

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude COATI : Les anticoagulants dans le traitement d'évènements
thromboemboliques veineux chez les patients présentant un cancer
broncho-pulmonaire au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2024 à 18 heures
au Pôle Formation
par Alix SOUZA

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Madame la Docteure Elisabeth GAYE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Résumé

Introduction : Les évènements thromboemboliques veineux (ETEV) sont fréquemment associés au cancer broncho-pulmonaire (CBP). Ils impactent la survie des patients atteints de cancer. Une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est recommandée de longue date en première intention dans ce contexte. Les récentes recommandations, basées sur des essais randomisés contrôlés, ont retenu aussi la place, en alternative aux HBPM, des anticoagulants oraux directs (AOD) dans le traitement des ETEV chez les patients porteurs d'un cancer. L'objectif de notre étude était d'analyser l'impact des ETEV et de leur traitement anticoagulant sur la survie des patients porteurs d'un CBP au CHU de Lille.

Méthode : étude rétrospective, monocentrique, réalisée au CHU de Lille, incluant de manière exhaustive, à l'aide d'un entrepôt de données de santé (EDS), les patients porteurs d'un CBP ayant présenté un ETEV de type embolie pulmonaire (EP) ou thrombose veineuse profonde (TVP), entre Décembre 2016 et Décembre 2022.

Résultats : au total, 173 patients ont pu être inclus. La survie globale médiane était de 6,7 mois (IQ 2,4 ; 27,2). Les taux de survie à 1 an et à 5 ans étaient respectivement de 41 % (IC 33 ; 48) et 14% (IC 8 ; 21%). On mettait en évidence un surrisque de mortalité pour l'association de survenue d'une EP + TVP par rapport à une EP seule, pour les découvertes symptomatiques par rapport aux découvertes fortuite, pour un traitement par HBPM par rapport aux AOD, ou en cas d'hémorragie majeure ou de récurrence d'ETEV sous anticoagulant,

Discussion : cette étude originale en vraie vie a permis de confirmer l'impact négatif des ETEV sur la survie globale des patients présentant un CBP, effet partiellement corrigé par un traitement anticoagulant par HPBM voire par AOD, comme rapporté par

les essais cliniques. Nous avons également identifié plusieurs facteurs importants impactant la survie globale, à rechercher chez ces patients.

Conclusion : On confirme en routine l'importance d'instituer en urgence une anticoagulation pour les ETEV chez les patients porteurs d'un CBP, symptomatiques ou non. La possibilité d'un recours aux AOD en alternative aux HBPM dans cette indication semble confortée en vraie vie. Néanmoins, il sera utile de réévaluer ces données avec plus de recul sur l'utilisation des AOD, et de développer des outils non-invasifs afin de mieux évaluer le risque hémorragique sous traitement ou de récurrence de l'ETEV selon la localisation cancéreuse.

Sommaire

1	Introduction :	11
1.1	Épidémiologie :	11
1.2	Physiopathologie :	12
1.2.1	Facteurs de risque :	13
1.2.2	Les ETEV dans les cancers :	14
1.3	Traitement des évènements thromboemboliques :	17
1.3.1	Les principaux anticoagulants et leur mécanisme d'action :	17
1.3.2	Prise en charge des ETEV dans les cancers solides :	19
1.4	Cancers broncho-pulmonaires (CBP) :	20
1.4.1	Épidémiologie :	20
1.4.2	Les ETEV dans les CBP :	20
1.5	Objectifs de l'étude :	21
2	Méthode :	22
2.1	Design de l'étude :	22
2.2	Population étudiée :	22
2.2.1	Critères d'inclusion :	22
2.2.2	Critères d'exclusion :	22
2.3	Recueil des données :	22
2.3.1	Recrutement :	22
2.3.2	Données recueillies :	23
2.4	Analyse des données :	24
2.4.1	Critère de jugement principal :	24
2.4.2	Critères de jugements secondaires :	25
2.5	Analyse statistique :	26
2.6	Éthique :	27
3	Résultats :	28
3.1	Description de la population :	28
3.2	Critère de jugement principal :	32
3.3	Critères de jugement secondaire :	33
3.3.1	Analyse en sous-groupes de la survie globale :	33
3.3.2	Hémorragies :	36
3.3.3	Récidives d'ETEV :	36
3.3.4	Évolution de l'utilisation des anticoagulants au CHU de Lille :	37
4	Discussion :	38
5	Conclusion :	42

Listes des figures :

Figure 1 : Cascade de la coagulation (10)	19
Figure 2 : Facteurs de risque d'ETEV selon les recommandations de la SPLF	20
Figure 3 : Triade de Virchow adaptée au contexte du cancer (schéma personnel).....	21
Figure 4 : Score Khorana évaluant le risque d'ETEV symptomatique (23).....	22
Figure 5 : Score hémorragique de RIETE (12).....	23
Figure 6 : Incidence cumulée d'hémorragie majeure et récurrence d'ETEV chez les 173 patients.....	38
Figure 7 : Survie globale des 173 patients étudiés.....	39
Figure 8 : Survie globale en fonction du type d'ETEV.....	40
Figure 9 : Survie globale en fonction de la découverte fortuite ou symptomatique d'une MTEV.....	41
Figure 10 : Évolution de l'utilisation des anticoagulants.....	43

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des 173 patients au moment du diagnostic de la MTEV.34

Tableau 2 : Description des ETEV, de leur traitement, des facteurs de risque d'ETEV et d'hémorragie.....35

Tableau 3 : Description des hémorragies et des récives de MTEV chez les 173 patients.....37

Abréviations

ETEV : évènements thromboemboliques veineux

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

EP : embolie pulmonaire

TVP : thrombose veineuse profonde

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

IV : intraveineuse

SC : sous-cutanée

AVK : anti-vitamines K

AMM : autorisation de mise sur le marché

AOD : anticoagulants oraux directs

CBP : cancer broncho-pulmonaire

CPLF : Congrès de Pneumologie de Langue Française

SG : survie globale

EDS : entrepôt de données de santé

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

IQ : écart interquartile

IC : intervalle de confiance à 95%

HR : hazard ratio

1 Introduction :

Les évènements thromboemboliques veineux (ETEV) ou la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) se manifestent par 2 formes principales :

- Embolie pulmonaire (EP) : présence d'un thrombus dans une ou plusieurs artères pulmonaires.
- Thrombose veineuse profonde (TVP) : présence d'un thrombus dans une ou plusieurs veines profondes, le plus souvent aux niveaux des membres inférieurs. Elle est distale si elle est située dans une veine sous poplitée.

Les thromboses veineuses superficielles et les thromboses sur cathéters veineux centraux sont des ETEV qui n'ont pas été inclus dans l'étude.

1.1 Épidémiologie :

La MTEV est une pathologie fréquente. L'étude épidémiologique de Santé Publique France décrit en 2010 une incidence annuelle de MTEV de 186,6 pour 100 000 patients hospitalisés. L'incidence est croissante avec l'âge. Ainsi, elle atteint plus de 1% des patients de plus de 85 ans (1). Ces données françaises sont similaires avec la littérature internationale (2)(3). L'âge moyen des patients lors de l'incidence d'une MTEV est de 67,6 ans. L'incidence standardisée sur l'âge est légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (respectivement 173,4 versus 157,1 / 100 000). Ce sexe-ratio est controversé car il n'a pas été mis en évidence dans cette étude norvégienne (2).

La MTEV est responsable d'une mortalité importante. Le taux de mortalité par MTEV est évalué à 22,9 pour 100 000 personnes en France, essentiellement provoquée par l'EP. Les pathologies les plus fréquemment associées au décès par MTEV sont les cancers et les pathologies cardiovasculaires. La létalité hospitalière atteint 3,8 % pour

les patients hospitalisés pour un ETEV et 7,5 % pour tous les patients présentant un ETEV lors de leur hospitalisation (1). Ces taux sont similaires dans la littérature internationale (4)(5).

La récurrence des ETEV est également un événement fréquent. Le taux de récurrence est de 3,63 % patient par an (6).

La MTEV est donc un enjeu important de santé publique.

1.2 Physiopathologie :

La formation d'un thrombus en dehors d'une hémorragie est liée à un déséquilibre des facteurs pro- et anti-coagulants (7)(8). En 1856, Virchow décrit une triade de mécanismes pro-thrombogènes : la stase veineuse, l'hypercoagulabilité et l'altération de la paroi vasculaire (9). Ces mécanismes déclenchent la cascade de la coagulation permettant la formation du thrombus (Figure 1).

Le caillot peut ensuite être fragmenté et migrer jusqu'à la circulation artérielle pulmonaire.

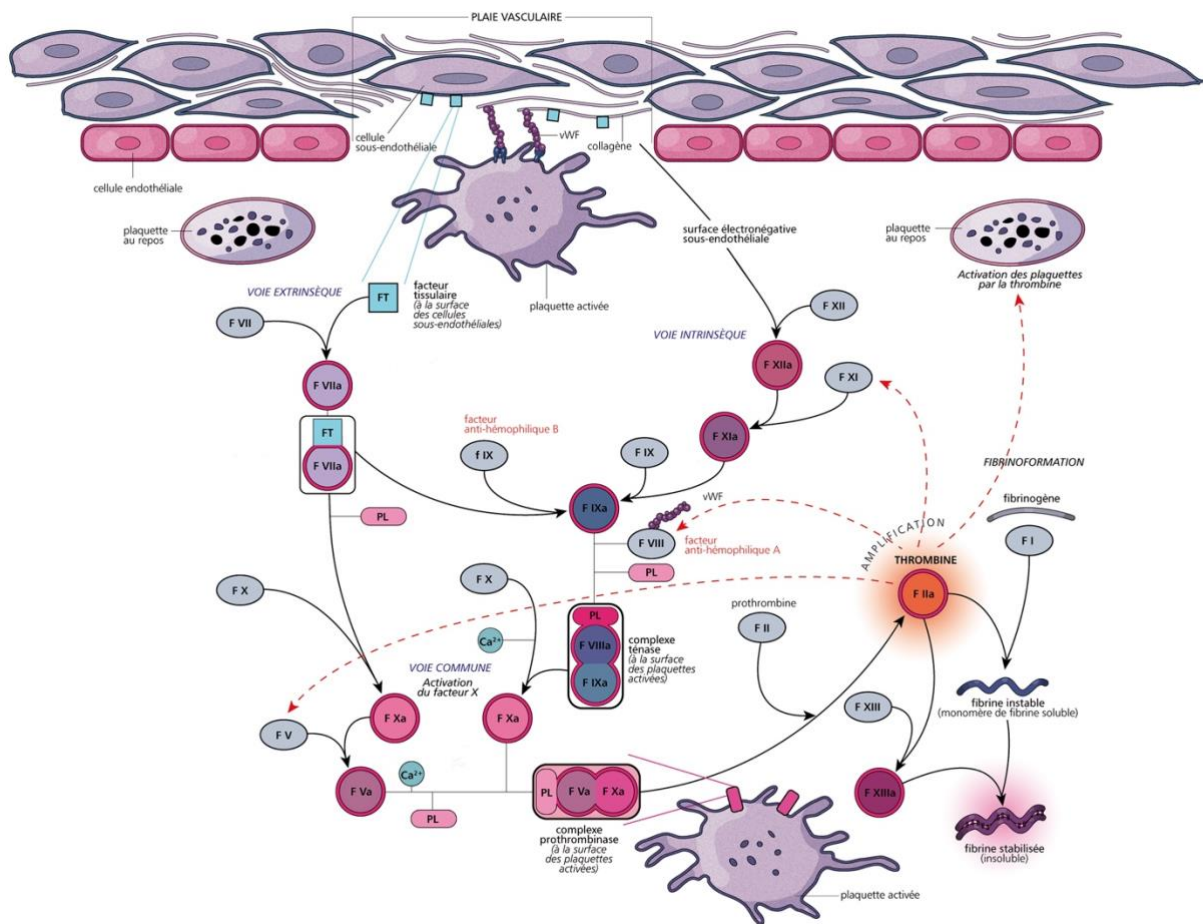


Figure 1. Cascade de la coagulation (10).

