

Maladie veineuse thromboembolique et cancer bronchique

Venous thromboembolism and lung cancer

F. Parent*

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est une complication sévère et fréquente chez les patients ayant un cancer actif. L'incidence annuelle est estimée à 6-12 %, mais varie selon le type de cancer [1]. La MVTE est associée à une morbidité et à une mortalité importantes, dégrade la qualité de vie, et peut parfois nécessiter de modifier le traitement du cancer, avec l'impact négatif que cela peut avoir. C'est la 2^e cause de mortalité chez ces patients. La plupart des données et recommandations concernent l'ensemble des cancers, mais il existe cependant quelques données spécifiques à propos du cancer bronchique.

Les points importants à bien connaître sont de penser au diagnostic chez ces patients qui ont déjà des symptômes respiratoires, la prise en charge des embolies pulmonaires (EP) asymptomatiques, les recommandations thérapeutiques – qui reposent encore à l'heure actuelle sur les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), mais devront sans doute prochainement inclure les anticoagulants oraux directs (AOD).

Fréquence de la MVTE associée au cancer bronchique et facteurs de risque

Le cancer est un facteur de risque bien connu de MVTE, encore majoré en cas de chimiothérapie. Le risque de MVTE associée est plus important à certaines phases de l'évolution du cancer : au diagnostic, lors des hospitalisations pour une complication ou lors de la progression [2]. Le cancer bronchique est un des cancers les plus à risque de MVTE, après les cancers du pancréas et de l'estomac. De plus, certains traitements utilisés, comme le bévacizumab, peuvent majorer ce risque. Une étude de cohorte de 537 patients ayant un nouveau diagnostic de cancer bronchique non

à petites cellules a rapporté une multiplication du risque d'avoir une MVTE par 20 (IC₉₅ : 14,6-27,4), surtout en cas d'adénocarcinome versus carcinome épidermoïde [3].

Après une chirurgie thoracique pour cancer bronchique, la fréquence de la MVTE est mal connue, probablement inférieure à 5 %, mais de mauvais pronostic dans ce contexte postopératoire thoracique. La fréquence serait moins importante après une lobectomie qu'après une pneumonectomie, et en cas de chirurgie mini-invasive qu'en cas de thorcotomie [4].

Une étude internationale prospective de cohorte, CANTARISK, portant sur près de 2 000 patients ayant un cancer bronchique et commençant une nouvelle ligne de traitement, a rapporté, comme facteurs de risque de MVTE et de mortalité précoce : le sexe féminin, l'immobilisation, la présence d'un cathéter veineux central et le fait d'être pris en charge aux États-Unis [5].

Prévention de la MVTE et cancer bronchique

Bien que la thromboprophylaxie réduise le risque de MVTE, les recommandations actuelles sont contre une utilisation systématique chez les patients cancéreux en ambulatoire, du fait du risque potentiel de saignement, de l'importance du traitement généré et de la lourdeur d'une injection quotidienne d'HBPM [6].

Un score de risque de MVTE chez ces patients pourrait permettre de sélectionner les patients à haut risque de MVTE nécessitant un traitement préventif. Le mieux évalué actuellement est le score de Khorana (tableau), qui repose sur 5 variables cliniques incluant le site du cancer primitif, l'IMC, le taux de plaquettes et de leucocytes avant traitement ainsi que le taux d'hémoglobine ou l'utilisation d'érythropoïétine.

© *Correspondances en Oncologie Thoracique* 2020;1(2):96-9.

* Service de pneumologie et soins intensifs respiratoires, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre; unité Inserm U999.

Points forts⁺

- » La maladie veineuse thromboembolique associée au cancer bronchique est fréquente et grave.
- » Dans ce contexte, il est important de penser au diagnostic d'embolie pulmonaire.
- » La MVTE doit être traitée selon les recommandations de prise en charge.
- » Le traitement repose sur les héparines de bas poids moléculaire, avec place des anticoagulants oraux directs à préciser, à l'avenir.

Mots-clés

Maladie veineuse thromboembolique
Cancer bronchique
Héparine de bas poids moléculaire
Anticoagulants

Tableau. Score de Khorana évaluant le risque de MVTE associée au cancer [7].

