

# Cancers, thromboses veineuses et traitements anti-angiogéniques

Maxime Japkowicz, Tevy San, Joseph Gligorov  
 Cellule Information Conseil des Thérapies Ciblées des Cancers (CICTCC),  
 Alliance Pour la Recherche En Cancérologie (APREC), APHP Tenon, Paris  
[cictcc.aprec@tnn.aphp.fr](mailto:cictcc.aprec@tnn.aphp.fr)

En moins d'une décennie, les traitements anti-angiogéniques sont devenus l'une des armes thérapeutiques utilisées ou évoquées systématiquement dans la prise en charge de nombreux cancers, notamment métastatiques. Le ciblage relativement spécifique de ces traitements explique en grande partie leur profil de tolérance plutôt favorable

et permet souvent (notamment pour les anticorps monoclonaux comme le bevacizumab) une association avec la chimiothérapie. Toutefois, parmi les complications fréquentes de ces traitements on retiendra en plus de l'hypertension artérielle et du risque hémorragique, celui des complications thromboemboliques artérielles et veineuses [1].

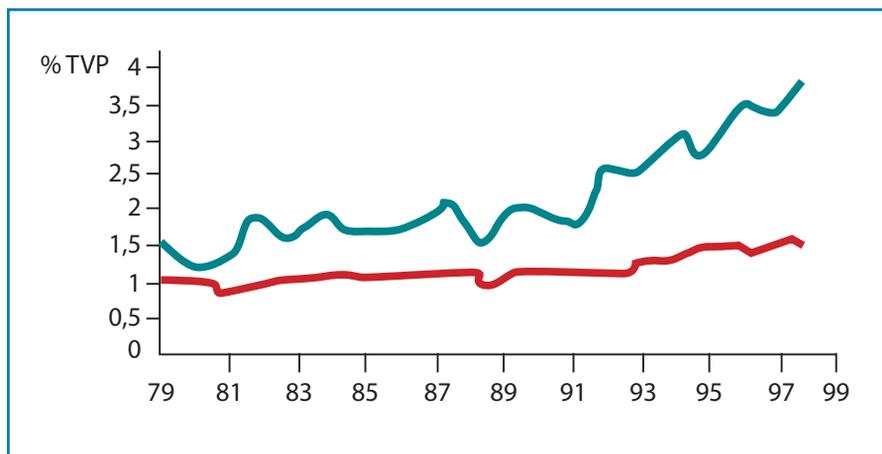
Parallèlement, la pathologie néoplasique, notamment en situation métastatique, est un facteur de risque de thromboses veineuses connu depuis près de deux siècles [2]. L'intrication entre thrombose veineuse et cancer est fréquente et peut en être non seulement une circonstance révélatrice, mais également une conséquence pouvant engager le pronostic vital. En revanche, certains traitements de la maladie thromboembolique semblent non seulement diminuer logiquement leurs complications mortelles mais également influencer positivement l'évolution de certains cancers [3], rendant l'intrication entre cancers, thromboses veineuses et traitements antithrombotiques complexes. À ce tableau s'ajoute l'impact des traitements anti-angiogéniques actuels.

**Tableau 1. Incidence des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) dans une population de 1,2 million de patients suivis pour un cancer (registre US Medicare) (d'après [5])**

Type de cancer	Taux pour 10 000 patients	AMM d'un traitement anti-angiogénique
Tête et cou	16	Non
Vessie	22	Non
Sein	22	Bevacizumab
Œsophage	43	Non
Endomètre	44	Non
Col utérin	49	Non
Prostate	55	Non
Poumon	61	Bevacizumab
Rectum	62	Bevacizumab
Foie	69	Sorafenib
Côlon	76	Bevacizumab
Leucémies	81	Non
Rein	84	Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, Everolimus
Estomac	85	Non
Lymphomes	96	Non
Pancréas	110	Non
Cerveau	117	Bevacizumab
Ovaires	120	Non