1.2.1 Facteurs de risque :

De nombreux facteurs de risque de MTEV ont été décrits dans la littérature (11). Ils sont classés en mineur versus majeur et transitoire versus permanent (12). Cette classification permet de déterminer le risque de récurrence et ainsi d'adapter la durée d'anticoagulation. Ces facteurs de risque retenus dans les recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la MTEV (Figure 2) ont été publiés en 2019 sous l'égide de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) avec l'aide d'autres sociétés savantes (13).

	Transitoire	Persistant
Majeur ^a	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , <i>post-partum</i> ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	Cancer actif Thrombophilies sévères ^c : déficit en AT, Syndrome des antiphospholipides
Mineur ^d	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 jours Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois Voyage > 6 heures	Thrombophilie non sévères : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique

Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

^a Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.

^b Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.

^c Certains déficits en protéine C ou S avec des taux inférieurs à 30 % pourraient être considérés comme thrombophilie majeure.

^d Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).

Figure 2. Facteurs de risque d'ETEV selon les recommandations de la SPLF.

1.2.2 Les ETEV dans les cancers :

Les cancers sont un facteur de risque majeur d'ETEV. Dès 1865, Armand Trousseau décrit cette association (14). Un patient présentant un cancer a un risque 4 à 9 fois plus important de présenter un ETEV que la population générale (15)(16). Cependant, l'incidence annuelle d'ETEV dans la population cancéreuse varie de 0,5 à 20% selon le type de cancer et les comorbidités associées (17).

Cette association cancer et ETEV peut être expliquée par plusieurs mécanismes intriqués que l'on peut essayer de catégoriser selon la triade de Virchow (Figure 3) (18)(19).

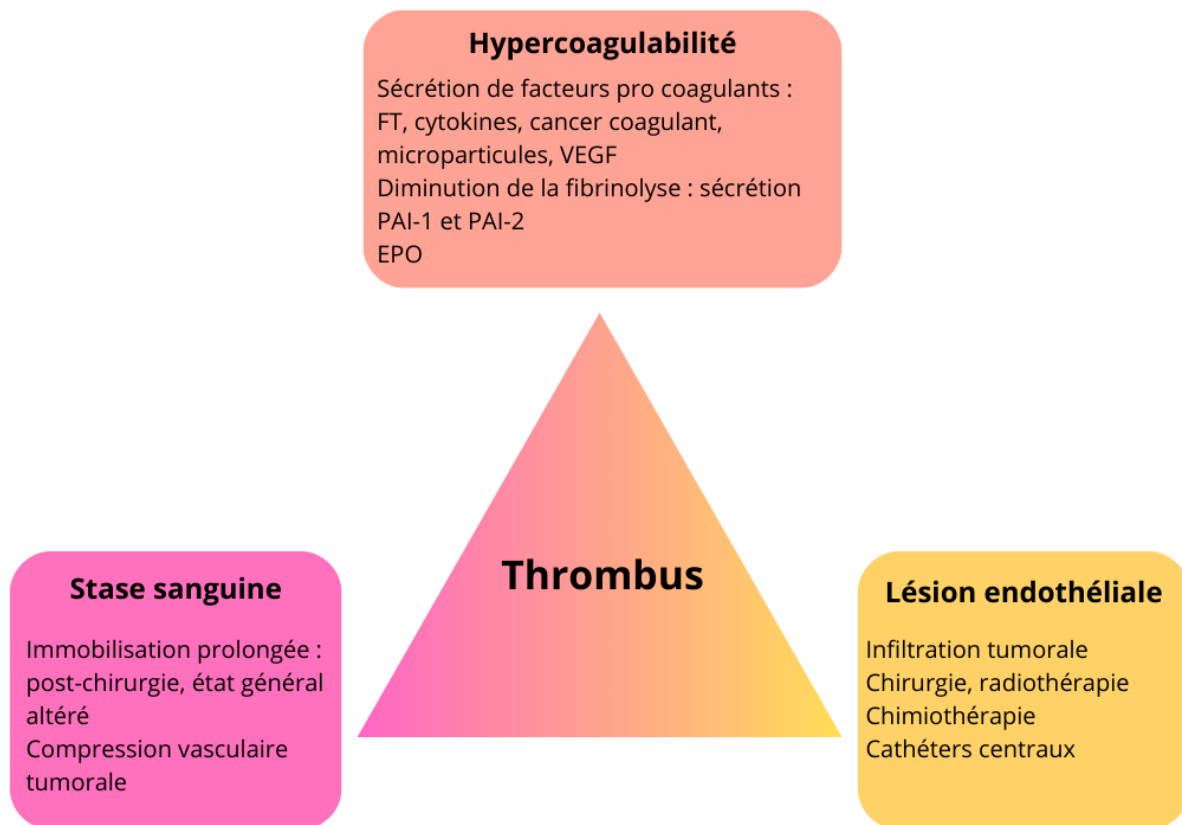


Figure 3. Triade de Virchow adaptée au contexte du cancer (schéma personnel)

Le risque d'un ETEV est plus important pour certains types de cancers tel que les cancers digestifs (notamment le cancer du pancréas), le cancer de l'ovaire, les cancers du cerveau, les cancers hématologiques et les cancers broncho-pulmonaires (16)(17). Les autres facteurs de risque d'ETEV spécifiques aux patients cancéreux sont la présence de métastases, une chirurgie dans les 4 mois suivant le diagnostic de cancer, la chimiothérapie, l'immunothérapie, les anti-angiogéniques et les thérapies ciblées (16).

De plus, le développement d'un ETEV a un impact négatif sur le pronostic des patients cancéreux (20)(21). Une étude scandinave a montré une mortalité 3,4 fois supérieure chez les patients cancéreux présentant un ETEV par rapport aux patients cancéreux sans ETEV (22).

Devant cette incidence et cet impact sur la mortalité, des scores prédictifs d'ETEV chez les patients cancéreux se sont développés dont le score Khorana (Figure 4)(23)(24).

Patient characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more	1
Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$	1
BMI 35 kg/m^2 or more	1

Figure 4. Score Khorana évaluant le risque d'ETEV symptomatique (23).

- Faible risque : 0
- Risque intermédiaire : 1-2
- Risque élevé : ≥ 3

Il n'y a pas, à ce jour, de recommandation pour une thromboprophylaxie systématique chez les patients cancéreux en dehors de la période post-chirurgicale ou lors d'une hospitalisation pour un problème médical aigu. Néanmoins, il est proposé d'en discuter en fonction du risque d'ETEV et du risque hémorragique (25).

La prise en charge des ETEV est d'autant plus complexe que les patients cancéreux ont un risque hémorragique majoré par rapport à la population générale (26). L'étude de Prandoni et coll. retrouve une majoration du risque d'hémorragie majeure sous anticoagulant de 2,2 chez les patients cancéreux par rapport à la population générale (27). Le score hémorragique de RIETE (figure 5) est le score proposé pour évaluer le risque d'hémorragie dans les recommandations de la prise en charge des ETEV dans la population générale (12). Il n'existe pas de score hémorragique spécifique aux patients cancéreux.

Tableau 11 Score hémorragique RIETE.	
Caractéristiques du sujet	Points
Âge > 75 ans	1
Cancer métastatique	2
Immobilisation > 4 jours	1
Hémorragie majeure récente (< 30 j)	1,5
TP anormal	1
Clairance de créatinine < 30 mL/min	1
Plaquettes < 100 G/L	1
Anémie (H HB < 13 g/dL ; F Hb < 12 g/dL)	1
Thrombose veineuse profonde distale	−1
Score = 0 ; bas risque ; score entre 1 et 4 ; risque intermédiaire ; score > 4 ; risque élevé.	

Figure 5. Score hémorragique de RIETE (12)

1.3 Traitement des évènements thromboemboliques :

1.3.1 *Les principaux anticoagulants et leur mécanisme d'action :*

Les anticoagulants sont la pierre angulaire du traitement de la MTEV. Leur découverte a révolutionné la prise en charge de la MTEV et la connaissance de l'hémostase. Leurs principales données pharmacologiques sont résumées dans l'annexe 1 (13)(28)(29)(30).

L'héparine et ses dérivés :

L'héparine est découverte en 1916 par Jay Mc Lean. C'est un anticoagulant indirect se liant à l'antithrombine via une séquence penta-saccharidique. Il potentialise l'effet anti-Xa et anti-IIa de l'antithrombine permettant l'inhibition de la cascade de la coagulation. L'action des héparines dépend de la longueur des chaînes polysaccharidiques. Les chaînes courtes (<18 sucres, poids <5400Da) ne permettent pas une fixation au facteur IIa. Ceci explique la différence d'action entre l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) qui a un rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa plus important

que l'héparine non fractionnée (HNF) qui a un rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa égal à 1. Le fondaparinux est un produit de synthèse composé seulement du pentasaccharide spécifique permettant la fixation à l'antithrombine. Il a une action anti-Xa exclusive. Leur voie d'administration est intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC), ce qui peut impacter la qualité de vie des patients au domicile.

Les anti-vitamines K (AVK) :

En 1931, Docteur Karl Link identifie le dicoumarol dans un trèfle ayant causé une épidémie d'hémorragies chez des vaches aux Etats-Unis (31). Les antivitamines K ont une action indirecte en inhibant l'enzyme activatrice de la vitamine K. La vitamine K activée est nécessaire à la synthèse hépatique des facteurs de coagulation II, VII, IX, X et des protéines S et C. L'effet des antivitamines K est donc retardé et nécessite forcément un relai avec une anticoagulation initiale par héparine. De plus, leur index thérapeutique est étroit et nécessite une surveillance par INR régulière. La warfarine est l'AVK de référence car il a été le plus étudié dans les études. Au contraire, la fluindione est l'AVK le moins étudié et il ne possède donc l'AMM que pour le renouvellement d'un traitement équilibré et bien toléré (32).

Les anticoagulants oraux directs (AOD) :

Les AOD sont validés dans le traitement des ETEV dans de premiers essais de phase 3 de non infériorité publiés entre 2009 et 2013 (33)(34). Ces anticoagulants inhibent directement et spécifiquement le facteur de coagulation IIa pour le Dabigatran, et le facteur de coagulation Xa pour l'Apixaban, le Rivaroxaban et l'Edoxaban.

