

Cancer et thrombose: physiopathologie, épidémiologie et particularités thérapeutiques

J. Muret*, E. Desruennes

Service d'Anesthésie, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex

*Auteur correspondant : jane.muret@gustaveroussy.fr

POINTS ESSENTIELS

- Le facteur tissulaire joue un rôle majeur dans la thrombose liée au cancer, mais aussi dans l'invasion, l'angiogenèse et le développement tumoral.
- Les patients atteints de cancer ont 4 à 6 fois plus de chances de développer une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) que la population normale et 20 % des malades cancéreux feront aussi une thrombose.
- Les malades cancéreux font plus de récurrences de leur MTEV et plus de complications hémorragiques sous traitement bien conduit.
- Les recommandations pour le traitement de la thrombose chez le patient cancéreux comportent l'utilisation des HBPM à la phase initiale et au long cours de préférence au relais par AVK.
- La durée du traitement anticoagulant est d'au moins 3 mois et doit durer aussi longtemps que le cancer est en place et/ou traité. Au-delà de 6 mois, le traitement par HBPM ou AVK dépend de la balance bénéfique/risque et de l'acceptabilité du traitement.
- Le traitement des thromboses sur cathéter repose sur l'utilisation des HBPM au moins 3 mois.
- Le retrait du cathéter n'est pas obligatoire s'il est correctement positionné, qu'il fonctionne/est utile et est non infecté.
- En cas de chirurgie majeure avec immobilisation prolongée, il est suggéré de suspendre un traitement par tamoxifène.
- Aucune prophylaxie n'est recommandée chez un patient cancéreux recevant une chimiothérapie sauf en cas d'hospitalisation avec immobilisation et en cas de chimiothérapie pour cancer du pancréas ou du poumon localement avancé ou métastatique.
- En cas de chirurgie, une prophylaxie par HBPM risque élevé ou HNF doit être prescrite pendant 7 à 10 jours et jusqu'à 4 semaines en cas de chirurgie majeure avec laparotomie ou laparoscopie.

PHYSIOPATHOLOGIE

Depuis les observations de Trousseau en 1865 décrivant l'aspect clinique d'une thrombose veineuse survenant dans un contexte néoplasique, on sait qu'une thrombose inaugurale peut révéler un cancer. Aujourd'hui, le lien entre hémostasie, thrombose et développement tumoral est plus clairement établi avec en particulier, le facteur tissulaire (FT) qui est l'élément déterminant de la thrombogénicité induite par la maladie cancéreuse. Ce facteur qui se lie au facteur VII, initiant ainsi la cascade de coagulation par voie extrinsèque, est surexprimé dans tous les types de cancer. En particulier, des travaux expérimentaux récents ont démontré que l'oncogène ErbB induit une up-régulation du FT et que ce dernier a un rôle dans l'initiation, la croissance et l'angiogenèse tumorales ainsi que dans le processus métastatique [1]. De plus, le FT, qui est une protéine transmembranaire, une fois lié au facteur VII, a la capacité de cliver PAR-2 (*protease activated receptor-2*), un récepteur présent au niveau de certaines cellules tumorales et dont l'activation induit la sécrétion par les cellules cibles de nombreuses molécules comme des chémokines (IL-8) favorisant la migration et des facteurs proangiogéniques comme le VEGF, favorisant l'angiogenèse et l'invasion tumorale [2]. Aussi le complexe FT-facteur VII activé-facteur X activé induit l'activation de la voie de mTOR qui régule la migration des cellules de cancer du sein [3]. Dans plusieurs hémopathies il a aussi été démontré que l'hyperexpression du FT chez les patients porteurs de la mutation JAK2V617F, identifiée dans certains syndromes myéloprolifératifs, était responsable de l'état d'hypercoagulabilité observé [4]. Aussi dans la leucémie à promyélocytes, (LAM3), la translocation 15-17 caractérisant cette maladie est associée à une hyperexpression de FT, probablement à l'origine de la CIVD fréquemment observée. Plus récemment, dans un modèle de cancer gastrique, il a été démontré que, sous l'influence de facteurs de coagulation, certains macrophages péri-tumoraux pouvaient favoriser la migration et l'invasion tumorale [5]. Les cellules tumorales ont aussi la particularité de sécréter des microparticules procoagulantes au cours des phénomènes d'apoptose. Ces microparticules transportent du FT mais aussi des glycoprotéines procoagulantes telles que la PSGL-1 (P-sélectine glycoprotéine ligand-1) [6]. Enfin, certaines cellules cancéreuses expriment une protéase capable d'activer directement le facteur X. Cette protéase est une cystéine protéase dénommée Cancer Procoagulant (CP) et a été mise en évidence par exemple au niveau des cellules cancéreuses de mélanome [7]. Enfin, la thrombine joue aussi un rôle important dans le processus thrombotique puisqu'elle permet la formation du réseau de fibrine qui constitue une matrice proangiogénique facilitant l'infiltration vasculaire [8]. Aussi, les plaquettes semblent jouer un rôle dans cet état procoagulant lié au cancer : en effet, leur activation entraîne l'exposition à leur surface de phospholipides anioniques procoagulants indispensables à l'activation de la coagulation et à la génération de thrombine. Une puissante activation plaquettaire aboutit à l'émission de microparticules contenant entre autres du FT et dotées d'un fort potentiel procoagulant. On observe donc un véritable cercle vicieux dans lequel le cancer favorise la coagulation au travers de facteurs qui eux même facilitent la progression et l'invasion tumorale (**Figure 1**).

