

Maladie thromboembolique veineuse au cours des cancers digestifs traités au Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou.

Venous thromboembolic disease during digestive cancers treated at the National Center and University Hospital of Cotonou.

Kpossou AR¹, Missiho MSG², Adjagba PM³, Vignon RK¹, Sokpon CN¹, Agbodandé KA², Eyisse-Kpossou YO-T⁴, Latif M⁵, Sehonou J¹.

1. Clinique universitaire d'hépto-gastroentérologie, Centre National Hospitalier Universitaire - Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM), Cotonou (Bénin)
2. Clinique universitaire de Médecine Interne, Centre National Hospitalier Universitaire - Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM), Cotonou (Bénin)
3. Unité de Soins et de Recherche en Cardiologie, Centre National Hospitalier Universitaire - Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM), Cotonou (Bénin)
4. Clinique Internationale de Cotonou Aupiais (CICA)
5. Polyclinique Atinkanmey, Cotonou (Bénin)

Auteur correspondant : Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi

Résumé

Introduction : Un cancer évolutif est associé à un très haut risque de développer une maladie thromboembolique veineuse (MTEV). L'objectif de ce travail était d'analyser les aspects cliniques et thérapeutiques de la MTEV sur cancer digestif au Bénin.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 18 mois incluant les patients suivis pour cancer digestif au Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou.

Résultats : Sur 45 cas de cancers digestifs (carcinome hépatocellulaire (CHC) 26 (57,8 %), cancer du pancréas 9 (20%) et de l'estomac 6 (13,3%)), 11 (24,4%) présentaient une MTEV. L'âge moyen était de $49,1 \pm 22,9$ ans avec une sex-ratio de 4. Le cancer du pancréas et le CHC étaient pourvoyeurs de MTEV respectivement dans 4/9 (44,4%) et 7/26 (26,9%). L'âge > 65 ans était le facteur de risque additionnel de MTEV ($p=0,001$). Les MTEV se répartissaient en 4 embolies pulmonaires (36,4%), dont une association à une thrombose veineuse profonde et 7 thromboses veineuses profondes (63,6%) dont 6 thromboses portes (54,5%). Neuf cas de MTEV (81,8%) avaient bénéficié d'une anticoagulation à base d'héparine de bas poids moléculaire dont 7 (77,8%) sur une durée supérieure à 3 mois, avec un relais par antivitamine K dans un cas. Les trois autres cas non traités par anticoagulation avaient une thrombose porte compliquant un CHC.

Conclusion : Le cancer du pancréas est le cancer le plus thrombogène et l'âge > 65 ans augmentaient le risque de survenue des MTEV. La thrombose porte était la manifestation la plus fréquente.

Mots clés : cancers digestifs - maladie thromboembolique veineuse - Bénin.

Summary

Introduction: Progressive cancer is associated with a very high risk of developing venous thromboembolic disease (VTE). The objective of this work was to analyse the clinical and therapeutic aspects of VTE on digestive cancer in Benin.

Methods: This was a retrospective study over 18 months including patients followed for digestive cancer at the National and University Hospital Hubert Koutoukou Maga in Cotonou.

Results: Among 45 cases of digestive cancers (hepatocellular carcinoma (HCC) 26 (57.8%), followed by pancreatic cancer 9 (20%) and stomach cancer 6 (13.3%)), 11 (24.4%) had VTE. The mean age was 49.1 ± 22.9 years with a sex ratio of 4. Pancreatic cancer and HCC were providers of VTE respectively in 4/9 or 44.4% and 7/26 or 26.9%. Age > 65 years was the only additional risk factor for VTE ($p=0.001$). Thromboembolic venous diseases were divided into 4 pulmonary embolisms (36.4%), including one associated with deep venous thrombosis, and 7 deep venous thromboses (63.6%), which included 6 portal thromboses (54.5%). Nine cases of VTE (81.8%) were treated with low molecular weight heparin anticoagulation of which 7 (77.8%) were treated for more than 3 months, with a relay by antivitamin K in one case. The other three cases not treated with anticoagulation had a portal thrombosis complicating HCC.

Conclusion: Pancreatic cancer is the most thrombogenic cancer and age over 65 years old increases the risk of VTE. Carrier thrombosis was the most common manifestation.

Key Words: digestive cancers - venous thromboembolic disease - Benin.