En France, seuls l'Apixaban et le Rivaroxaban ont une AMM dans le traitement de la MTEV (35). En 2019, les recommandations françaises de plusieurs sociétés savantes

et l'*European Society of Cardiology* proposent les AOD en 1^{ère} intention du traitement de la MTEV dans la population générale si un traitement oral est possible (12)(13).

1.3.2 Prise en charge des ETEV dans les cancers solides :

Dans la population cancéreuse, depuis l'essai CLOT de 2003, les HBPM étaient l'anticoagulant de première intention. En effet, l'essai CLOT, comparant la Dalteparine aux AVK chez les patients cancéreux, montre une supériorité de l'HBPM sur les AVK pour la prévention de la récurrence d'ETEV sans différence sur le risque hémorragique (36). Ces résultats ont depuis été validés dans une méta-analyse comparant l'efficacité et la sécurité des HBPM par rapport aux AVK. Elle retrouve une diminution du risque de récurrence d'ETEV de 40% en faveur des HBPM avec un risque hémorragique identique aux AVK (37).

Les AOD ont ensuite montré leur efficacité et leur sécurité dans plusieurs essais de phase 3 de non infériorité face aux HBPM (38)(39)(40)(41). L'annexe 2 résume les principaux résultats de ces essais.

Depuis ces études, plusieurs sociétés savantes ont publié leurs recommandations concernant la prise en charge des ETEV chez les patients cancéreux (42)(25)(43). Elles recommandent l'utilisation de l'Apixaban ou d'une HBPM en 1^{ère} intention dans le traitement des ETEV des patients porteurs d'un cancer. En alternative, le Rivaroxaban peut être proposé sauf en cas de cancer digestif ou uro-génital devant un surrisque d'hémorragie cliniquement significative et en majorité d'origine gastro-intestinale ou urologique dans l'étude SELECT-D (39).

1.4 Cancers broncho-pulmonaires (CBP) :

1.4.1 *Épidémiologie :*

Le cancer du poumon est le 3^e cancer le plus fréquent en France avec 52 777 nouveaux cas estimés en 2023. Il est en revanche le 1^{er} cancer en termes de mortalité en France avec 33 117 décès par cancer du poumon estimés en 2018. Ces données sont issues de l'*Institut National du Cancer (INCa)* (44). La cohorte française KBP-2020 décrit les caractéristiques des patients porteurs d'un CBP et leur évolution sur 2 décennies(45). La proportion de femmes était de 34,6 % de la population ce qui correspond à une augmentation par rapport à 2020. L'âge moyen était de 67,8 (+/- 10,3 ans). Les principaux types histologiques étaient les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les cancers pulmonaires à petites cellules avec respectivement 51,9 %, 22,1 % et 12,6% de la population.

Avec les avancées thérapeutiques des dernières années, la survie à 5 ans s'améliore, même si elle reste basse à 20% pour les patients diagnostiqués entre 2010 et 2015 (44). Les auteurs de la cohorte KBP-2020 ont présenté des résultats préliminaires au Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF) en 2023. Ils retrouvaient également une amélioration de la survie médiane à 2 ans qui est passé de 21% en 2000 à 48% en 2020 (46).

1.4.2 *Les ETEV dans les CBP :*

Le CBP présente un risque thrombotique important. L'incidence annuelle de MTEV était évaluée à 39,2 pour 1 000 personnes dans une cohorte britannique (47). Cette étude mettait en évidence des facteurs de risque d'ETEV dans le CBP : sous-type adénocarcinome, stade métastatique, chimiothérapie et une admission aux urgences pour le diagnostic d'ETEV. Le risque de mortalité est augmenté par la survenue d'un ETEV avec un HR de 1.5 (IC 1,4–1,6).

Il y a peu de données sur la survie globale des patients présentant un ETEV et porteur d'un CBP. Dans une étude chinoise rétrospective, leur survie globale médiane était de 9 mois (IC 5,86-12,14) chez les patients présentant un ETEV dans un contexte de CBP métastatique (48).

Le traitement des ETEV dans le CBP peut être source d'interrogation pour le clinicien. En effet, le CBP a comme particularité d'être pourvoyeur d'hémoptysies et de métastases cérébrales fréquentes, à risque de saignement pouvant être majoré par un traitement anticoagulant.

1.5 Objectifs de l'étude :

Notre objectif était d'analyser la prise en charge des ETEV chez les patients porteurs d'un CBP au CHU de Lille et de vérifier sa conformité par rapport aux dernières recommandations sur cette situation clinique (41). Notre objectif principal était de comparer la survie globale de notre population par rapport aux données de la littérature.

2 Méthode :

2.1 Design de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée au CHU de Lille. Elle comprend les patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire ayant présenté un ETEV entre décembre 2016 et décembre 2022.

2.2 Population étudiée :

2.2.1 *Critères d'inclusion :*

- Age ≥ 18 ans
- Cancer broncho-pulmonaire (CBP) de tous types histologiques
- Patients ayant présenté au moins l'un des ETEV suivants : embolie pulmonaire (EP), thrombose veineuse profonde (TVP)
- Suivi onco-pneumologique au CHU de Lille

2.2.2 *Critères d'exclusion :*

- Thrombose veineuse superficielle
- Thrombose veineuse d'un cathéter central
- Opposition du patient à l'utilisation de ses données, exprimée de son vivant

2.3 Recueil des données :

2.3.1 *Recrutement :*

La liste des patients a été obtenue avec l'aide de l'entrepôt de données de santé (EDS) du CHU de Lille. Les patients ont été identifiés selon les critères d'inclusion transcrits à travers une recherche textuelle (« cancer pulmonaire » et « embolie pulmonaire » ou

« thrombose veineuse profonde ») ou l'identification des codes CIM correspondant, sur la période de décembre 2016 à décembre 2022.

2.3.2 *Données recueillies :*

- Caractéristiques du patient au diagnostic de l'ETEV : âge, sexe, taille, poids, IMC, état général évalué par l'indice de performance (PS), statut tabagique.
- Caractéristiques tumorales : date de diagnostic, type histologique, stade tumoral, présence de métastases cérébrales, statut PD-L1, statut mutationnel, numéro de ligne et le type de traitement oncologique lors de l'ETEV
- Caractéristiques de l'ETEV : date du diagnostic, type d'ETEV, risque de mortalité de l'embolie pulmonaire (selon l'état hémodynamique, score sPESI, biomarqueurs cardiaques, évaluation de la dilatation du ventricule droit), découverte fortuite ou symptomatique
- Caractéristiques du traitement de l'ETEV : type d'anticoagulant initial, date de début et de fin de l'anticoagulation, date du relais si anticoagulant relayé
- Calcul du score KHORANA au diagnostic du cancer pulmonaire si les données étaient disponibles
- Facteurs de risques d'ETEV : antécédent personnel ou familial d'ETEV, chirurgie avec anesthésie générale supérieure à 30 min dans les 3 derniers mois, fracture d'un membre inférieur dans les 3 derniers mois, immobilisation supérieure à 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois, contexte hormonal (contraception oestro-progestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal de la ménopause dans les 3 derniers mois), thrombophilie, autre cancer actif que pulmonaire, traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite dans les 2 derniers mois, immobilisation inférieure à 3 jours pour motif médical aigu

dans les 2 derniers mois, voyage > 6 heures, maladie inflammatoire chronique intestinale ou articulaire, COVID, prise d'EPO.

- Facteur de risque hémorragique au diagnostic de l'ETEV : antiagrégant associé, âge, maladie cérébro-vasculaire, insuffisance rénale, antécédent d'hémorragie, hypertension artérielle, insuffisance hépatique, consommation chronique d'alcool. Calcul du score hémorragique de RIETE si les données étaient disponibles.
- Évènement hémorragique sous anticoagulant : date de l'hémorragie, type d'hémorragie (mineure, majeure, cérébrale, hémoptysie), type d'anticoagulant lors de l'hémorragie
- Récidive d'un ETEV : date de la récurrence, type d'ETEV lors de la récurrence, type d'anticoagulant lors de la récurrence
- Date du décès, cause du décès si connue

Les données anonymisées des patients (identifiés par un numéro personnel) ont été saisies dans un fichier Excel.

2.4 Analyse des données :

2.4.1 *Critère de jugement principal :*

Survie globale (SG) des patients présentant un ETEV dans un contexte de cancer broncho-pulmonaire (CBP) au CHU de Lille. Notre objectif principal est de comparer cette SG aux données de la littérature dans la population globale française des CBP, et plus spécifiquement dans le groupe des patients avec un CBP et ayant présenté un ETEV.

2.4.2 Critères de jugements secondaires :

- La survie globale en fonction de :
 - L'utilisation d'HBPM versus AOD
 - La présence d'une EP seule versus l'association d'une EP et d'une TVP
 - La découverte fortuite versus la découverte symptomatique de l'ETEV
 - L'association d'antiagrégant et anticoagulant versus une anticoagulation seule
 - La survenue d'une hémorragie majeure sous anticoagulant
 - La récurrence d'un ETEV sous anticoagulant
- Les événements indésirables (hémorragies) :
 - Corrélation du score hémorragie de RIETE par rapport à la survenue d'une hémorragie sévère à 3 mois.
 - Hémorragie majeure en fonction de :
 - L'utilisation d'HBPM versus AOD
 - L'association d'antiagrégant et anticoagulant versus une anticoagulation seule
 - Hémorragie cérébrale en fonction de la présence de métastase(s) cérébrale(s)
 - Hémoptysie en fonction de l'utilisation d'HBPM versus AOD
- Les récurrences d'ETEV en fonction de :
 - L'utilisation d'HBPM versus AOD
 - L'association d'antiagrégant et anticoagulant versus une anticoagulation seule

- Évolution de l'utilisation des anticoagulants au CHU de Lille sur la période étudiée.

2.5 Analyse statistique :

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La survie globale des patients et la durée médiane sous anticoagulant ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les incidences cumulées d'hémorragie globale sous traitement, d'hémorragie majeure sous traitement, d'hémorragie cérébrale sous traitement, d'hémoptysie sous traitement et de récurrence d'ETEV sous traitement ont été estimés par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de considérer l'arrêt du traitement anticoagulant et le décès comme événement concurrent. La survie globale des patients a été comparée entre les 2 principaux types d'ETEV (EP vs. EP+TVP) et entre les 2 groupes de découverte d'ETEV (fortuite vs. symptomatique) à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox, sans et avec ajustement sur les facteurs de confusions prédéfinis (délai entre le diagnostic du cancer et celui de l'ETEV, performance status (≤ 1 vs. > 1), stade du cancer ($\leq$ III vs. IV) et numéro de la ligne de traitement oncologique en cours (≤ 1 vs. > 1)). L'effet du groupe d'anticoagulant sur la survie sous traitement a été évalué à l'aide d'un modèle de Fine & Gray (tenant compte de la fin du traitement en événement concurrent) temps dépendant sans et avec ajustement sur les facteurs de confusion prédéfinis. L'effet du groupe de traitement anticoagulant (AOD vs. HBPM) sur la survenue d'une hémorragie, d'une hémorragie majeure, d'une hémoptysie et d'une

récidive d'ETEV sous traitement a été évalué à l'aide d'un modèle de Fine & Gray. L'association du score de RIETE avec la survenue d'une hémorragie majeure dans les 3 mois a été évalué à l'aide d'un modèle de Fine & Gray. La survie sous traitement, la survenue d'une hémorragie majeure sous traitement et la survenue d'une récidive d'ETEV sous traitement ont été comparés selon la présence ou non d'antiagrégants à l'aide d'un modèle de Fine & Gray. La survenue d'une hémorragie cérébrale sous traitement a été comparée entre les 2 groupes de métastases (cérébrale vs. autre ou aucune) à l'aide d'un modèle de Fine & Gray. L'effet de la survenue d'une hémorragie majeure sous traitement et l'effet de la survenue d'une récidive d'ETEV sous traitement sur la survie globale a été évalué à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox temps dépendant. Les hypothèses de proportionnalité des risques et de log-linéarité ont été vérifiées à l'aide de l'analyse des résidus de Schoenfeld et de Martingale. Les hazard ratios ou sub-hazard ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme mesure de la taille d'effet. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

2.6 Éthique :

L'étude a été réalisée avec l'aide du projet INCLUDE permettant la création d'un entrepôt de données de santé sécurisé ayant une autorisation du CNIL. Elle a été validée par le Comité Scientifique et Ethique du CHU de Lille. La déclaration du traitement informatique a été réalisée auprès du département des ressources numériques du CHU de Lille.

