1980;59:409–25.
- [254] Shaw MT. The distinctive features of acute monocytic leukemia. *Am J Hematol* 1978;4:97–103.
- [255] German HJ, Smith JA, Lindenbaum J. Chronic intravascular coagulation associated with chronic myelocytic leukemia. Use of heparin in connection with a surgical procedure. *Am J Med* 1976;61:547–52.
- [256] Hirsh J, Buchanan JG, De Gruchy GC, Baikie AG. Hypofibrinogenaemia without increased fibrinolysis in leukaemia. *Lancet* 1967;1:418–20.

- [257] Champion LAA, Luddy RE, Schwartz AD. Disseminated intravascular coagulation in childhood acute lymphocytic leukemia with poor prognostic features. *Cancer* 1978;41:1642–6.
- [258] French AJ, Lilleyman JS. Bleeding tendency of T-cell lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1979;46970.
- [259] Sarris AH, Kempin S, Berman E, et al. High incidence of disseminated intravascular coagulation during remission induction of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1992;79:1305–10.
- [260] Wilts IT†, Bleker SM, Buller H y col. Safety of anticoagulant treatment in cancer patients -The Netherlands Expert Opin. *Drug Saf.* 2015; 14: 1227-36 19.
- [261] Kamphuisen PW, Westendorfb JB. Bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer. *Thrombosis Research.* 2014; 133 S2:S49-S5.

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 69

سنة : 2023

المضاعفات الخثارية والنزفية للسرطان: بيانات الأدب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد أشرف بيضور

المزاد في 08 شتنبر 1997 بالجديدة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الجلطات الدموية؛ السرطان؛ النزيف؛ المضاعفات

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد أنس جعايدي

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد حفيظ الزاهد

أستاذ في علم الدم البيولوجي