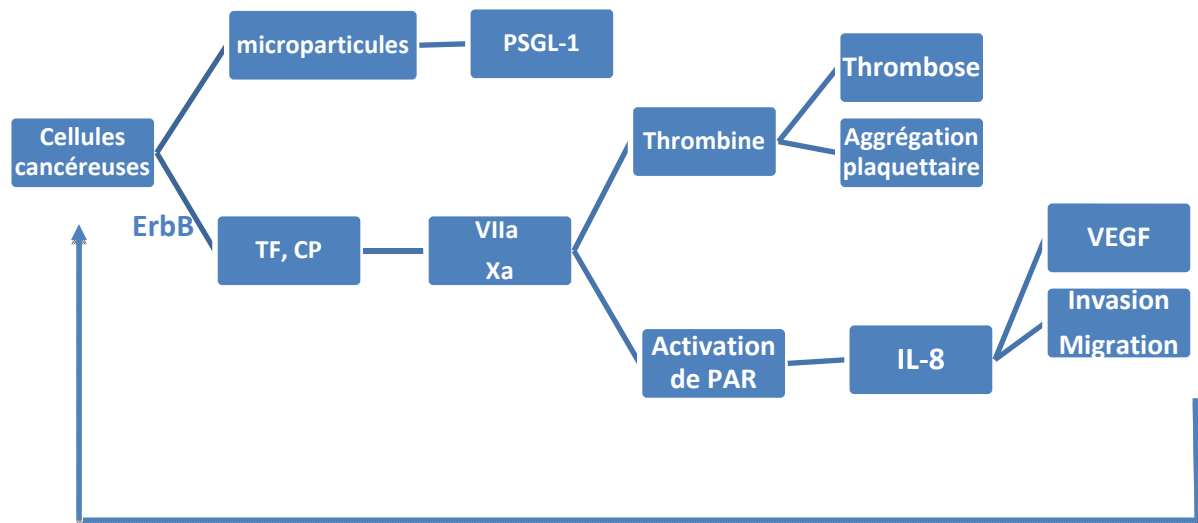


Figure 1.- Interactions cancer et thrombose

Le type histologique, le stade et la localisation du cancer influencent aussi le risque de survenue de la MTEV. Mais d'autres facteurs de risques liés aux traitements du cancer (chirurgie, pose d'une voie veineuse central (VVC), chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, antiangiogéniques, etc.) et à ses conséquences (alitement prolongé) peuvent aussi être impliqués dans la survenue de thrombose chez le patient cancéreux. Il y a donc non pas une, mais plusieurs MTEV au cours du cancer dont l'étiopathogénie peut être diverse (thrombose inaugurale, postopératoire, sur VVC, post chimio, etc.).

Dans le cas des thromboses sur adénocarcinomes mucosécrétant du tube digestif décrites dans le syndrome de Trousseau, il semble que les mucines produites dans ce type de cancer présentent une affinité pour les sélectines elles-mêmes impliquées dans l'hémostase, l'inflammation et donc la thrombose [9].