Introduction

L'association entre cancer et maladie thromboembolique veineuse (MTEV) a été notée pour la première fois en 1823 par Bouillaud puis par Trousseau [1]. Le cancer constitue, en effet, un facteur de risque majeur et indépendant de MTEV. Les patients atteints d'un cancer, comparés à ceux sans cancer appariés sur l'âge et les comorbidités, ont plus de risque de développer un épisode de MTEV, avec un Odd Ratio compris entre 4 et 7 [2]. Ce risque varie en fonction du type de cancer, du stade clinique au moment du diagnostic, de la durée de survie et du traitement reçu [2].

La surmortalité associée à une MTEV est significative qu'elle soit associée à un cancer (30 fois plus de risque de décès) ou pas (3 fois plus de risque de décès) [2]. Les cancers digestifs, notamment celui du pancréas et de l'estomac, sont réputés parmi les plus thrombogènes [3].

Au Bénin, des études ont déjà été menées sur la prise en charge des tumeurs digestives, mais l'association avec une MTEV n'a pas été analysée spécifiquement à ce jour [4]. La présente étude avait pour objectif principal de déterminer les aspects cliniques et thérapeutiques des MTEV au cours des cancers digestifs à Cotonou (Bénin).

Méthodes

Notre étude s'est déroulée dans la clinique universitaire d'hépto-gastroentérologie du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou.

Il s'agissait d'une étude monocentrique transversale, descriptive et analytique, à collecte rétrospective menée sur une période de 18 mois allant du 1er janvier 2017 au 30 juin 2018.

Critères d'inclusion : étaient inclus tous les patients hospitalisés dans le service pendant la période d'étude pour cancer digestif.

Le diagnostic de cancer digestif avait été posé, par des praticiens hospitaliers, sur la base de faisceaux d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques, et rarement anatomopathologiques pour les cancers du pancréas et du foie ; et sur des arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et anatomopathologiques pour les cancers du tube digestif.

Le diagnostic de MTEV avait été posé sur la base de l'échodoppler veineux et/ou de l'angioscanner réalisés devant des signes cliniques évocateurs. Les embolies pulmonaires ou thromboses portes de découverte fortuite au scanner ont été comptabilisés.

Critères de non inclusion : Les thromboses portes anciennes (cavernomes) n'étaient pas prises en compte.

Pour chaque patient, les variables sociodémographiques (âge, sexe, mode de vie) ; cliniques (antécédents, stade clinique du cancer, type de MTEV) et thérapeutiques (chimiothérapie, traitement de la MTEV) ont été recueillies sur des fiches standards. Pour étudier les facteurs associés à la survenue de MTEV sur cancer, 2 sous-groupes ont été constitués :

- le groupe A pour les patients associant cancer avec MTEV et
- le groupe B pour les patients avec un cancer sans MTEV.

Les données enregistrées ont été traitées puis analysées avec le logiciel SPSS V 20. Pour les comparaisons le test de Chi² a été utilisé, et un $p \leq 0,05$ témoignait d'une différence significative.

Sur le plan éthique, l'étude n'a pas été soumise à un comité local d'éthique. L'étude étant rétrospective, le consentement des patients n'a pas été requis, mais une stricte confidentialité a été observée lors du recueil et du traitement des données.

Résultats

Données épidémiologiques

Sur un total de 45 patients atteints de cancer digestif, 11 (24,4%) avaient une maladie thromboembolique veineuse. Pour l'ensemble, l'âge moyen était de 49,1 ans, avec des extrêmes de 24 et 72 ans. On notait 9 femmes pour 36 hommes soit une sex-ratio de 4. Le sous-groupe A (cancer avec MTEV) avait pour âge moyen 51,64 ans, avec des extrêmes de 28 et 69 ans, tandis que le sous-groupe B (cancer sans MTEV) avait un âge moyen de 48,24 ans, avec des extrêmes de 24 et 72 ans. On notait une sex-ratio de 4,5 pour le sous-groupe A et une sex-ratio de 3,8 pour le sous-groupe B.