3 Résultats :

Après screening des 588 patients identifiés dans l'EDS, 173 patients suivis pour un CBP au CHU de Lille et ayant présenté un ETEV ont pu être inclus entre Décembre 2016 et Décembre 2022. Vingt patients (12%) ont été perdus de vue lors du suivi.

3.1 Description de la population :

Le tableau 1 présente les caractéristiques des patients au moment du diagnostic de MTEV.

Tableau 1. Caractéristiques des 173 patients au moment du diagnostic de la MTEV.

Paramètres		
		Médiane (Q1 ; Q3)
Age - années		63,3 (56,5 ; 70,1)
IMC – kg/m2		24,1 (21,4 ; 27,6)
		N patients (% total)
Sexe	Homme	112 (65%)
	Femme	61 (35%)
PS	< 2	104 (62 %)
	≥ 2	64 (38%)
Tabagisme	Non-fumeur	32 (18%)
	Sevré	100 (58%)
	Actif	41 (24%)
Histologie du CBP	Adénocarcinome	129 (75%)
	Carcinome épidermoïde	11 (6%)
	Carcinome indifférencié	11 (6%)
	Neuroendocrine (petites cellules)	21 (12%)
	Autres	1 (1%)
PDL-1	< 1%	32 (28%)
	1 – 49%	34 (29%)
	≥ 50%	50 (43%)
Mutations recherchées si	EGFR	19 (17%)
	ALK	8 (6%)
	ROS	5 (4%)
	KRAS	29 (27%)
Stade tumoral	1	4 (2%)
	2	3 (2%)
	3	20 (12%)
	4	146 (84%)

Métastase(s) cérébrale(s)	Oui	66 (38%)
	Non	107 (62%)
Progression tumorale lors du diagnostic de MTEV	Oui	61 (52%)
	Non	57 (48%)
Découverte MTEV lors du diagnostic tumoral	Oui	55 (32%)
	Non	118 (68%)
Traitement antitumoral en cours	Aucun	55 (32%)
	Chimiothérapie seule	45 (26%)
	Chimio-immunothérapie	21 (12%)
	Immunothérapie seule	16 (9%)
	Thérapie ciblée	15 (9%)
	Radio-chimiothérapie	12 (7%)
	Radiothérapie seule	1 (1%)
	Chirurgie	6 (3%)
	Autres	2 (1%)

La description des ETEV, de leur traitement, des facteurs de risque d'ETEV ou d'hémorragie des patients est présentée dans le tableau 2.

Le délai médian entre le diagnostic de l'ETEV et le diagnostic tumoral était de 94 jours (IQ 13 ; 455). Le score de Khorana médian, déterminé au moment du diagnostic tumoral, était de 2 (IQ 1 ; 2) donc un risque intermédiaire. La durée médiane d'anticoagulation était de 6,2 mois. Les anticoagulants majoritairement utilisés étaient les HBPM. Parmi les patients anticoagulés par HBPM, 28 (18%) ont bénéficié d'un relais vers un AOD.

Le score médian du risque hémorragique selon RIETE était de 2 (IQ 2 ; 3).

Tableau 2. Description des ETEV, de leur traitement, des facteurs de risque d'ETEV et d'hémorragie.

Paramètres		N patients (% de la population concernée)
Types d'ETEV	EP	118 (68%)
	TVP	5 (3%)
	EP + TVP	50 (29%)
Risque de mortalité des EP	Intermédiaire bas	151 (90%)
	Intermédiaire haut	15 (9%)
	Haut risque	2 (1%)

Localisation TVP	Proximale	31 (56%)
	Distale	24 (44%)
Découverte de l'ETEV	Fortuite	58 (33%)
	Symptomatique	115 (67%)
Anticoagulant initial	Aucun	2 (1%)
	Apixaban	6 (3%)
	Rivaroxaban	2 (1%)
	Enoxaparine	12 (7%)
	Tinzaparine	146 (84%)
	Fondaparinux	1 (1%)
	HNF	2 (1%)
	AVK	1 (1%)
	Autre	2 (1%)
Facteurs de risque de MTEV	ATCD personnel d'ETEV	19 (11%)
	ATCD familial d'ETEV	2 (4%)
	Chirurgie avec AG > 30 min dans les 3 DM	19 (11%)
	Fracture d'un membre inférieur dans les 3 DM	2 (1%)
	Immobilisation > à 3 jours dans les 3 DM	47 (27%)
	Contexte hormonal	1 (1%)
	Thrombophilie	2 (1%)
	Autre cancer actif que pulmonaire	6 (4%)
	Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite dans les 2 DM	1 (1%)
	Immobilisation < à 3 jours dans les 2 DM	14 (8%)
	Voyage > 6 heures	0
	Maladie inflammatoire chronique intestinale	1 (1%)
	Maladie inflammatoire chronique articulaire	1 (1%)
	EPO	6 (4%)
	COVID	1 (1%)
Facteurs de risque d'hémorragie	Antiagrégant associé	47 (27%)
	Maladie cérébro-vasculaire	18 (10%)
	Insuffisance rénale	13 (8%)
	ATCD d'hémorragie	20 (12%)
	Hypertension artérielle	74 (43%)
	Insuffisance hépatique	0
	Consommation chronique d'alcool	37 (25%)

ATCD : antécédent ; AG : anesthésie générale ; DM : derniers mois

La description des hémorragies et des récives de MTEV sont présentés dans le tableau 3 et la figure 6. L'incidence cumulée de l'ensemble des hémorragies était de

33%, de 16% pour les hémorragies majeures, de 12% pour les hémoptysies et 5% pour les hémorragies cérébrales.

L'incidence cumulée de récurrence d'ETEV sous anticoagulant était de 18%.

Tableau 3. Description des hémorragies et des récurrences de MTEV chez les 173 patients.

Paramètres		N patients (% total)
Hémorragies		51 (29%)
	Majeures	25
	Mineures	26
Hémorragie cérébrale		8 (5%)
Hémoptysie		22 (13%)
Récurrence d'ETEV		39 (23%)
Progression tumorale lors de la récurrence d'ETEV		27 (69% des patients récidivants)
Causes de décès	MTEV	9 (7%)
	Hémorragie	8 (6%)
	Progression tumorale	63 (49%)
	Toxicité du traitement oncologique	3 (2%)
	Autre	28 (21%)
	Inconnu	19 (15%)

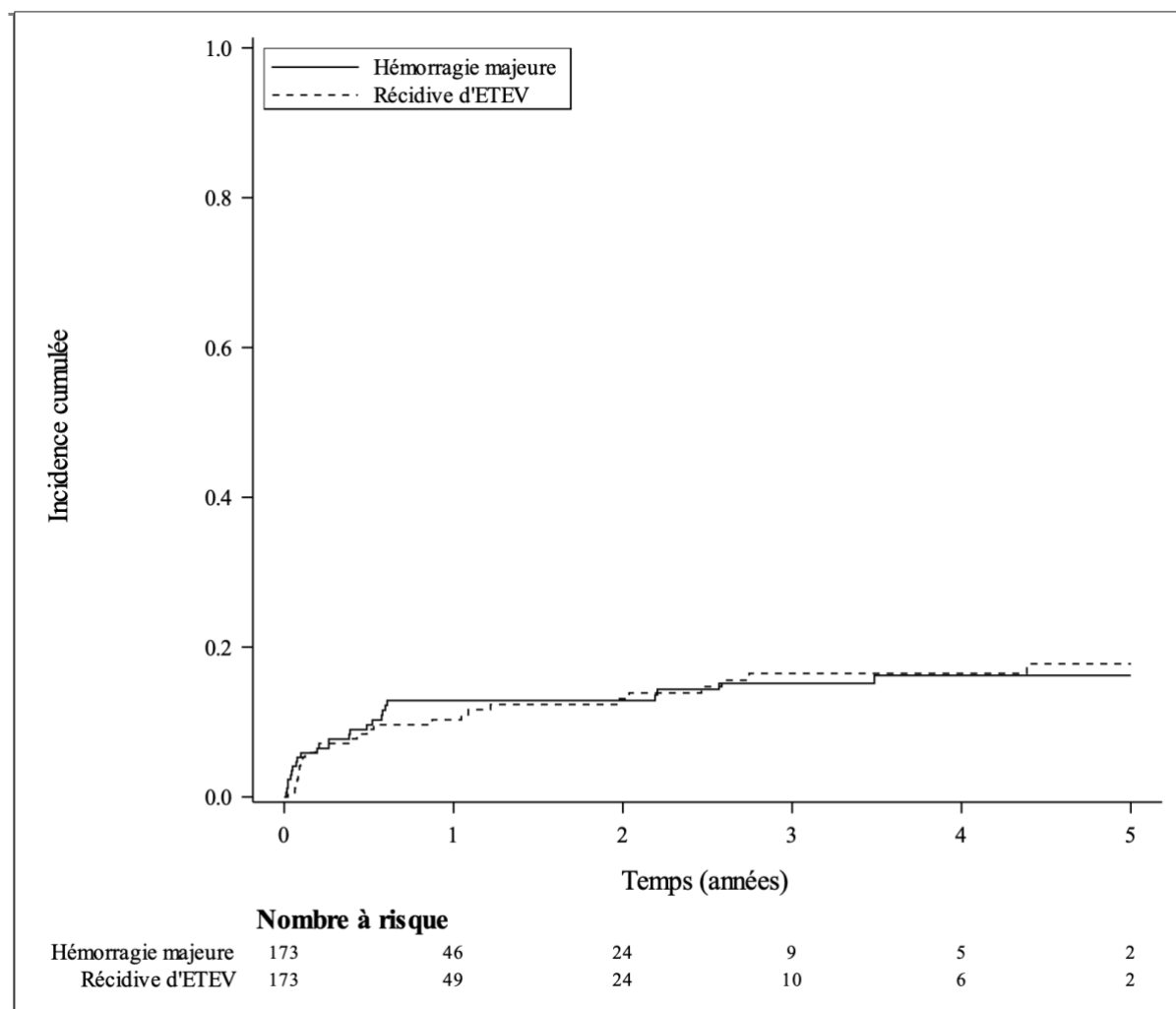


Figure 6. Incidence cumulée d'hémorragie majeure et récurrence d'EVE chez les 173 patients

3.2 Critère de jugement principal :

La survie globale médiane (censurée à 5 ans) des patients était de 6,7 mois (IQ 2,4 ; 27,2). Le taux de survie à 1 an et 5 ans étaient respectivement de 41 % (IC 33 ; 48) et 14% (IC 8 ; 21). La figure 6 représente la survie globale de la population étudiée.