## Cancers et thromboses veineuses

Près d'1/5<sup>e</sup> des thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP) sont associées à des cancers. Les complications thromboemboliques représentent la seconde cause de mortalité des patients cancéreux [4]. Si les patients atteints de cancers ont en général une augmentation de l'expression des facteurs de la coagulation et une activation des voies de la coagulation, le taux de TVP-EP dépend plus particulièrement de l'état général du patient, du type de cancer, des différents traitements réalisés et de l'existence ou non d'un traitement préventif [4] (tableau 1). Parallèlement, il apparaît que l'incidence des TVP-EP augmente régulièrement depuis près de 20 ans chez les patients



**Figure 1.** Incidence des thromboses veineuses profondes (TVP) chez les patients hospitalisés cancéreux (en bleu) et non cancéreux (en rouge) entre 1979 et 1999. (D'après [6]).

hospitalisés suivis pour cancer, alors qu'elle semble stable chez les patients non cancéreux [6] (figure 1). Cette divergence s'explique en partie par une prolongation de la durée médiane de survie et une hospitalisation de patients moins valides en situation de maladie avancée ; l'augmentation de facteurs de risques liés

aux traitements des cancers participe peut-être également à l'augmentation de l'incidence des maladies thromboemboliques [4]. On estime par exemple que les chimiothérapies multiplient en moyenne par trois le risque de thrombose, sans tenir compte du facteur de risque aggravant que sont les systèmes vei-

neux implantables. Les traitements hormonaux comme le tamoxifène, les progestatifs ou certains traitements « œstrogène like » majorent également du même ordre que la chimiothérapie le risque de TVP-EP. Il faut ajouter à ces traitements les facteurs de croissance hématopoïétiques comme les érythropoïétines augmentant le risque de TVP-EP de près de 70 %. On a montré récemment que l'adjonction d'anti-angiogéniques à ces thérapeutiques majore le risque de TVP-EP de l'ordre de 30 % [1, 4, 7].

## Thromboses veineuses et traitements anti-angiogéniques des cancers

Afin de mieux comprendre ces liens, il est utile de distinguer les différents traitements anti-angiogéniques pouvant être associés à un risque ou sur-risque de TVP-EP.

Le thalidomide et ses dérivés ont été les premiers traitements utilisés pour leurs propriétés anti-angiogéniques en cancérologie. Si une monothérapie ne

**Tableau 2. Incidence des TVP-EP dans les essais de phase III évaluant l'intérêt du bevacizumab.**

Type de cancers	Premier auteur	Nombre de patients	Schéma de l'étude	Incidence TVP-EP
Colorectal méta	Kabbinavar	102	5FU-Fol +/- Bevacizumab (2 doses)	23 % vs 6 % vs 6 %
Colorectal méta	Hurwitz	813	5FU-Fol-CPT11 +/- Bevacizumab	19 % vs 16 % (p = NS)
Colorectal méta	Kabbinavar	204	5FU-Fol +/- Bevacizumab	8 % vs 11 % (p = NS)
Colorectal méta	Giantonio	829	5FU-Fol-Oxaliplatine +/- Bevacizumab	16 % vs 9 % (p < 0,05)
Poumon CBNPC	Johnson	99	Paclitaxel-Carboplatine +/- Bevacizumab (2 doses)	18 % vs 12 % vs 9 % (p = NS)
Poumon CBNPC	Cohen	878	Paclitaxel-Carboplatine +/- Bevacizumab	5 % vs 3 % (p < 0,05)
Sein méta	Miller	444	Capecitabine +/- Bevacizumab	3 % (p = NS)
Sein méta	Miller	722	Paclitaxel +/- Bevacizumab	2 % vs 1,5 % (p = NS)
Sein méta	Miles	736	Docetaxel +/- Bevacizumab (2 doses)	1,6 % vs 1,2 % vs 3 % (p = NS)
Rein méta	Rini	732	IFN-α +/- Bevacizumab	2 %

semble pas majorer le risque de TVP-EP, des taux majorés d'accidents thromboemboliques ont été rapportés lorsque ces traitements étaient associés à la chimiothérapie respectivement dans le cancer du rein métastatique (+ 43 %) et le myélome multiple (+ 34 %). Dans ce dernier cas, des incidences de TVP-EP allant jusqu'à 75 % ont été rapportées avec des traitements associant les dérivés du thalidomide (lenalidomide et pomalidomide) avec la dexaméthasone à forte dose ou une chimiothérapie, plus particulièrement la doxorubicine. La principale hypothèse physiopathologique reste l'existence d'un état d'hypercoagulabilité sanguine associée fréquemment à une résistance acquise à la protéine C activée liée à une toxicité endothéliale directe des anthracyclines [1]. Toutefois, il est intéressant de noter que l'utilisation du bortezomib (inhibiteur du protéasome) semble diminuer le risque de TVP-EP dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de myélome [8].

