

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université de Constantine 3

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE, DOCTEUR EN PHARMACIE
INTITULE :

LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LE CANCEREUX ET SON TRAITEMENT

Réalisé par :

- ✓ BOUCHEKARA ASSIA
- ✓ HAMIMED IMANE

Encadré par :

Dr. ZERROUK Da

Examiné par le jury:

- ✓ Dr. YALAOUI I : M.A. Réanimation-Anesthésie
- ✓ Dr. LAOUARN : M.A. Oncologie Médicale

Session septembre 2020

Table des Matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
INTRODUCTION	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : Généralités	
I.1. Thrombose	3
I.1.1. Définition	3
I.1.1.1. La thrombose artérielle	3
I.1.1.2. La thrombose veineuse	4
I.1.2. Facteurs de risque	5
I.1.2.1. Facteurs de risque de la thrombose artérielle	5
I.1.2.2. Facteurs de risque de la thrombose veineuse	5
I.2. Cancer	6
I.2.1. Définition	6
I.2.2. Traits caractéristiques du cancer	7
CHAPITRE II : Epidémiologie de la thrombose et du cancer	
II.1. Epidémiologie de la MTEV	8
II.2. Epidémiologie du cancer	8
II.3. Epidémiologie de la MTEV en présence d'un cancer	9
CHAPITRE III : Physiopathologie de la thrombose chez le patient cancéreux	
III.1. Triade de Virchow	15
III.2. Mécanismes tumoraux de l'activation de la coagulation	17
III.2.1. Les facteurs hémostatiques	17
III.2.1.1. Les protéines procoagulantes	17
III.2.1.2. Les microparticules	18
III.2.1.3. Les protéines de la fibrinolyse	20
III.2.2. Les cytokines inflammatoires	20
III.2.3. Les molécules d'adhésion	20
III.3. Le rôle du système de la coagulation dans la progression tumorale	21
III.4. Oncogénétique et thrombose	22
III.5. Hypercoagulabilité iatrogène et cancer	22

III.5.1. Traitement spécifique	22
III.5.1.1. Traitement à visé local	23
III.5.1.2. Traitement systémique	23
III.5.2. Traitement non spécifique	26
III.5.2.1. Les facteurs de croissance	26
CHAPITRE IV : Diagnostic de thrombose chez le patient atteint de cancer	
IV.1. Présentation clinique	27
IV.1.1. Thrombose veineuse profonde	27
IV.1.2. Thrombose veineuse superficielle	29
IV.1.3. Embolie pulmonaire	30
IV.2. Examen paraclinique	31
IV.2.1. Biologique	31
IV.2.2. Radiologique	32
IV.2.2.1. En rapport avec la thrombose veineuse profonde	32
IV.2.2.2. En rapport avec l'embolie pulmonaire	32
CHAPITRE V : Prise en charge thérapeutique des maladies thromboemboliques chez le patients atteint de cancer	
V.1. Les Armes thérapeutiques médicamenteuses	34
V.1.1. Héparinothérapie	34
V.1.1.1. Héparine à bas poids moléculaire	34
V.1.1.2. Héparine non fractionnée	35
V.1.2. Les Antivitamines K	35
V.1.3. Le Fondaparinux	36
V.1.4. Les anticoagulants oraux directs	36
V.1.5. Les Thrombolytiques	37
V.2. Interventionnelles	38
CHAPITRE VI : Particularité des récives de thrombose dans le cas d'un cancer	
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE	42
ANNEXES	47

Résumé

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), définie par l'existence d'une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou d'une embolie pulmonaire (EP), survient chez 4 à 20% des patients atteints de cancer et constitue une des principales causes de décès chez ces patients. Le risque de MTEV dépend à la fois du type du cancer, de l'étendue de l'atteinte tumorale, des thérapeutiques utilisées et d'autres facteurs de risques spécifiques au patient (c-à-d âge, obésité, antécédent de MTEV, pathologies sous-jacentes). La progression tumorale est associée à une activation de la coagulation. La pathogenèse de la thrombose au cours du cancer est particulièrement complexe. Elle reflète les multiples connexions existantes entre cette pathologie et les systèmes de l'inflammation et de l'hémostase.

Le diagnostic d'une MTEV est d'abord posé suite à un interrogatoire du patient puis éventuellement en présence des signes cliniques suivants au niveau du mollet pour la TVP : douleur présente dans 60% des cas et exacerbée à la dorsiflexion du pied (signe de Homans), œdème dur résistant et ne « prenant pas le godet », chaleur. Pour l'EP, la douleur thoracique avec dyspnée brutale et malaise sera particulièrement évocatrice. En cas de suspicion, ces signes seront obligatoirement accompagnés d'une recherche biologique (dosage des D-dimères dont un taux bas permet d'exclure une MTEV) et d'une échographie Doppler veineuse voire d'un angioscanner.

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

Mots clés : la maladie thromboembolique veineuse, cancer, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, héparines de bas poids moléculaires, antivitamines K, héparine non fractionnée, examen Doppler veineux.

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) disease, as defined by the occurrence of deep venous thrombosis or pulmonary embolism, occurs among 4 to 20 % of patients with cancer and is a leading cause of death among these patients. The risk of the VTE depends on cancer type and the stage of the disease, the anticancer treatments and time since cancer diagnosis as well as the presence of patient-related risk factors (i. e. age, obesity, previous history of VTE underlying diseases). Tumor progression is associated with coagulation activation. The pathogenesis of thrombosis during cancer is particularly complex stemming from multiple connections of this disease with both systems of inflammation and hemostasis.

The diagnosis of VTE disease is at first made following an examination of the patient and then possibly in the presence of the following clinical signs in the calf for DVT: pain present in 60% of cases and exacerbated by dorsiflexion of the foot (Homans sign) Hard edema resistant and not « taking the cup», heat. For pulmonary embolism, chest pain with sudden dyspnea and malaise will be particularly suggestive. In the event of suspicion, these signs will necessarily be accompanied by biological research (dosage of D-dimers, a low level of which makes it possible to exclude VTE) and by venous Doppler ultrasound or even by CT angiography.

Updated comprehensive and systematic review of current data from the medical literature allows to reconsider the classical approach used for anticoagulant treatment in cancer patients and to implement adapted recommendations. The use of daily subcutaneous low-molecular-weight heparin (LMWH) for at least three to six months is recommended as first line therapy to treat VTE disease in cancer patients. If LMWH are contra-indicated, other therapeutic approaches are warranted, such as use of unfractionated heparin (UFH) with early introduction of anti-vitamin K for at least three months or venous cava filter in case of absolute contra-indications to anticoagulation. The preventive treatment of VTE in cancer patients is based on the practices established from the analysis of data from subgroups of cancer patients included in various therapeutic trials. VTE prophylaxis in cancer patients relies on the same therapeutic approaches as currently used for noncancer patients at high risk of VTE. The definition of more specific prophylactic approaches for patients with cancer considered at higher risks of VTE, will be the subject of many clinical trials in the for the coming years.

Key words: venous thromboembolism, cancer, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, low-molecular weight-heparins, anti-vitamin k, unfractionated heparin, Doppler ultrasound.