

Quel traitement anticoagulant en cas de cancer ?

Which anticoagulant therapy for cancer patients?

B. Mery*, J.B. Guy**, L. Bertoletti***

La force de l'association entre cancer et maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est connue depuis les travaux d'Armand Trousseau (1). La MTEV peut précéder l'apparition du cancer ou compliquer l'évolution de celui-ci. La prise en charge thérapeutique (que ce soit en prévention primaire ou secondaire) a de nombreuses particularités et diffère de celle des patients non porteurs d'un cancer. Après des rappels épidémiologiques, nous précisons les particularités thérapeutiques de la MTEV dans un contexte de cancer. Enfin, nous aborderons le changement de paradigme actuellement discuté dans une autre situation à haut risque thromboembolique dans un contexte de cancer : la fibrillation atriale (FA).

Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse en cas de cancer

Le cancer est un facteur de risque majeur de MTEV. Sa présence augmente de 4 à 6 fois le risque de MTEV (2), qui survient chez près de 20 % des patients cancéreux (3). Les connaissances épidémiologiques actuelles précisent les principaux facteurs de risque de MTEV en cas de cancer, certains pouvant se cumuler : le type de cancer, son histologie et son stade, le recours fréquent à une hospitalisation, la présence d'un cathéter veineux central ou le recours à des agents stimulant l'érythropoïèse (4). Le risque de survenue de MTEV varie aussi en fonction de la localisation anatomique du cancer, avec un risque plus élevé pour le cancer du pancréas, devant le rein, l'ovaire, le poumon et l'estomac (5). La chirurgie carcinologique comme la maladie métastatique sont autant de facteurs de risque d'événements thromboemboliques (6). Le fait de recevoir un traitement anticancéreux augmente également ce risque (2). La chimiothérapie est désormais admise comme facteur favorisant la MTEV, notamment le cisplatine (7). La

radiothérapie n'apparaît pas, à ce jour, comme un facteur de risque, même si des cas d'embolie pulmonaire grave survenus en curiethérapie (8) suggèrent une influence potentielle des radiations ionisantes sur la survenue d'un événement veineux (9).

L'optimisation de la prévention du risque de MTEV en cas de cancer pourrait être aidée par la validation d'un score prédictif. Le score le plus fréquemment cité est celui de Khorana et al. (10), score de risque de MTEV du patient chez qui une chimiothérapie va être débutée (tableau 1). En cas de risque faible, l'incidence de la MTEV est de 0,3 %, 2 % en cas de risque intermédiaire, et 6,7 % en cas de risque élevé. Ce score est validé de manière prospective, mais n'est pas utilisé en pratique courante, principalement car il ne s'adresse qu'à des patients au début de leur prise en charge.

Tableau 1. Score dit de Khorana : ce score permet de définir 3 niveaux de risque : faible (score = 0) ; intermédiaire (score = 1 ou 2) ; élevé (score > 3).

Facteur de risque	Points
Localisation du cancer	
– Très haut risque : estomac, pancréas	2
– Haut risque : poumon, lymphome, cancer gynécologique, vessie, testicule	1
Plaquettes avant chimiothérapie > 350 000/mm ³	1
Hémoglobine < 10 g/dl ou utilisation d'érythropoïétine	1
Leucocytes avant chimiothérapie > 11 000/mm ³	1
Indice de masse corporelle > 35	1
Total	

Comment traiter la MTEV en cas de cancer actif ?

Les particularités thérapeutiques de la MTEV en cas de cancer sont apparues il y a une quinzaine d'années, quand Prandoni et al. (11) ont démontré que

* Département d'oncologie médicale, institut de cancérologie de la Loire – Lucien-Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez.

** Département de radiothérapie, institut de cancérologie de la Loire – Lucien-Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez; Laboratoire de radiobiologie cellulaire et moléculaire Lyon Sud, CNRS UMR 5822, faculté de médecine Lyon Sud, Oullins.

*** Service de médecine vasculaire et thérapeutique, hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne; Sainbiose, équipe Dysfonction vasculaire et hémostase, UMR 1059 et CIC 1408, Inserm, Saint-Étienne.