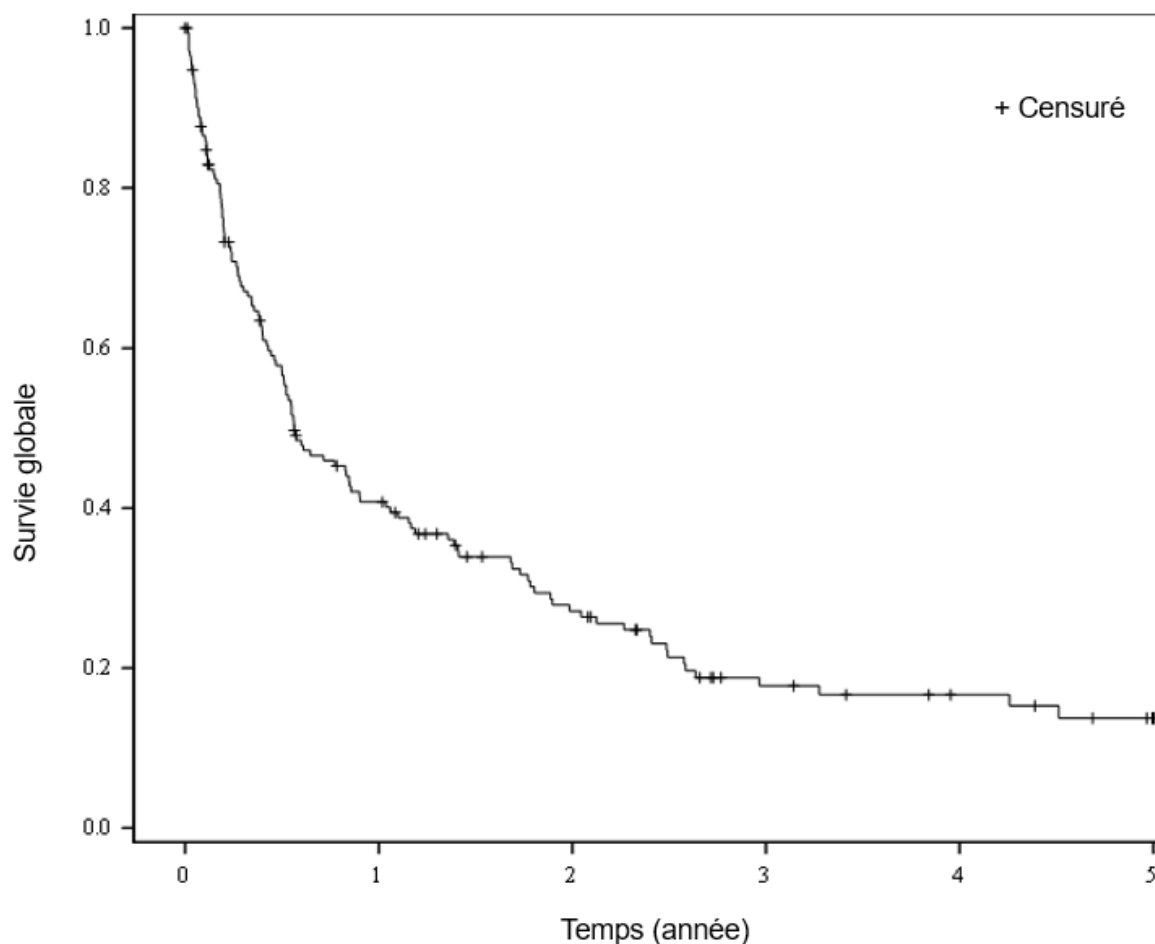


Figure 7. Survie globale des 173 patients étudiés.

3.3 Critères de jugement secondaire :

3.3.1 *Analyse en sous-groupes de la survie globale :*

On mettait en évidence un surrisque de mortalité pour :

- Les patients anticoagulés par HBPM par rapport à ceux traités par AOD, maintenu après ajustement sur l'état général, le stade tumoral et le numéro de ligne thérapeutique antitumorale, avec un HR à 1,76 (IC 1,01 ; 3,07).
- L'association EP + TVP par rapport à une EP seule, avec un HR à 1,5 (IC 1,03 ; 2,19) après ajustement sur les paramètres décrits ci-dessus (figure 8),

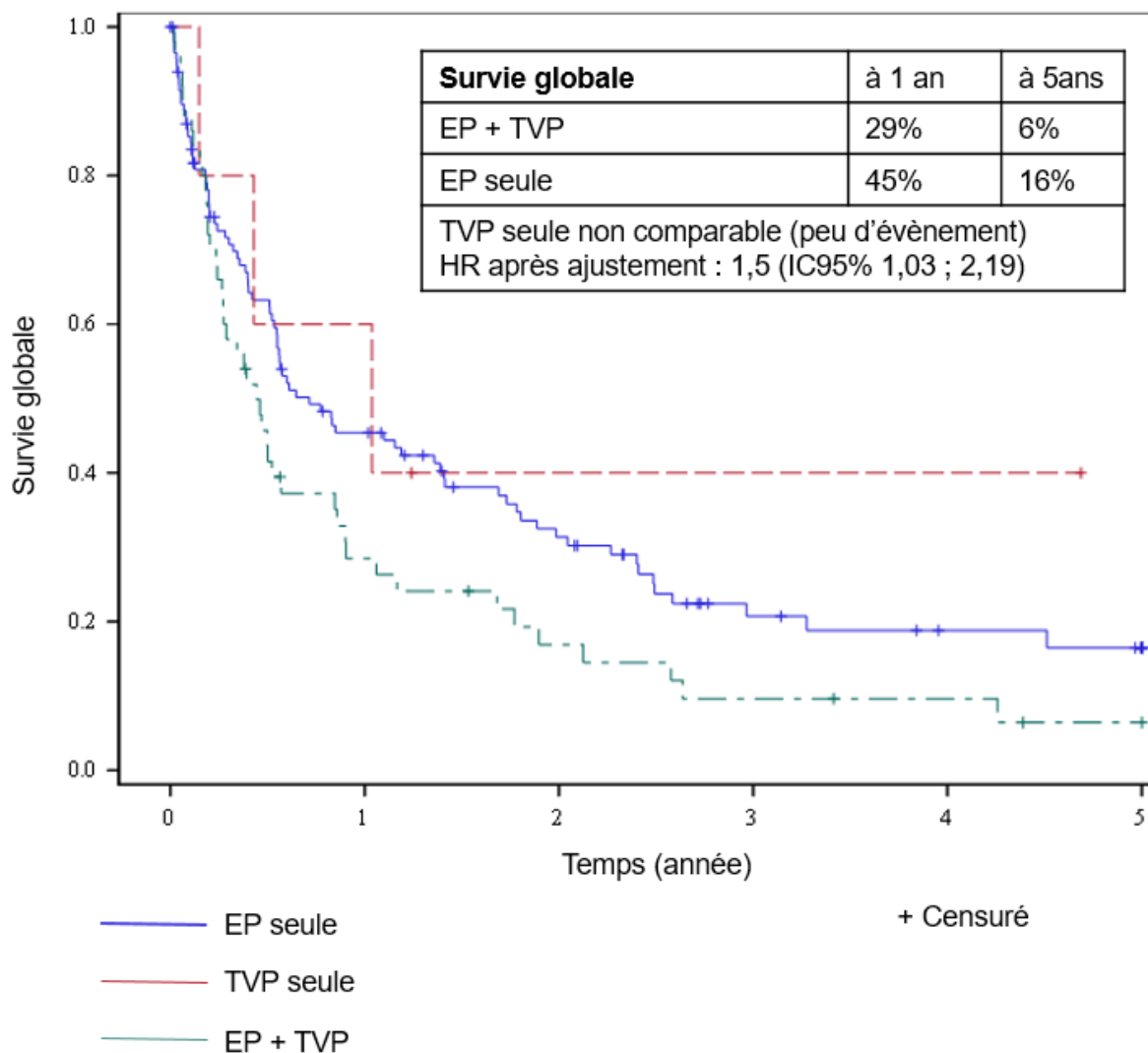


Figure 8. Survie globale en fonction du type d'ETEV.

- La découverte symptomatique d'un ETEV par rapport à la découverte fortuite avec un HR à 1,81 (IC 1,22 ; 2,70) après ajustement sur les paramètres décrits ci-dessus (figure 9),