Répartition des différents cancers digestifs et de leurs facteurs de risque

Le carcinome hépatocellulaire était le cancer le plus fréquent 26 (soit 57,8 %), suivi du cancer du pancréas 9 (soit 20%) et de celui de l'estomac 6 (soit 13,3%). Vingt-sept cancers digestifs (soit 60%) étaient découverts à un stade métastatique. Les patients atteints du carcinome hépatocellulaire (CHC) avaient comme facteurs de risque : l'infection au virus

de l'hépatite B, (VHB) dans 22 cas (soit 84,6%, p= 0,001), et l'infection au virus de l'hépatite C (VHC) dans 4 cas (soit 15,4%, p=0,525). Sur les 6 cas de tumeur de l'estomac, seul 1 (soit 16,7%, p=0,740) avait un antécédent d'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). (Voir tableau I). Notons que la recherche d'*H. pylori* était faite systématiquement sur les biopsies gastriques.

Tableau I : Distribution du type de cancer selon les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et la survenue ou non de maladie thromboembolique veineuse.

	Cohorte	Age		Sexe		Stade clinique		Facteur de risque		MTEV	
		< 65 ans	> 65 ans	M	F	Régional	Métastatique	Facteur	Fréquence	oui	non
CHC	26	25	1	20	5	15	11	VHB	22 (p=0,001)	7	19
								VHC	4 (p=0,525)		
Pancréas	9	4	5	6	3	2	7			4	5
Estomac	6	0	6	5	1	0	6	Hp	1 (p=0,740)	0	6
Colon	2	1	1	2	0	1	1			0	2
Cholangio carcinome	1	0	1	1	0	0	1			0	1
Jéjunum	1	0	1	1	0	0	1			0	1

-Définition de abréviations : MTEV = maladie thromboembolique veineuse ; VHB = virus de l'hépatite B, VHC = Virus de l'hépatite C ; Hp = Helicobacter pylori.

La prévalence des MTEV dans la population de cancer digestif

Seul le CHC et le cancer du pancréas étaient pourvoyeurs de MTEV, avec une fréquence plus élevée dans la cohorte des tumeurs du pancréas (4/9 soit 44,4% versus 7/26 soit 26,9%). Les MTEV se répartissaient en 4 embolies pulmonaires (36,4%), dont une association à une thrombose veineuse profonde et 7 thromboses veineuses profondes (63,6%) dont 6 thromboses portes (54,5%). Une thrombose veineuse iliaque était notée dans un cas (1/11 soit 9,1%). Il est à noter une fréquence plus élevée des thromboses veineuses digestives (veine porte) dans la cohorte des CHC (4/7 soit 57,1% versus 2/4 soit 50%). Il n’y a pas eu de cas de TVP de

membre supérieur. Notons que les cas de MTEV de notre série étaient découverts au moment du diagnostic, sauf dans un cas survenu sous chimiothérapie.

Facteurs associés à la survenue de MTEV chez les cancers digestifs

Au nombre des facteurs de risque de survenue des MTEV sur cancer, nous avons trouvé l’âge > 65 ans (p=0,001). Parmi les MTEV, 72,7% (8/11) sont survenues sur une tumeur métastatique. Toutefois la relation entre le stade clinique de la tumeur et le risque de survenue de MTEV n’est pas statistiquement significative (p= 0,321). Sur les 11 cas de MTEV, seul 1 avait une chimiothérapie en cours et 3 étaient en alitement prolongé (Voir tableau II).

Tableau II : Distribution des maladies thromboemboliques veineuses selon les facteurs de risque.

Variables		Cohorte	MTEV	Sans MTEV	p
		45	11 (24,4 %)	34 (75,6%)	
Age					
	< 65 ans	38 (84,4%)	6 (54,5%)	32 (94,1%)	p= 0,001
	≥ 65 ans	7 (15,6%)	5 (45,5%)	2 (5,9%)	
Sexe					
	M	36 (80%)	9 (81,8%)	27 (79,4%)	p= 0,862
	F	9 (20%)	2 (18,2%)	7 (20,6%)	
Stade clinique					
	Régional	18 (40%)	3 (27, 3%)	15 (44,1%)	p= 0,321
	Métastatique	27 (60%)	8 (72,7%)	19 (55,9%)	
Facteurs de risque					
	Chimiothérapie	3 (6,6%)	1 (9,1%)	2 (5,9%)	p= 0,711
	Alitement prolongé	----	3 (27, 3%)	----	----