Points forts⁺⁺

- » Le cancer est un facteur de risque puissant de MTEV.
- » Lorsque la MTEV complique l'évolution d'un cancer, il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic, nécessitant une prise en charge spécifique. Il n'est pas possible de déterminer à l'heure actuelle quel type de population pourrait bénéficier d'une prévention primaire.
- » Enfin, si l'amélioration de la prise en charge oncologique a un effet favorable sur la survie des patients, les complications iatrogènes des thérapeutiques antinéoplasiques telles que la FA ou l'insuffisance cardiaque deviennent une préoccupation prégnante.
- » La question du lien entre FA et cancer est également évoquée, notamment en termes de stratégie thérapeutique antithrombotique.

les patients présentant une MTEV avaient un moins bon pronostic sous antivitamine K (AVK) en cas de cancer associé. En particulier, le taux de récurrences de MTEV sous traitement par AVK était 4 fois plus élevé en cas de cancer, quand le risque hémorragique était 2,5 fois plus important. Un autre travail, réalisé sur le registre RIETE, démontrait par la suite que la présence d'un cancer actif multipliait par 2 le risque de décès par embolie pulmonaire fatale sous traitement anticoagulant dans les 3 mois suivant un épisode de MTEV (12).

Plusieurs essais thérapeutiques ont donc comparé la stratégie standard (héparine parentérale suivie d'un relais AVK) à la poursuite d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pour au moins 3 mois, sans relais par un anticoagulant oral. Une synthèse des principaux essais est disponible dans le **tableau II** (13-17). Il apparaît que le traitement par HBPM (principalement la daltéparine et la tinzaparine en France) permet une réduction du risque de récurrence de MTEV par rapport aux AVK, de l'ordre de 50 %, sans modification du risque hémorragique (18). Ces molécules sont donc le traitement de référence de la MTEV en cas de cancer (19-22), et doivent être privilégiées en l'absence d'insuffisance rénale sévère (clairance selon Cockcroft et Gault < 30 ml/mn) et d'antécédent authentifié de thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Il est d'ailleurs important de rappeler que la prescription initiale d'héparine non fractionnée (comparée à un traitement par HBPM d'emblée) est associée à une augmentation de 30 % de la mortalité à 30 jours (23). Ces recommandations thérapeutiques

sur la MTEV dans un contexte de cancer actif s'étendent aussi à une forme particulière : l'embolie pulmonaire (EP) fortuite, découverte sur un scanner thoracique fait lors d'une évaluation oncologique. Un traitement similaire à celui d'une EP symptomatique est actuellement recommandé (24). Le clinicien doit en revanche rechercher des signes cliniques d'EP, et savoir qu'il est nécessaire de faire relire le scanner par un radiologue entraîné, du fait du risque de faux positifs (24).

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont en cours d'évaluation dans le traitement de la MTEV dans un contexte de cancer actif : HOKUSAI-VTE Cancer avec l'édoxaban en relais de 5 jours d'HBPM (NCT02073682), CASTA-DIVA avec le rivaroxaban d'emblée (NCT02746185) et CARAVAGGIO avec l'apixaban d'emblée (NCT02585713). En cas de résultats positifs, ces essais modifieraient profondément la prise en charge des patients, sous réserve de préciser le profil de risque des interactions médicamenteuses.

Fibrillation atriale et cancer : vers un changement de paradigme ?

Si la thérapeutique antithrombotique est bien définie pour la MTEV en cas de cancer, peu de données existent dans la FA chez ces patients (19, 25). Peu d'études ont évalué l'association de ces 2 entités sur le plan épidémiologique (26). Cette

Tableau II. Principaux essais thérapeutiques ayant évalué le traitement prolongé par héparine de bas poids moléculaire dans la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) des patients ayant un cancer actif (13-17).

Essais thérapeutiques spécifiques	Nombre de patients	HBPM versus AVK	Schéma thérapeutique
CANTHANOX (13)	146	Énoxaparine*	1,5 mg/kg, 1/j, 3 mois
CLOT (14)	672	Daltéparine	200 UI/kg, 1/j, 30 j puis 200 UI/kg, 1/j, 5 mois
LITE (15)	200	Tinzaparine	175 UI/kg, 1/j, 3 mois
ONCENOX (16)	122	Énoxaparine*	1 mg/kg, 2/j, 5j puis 1 ou 1,5 mg/kg, 1/j, 6 mois
CATCH (17)	900	Tinzaparine	175 UI/kg, 1/j, 6 mois

HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AVK : antivitamine K.

* Seules la daltéparine et la tinzaparine disposent d'une AMM en France dans le traitement de la MTEV chez le patient avec cancer actif.

Mots-clés

Cancer
Thrombose veineuse profonde
Embolie pulmonaire
Héparine de bas poids moléculaire
Pronostic

Highlights

» Cancer is a major risk factor of venous thrombo-embolism disease.