ÉPIDÉMIOLOGIE DES THROMBOSES AU COURS DU CANCER

Quinze à 20 % des patients atteints de cancer auront aussi une maladie thromboembolique veineuse (MTEV : thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP)) et l'incidence de cette dernière est 4 à 6 fois plus fréquente dans cette population. Celle-ci est par ailleurs la seconde causes de décès au cours de la maladie cancéreuse [10] et constitue donc un facteur pronostique défavorable avec diminution de la survie [11]. De plus, les patients ayant un cancer et une MTEV ont un risque accru de récurrence de MTEV y compris sous traitement optimal (2 à 16,9 % selon les études) et de complications hémorragiques majeures (2,7 à 16 %) [12].

Aussi certains types de cancer sont plus fréquemment associés à la MTEV comme les adénocarcinomes mucosécrétant du tube digestif, les cancers du pancréas, du poumon (en particulier les adénocarcinomes), du côlon, de la prostate, de l'ovaire, les leucémies aiguës promyélocyaires et les syndromes myéloprolifératifs [13]. Les myélomes et les

lymphomes sont aussi grands pourvoyeurs de thrombose et ce d'autant qu'un traitement antiangiogénique est utilisé pour le myélome et que le syndrome tumoral est majeur pour les lymphomes. L'utilisation de L-Asparaginase au cours des leucémies lymphoblastiques les rend à haut risque thromboembolique y compris chez l'enfant. Le risque thrombogène est d'autant plus élevé que ces tumeurs sont à un stade métastatique au moment du diagnostic (risque x 20 à 30). Les tumeurs cérébrales primitives ou secondaires sont aussi à haut risque de MTEV à tous les stades de leur prise en charge. Ainsi dans les gliomes on note un taux de MTEV de 20 à 30 % par année de survie avec un taux de récurrence sous traitement de 0 à 12 % et un taux de complication hémorragique majeure de 0 à 17,4 %. Chez la femme, les cancers gynécologiques sont particulièrement thrombogènes surtout en période postopératoire [14]. Par opposition, les cancers du sein sont assez peu thrombogènes en soi, mais le deviennent de par leur fréquence et de par la fréquente coexistence de facteurs de risque associés tels que hormonothérapie. Une méta-analyse sur plus de 28000 patientes a retrouvé que l'utilisation de tamoxifène induisait un risque relatif de 1,9 de faire une TVP. Ce risque est par ailleurs aggravé en cas de facteurs de risques de maladie cardio-vasculaire associés tels que l'âge, HTA, obésité, tabac, hypercholestérolémie et antécédents cardio-vasculaires familiaux [15].

SPÉCIFICITÉS DANS LE TRAITEMENT DE LA MTEV CHEZ UN PATIENT CANCÉREUX

Traitement initial

En traitement initial (jusqu'à 10 jours), les études semblent en faveur de l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Les héparines non fractionnées (HNF) ou le fondaparinux peuvent aussi être utilisés [12].

Traitement au long cours

Des méta-analyses [16] ont démontré que l'utilisation des HBPM à dose efficace au long cours (3 à 6 mois) sans relais par anti vitamine K (AVK) étaient associées à une diminution statistiquement significative de 50 % du taux de récurrence de MTEV sans augmentation du risque hémorragique et sans effet sur le taux de mortalité. De plus, on a démontré une acceptabilité du traitement par HBPM au long cours supérieure par rapport aux AVK chez ces malades ainsi qu'un impact positif sur la qualité de vie indépendamment de l'hospitalisation en soins palliatifs [17]. L'utilisation de molécules autres que les HBPM dans le traitement au long cours de la MTEV ne peut donc être recommandée à l'heure actuelle en l'absence de nouvelles données.