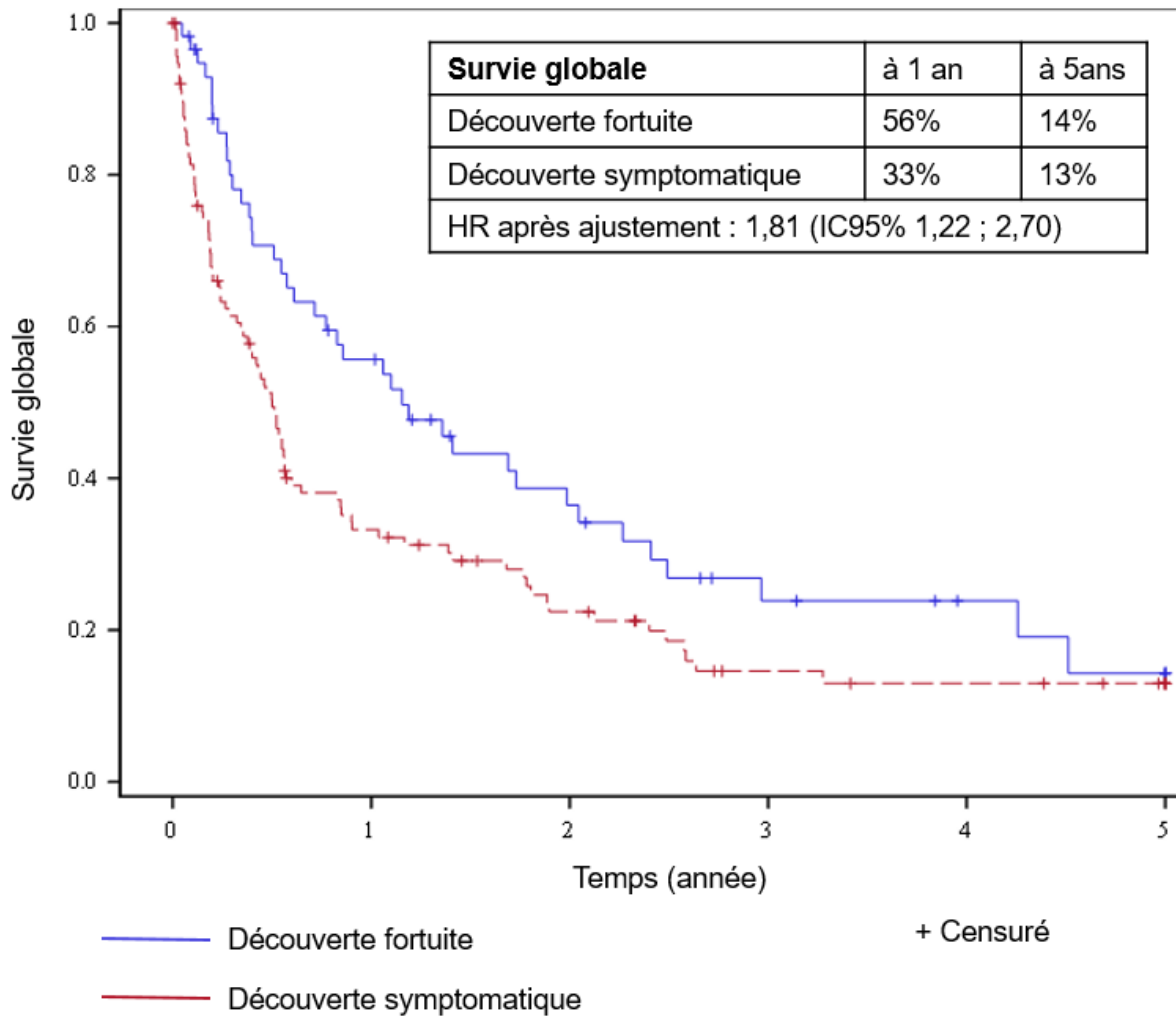


Figure 9. Survie globale en fonction de la découverte fortuite ou symptomatique d'une MTEV.

- La présence d'une hémorragie majeure sous anticoagulant avec un HR à 2,54 (IC 1,57 ; 4,12),
- La récurrence d'ETEV sous anticoagulant avec HR à 3,21 (IC 2,02 ; 5,09).

Nous n'avons pas mis en évidence en revanche de différence significative sur la survie globale par rapport à l'association d'un antiagrégant plaquettaire (HR 0,87 - IC 0,59 ; 1,29).

3.3.2 Hémorragies :

Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre le score de RIETE et la survenue d'une hémorragie majeure à 3 mois du traitement anticoagulant (HR 0,84 - IC 0,43 ; 1,64).

La majorité des hémorragies survenaient dans la 1^{ère} année d'anticoagulation.

La comparaison du groupe de patients bénéficiant d'une anticoagulation par HBPM versus ceux par AOD ne montrait pas de différence significative en termes de survenue d'une hémorragie, d'une hémorragie majeure ou d'hémoptyses.

De même, nous n'avons pas mis en évidence un surrisque d'hémorragie majeure avec l'association d'un antiagrégant plaquettaire.

Chez les patients métastatiques au niveau cérébral, on trouvait une différence significative d'incidence d'hémorragie cérébrale par rapport au patient non métastatique à ce niveau. En effet, l'incidence cumulée d'hémorragie cérébrale était de 12% pour les patients avec des métastases cérébrales contre 1% dans le groupe sans métastase cérébrale (HR = 0,07 - IC 0,008 ; 0,55).

3.3.3 Récidives d'ETEV :

Nous n'avons pas mis en évidence de différence d'incidence de récurrence d'ETEV entre les patients traités par HBPM et ceux par AOD (HR = 2,18 - IC 0,67 ; 7,06).

De même, nous ne montrons pas d'impact de l'association à un antiagrégant plaquettaire sur la récurrence d'un ETEV (HR = 1,20 - IC 0,56 ; 2,60).

3.3.4 Évolution de l'utilisation des anticoagulants au CHU de Lille :

La figure 10 représente l'évolution de la prescription initiale des anticoagulants. On remarque un début de changement des pratiques en 2022 suite aux recommandations de 2021 sur la prise en charge des ETEV chez les patients cancéreux.

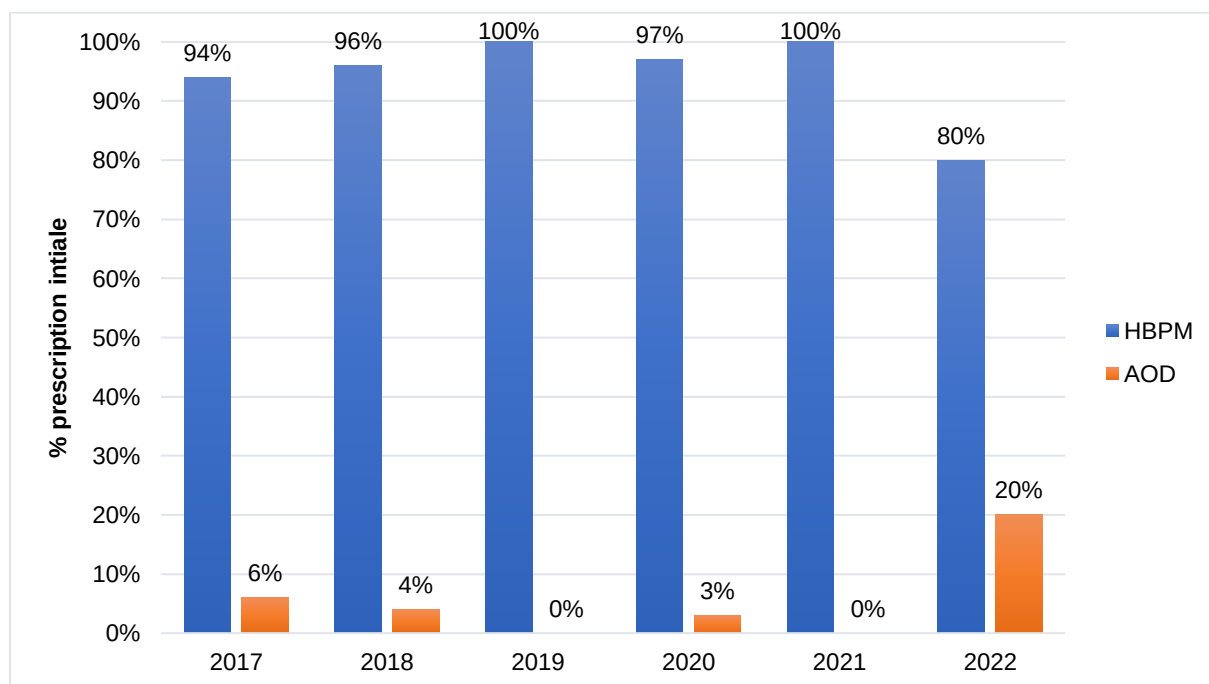


Figure 10. Évolution de l'utilisation des anticoagulants.

4 Discussion :

La survie globale (SG) de notre population de patients présentant un CBP compliqué d'un ETEV était significativement diminuée par rapport à la survie des patients présentant un CBP en 2015 (données INCa) avec une SG à 1 an de 52% (IC 51 ; 53) et de 22% (IC 21 ; 23) à 5 ans (49). Pour mémoire, les données de l'étude des hôpitaux généraux français « KBP 2020 » ont mesuré une amélioration de la survie de ces patients avec une SG à 1 an de 57,5% (IC 56,5 – 58,7) versus 44,3% en 2010, et à 3 ans de 35,4% vs 21% en 2010 (50). Sur la même période 2010-2020, la SG médiane est passée, de manière remarquable avec le développement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, de 10,0 mois (IC 9,0 – 10,1) à 17,3 mois (IC 16,5 - 18,2) (50). Nous n'avons trouvé que peu de données dans la littérature sur la survie globale en vraie vie pour les patients avec un CBP compliqué d'un ETEV. Notre SG médiane de 6,7 mois est néanmoins comparable à celle d'une étude chinoise rétrospective décrivant les patients présentant un CBP métastatique et un ETEV, et rapportant une SG médiane de 9 mois (IC 5,86-12,14) (48).

Nous avons mis en évidence un surrisque de mortalité pour le groupe EP + TVP par rapport à EP seule. Cette différence n'avait pas été décrite dans la littérature. Elle pourrait être liée à une réelle différence de survie, avec un effet péjoratif du diagnostic d'une TVP associé à celui d'une EP, ou à un facteur de confusion non rapporté dans notre étude. Il n'y a actuellement pas de recommandation claire sur la nécessité de dépister une TVP asymptomatique devant le diagnostic d'une EP (13).

De plus, il existait une surmortalité des patients avec un ETEV symptomatique parmi nos patients CBP par rapport aux découvertes fortuites. Cette différence entre découverte fortuite et ETEV symptomatique n'avait pas été retrouvée dans une étude incluant des cancers de toutes localisations (51), ni dans une étude japonaise

rétrospective incluant uniquement des CBP (52). Devant ces données contradictoires, il serait intéressant d'évaluer ce critère de manière prospective afin de confirmer ou non notre résultat. Cependant, bien que nous retrouvions un surrisque de mortalité chez les patients CBP présentant un ETEV symptomatique, nous insistons sur l'importance de ne pas sous-estimer l'impact des ETEV asymptomatiques chez les patients cancéreux. En effet, dans une étude coréenne rétrospective incluant des patients porteurs d'un CBP et une EP, on relevait une surmortalité chez les patients présentant une EP fortuite non traitée par anticoagulants versus ceux présentant une EP fortuite anticoagulée (HR 4,1 – IC 2,3 ; 7,6) (53).

Nous avons observé une différence de SG en faveur de l'anticoagulation par AOD versus par HBPM dans notre population. Il pourrait néanmoins s'agir d'un facteur de confusion lié à l'introduction récente des AOD dans la prise en charge des ETEV chez ces patients par rapport aux HBPM utilisés de longue date. En effet, la prise en charge des CBP a évolué favorablement sur les dernières années avec l'introduction de thérapies et stratégies innovantes et plus efficaces (thérapies ciblées, immunothérapie...), ayant pu créer une amélioration de la SG entre les patients présentant une ETEV en 2022 par rapport à ceux de 2017, comme déjà suggéré ci-dessus par les données de l'étude KBP 2020 (54). Les études randomisées ayant validé les AOD dans la prise en charge des ETEV chez les patients cancéreux ne montraient pas de différence significative sur la SG comparé aux HBPM, à modérer par le fait qu'il s'agissait toujours d'un critère de jugement secondaire.

Nous n'avons pas montré de différence significative en termes de récurrence d'ETEV ou d'hémorragies majeures entre un traitement des ETEV par AOD ou par HBPM, conformément aux résultats des études randomisées, décrits en Annexe 2. Notre

étude confirme en revanche l'impact important et péjoratif d'une hémorragie majeure ou d'une récurrence de MTEV sur le pronostic de nos patients.

Il nous semble donc crucial de développer des outils afin d'évaluer le risque hémorragique de façon spécifique à la localisation du cancer. En effet, le risque hémorragique varie en fonction de la localisation tumorale. Une étude, basée sur la cohorte prospective RIETE, a comparé le risque d'hémorragie majeure et de récurrence d'ETEVI chez les patients porteurs d'un CBP, d'un cancer du sein, d'un cancer de prostate ou d'un cancer colorectal présentant un ETEVI. Les auteurs décrivaient un surrisque d'hémorragie majeure pour le CBP, le cancer colorectal et le cancer de prostate par rapport au cancer du sein (55). Or, les scores de risque hémorragique actuellement développés comme le score de RIETE ne semblent pas assez discriminant dans le CBP pour nous aider dans notre pratique.