» When venous thrombo-embolism disease occurs during cancer evolution, it represents a poor prognosis factor which involves specific therapeutic measures. Currently, we still ignore which population could take benefit from primary prevention.

» Finally, if the improvement of cancer therapies leads to better survival, iatrogenic complications of anti cancer drugs such as AF or cardiac failure are becoming a burning issue.

» Besides, the link between AF and cancer is also evoked, notably in terms of antithrombotic therapy.

Keywords

Cancer
Thromboembolic disease
Antithrombotic therapy
Atrial fibrillation
Therapeutic strategy

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Donati MB, Lorenzet R. Thrombosis and cancer: 40 years of research. *Thromb Res* 2012;129:348-52.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
3. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-64.
4. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindier MJ, Osanto S, Van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-35.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110:2339-46.
6. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(29):4839-47.
7. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4416-26.
8. Guy J-B, Falk AT, Chargari C, Bertolotti L, Magné N. Thromboembolic events following brachytherapy: case reports. *J Contemp Brachytherapy* 2015;7:76-8.
9. Boerma M, Kruse JJ, Van Loenen M et al. Increased deposition of von Willebrand factor in the rat heart after local ionizing irradiation. *Strahlentherapie Onkol* 2004;180:109-16.
10. Khorana AA, McCrae KR. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. *Thromb Res* 2014;133 Suppl2:S35-38.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

population est très largement exclue des essais ayant évalué les dernières thérapeutiques anticoagulantes. Or, si la FA est historiquement liée aux maladies cardiovasculaires, des données récentes mettent en exergue une incidence accrue de FA chez les patients pour lesquels un diagnostic de cancer vient d'être établi (27). Il a notamment été décrit très récemment que le risque de cancer était augmenté dans les 3 mois qui suivaient le diagnostic d'une FA (HR = 3,54 [IC₉₅: 2,05-6,1]), et ce, jusqu'à environ 1 an (HR = 1,42 [IC₉₅: 1,18-1,71]) [28]. Le diagnostic de FA était ainsi associé à une augmentation de 20 % du risque de cancer dans les 3 mois qui suivaient le diagnostic (28).

Inversement, plusieurs études ont retrouvé une augmentation du risque de diagnostic de FA chez les patients pris en charge pour une néoplasie. Ce lien a été décrit initialement dans les cancers du poumon au décours d'une chirurgie thoracique. Il s'est progressivement étendu à d'autres cancers, en dehors de toute chirurgie ou traitement anticancéreux, mais par le biais d'études majoritairement rétrospectives (29-31). Ainsi, aux premières études cas-témoins publiées dans les années 1990 qui rapportaient une incidence majorée de FA chez les patients cancéreux, suggérant que le cancer pouvait représenter une comorbidité préalable au développement de FA, ont fait suite de plus larges cohortes (32-34). Par exemple, une cohorte de 269 742 patients retrouvait un risque 5 fois plus élevé de cancer dans les 3 mois qui suivaient un diagnostic de FA, et ce, pour tous les types de cancer. Cette association se maintenait après ajustement des facteurs associés à un risque majoré de FA (28, 35). Ces données soulèvent la question de la prise en charge de la FA chez les patients atteints d'un cancer, puisque 1 personne sur 2 sera touchée par le cancer d'ici à 2020, en raison principalement du vieillissement de la population, autre facteur de risque majeur de FA (36). L'évaluation d'une stratégie anticoagulante efficace est d'autant plus cruciale que le développement d'une FA chez un patient cancéreux est associé à un pronostic plus sombre, avec un risque majoré de complications cardiaques et emboliques (37). Or, si les AVK sont historiquement le traitement de référence dans la prévention du risque thromboembolique dans un contexte de FA hors cancer, il n'existe pas de données sur leur utilisation chez des patients cancéreux porteurs d'une FA (38). En pratique clinique, les HBPM sont parfois privilégiées en raison du risque supposé d'interactions médicamenteuses avec les traitements anticancéreux, bien qu'aucune étude