Caractéristiques du patient	Score de risque
Site du cancer	
Très haut risque (estomac, pancréas)	2
Haut risque (poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule)	1
Plaquettes avant chimiothérapie $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hémoglobine < 100 g/L ou utilisation de facteur de croissance des globules rouges	1
Leucocytes avant chimiothérapie $\geq 11 \times 10^9/L$	1
IMC ≥ 35 kg/m ²	1

0 : risque faible ; 1-2 : risque intermédiaire ; ≥ 3 : risque élevé.

Un score de 0 point indique un faible risque de MVTE, un score de 1 ou 2 points, un risque intermédiaire, et un score de 3 points ou plus, un risque élevé [7]. Dans les dernières recommandations de l'ASCO® [6], son utilisation pour sélectionner des patients en ambulatoire sous chimiothérapie à risque de MVTE nécessitant une chimioprophylaxie est citée. Cependant, concernant le cancer bronchique, 3 études, dont 1 prospective, n'ont pas montré de relation significative entre le score de Khorana et le risque de MVTE, raison pour laquelle, en pratique, ce score reste peu utilisé et les recommandations restent de ne pas faire de prévention systématique chez les patients en ambulatoire [6].

Toutefois, lors des hospitalisations, le risque de MVTE est majoré [6]. Il n'y a pas d'études spécifiques concernant la prévention chez les patients hospitalisés ayant un cancer, mais des données de sous-groupes de patients cancéreux dans de grandes études de prévention, tous cancers confondus. Sur la base de ces résultats, il est recommandé de faire une prévention par HBPM en cas d'hospitalisation pour une complication aiguë, en l'absence de saignement et d'autre contre-indication. S'il s'agit d'une hospitalisation pour un traitement par chimiothérapie ou immunothérapie, le traitement préventif n'est recommandé qu'en cas de limitation de la mobilité ou de facteurs de risque associés [6].

Particularités diagnostiques de la MVTE chez un patient ayant un cancer bronchique

La démarche diagnostique en cas de suspicion de thrombose veineuse ou d'EP est la même que pour un patient non porteur de cancer, et doit être faite avec la même rigueur [8]. On peut signaler 2 cas particuliers au cancer bronchique associé à une MVTE :

- d'un côté, il faut savoir penser à l'EP chez ces patients qui ont souvent déjà des signes respiratoires du fait du cancer bronchique, et ne pas hésiter à demander un angioscanner thoracique, examen clé du diagnostic ;

- à l'opposé, le diagnostic d'EP est parfois découvert à l'occasion d'une surveillance systématique scanographique alors qu'il n'y a pas de symptômes respiratoires nouveaux. Il est important de vérifier que la qualité du scanner est suffisante (qualité de l'injection en particulier) pour affirmer le diagnostic ; dans le cas contraire, il faut impérativement confirmer le diagnostic par un angioscanner dédié à la recherche d'une EP.

Ces EP de découverte fortuite doivent être traitées de la même façon que les EP symptomatiques, puisque leur pronostic, comme l'a rapporté une étude rétrospective, est identique [8, 9].

Traitement curatif de la MVTE chez un patient ayant un cancer bronchique

Depuis la 1^{re} publication par A. Lee en 2003 [10], qui montrait que les HBPM sont plus efficaces que les anti-vitamine K pour le traitement d'une MVTE associée à un cancer (diminution de près de 50 % des récurrences de MVTE, mais sans effet sur la mortalité), d'autres études et méta-analyses ont confirmé ces résultats [11].

Le traitement par HBPM sans relais par anti-vitamine K est depuis le traitement de référence des 6 premiers mois d'une MVTE associée à un cancer actif. Les recommandations françaises de bonne pratique pour la prise en charge de la MVTE chez l'adulte, publiées en 2019, précisent les modalités du traitement de la MVTE associée au

Highlights

» *Venous thromboembolism associated with lung cancer is frequent and severe.*

» *It is important to look for the diagnosis of pulmonary embolism.*

» *Guidelines on thrombosis associated to cancer have to be applied.*

» *Treatment is based on low-molecular-weight heparin, but direct oral anticoagulants will play a part of it in the next years.*

Keywords

*Venous thromboembolism
Lung cancer
Low-molecular-weight heparin
Anticoagulants*

cancer [8]. Les schémas thérapeutiques autorisés en France sont rappelés dans l'*encadré*. Rappelons que, comme dans la population non cancéreuse, il est recommandé de ne pas réaliser de contrôle de l'activité anti-Xa chez les patients traités par HBPM à dose thérapeutique [8].