Définition d’abréviation : MTEV = maladie thromboembolique veineuse

Aspects thérapeutiques

Seuls 3 patients (soit 6,6%) avaient bénéficié d’une chimiothérapie palliative. Quatre-vingt-un virgule huit pour cent des MTEV (9/11) ont bénéficié d’une anticoagulation à base d’héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont 77,8% (7/11) sur une durée > 3 mois (Voir tableau III). Dans un cas, un relais par

antivitamine K1 (AVK) a été réalisé, mais ce traitement a été stoppé au bout de deux semaines suite à un tableau d’hémopéritoine dans un contexte de surdosage (INR à 4). Aucune autre complication hémorragique n’a été notée durant la surveillance du traitement anticoagulant.

Tableau III : Anticoagulation pour les MTEV

		Durée traitement		
	Cohorte	<3 mois	3 m <X<6 m	> 6 mois
HBPM	9	2	4	3
AOD	0	----	----	----
AVK	1	1	----	----

Définition d’abréviations : HBPM = héparine de bas poids moléculaire ; AOD = anticoagulants oraux directs ; AVK = anti-vitamine K1.

Discussion

La moyenne d’âge de notre cohorte de cancer digestif était de 49,1 ans. Une moyenne semblable est aussi retrouvée par plusieurs études de la sous-région notamment au Togo et au Burkina-Faso avec respectivement 52,8 ans et 51,5 ans [5, 6]. Ceci contraste avec les résultats des pays européens où la moyenne d’âge des patients ayant un cancer digestif était nettement plus élevée, 70 ans [7]. La prévalence élevée du VHB en Afrique subsaharienne où la transmission se fait essentiellement en bas âge explique en partie l’âge jeune des patients atteints de cancers digestifs dans la sous-région [8]. En effet, le CHC y est la principale tumeur digestive, et sa principale étiologie reste le VHB [8]. Les incidences les plus élevés de CHC dans le monde se trouvent dans les pays en voie de développement notamment ceux d’Afrique de l’ouest où il y a peut-être un dépistage plus disponible que dans les régions plus pauvres d’Afrique, et son association au VHB est importante (Taux d’incidence normalisée=16,8 pour 100 000) [9]. La prédominance masculine retrouvée dans notre cohorte, a également été rapportée au Togo (sex-ratio de 2,3) [5]. La distribution des tumeurs digestives dans notre cohorte retrouve en tête le carcinome hépatocellulaire (CHC) (57,8 %), suivi du cancer du pancréas (20%) et celui de l’estomac (13,3%). Ces résultats concordent avec d’autres de la sous-région, notamment au Togo au Burundi et au Congo en ce qui concerne la place du CHC (première

place avec respectivement 66,4%, 42%, 40,2%) [5, 10, 11]. L’incidence des MTEV dans notre étude (24,4%) est assez élevée ; ce qui confirme le caractère très thrombogène de ces cancers digestifs comparativement à l’ensemble des cancers [7]. Une évaluation des facteurs de risque de thrombose chez les patients cancéreux est recommandée au diagnostic et au cours du suivi [12]. Les facteurs de risques des MTEV sur cancer sont souvent la chimiothérapie, le stade du cancer, l’âge avancé et l’alitement prolongé [13]. L’évaluation du risque de thrombose peut être réalisée via l’utilisation du score de Khorana [14]. Ce score a été initialement validé sur une cohorte de patients ambulatoires à l’initiation d’une chimiothérapie [14]. Sa validation a ensuite été étendue aux patients hospitalisés. Le score de Khorana tient compte de la localisation tumorale, de l’indice de masse corporelle et des résultats de la numération formule sanguine avant le début d’un traitement par chimiothérapie. Le score total va de 0 à 7 ; les patients à haut risque de thrombose ont un score supérieur ou égal à 3, les patients à risque intermédiaire ont un score entre 1 et 2, et les patients à faible risque un score à 0 [14]. Nous n’avons pas pu appliquer ce score à nos patients car il s’agissait d’une étude rétrospective, et tous les renseignements n’étaient pas présents dans les dossiers. En plus plusieurs de nos patients avaient un CHC pour lequel une chimiothérapie n’était pas envisagée.