Notre étude présente plusieurs points forts. Elle a permis d'apporter des données peu décrites en France sur les patients présentant un ETEVI et un CBP, notamment sur leur SG, et ainsi d'analyser l'impact de nos pratiques en vie réelle. Nous avons été exhaustifs dans l'inclusion de nos patients en passant par l'EDS. Enfin, l'exhaustivité de notre recueil des données et le nombre élevé de patients dans notre étude a permis de mettre en évidence des éléments non rapportés dans la littérature.

Cependant, ce travail présente plusieurs limites. La nature rétrospective de notre étude ne permet pas d'éliminer des facteurs de confusion inconnus et donc non pris en compte dans les analyses. De plus, il existe un biais de classement notamment sur les hémorragies et les récurrences d'ETEVI si ces événements n'ont pas été diagnostiqués ou rapportés lors d'un séjour au CHU de Lille.

Notre étude était de plus monocentrique, ce qui peut limiter sa validité externe.

Enfin, nous avons un recul limité par rapport aux dernières recommandations sur la prise en charge des ETEV dans le CBP afin d'évaluer efficacement l'impact des AOD dans notre étude.

Il existe des perspectives prometteuses dans la prise en charge des ETEV chez les patients avec un CBP. Ainsi, devant l'impact majeur des ETEV sur le pronostic des patients porteurs d'un CBP, il est légitime de s'interroger sur la place de la thromboprophylaxie. Actuellement, il est difficile de prédire le risque d'ETEV chez ces patients. Le score Khorana dans notre étude évaluait un risque médian à 2 soit intermédiaire. Plusieurs études ont cherché à identifier des marqueurs prédictifs des ETEV afin de déterminer une population pouvant bénéficier d'une thromboprophylaxie. Une étude, réalisée à partir de l'essai randomisé de phase 3 CASSINI, a mis en évidence certains biomarqueurs associés au risque d'ETEV comme les taux sanguins de TSH, de GH ou de SDF-1 (56). Une autre étude s'est intéressée aux marqueurs génétiques prédictifs d'ETEV. Les auteurs ont créé un score (ONCOTHROMB) associant des données cliniques et 9 variants génétiques pour prédire le risque d'ETEV. Ce score présentait des meilleurs résultats pour prédire le risque d'ETEV par rapport au score KHORANA (57). Enfin, dans une étude tout récemment publiée, la mise en évidence d'ADN tumoral circulant semble être un facteur prédictif d'ETEV (58). Les auteurs expliquent que la présence d'ADN tumoral circulant pourrait être un marqueur d'hypercoagulabilité associée à « l'agressivité tumorale », la présence de micrométastases et une coagulation anormale liée au NETs (neutrophil extracellular traps). Ces marqueurs doivent cependant encore être validés en routine.

De façon plus spécifique aux CBP, certaines altérations génétiques tumorales (drivers oncogéniques) comme ALK, ROS-1 ou KRAS semblent être plus souvent associées aux ETEV (59) (60). Concernant les réarrangements de ALK et ROS-1, le surrisque d'ETEV pourrait être lié à une production abondante de mucines qui est un facteur pro-coagulant. Pour les cancers mutés KRAS, l'hypothèse principale avancée est celle de la surexpression de facteur tissulaire par ces cancers mutés.

Le bénéfice d'une thromboprophylaxie spécifiquement dans cette population particulière n'a cependant pas été rapporté à notre connaissance.

Enfin, le surrisque de mortalité lors d'un évènement hémorragique majeur ou la récurrence d'un ETEV chez les patients cancéreux pose enfin la question de la durée et de la dose d'anticoagulant au long cours. L'étude API-CAT, visant à déterminer l'intérêt d'une demi-dose d'Apixaban par rapport à une dose pleine après 6 mois d'anticoagulation bien conduite, pourrait bientôt nous apporter des éléments de réponse (61).

5 Conclusion :

Notre large étude originale en vraie vie, quoique rétrospective et monocentrique, a permis de confirmer l'impact pronostique défavorable des ETEV chez les patients porteurs d'un CPB. Le traitement de ces ETEV par anticoagulation est parfois complexe à gérer devant un risque hémorragique important et difficile à évaluer chez ces patients. Notre étude met en évidence l'importance d'évaluer la balance entre le risque d'hémorragie majeure sous anticoagulant et le risque de récurrence d'ETEV qui ont tous deux un impact majeur sur la devenir de nos patients. Il semble nécessaire

de développer un score du risque hémorragique spécifique à la localisation cancéreuse.

Concernant l'utilisation des AOD dans les ETEV compliquant un CBP, notre étude est encore précoce par rapport aux recommandations de 2021 et le début d'utilisation des AOD dans cette indication. Il sera donc intéressant d'analyser leur utilisation par une étude prospective dans les prochaines années afin d'évaluer leur efficacité et tolérance chez ces patients en vie réelle.

Annexes

Annexe 1. Pharmacologie des anticoagulants dans la MTEV :

HEPARINES et DERIVES									
Médicaments	Action	Voie	Posologie	Absorption	Métabolisme	Élimination	Demi-vie	Surveillance	Antidote
HNF	Héparine sodique	Indirecte Anti-Xa = anti-IIa	IV 18 UI/kg/h IVSE + bolus initial 50-80 UI/kg Dose adaptée à antiXa	Diffusion rapide Variabilité inter/intra individuelle importante	Cellulaire	Captation cellulaire Rénale	60 à 120 minutes	AntiXa 6h après introduction et modification (cible : 0,3 - 0,7 UI/mL) Plaquettes	Sulfate de protamine
	Héparine calcique (Calciparine®)		SC 500 UI/kg/24h en 2 ou 3 injections (max 0,6 ml par injection) Dose adaptée à antiXa	Diffusion lente Tmax : 2 h Variabilité inter/intra individuelle importante			4 h		
HBPM	Enoxaparine (Lovenox®)	Indirecte Anti-Xa > anti-IIa	SC 100 UI/kg /12h 150 UI/kg /jour	Absorption rapide Biodisponibilité proche de 100% Tmax : 4 h Variabilité inter/intra individuelle faible	Hépatique	Rénale	3 - 4 h	Plaquettes avant la 1 ^{ère} injection puis si signe de TIH	Sulfate de protamine (efficacité moindre)
	Tinzaparine (Innohep®)		SC 175 UI/kg /jour						
	Daltéparine (Fragmine®)		SC 200 UI/kg /jour pendant 1 mois puis 150 UI/kg / jour						
Fondaparinux (Arixtra®)		Indirecte Anti-Xa	SC < 50 kg : 5 mg /jour 50 à 100 kg : 7,5 mg /jour > 100 kg : 10 mg /jour	Absorption rapide Biodisponibilité de 100% Tmax : 3 h Variabilité inter/intra individuelle faible	Aucun	Rénale	20 h	Aucune	Aucun
ANTIVITAMINE K									
Médicaments	Action	Voie	Posologie	Absorption	Métabolisme	Élimination	Demi-vie	Surveillance	Antidote
Warfarine (Coumadine®)	Indirecte Inhibition de la synthèse des facteurs II, VII, IX, X	PO	Individuelle : début possible à 5 mg / jour puis adaptation selon INR	Biodisponibilité proche de 100% Variabilité inter/intra individuelle importante	Hépatique : CYP450 Variabilité génétique du CYP2C9	Rénale	35 – 45 h	INR (cible : 2-3)	Vitamine K
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS									
Médicaments	Action	Voie	Posologie	Absorption	Métabolisme	Élimination	Demi-vie	Surveillance	Antidote
Dabigatran (Pradaxa®)	Directe Anti-IIa	PO	150 mg x 2 / jour	Biodisponibilité de 6,5 % Tmax : 1,5 – 2 h	Substrat de P- gp	Surtout rénale	12 – 17 h	Aucune	Idarucizumab
Apixaban (Eliquis®)	Directe Anti-Xa	PO	10 mg x 2 / jour pendant 7 jours puis 5 mg x 2 / jour	Biodisponibilité de 50% Tmax : 3 - 4 h	Multiplés : Substrat de P- gp CYP3A4	Surtout fécale après métabolisation	8 – 15 h		Andexanet alfa
Rivaroxaban (Xarelto®)	Directe Anti-Xa	PO	15 mg x 2 / jour pendant 21 jours puis 20 mg / jour	Biodisponibilité de 100 % si prise lors d'un repas Tmax : 2 – 4 h	Multiplés : Substrat de protéine P-gp CYP3A4	Fécale Rénale	5 – 9 h		

Tmax : temps pour atteindre la concentration maximale ; TIH : thrombopénie induite par l'héparine ; IV : intraveineuse ; SC : sous-cutanée ; PO : per os

Annexe 2. Principales études des AOD dans le traitement de la MTEV chez les patients cancéreux :

Essai	Type	Comparaison	Population	Critère principal	Récidives MTEV	Hémorragies majeures	Mortalité globale	Particularités en lien avec les CBP
HOKUSAI VTE Cancer (2018)	Randomisé Non-infériorité Ouvert International	Edoxaban vs Dalteparine	n = 1046 TVP proximale des MI, EP (hors sous segmentaire)	Récidives MTEV + hémorragies majeures Borne non- infériorité : 1,5	HR 0,71 (IC 0,48 - 1,06) Edoxaban 7,9 % vs Dalteparine 11,3 %	HR 1,77 (IC 1,03 - 3,04) Edoxaban 6,9 % vs Dalteparine 4 % Surtout digestives hautes	Mortalité à 12 mois : HR 1,12 (IC 0,92 - 1,37) Edoxaban 39,5% vs Dalteparine 36,6 %	152 CBP inclus. Pas d'exclusion des métastases cérébrales. Exclusion ECOG > 2
SELECT-D (2018)	Randomisé Ouvert Multicentrique (U.K.) Pilote	Rivaroxaban vs Dalteparine	n = 406 TVP proximale des MI, EP	Récidives MTEV Pas d'hypothèse statistique	HR 0,43 (IC 0,19 - 0,99) Rivaroxaban 4 % vs Dalteparine 11%	HR 1,83 (IC 0,68 - 4,96) Rivaroxaban 6 % vs Dalteparine 4 %	Mortalité à 6 mois : Rivaroxaban 25 % vs Dalteparine 30 %	47 CBP inclus. Exclusion ECOG > 2 Hémorragies non majeures : surtout intestinales et urinaires. Pas d'hémorragie cérébrale. 2 hémoptysies dans le groupe Rivaroxaban
ADAM-VTE (2020)	Randomisé Supériorité Ouvert Multicentrique (U.S.)	Apixaban vs Dalteparine	n = 287 TVP des MS ou MI, EP, thrombose cérébrale, thromboses splanchniques	Hémorragies majeures	HR 0,10 (IC 0,01 - 0,78) Apixaban 0,7% vs Dalteparine 6,3%	p = 0,138 Apixaban 0% vs Dalteparine 1,4%	Mortalité à 6 mois : HR 1,40 (IC 0,82-2,43) Apixaban 16% Dalteparine 11%	51 CBP inclus. Pas d'exclusion des métastases cérébrales. Exclusion ECOG > 2
CARAVAGGIO (2020)	Randomisé Non infériorité Ouvert International	Apixaban vs Dalteparine	n = 1155 TVP proximale des MI, EP (hors sous segmentaire)	Récidives MTEV Borne non- infériorité : 2,0	HR 0,63 (IC 0,37 - 1,07) Apixaban 5,6 % vs Dalteparine 7,9 %	HR 0,82 (0,40 - 1,69) Apixaban 3,8 % vs Dalteparine 4 %	Mortalité à 210 j : HR 0,82 (0,62 - 1,09) Apixaban 23,4 % vs Dalteparine 26,4%	Exclusion des métastases cérébrales. Exclusion ECOG > 2 Hémorragies non majeures : surtout urinaires et VAS.