A. Lee a publié des recommandations sur l'adaptation des doses de l'anticoagulant en cas de survenue de thrombopénie induite par la chimiothérapie (*figures 1 et 2*) [12].

HBPM pendant 6 mois, sans relais par anti-vitamine K. Molécules utilisables en France:
 ✓ Daltéparine: 1^{er} mois: 200 UI anti-Xa/kg, 1 injection s.c./j;
 2^e-6^e mois: 150 UI anti-Xa/kg, 1 injection s.c./j.
 ✓ Tinzaparine: 175 UI/kg, 1 injection s.c./j.

Traitement après les 6 premiers mois:
 ✓ Poursuite de l'HBPM (même dose que les 6 premiers mois);
 ✓ ou anticoagulant oral direct: rivaroxaban 20 mg × 1/j ou apixaban 5 mg × 2/j.

Durée du traitement: tant que le cancer est actif ou traité.

Encadré. Traitement de la MVTE associée au cancer bronchique [8].

Depuis 2018, les AOD ont été comparés au traitement de référence par HBPM, en cas de MVTE associée au cancer, aux doses habituelles validées et utilisées en dehors du cancer:

➤ Dans l'étude prospective, randomisée, multicentrique et ouverte Select-D, qui a comparé le rivaroxaban à la daltéparine, il y a sous rivaroxaban une diminution significative du risque de récurrence de MVTE de 0,43 (IC₉₅: 0,19-0,99), sans majoration significative du risque de saignement majeur (HR = 1,83; IC₉₅: 0,68-4,96) [13].

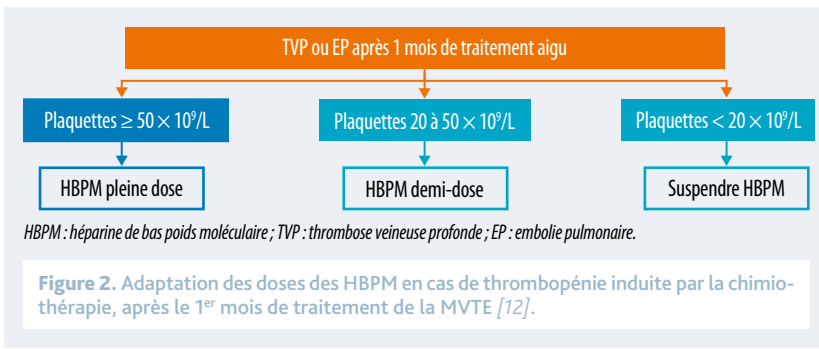
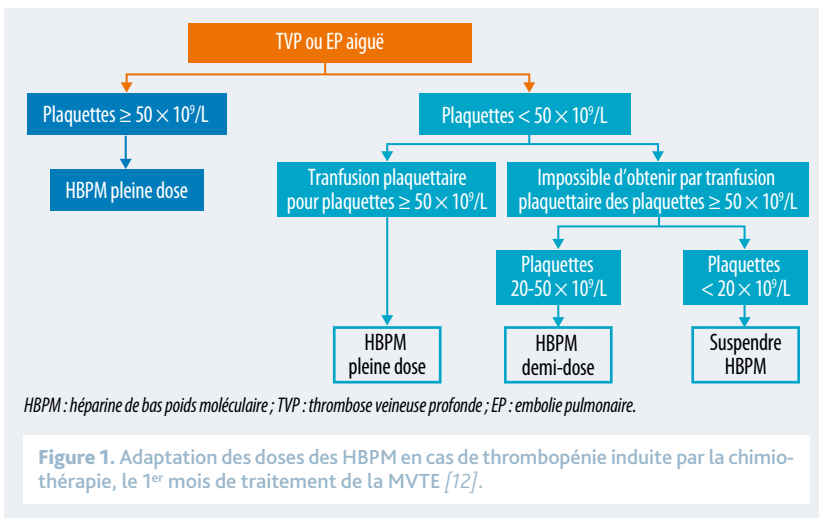
➤ Dans l'étude prospective, randomisée, multicentrique et ouverte Hokusai, l'édoxaban (molécule non disponible en France) n'était pas inférieure à la daltéparine considérant le critère d'évaluation principal, critère combiné associant récurrence de MVTE et saignement majeur (HR = 0,97; IC₉₅: 0,70-1,36; p = 0,006). Les critères d'évaluation secondaires ont montré une tendance non significative à une diminution des récurrences de MVTE sous édoxaban (HR = 0,71; IC₉₅: 0,48-1,06; p = 0,09), avec une augmentation significative des saignements majeurs sous édoxaban (HR = 1,77; IC₉₅: 1,03-3,04; p = 0,04), comparativement à la daltéparine, sans différence de mortalité entre les 2 bras [14].