Traitement en cas de récurrence [12]

En cas de récurrence :

- au cours d'un traitement pas AVK : utiliser des HBPM
- au cours d'un traitement par HBPM : augmenter les doses d'HBPM
- proposer un filtre cave

Posologies

Les posologies d'HBPM validées pour la population cancéreuse dans les 3 essais randomisés CLOT [18], Lite [16], et Canthanox [19], doivent être employées :

- Daltéparine 200 UI/kg/j en une fois pendant un mois puis 150 UI/kg/j en une fois
- Tinzaparine 175 UI/kg/j en une fois
- Enoxaparine 150 UI/kg/j en une fois

L'énoxaparine n'a pas l'AMM en France chez les patients atteints de cancer pour une administration en une injection. La daltéparine à 25 000 UI/ml a eu l'AMM en 2010 dans l'indication « Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients cancéreux ». La Daltéparine à 10 000 UI/ml comme l'énoxaparine à 200 UI/kg/j en deux injections/24h ont l'AMM dans « le traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées (avec relais précoce par anticoagulant oral) » sans mention spéciale chez le patient cancéreux et sans indication en cas d'EP pour la daltéparine.

En cas d'insuffisance rénale sévère, le traitement doit reposer sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce (possible dès j1) par AVK au moins 3 mois ou des HBPM à dose ajustée à l'activité anti-Xa.

Durée du traitement

La poursuite du traitement entre 3 et 6 mois a été validée par une étude de bonne qualité méthodologique [18]. Au-delà de 6 mois, en l'absence de données de la littérature et selon un consensus d'experts, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que la maladie cancéreuse est en progression ou en cours de traitement (chimiothérapie, hormonothérapie). Le choix entre HBPM et AVK de la balance bénéfique/risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement.

Utilisation des fibrinolytiques

L'utilisation des fibrinolytiques est possible en cas de MTEV chez des patients cancéreux avec néanmoins 6 % de récurrences et 12 % de complications hémorragiques [20].

Utilisation des filtres cave

L'utilisation de filtres cave peut être envisageable dans ce contexte (haut taux de récurrence sous traitement bien conduit et présence de contre-indications au traitement anticoagulant surtout en cas de tumeurs à localisation cérébrale). Cependant, il n'y a pas eu d'études prospectives randomisées spécifiques ni de méta-analyses de menées dans cette population. Par ailleurs, les études rétrospectives assez anciennes ont toutes utilisé des filtres définitifs alors que l'intérêt des filtres temporaires a été démontré depuis dans d'autres indications. Ainsi les recommandations [12] indiquent la faisabilité de la mise en place de filtres caves lorsqu'ils sont indiqués chez les patients cancéreux avec un niveau de preuve faible et préconisent l'association à un traitement curatif en l'absence de contre-indication, en raison du risque élevé de thrombose du filtre. En cas de contre-indication aux anticoagulants, celle-ci doit être réévaluée régulièrement et les anticoagulants doivent être

introduits dès que possible. Par contre, l'utilisation de filtres n'est pas indiquée en cas de cancer à un stade avancé en raison du risque iatrogène important pour un bénéfice faible.

Nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

Les publications font état de l'intérêt potentiel de l'utilisation de ces NACO dans le traitement de la MTEV chez les patients cancéreux. Néanmoins, en l'absence de données, aucune recommandation n'est pour le moment disponible.

Maladie thromboembolique en cas de tumeur cérébrale

La présence d'une tumeur cérébrale primitive ou secondaire n'est pas une contre-indication au traitement par anticoagulants. Les HBPM sont à préférer en cas de traitement curatif du fait de leur plus grande maniabilité [12].

SPÉCIFICITÉS DANS LA PRÉVENTION DE LA MTEV CHEZ UN PATIENT CANCÉREUX

En médecine

Pour la prophylaxie thromboembolique chez des patients atteints de cancer et hospitalisés avec immobilisation, une prophylaxie par HBPM, HNF ou fondaparinux est recommandée. En cas de leucémie aiguë lymphoblastique traitée par L-asparaginase chez l'adulte ou l'enfant, une prophylaxie peut être utilisée selon les pratiques locales.

En cas de patient recevant une chimiothérapie, la prophylaxie n'est pas recommandée en routine sauf en cas de cancer localement évolué ou métastatique du pancréas ou pulmonaire traité par chimiothérapie et à faible risque hémorragique.

Une prophylaxie par HBPM, AVK ou aspirine faible dose est recommandée chez les patients traités par thalidomide ou lenalidomide en association à des corticostéroïdes ou de la chimiothérapie.