ne justifie cette stratégie. Enfin, les AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention du risque thromboembolique lié à la FA. Un nombre croissant de patients bénéficiant de ces molécules dans le cadre d'une FA, chez qui un diagnostic de cancer sera établi, est donc à attendre. La question de poursuivre ou non le traitement par AOD chez ces patients se posera inévitablement au regard des données épidémiologiques récentes préalablement exposées. De plus, si l'utilisation des AOD chez les patients cancéreux semble présenter des avantages en termes de gestion pratique, les essais thérapeutiques ayant permis de valider ces molécules ont exclu les patients ayant un cancer actif (39-41). Il n'existe donc pas à ce jour de données quant à l'innocuité ou l'éventuelle iatrogénicité des AOD chez les patients porteurs d'un cancer dans un contexte de FA. Par ailleurs, la considération des particularités intrinsèques du patient cancéreux, telles que l'insuffisance hépatique ou rénale, des troubles métaboliques, un risque majoré de saignement ou de thrombose, reste fondamentale dans le choix d'une stratégie thérapeutique anticoagulante. De plus, les interactions médicamenteuses supposées entre AOD et traitements anticancéreux constituent des freins dans leur utilisation chez un patient cancéreux (42, 43).

Conclusion

La relation entre la MTEV et le cancer est établie historiquement et corroborée par des données pré-cliniques et cliniques solides, faisant de la maladie carcinologique un facteur de risque majeur de la MTEV. Si le cancer lui-même est un facteur de risque, ses traitements provoquent également des événements veineux, en particulier la chimiothérapie. La situation de MTEV en cas de cancer bénéficie d'une prise en charge thérapeutique spécifique, fondée sur l'utilisation des HBPM au long cours. L'utilisation d'AOD dans cette situation n'est à l'heure actuelle pas recommandée, mais de nombreux essais en cours pourraient faire changer d'attitude dans le futur. Enfin, la FA en cas de cancer apparaît comme un nouveau domaine scientifique d'intérêt. Le lien de causalité entre FA et cancer apparaît dans la littérature et laisse le champ libre à un domaine de recherche vaste, de l'étude des mécanismes physiopathologiques initiaux à la prise en charge thérapeutique spécifique des 2 entités et de leurs complications. ■

Références bibliographiques (suite de la page 28)

11. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
12. Laporte S, Mismetti P, Décousus H et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.
13. 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.
14. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *Investigations*. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
15. Hull RD, Pineo GF, Brant RF 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.
16. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:389-96.
17. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:677-86.
18. Laporte S, Bertoletti L, Romera A, Mismetti P, Pérez de Llano LA, Meyer G. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients. *Thromb Res* 2012;130:853-8.
19. 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:e452-66.
20. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-73.
21. Lyman GH, Bohlke K, Khorana A et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654-6.
22. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest Guideline and Expert Panel Report*. *Chest* 2016;149(2):315-52.
23. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD006649.
24. Di Nisio M, Lee AYY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13:880-3.
25. You JJ, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
26. Fuster V, Rydén LE, Cannon DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice. *Circulation* 2006;114:e257-354.
27. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ V. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
28. Conen D, Wong JA, Sandhu RK et al. Risk of Malignant Cancer Among Women With New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;1:389-96.
29. Beck-Nielsen J, Sørensen HR, Alstrup P. Atrial Fibrillation Following Thoracotomy for Non-Cardiac Diseases, in Particular Cancer of the Lung. *Acta Med Scand* 1973;193:425-9.
30. Bailey CC, Betts RH. Cardiac Arrhythmias Following Pneumonectomy. *N Engl J Med* BMJ Group; 1943;229:356-59.
31. Cardinale D, Martinoni A, Cipolla CM et al. Atrial fibrillation after operation for lung cancer: clinical and prognostic significance. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1827-31.
32. Müller AD, Sonnenberg A, Wasserman IH. Diseases preceding colon cancer. A case-control study among veterans. *Dig Dis Sci* 1994;39:2480-4.
33. Erichsen R, Christiansen CF, Mehnert F, Weiss NS, Baron JA, Sørensen HT. Colorectal cancer and risk of atrial fibrillation and flutter: A population-based case-control study. *Intern Emerg Med* 2012;7:431-8.
34. Guzzetti S, Costantino G, Sada S, Fundaro C. Colorectal cancer and atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 2002;112:587-8.
35. Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial fibrillation as a marker of occult cancer. *PLoS One* 2014;9:e102861.
36. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL et al. Seer Cancer Statistics Review 1975-2006 [Internet]. *Statistics (Ber)*. 2006. p. based on November 2010 SEER data submission. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/.
37. Hu Y, Liu C, Chang PM et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol* 2013;165:355-7.
38. Connolly S, Pogue J et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
39. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
40. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
41. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
42. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014;19:82-93.
43. Bertoletti L, Ollier E, Duvillard C et al. Direct oral anticoagulants: Current indications and unmet needs in the treatment of venous thromboembolism. *Pharmacol Res* 2016 Jun 24 [Epub ahead of print]