➤ Plus récemment, dans l'étude prospective, randomisée, multicentrique et ouverte Caravaggio, l'apixaban, toujours comparé à la daltéparine, n'était pas inférieure en termes de récurrence de MVTE (HR = 0,63; IC₉₅: 0,37-1,07; p < 0,001), et n'augmentait pas significativement les saignements majeurs (HR = 0,82; IC₉₅: 0,40-1,69; p = 0,60) [15].

Dans ces 3 études, 11 à 17 % des patients avaient un cancer bronchique. Il est important de noter que dans ces 3 études, les saignements majeurs étaient dans la plupart des cas associés à des cancers digestifs.

Une méta-analyse récente a montré une diminution significative des récurrences de MVTE sous AOD comparativement aux HBPM, sans majoration significative du risque de saignements majeurs [16].

Actuellement, en France (*encadré*) [8], il n'est pas encore recommandé d'utiliser les AOD en 1^{re} intention pour traiter une MVTE associée au cancer lors des 6 premiers mois de traitement, alors que les dernières recommandations de l'ASCO® positionnent les AOD comme une autre option, à côté des HBPM, en précisant bien que les saignements peuvent être plus importants pour les cancers génito-urinaires et digestifs, et qu'il faut toujours rechercher d'éventuelles interactions entre le traitement systémique du cancer et l'AOD [6].



Toutefois, aujourd'hui, en France, après les 6 premiers mois de traitement, les AOD sont utilisés comme alternative aux HBPM (avec les réserves mentionnées plus haut), d'autant plus si l'HBPM est mal acceptée ou mal tolérée par le patient (notamment en raison des hématomes aux points de ponction) ou quand le traitement antitumoral ne comporte pas de chimiothérapie (hormonothérapie, thérapie ciblée) [8]. Rappelons en effet qu'il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant pendant au moins 6 mois et tant que la cause persiste, c'est-à-dire tant que le cancer est actif ou traité (encadré) [8].

En cas de récurrence de MVTE objectivement confirmée, sous un traitement correctement conduit et adapté (HBPM à dose adaptée au poids) [8, 12] :

- il est suggéré d'augmenter la dose d'HBPM de 25 % si l'HBPM était déjà administrée à dose curative ;
- il est suggéré de ne pas utiliser de filtre cave en cas de récurrence de MVTE, sauf si la récurrence est une EP, qu'elle est grave ou que le risque hémorragique est élevé, ne permettant pas d'augmenter la dose d'HBPM.

Cas particulier : thrombose sur cathéter veineux central

En cas de thrombose veineuse sur cathéter veineux central, le traitement anticoagulant recommandé est identique, par HBPM. Rappelons que le cathéter peut être laissé en place, s'il est fonctionnel, nécessaire au traitement du cancer et sans signes d'infection. Il faut également vérifier la bonne position de l'extrémité distale du cathéter, à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite, sinon le risque de thrombose est majoré. Le traitement anticoagulant dure au minimum 3 mois, plus long si le cathéter est laissé en place [8, 17].

Le traitement anticoagulant a-t-il un effet antitumoral ?

Les effets antitumoraux et antimétastasiants des héparines sont documentés *in vitro* et dans des études animales [18]. Les rares essais cliniques dédiés rapportent des résultats contradictoires, mais dans des populations hétérogènes (divers primitifs) et chez des patients en majorité métastatiques ou porteurs de tumeurs localement avancées.

Une étude ancienne prospective, randomisée et ouverte avait montré, en 1994, qu'un traitement anticoagulant par calciparine chez des patients porteurs de cancer bronchique neuroendocrine à petites cellules, sans indication pour une thrombose à un traitement anticoagulant, obtenait une amélioration de la survie.