En chirurgie

Période préopératoire

Il est à noter que chez les patientes traitées par tamoxifène, par analogie avec les recommandations concernant les pilules œstro-progestatives, il est suggéré l'arrêt de ce dernier 2 à 3 semaines avant une chirurgie majeure avec immobilisation prolongée et sa reprise après la reprise de la déambulation [21].

Période postopératoire

L'utilisation d'HBPM à dose prophylactique en une injection par jour ou d'HNF à petites doses en 3 injections par jour est recommandée. Celle-ci doit débuter entre 12h et 2h avant la chirurgie si possible (à mettre en balance avec la pratique d'une analgésie locorégionale) et doit durer 7-10 jours après ou 4 semaines en cas de chirurgie majeure avec laparotomie/laparoscopie chez des patients cancéreux à risque thromboembolique élevé et risque hémorragique faible. Il n'y a actuellement pas d'indications pour le fondaparinux comme alternative aux HBPM. Les méthodes mécaniques de prévention ne doivent pas

être utilisées seules sauf si les méthodes pharmacologiques sont contre-indiquées [12, 22]. Les recommandations sont les mêmes en cas de neurochirurgie sur tumeur cérébrale avec un début plutôt en postopératoire.

MARQUEURS BIOLOGIQUES DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE CHEZ UN PATIENT CANCÉREUX

Numération des plaquettes et des leucocytes

L'élévation du nombre de plaquettes ($>350.10^9/l$) corrèle avec l'activation de la coagulation. Aussi, un nombre de leucocytes $> 11. 10^9/l$ est associé de façon indépendante à un risque élevé de MTEV. Combiné à des paramètres cliniques, le compte des plaquettes et des leucocytes a été proposé pour définir des scores prédictifs de thrombose associé au cancer [23]. Ce score n'a été validé qu'aux États-Unis où 30% des patients avaient un BMI > 35 .

Autres marqueurs

La P-sélectine soluble (récepteur du PSGL-1) permet l'adhérence leucocytaire et cette interaction conduit à la production de microparticules procoagulantes produites par les leucocytes, les cellules endothéliales, les plaquettes et les cellules tumorales. Des valeurs élevées de P-sélectine seraient prédictives de MTEV chez les patients cancéreux. De même sont à l'étude les dosages plasmatiques de D-Dimères, des fragments de la prothrombine, du facteur VIII, de FT [24] et de microparticules exprimant le FT [25] qui pourraient être prédictifs de MTEV dans cette population.

VOIES CENTRALES ET CANCER

L'incidence des thromboses symptomatiques sur VVC chez les patients atteints de cancer a fortement diminué dans les études récentes. Elle serait de l'ordre de 4 à 8 % actuellement contre 30 % pour les estimations les plus basses dans les études plus anciennes [26]. Cette diminution serait liée à une meilleure biocompatibilité des matériaux utilisés ainsi qu'à une amélioration des techniques d'insertion et d'utilisation des VVC. En effet, on a identifié des techniques de pose des cathéters centraux moins thrombogènes comme le positionnement de l'extrémité du cathéter au niveau de la jonction oreillette droite-veine cave supérieure et l'insertion du cathéter du côté droit au niveau de la veine jugulaire, lorsque cela est possible [27].

A l'inverse sont retrouvées thrombogènes le nombre de ponctions (> 2) et la durée de pose; une masse médiastinale supérieure à 6 cm contre-indiquant la pose de cathéter dans le territoire cave supérieur et le positionnement du cathéter au niveau fémoral. Les autres facteurs de risque sont le matériau utilisé, le diamètre du cathéter, l'utilisation de produits hyperosmolaires et la thrombophilie. Ainsi il est recommandé de vérifier la position de l'extrémité distale de la VVC et afin de diminuer le nombre de ponctions veineuses, de repérer échographiquement la veine et de poser la VVC en milieu spécialisé.

Les signes cliniques de thrombose sur VVC comportent œdème, douleur, érythème du membre atteint ainsi qu'œdème de la face, du cou et de la zone sus claviculaire en cas de VVC dans le secteur cave supérieur. Ces signes peuvent être aigus ou chroniques. Le diagnostic doit être fait par échographie- Doppler.