Dans notre travail, les sujets âgés de plus de 65 ans avaient une incidence de MTEV significativement plus élevée (71,4%) que ceux de moins de 65 ans (15,8%) ($p=0,001$). L'association entre l'âge élevé et la survenue d'une MTEV est bien connue, avec ou sans cancer. L'incidence des cancers est progressive avec l'âge, allant de 1,40 % (<60 ans) à 2,29% (>80 ans) [7], et un OR de 1,21 ($p=0,754$) chez les sujets ≥ 65 ans [15].

Un autre facteur de risque identifié dans notre étude est le stade clinique. Les cancers métastatiques présentaient une incidence de MTEV plus élevée (29,6 %) que celle des cancers localement évolués (16,6%). Bien que statistiquement non significative ($p=0,321$) dans notre étude, cette association est pourtant classique (OR 11,94, $p=0,028$) [15] et peut s'expliquer par divers mécanismes : agression de la paroi vasculaire par les cellules tumorales circulantes, l'infiltration tumorale transpariétale de la paroi vasculaire ainsi que la production locale de facteur tissulaire et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou en anglais vascular endothelial growth factor (VEGF) par les cellules tumorales [16].

Bien que, dans notre cohorte, 33,3% des cancers sous chimiothérapie aient développé une MTEV contre 23,8% chez ceux sans chimiothérapie, cette donnée n'était pas statistiquement significative ($p=0,711$). L'association MTEV et chimiothérapie s'explique par les effets de la chimiothérapie sur la coagulation, notamment l'activation plaquettaire, la toxicité directe endothéliale, l'induction de l'expression du Facteur Tissulaire des monocytes/macrophages, la réduction des taux d'inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéines C et S) [16]. Notons que les cas de MTEV de notre série étaient découverts essentiellement au moment du diagnostic, sauf un cas survenu sous chimiothérapie.

Selon la littérature, le cancer du pancréas est le cancer digestif le plus thrombogène [17]. Les incidences extrêmes étaient de 5 à 57% selon les séries. Notre étude trouvait une incidence de 44,4%, proche des séries américaines. Epstein avait trouvé, en effet, 36% aux USA [18]. L'incidence élevée des MTEV dans le cancer du pancréas s'explique par le fait que ce cancer est de découverte

tardive et que son traitement est thrombogène [19].

L'étude togolaise avait retrouvé un taux de thrombose porte (TP) à 50% au sein de la cohorte de CHC [5]. Ce résultat est presque le double du nôtre (26,9%) de MTEV au sein de la cohorte de CHC dont 57,1% de TP. Certains auteurs écartent les TP dans le recueil des MTEV associées aux cancers digestifs du fait de la difficulté objective à différencier dans le CHC, une TP cruorique d'une invasion tumorale porte. Il est souvent possible de les différencier à l'échodoppler pulsé par la recherche d'un flux pulsatile au sein du thrombus, ou la fixation d'un produit de contraste évocateur d'un envahissement tumoral [20].

Le taux de MTEV de notre étude (36,4% d'EP et 63,6% de TVP), est comparable aux résultats de Yuchen Wang qui retrouvait 37,5% d'EP et 62,5% de TVP [15]. La fréquence élevée des thromboses veineuses digestives dans les cancers pancréatiques (50% dans notre étude) est aussi retrouvée par les études de Menapace (52,8% de thrombose veineuse digestive sur une série de 89 cas de MTEV au cours du cancer du pancréas) [20]. Les thromboses veineuses digestives sont dans la majorité des cas de découverte fortuite au cours du bilan d'extension. Les recommandations internationales sur le traitement de la MTEV au cours du cancer suggèrent, en l'absence de contre-indication, l'usage des héparines de bas poids moléculaires (HBPM) en première intention pour le traitement initial (10 jours) et de maintenance (3 à 6 mois) de la MTEV constituée [21]. L'utilisation d'anticoagulants oraux directs (AOD) (édoxaban et rivaroxaban) est actuellement possible depuis les dernières recommandations ESC (European Society of Cardiology) 2019 sauf pour les cancers gastriques et intestinaux [22]. Leur emploi peut être cependant limité du fait des effets secondaires liés à la chimiothérapie (vomissements) et du risque de sur- ou sous-dosage en AOD en cas de co-administration de molécule de chimiothérapie inhibiteur ou inducteur du Cytochrome P450 3A4 et/ou de la glycoprotéine P. Les AOD sont associés à plus de risque de saignement que les HBPM [22].