n : nombre de participants ; HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance 95% ; ECOG : échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group ; CBP : Cancers broncho-pulmonaires ; VAS : voies aériennes supérieures

Bibliographie

1. SPF. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010 [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladie-tromboembolique-veineuse/la-maladie-veineuse-thromboembolique-patients-hospitalises-et-mortalite-en-france-en-2010>
2. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* avr 2007;5(4):692-9.
3. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 23 mars 1998;158(6):585-93.
4. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in In-Hospital Deaths Among Hospitalizations With Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 25 juin 2012;172(12):960-1.
5. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol.* 1 mai 2004;93(9):1197-9.
6. Verso M, Agnelli G, Ageno W, Imberti D, Moia M, Palareti G, et al. Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: The MASTER registry. *Thromb Res.* 1 sept 2012;130(3):369-73.
7. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515-23.
8. Haley M, Phillippe P. Overview of Venous Thromboembolism. 27 déc 2017 [cité 30 juill 2024];23. Disponible sur: <https://www.ajmc.com/view/overview-of-venous-thromboembolism>
9. Wellcome Collection [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin / von Rudolf Virchow. Disponible sur: <https://wellcomecollection.org/works/m3tp5x6w>
10. MHEMO [Internet]. [cité 1 août 2024]. Physiologie de l'hémostase. Disponible sur: <https://mhemo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
11. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-

Based Case-Control Study. Arch Intern Med. 27 mars 2000;160(6):809-15.

12. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 21 janv 2020;41(4):543-603.

13. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. Rev Mal Respir. févr 2019;36(2):249-83.

14. Trousseau A. Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. Baillière; 1865. 752 p.

15. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. JAMA. 9 févr 2005;293(6):715-22.

16. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. Blood. 8 avr 2021;137(14):1959-69.

17. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2012;9(7):e1001275.

18. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. J Cardiol. août 2018;72(2):89-93.

19. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. J Thromb Haemost. févr 2013;11(2):223-33.

20. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 21 déc 2000;343(25):1846-50.

21. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost. 1 mars 2007;5(3):632-4.

22. Crobach MJT, Anijs RJS, Brækkan SK, Severinsen MT, Hammerstrøm J, Skille H, et al. Survival after cancer-related venous thrombosis: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Study. Blood Adv. 28 juill 2023;7(15):4072-9.

23. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 15 mai 2008;111(10):4902-7.

24. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study | Haematologica [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://haematologica.org/article/view/8184>
25. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* mai 2023;34(5):452-67.
26. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* sept 2000;18(17):3078-83.
27. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 15 nov 2002;100(10):3484-8.
28. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2013;1(2):83-97.
29. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. 2014;
30. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
31. Last JA. The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. *Toxicol Sci.* 1 mars 2002;66(1):4-6.
32. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 juill 2024]. PREVISCAN (fluindione). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2909822/fr/previscan-fluindione
33. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1302507?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
34. null null. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 5 avr 2012;366(14):1287-97.
35. Roffé A, Guedon A, Lallmahomed E. Place actuelle des anticoagulants oraux directs dans la maladie thromboembolique veineuse. *Rev Médecine Interne.* févr

2022;43(2):82-8.

36. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 10 juill 2003;349(2):146-53.
37. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Network Meta-Analysis Comparing Efficacy and Safety of Anticoagulants. *Thromb Res*. 1 sept 2015;136(3):582-9.
38. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, van Es N, Beyer-Westendorf J, Carrier M, et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost*. août 2018;118(8):1439-49.
39. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, 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* [Internet]. 10 mai 2018 [cité 13 juin 2022]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2018.78.8034>
40. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 23 avr 2020;382(17):1599-607.
41. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, et al. Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost*. mai 2021;121(05):616-24.
42. Mahé I, Meyer G, Girard P, Bertoletti L, Laporte S, Couturaud F, et al. Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars 2021. *Rev Mal Respir*. avr 2021;38(4):427-37.
43. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 19 avr 2023 [cité 1 août 2024]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.00294>
44. Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>

45. Debieuvre D, Molinier O, Falchero L, Locher C, Templement-Grangerat D, Meyer N, et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000–2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *Lancet Reg Health - Eur*. 1 nov 2022;22:100492.
46. Webmaster S. Société de Pneumologie de Langue Française. 2023 [cité 1 août 2024]. KBP-2020-CPHG : Les premiers enseignements à 2 ans. Disponible sur: <https://splf.fr/kbp-2020-cphg-les-premiers-enseignements-a-2-ans/>
47. Walker AJ, Baldwin DR, Card TR, Powell HA, Hubbard RB, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data. *Br J Cancer*. 28 juin 2016;115(1):115-21.
48. Qin Y, Zhang L, Liang X, Sun X, Wang N, Yuan M, et al. Venous and Arterial Thromboembolism in Patients with Metastatic Lung Cancer. *Clin Appl Thromb*. 22 févr 2023;29:10760296231159121.
49. Tumeurs solides - Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides/\(thematique\)/Poumon](https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides/(thematique)/Poumon)
50. Debieuvre D. Debieuvre D. et coll, WCLC 2024, abstract#1434.
51. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism and Mortality in Patients With Cancer Incidentally Diagnosed With Pulmonary Embolism: A Comparison With Symptomatic Patients. *J Clin Oncol*. 10 juin 2011;29(17):2405-9.
52. Shinagare AB, Okajima Y, Oxnard GR, DiPiro PJ, Johnson BE, Hatabu H, et al. Unsuspected pulmonary embolism in lung cancer patients: Comparison of clinical characteristics and outcome with suspected pulmonary embolism. *Lung Cancer Amst Neth*. nov 2012;78(2):161-6.
53. Sun JM, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer Amst Neth*. sept 2010;69(3):330-6.
54. Webmaster S. Société de Pneumologie de Langue Française. 2024 [cité 8 sept 2024]. Cancer bronchique : breaking good. Disponible sur: <https://splf.fr/cancer-bronchique-breaking-good/>
55. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, et al. The

Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. *Am J Med.* 1 mars 2017;130(3):337-47.

56. Khorana AA, Barnard J, Wun T, Vijapurkar U, Damaraju C, Moore KT, et al. Biomarker signatures in cancer patients with and without venous thromboembolism events: a substudy of CASSINI. *Blood Adv.* 15 févr 2022;6(4):1212-21.

57. A Clinical-Genetic Risk Score for Predicting Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Development and Validation Study Involving Two Independent Prospective Cohorts - PMC [Internet]. [cité 4 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10414737/>

58. Jee J, Brannon AR, Singh R, Derkach A, Fong C, Lee A, et al. DNA liquid biopsy-based prediction of cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Med.* 15 août 2024;

59. Wang HY, Wu SG, Lin YT, Chen CY, Shih JY. Risk of thromboembolism in non-small-cell lung cancers patients with different oncogenic drivers, including ROS1, ALK, and EGFR mutations. *ESMO Open.* 1 déc 2022;7(6):100742.

60. Corrales-Rodriguez L, Soulières D, Weng X, Tehfe M, Florescu M, Blais N. Mutations in NSCLC and their link with lung cancer-associated thrombosis: A case-control study. *Thromb Res.* janv 2014;133(1):48-51.

61. Study Details | API-CAT STUDY for APIxaban Cancer Associated Thrombosis | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03692065>

AUTEURE : Nom : SOUZA

Prénom : Alix

Date de soutenance : 27 septembre 2024

Titre de la thèse : Étude COATI : Les anticoagulants dans le traitement d'évènements thromboemboliques veineux chez les patients présentant un cancer broncho-pulmonaire au CHU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille « 2024 »

Cadre de classement : Pneumo-oncologie

DES + FST/option : Pneumologie + FST de cancérologie

Mots-clés : évènements veineux thromboemboliques, cancer broncho-pulmonaire, anticoagulants

Résumé :

Introduction : Les évènements thrombo-emboliques veineux (ETEV) sont fréquemment associés au cancer broncho-pulmonaire (CBP). Ils impactent la survie des patients atteints de cancer. Une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est recommandée de longue date en première intention dans ce contexte. Les récentes recommandations, basées sur des essais randomisés contrôlés, ont retenu aussi la place, en alternative aux HBPM, des anticoagulants oraux directs (AOD) dans le traitement des ETEV chez les patients porteurs d'un cancer. L'objectif de notre étude était d'analyser l'impact des ETEV et de leur traitement anticoagulant sur la survie des patients porteurs d'un CBP au CHU de Lille.

Méthode : étude rétrospective, monocentrique, réalisée au CHU de Lille, incluant de manière exhaustive, à l'aide d'un entrepôt de données de santé (EDS), les patients porteurs d'un CBP ayant présenté un ETEV de type embolie pulmonaire (EP) ou thrombose veineuse profonde (TVP), entre Décembre 2016 et Décembre 2022.

Résultats : au total, 173 patients ont pu être inclus. La survie globale médiane était de 6,7 mois (IQ 2,4 ; 27,2). Les taux de survie à 1 an et à 5 ans étaient respectivement de 41 % (IC 33 ; 48) et 14% (IC 8 ; 21%). On mettait en évidence un surrisque de mortalité pour l'association de survenue d'une EP + TVP par rapport à une EP seule, pour les découvertes symptomatiques par rapport aux découvertes fortuite, pour un traitement par HBPM par rapport aux AOD, ou en cas d'hémorragie majeure ou de récurrence d'ETEV sous anticoagulant,

Discussion : cette étude originale en vraie vie a permis de confirmer l'impact négatif des ETEV sur la survie globale des patients présentant un CBP, effet partiellement corrigé par un traitement anticoagulant par HBPM voire par AOD, comme rapporté par les essais cliniques. Nous avons également identifié plusieurs facteurs importants impactant la survie globale, à rechercher chez ces patients.

Conclusion : On confirme en routine l'importance d'instituer en urgence une anticoagulation pour les ETEV chez les patients porteurs d'un CBP, symptomatiques ou non. La possibilité d'un recours aux AOD en alternative aux HBPM dans cette indication semble confortée en vraie vie. Néanmoins, il sera utile de réévaluer ces données avec plus de recul sur l'utilisation des AOD, et de développer des outils non-invasifs afin de mieux évaluer le risque hémorragique sous traitement ou de récurrence de l'ETEV selon la localisation cancéreuse.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Madame la Docteure Elisabeth GAYE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