Prévention des thromboses sur VVC

L'utilisation prophylactique d'anticoagulants oraux ou injectables ou de fibrinolytiques pour prévenir la survenue de thrombose sur VVC n'est pas recommandée.

Le contrôle de la position de l'extrémité distale de la VVC ainsi que le rinçage de la VVC au sérum physiologique après chaque utilisation font partie des mesures préventives destinées à diminuer l'incidence des thromboses sur VVC.

Traitement de la thrombose sur cathéter veineux central :

La fibrinolyse de la VVC est recommandée pour reperméabiliser une VVC (injection de 2 mg de rt-PA à reconstituer dans 2 ml de solvant : injecter 1 ml pour un cathéter central et 2 ml pour une chambre implantable, laisser en place 2 h puis réaspirer le produit. Si absence de reflux sanguin, injecter une 2^e dose identique à la première et laisser en place 12 h. Si échec, prévoir retrait et/ou changement de la VVC).

L'emploi des fibrinolytiques dans le traitement curatif des thromboses veineuses sur VVC, ne peut être envisagé que dans certaines circonstances très précises où les risques de la thrombose apparaissent supérieurs à ceux de l'emploi des fibrinolytiques comme les thromboses caves supérieures avec syndrome cave mal toléré d'apparition récente, de diagnostic certain (au moins un angio-scanner thoracique et/ou opacification de la veine cave supérieure) ou le maintien indispensable du cathéter [27].

L'ablation de la VVC, en cas de thrombose sur VVC, est recommandée si la thrombose a été diagnostiquée radiologiquement et si elle ne s'améliore pas sous traitement fibrinolytique ou si les traitements fibrinolytique ou anticoagulant sont contre-indiqués. En cas de retrait du cathéter, il n'existe aucune donnée sur la chronologie optimale entre le retrait et le début du traitement anticoagulant.

Si la VVC est bien positionnée, perméable, utile, et non infectée, alors elle peut rester en place aussi longtemps que nécessaire et être utilisée malgré la thrombose si celle-ci est traitée. Une surveillance rapprochée doit vérifier la bonne résolution des symptômes.

Les thromboses symptomatiques sur VVC doivent être traitées par HBPM à dose efficace pendant 3 mois minimum que la VVC soit laissée en place ou pas. Les AVK peuvent aussi être utilisés, mais sans études ayant comparé ces deux attitudes.

Au-delà de 3 mois, le traitement exclusif par HBPM à dose efficace doit être maintenu tant que le cancer est en place et/ou en cours de traitement [27].

THROMBOSE INAUGURALE ET CANCER OCCULTE : QUELLE STRATÉGIE ?

La maladie thromboembolique peut être révélatrice d'un cancer posant alors le problème de la recherche d'un cancer occulte. En effet, la découverte d'un cancer est plus fréquente en cas de thrombose idiopathique que dans le cas d'une thrombose secondaire (37 % versus 12 %) [28]. Celui-ci doit être évoqué systématiquement chez certains patients (plus de 60 ans, antécédents de cancer, altération de l'état général, adénopathies, organomégalie etc.), et pour certains types de thromboses comme les phlébites bilatérales, de siège inhabituel (thromboses digestives ou des membres supérieurs) ou de présentation clinique inhabituelle (thromboses récidivantes, bilatérales, superficielles migratrices et phlébites bleues) qui ont été retrouvées comme statistiquement liées à la présence d'un cancer occulte. En dépit de ce lien épidémiologique, l'intérêt d'une recherche systématique d'un cancer occulte dans ce contexte, n'a pas fait preuve de son impact sur la morbi-mortalité des patients. Cependant des données plus récentes semblent indiquer la découverte de cancers à des stades moins avancés en cas de recherche systématique, mais sans amélioration du pronostic [29]. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien semble être l'examen le plus contributif et le moins cher dans ce contexte. D'autres données seront à collecter afin de savoir quelle est la stratégie la plus valable à la fois pour le patient et en termes médico-économiques, en notant que de plus en plus d'études rapportent un intérêt des HBPM non seulement dans le traitement et la prévention de la MTEV mais aussi en termes de maladie cancéreuse avec un ralentissement de la progression tumorale [18]. Si cela se confirme, cela pourrait changer de façon drastique nos pratiques puisque le traitement anticoagulant ne serait plus considéré comme traitant ou prévenant la thrombose, mais comme un anticancéreux à part entière...