Notons que 81,8% des MTEV de notre cohorte ont été mis sous HBPM dont 77,8% durant

plus de 3 mois. Les trois cas non traités par anticoagulation avaient une thrombose porte compliquant un CHC. Ainsi, 18,2% des MTEV n'ont pas reçu de traitement, un taux inférieur à celui rapporté dans une série de MTEV associée au CHC (37,5%) [15].

Limites : la principale faiblesse de cette étude est le manque de données anatomopathologiques pour certains cancers. En effet, dans notre contexte, le diagnostic de CHC et de cancer du pancréas est souvent porté sur des arguments clinico-radiologiques, la documentation anatomopathologique n'étant pas souvent faite.

Conclusion

Le CHC est le cancer digestif le plus fréquent dans le service d'hépto-gastroentérologie CNHU-HKM et est associé essentiellement à des TP. Le cancer du pancréas est le cancer le plus thrombogène. L'âge de plus de 65 ans et le stade métastatique augmentent le risque de survenue des MTEV. L'évaluation du risque thromboembolique doit être systématique dans la prise en charge des cancers digestifs, initialement et lors du suivi.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Bouillaud S. De l'oblitération des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles : considération sur l'hydropisies passive et général. *Arch Gen Med* 1823 ; 1:188- 204
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epi-demiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122:1712-23
3. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293:715-22
4. Bagnan KO, Padonou N, Kodjoh N, Houansou T. Le cancer de l'estomac à propos de 51 cas observés au CNHU de Cotonou. *Med Afr Noire* 1994 ; 41: 41-3
5. Bagny A, Bouglouga O, Darre T et al. Profil épidémiologique et diagnostique des cancers digestifs au CHU Campus de Lomé : à propos de 250 cas. *J Afr Hepatol Gastroenterol* 2015 ; 9:80-4
6. Sawadogo A, Ilboudo PD, Durand G et al. Epidémiologie des cancers du tube digestif au Burkina Faso : Apport de 8000 endoscopies effectuées au Centre Hospitalier national Sanou Souro (CHNSS) de Bobo Dioulasso. *Med Afr Noire* 2000 ; 47: 342-5
7. Ratib S, Walker AJ, Card TR, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in hospitalised cancer patients in England—a cohort study. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 60-9
8. Kpossou AR, Gnangnon FHR, Séidou F et al. Aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques du carcinome hépatocellulaire à Cotonou. *Med Afr Noire* 2020 ; 67(10) : 537-45
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424
10. Kadende P, Engels D, Ndoricimpa J et al. Les cancers digestifs au Burundi. *Med Afr Noire* 1990 ; 37 : 552-60
11. Peko JF, Ibara JR, Dangou JM, Gombe Mbalawa C. Profil histo-épidémiologique de 375 cancers digestifs primitifs au CHU de Brazzaville. *Med Trop* 2004 ; 64 : 168-70
12. Ballerie A, Lescoat A, Belhomme N et al. Cancers digestifs et thromboses : quelles nouvelles recommandations ? *Hépto-Gastro et Oncologie Digestive* 2020 ; 27 : 259-65
13. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122(10): 1712-23
14. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy associated thrombosis. *Blood* 2008; 111(10): 4902-07
15. Wang Y, Attar BM, Hinami K et al. Characteristics and Impacts of Venous Thromboembolism in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2018; 49: 275-82
16. Pavic M, Debourdeau P, Aletti M et al. Maladie veineuse thromboembolique et cancer. *La revue de médecine interne* 2006 ; 27 : 313-22

17. Lee JC, Ro YS, Cho J et al. Characteristics of venous thromboembolism in pancreatic adenocarcinoma in east Asian ethnics: a large population-based observational study. *Medicine* 2016; 95(17): e3472
18. Epstein AS, Soff GA, Capanu M et al. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer* 2012; 118: 3053-61
19. Frère C, Bournet B, Benzidia I et al. Maladie thromboembolique veineuse et cancer du pancréas. *Journal de Médecine Vasculaire* 2018 ; 43 : 246-54
20. Menapace LA, Peterson DR, Berry A et al. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 2011; 106: 371-78
21. Farge D, Bounameaux H, Brenner B et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016; 17: e452-566
22. European Society of Cardiology. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2019 ; 40(42): 3453-5