Deux méta-analyses publiées récemment n'ont pas montré d'effet bénéfique sur la survie d'un traitement anticoagulant (chez des patients n'ayant pas d'indication à cette anticoagulation pour une thrombose). Une troisième, de Y. Yu et al., qui portait uniquement sur des cancers bronchiques, rapporte un effet positif sur la survie d'un traitement anticoagulant par héparine [19]. Cette méta-analyse, qui rapportait un total de 6 études avec 753 cas et 640 contrôles, a montré une amélioration significative de la mortalité (HR = 0,71 ; IC₉₅ : 0,60-0,84), particulièrement dans les stades limités de cancer neuroendocrine à petites cellules, avec un HR de 0,57 (IC₉₅ : 0,43-0,77), l'héparine (le plus souvent une HBPM) étant comparée à un placebo ou à l'absence de traitement anticoagulant [19].

Récemment, P. Girard et al. ont étudié l'intérêt d'un traitement anticoagulant par HBPM à dose thérapeutique pendant 3 mois adjuvant à une chirurgie pour cancer bronchique, et ont constaté l'absence d'efficacité sur la survie [20].

Aujourd'hui, il est toujours difficile de conclure sur ce point, et il n'y a pas d'indication à ce type de traitement pour améliorer la survie des patients ayant un cancer bronchique.

Conclusion

La MVTE est fréquemment associée au cancer, et en particulier au cancer bronchique ; il est important de la diagnostiquer et de la traiter selon les recommandations. Le traitement repose aujourd'hui sur les HBPM, mais les AOD vont probablement prendre une place de plus en plus grande, en particulier dans le contexte du cancer bronchique, qui semble peu fréquemment associé aux saignements décrits sous AOD. Bien que le cancer bronchique soit, en fréquence, le 3^e cancer associé à la MVTE, il n'y a actuellement pas de recommandation pour un traitement anticoagulant prophylactique systématique chez ces patients ambulatoires. ■

F. Parent déclare avoir des liens d'intérêts avec Bayer Healthcare (honoraires pour expertise, soutien à la recherche et invitation congrès) et Leo Pharma (soutien à la recherche et invitation congrès).

Références bibliographiques

1. Cohen AT et al. *Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. Thromb Haemost 2017;117(1):57-65.*
2. Lyman GH. *Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. Cancer 2011;117:1334-49.*
3. Blom JW, Osanto S and Rosendaal FR. *The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. J Thromb Haemost 2004;2:1760-5.*
4. Thomas DC et al. *Timing and risk factors associated with venous thromboembolism after lung cancer resection. Ann Thorac Surg 2018;105:1469-75.*
5. Kuderer NM et al. *Predictors of venous thromboembolism and early mortality in lung cancer: results from a global prospective study (CANTARISK). Oncologist 2018;23:247-55.*
6. Key NS et al. *Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2020;38:496-520.*
7. Khorana AA et al. *Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008;111:4902-7.*
8. Sanchez O et al. *Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thrombo-embolique chez l'adulte. Rev Mal Respir 2019;36(2):249-83.*
9. Den Exter PL et al. *Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: A comparison with symptomatic patients. J Clin Oncol 2011;29:2405-9.*

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

Références bibliographiques (suite de la page 31)

10. Lee AYY et al (CLOT Investigators). Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
11. Posh F et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants *Thromb Res* 2015;136:582-9.
12. Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood* 2013;122:2310-7.
13. Young AM et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.
14. Raskob GE et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
15. Agnelli G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599-607.
16. Yang M et al. Comparison between direct factor Xa inhibitors and low-molecular-weight heparin for efficacy and safety in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2019;15(7):1541-6.
17. Debourdeau P 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.
18. Stevenson JL et al. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins—correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity. *Clin Cancer Res* 2005;11(19 Pt 1):7003-11.
19. Yu Y et al. Adjuvant therapy with heparin in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2016;12(Suppl):37-42.
20. Girard P et al. Effet anti-tumoral d'une héparine de bas poids moléculaire dans le cancer bronchique localisé : l'essai Tinzaparin In Lung Tumors (TILT). *Rev Maladies Respir* 2018;35 (Suppl):A57-A58.