REFERENCES

- 1) Milsom C, Yu J, Mackman N et al. Tissue Factor regulation by Epidermal Growth Factor Receptor and epithelial-to mesenchymal transitions: Effect on tumor initiation and angiogenesis. *Cancer Res* 2008;68:10068–76
- 2) Morris D, Ding Y, Ricks T et al. Protease-activated receptor-2 is essential for factor VIIa and Xa-induced signalling migration, and invasion of breast cells. *Cancer Res* 2006; 66: 307-14
- 3) Jiang X, Zhu S, Panetti T et al. Formation of tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex induces activation of the mTOR pathway which regulates migration of tumor breast cancer cells. *Thromb Haemost* 2008 ; 100 : 127-33
- 4) Falanga A, Barbui T, Rickles F et al. Hypercoagulability and tissue factor gene upregulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2008 ; 34 : 204-10
- 5) Ma Y, He X, Wang H et al. Interaction of coagulation factors and tumor-associated macrophages mediates migration and invasion of gastric cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 336-42

- 6) Thomas G, Panicot-Dubois L, Lacroix R et al. Cancer cell-derived microparticles bearing P-selectin glycoprotein ligand-1 accelerate thrombus formation *in vivo*. *J Exp Med* 2009; 206: 1913-27
- 7) Kaplinska K, Rozalski M, Krajewska U et al. Cancer procoagulant (CP) analysis in human WM11 malignant melanoma cells *in vitro*. *Thromb Res* 2009; 124: 364-7
- 8) Fernandez P, Patierno S, Rickles F. Tissue factor and fibrin in tumor angiogenesis. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 31-44
- 9) Wahrenbrock M, Borsig L, Le D et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2003; 112: 853-62
- 10) Chew H, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166(4):458-64.
- 11) Sorensen T, Mellekjaer L, Olsen J, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:1846-50.
- 12) Farge D, Deboudeau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56–70.
- 13) Sauve C, Boffa M, Meyer G et al. Maladie thromboembolique veineuse et cancer. *Rev Med Interne* 2000;21:266-77. 2000
- 14) Peedicayil A, Weaver A, Li X et al. Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121: 64–69
- 15) Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N et al. Effect of Tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation*. 2005;111:650-656
- 16) Hull R, Pineo G, Brant R et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119:1062-72.
- 17) Noble S, Finlay I. Is long-term low-molecular weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. *Palliative Medicine* 2005; 19:197-201.
- 18) Lee A, Levine M, Baker R et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine* 2003; 349(2):146-53.
- 19) Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1729-35.
- 20) Mikkola K, Patel S, Parker J, et al. Attenuation over 24 hours of the efficacy of thrombolysis of pulmonary embolism among patients with cancer. *American Heart Journal* 1997; 134(4):603-7.
- 21) Recommandations HAS pour la contraception 2006

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_contraception_vvd-2006.pdf

- 22) Samama C, Gafsou B, Jeandel T, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court, Doi : 10.1016/j.annfar.2011.10.008
- 23) Khorana A, Kuderer N, Culacova E et al. Development and validation of a predictive mode for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-7
- 24) Kasthuri R, Glover S, Mackman N. Tissue Factor and Tissue Factor Pathway Inhibitor as Key Regulators of Global Hemostasis: Measurement of Their Levels in Coagulation Assays. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36: 764–771.
- 25) Manly D, Wang J, Mackman N. Increased Microparticle Tissue Factor Activity in Cancer Patients with Venous Thromboembolism *Thromb Res.* 2010; 125: 511–512.
- 26) Verso M, Agnelli G: Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003; 21:3665-3675
- 27) Debourdeau P, Farge D, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013 11: 71–80
- 28) Bura A, Cailleux N, Bienvenu B et al. Bilateral venous thrombosis and cancer: a prospective study of 103 cases. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 441-4
- 29) Carrier M, le Gal G, Wells P et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008; 2: 323-33

On suggère aussi la consultation régulière des sites suivants :

- Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC) : <http://www.thrombose-cancer.com/>
- Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) : <http://site.geht.org>
- Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Anti-thrombotiques : <http://www.gita-thrombose.org/>