En ce qui concerne les thérapeutiques ciblant le VEGF on distinguera le bevacizumab des « TKI anti-angiogéniques », ces derniers étant par définition multicibles ont une toxicité plus difficile à analyser. Le bevacizumab ajouté à la chimiothérapie augmente de l'ordre de 12 % le risque de TVP par rapport à la chimiothérapie seule ; 50 % de ces TVP sont considérées comme ayant un grade élevé (grade 3 à 5) comme ceci a été rapporté dans la méta-analyse de Nalluri *et al.* [7]. Toutefois, l'analyse des résultats des essais suggère plutôt une augmentation du risque de thrombose artérielle plus que de thrombose veineuse lors de l'adjonction du bevacizumab à une chimiothérapie [1]. Le détail des études est rapporté dans le *tableau 2*.

L'hypothèse principale de la toxicité du

bevacizumab reste l'induction possible d'une apoptose endothéliale et donc l'apparition d'un état d'hypercoagulabilité endovasculaire par exposition de la membrane basale de la paroi vasculaire au sang.

En ce qui concerne l'utilisation des « TKI anti-angiogéniques » elle ne semble pas entraîner d'augmentation significative du risque de TVP. Il faut toutefois noter que la plupart de ces agents ont été utilisés en monothérapie, sans association à une chimiothérapie ; en revanche, il pourrait exister un risque augmenté de thrombose artérielle comme cela a été rapporté dans l'étude d'enregistrement du sorafenib dans le cancer du rein [9].

La dernière famille de traitements anticancéreux actuellement utilisés en pratique clinique et ayant des propriétés anti-angiogéniques est celle des inhibiteurs de mTOR. L'everolimus et le temsirolimus sont actuellement utilisés dans le cancer du rein métastatique. Il n'y a à ce jour aucune augmentation de l'incidence des TVP-EP rapportées avec ce traitement.

### Approche prophylactique et risque de TVP sous traitements anti-angiogéniques chez le patient cancéreux

De récentes études observationnelles suggèrent qu'indépendamment des facteurs de sur-risque liés à certains médicaments, le risque de TVP semble sous évalué par les cancérologues en pratique quotidienne [10]. Si la question de la prévention des TVP chez les patients traités par un traitement anti-angiogénique paraît légitime, la réponse ne peut être qu'empirique ; en effet, en dehors du myélome multiple, aucune étude n'a même essayé de répondre à

cette question dans les cancers solides. Dans le cas des myélomes multiples, il semble que seules les héparines de bas poids moléculaire (HBPM, enoxaparine et nadroparine) réduisent le risque de TVP-EP lors de l'utilisation de thalidomide en association avec la doxorubicine et la dexaméthasone alors que les anti-vitamines K n'ont pas d'effet préventif démontré [1]. L'utilisation de l'aspirine, en revanche, semble réduire l'incidence des accidents thromboemboliques artériels.

En ce qui concerne les anti-angiogéniques et plus particulièrement le bevacizumab dans les tumeurs solides, la prévention de la TVP doit être pondérée par le sur-risque faible associé, mais également par le risque hémorragique lié à l'utilisation de ces traitements. En revanche, on notera que l'existence d'un accident thrombotique survenant sous traitement anti-angiogénique nécessite l'instauration d'un traitement anti-coagulant mais suppose l'arrêt du traitement anti-angiogénique.

### Références

1. Zangari M, *et al.* *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4865-73.
2. Bouillard JB, *et al.* *Arch Gen Med* 1823 ; 1 : 188-204.
3. Kakkar AK, *et al.* *Br J Cancer* 2010 ; 102 (Suppl. 1) : S24-9.
4. Noble S, *et al.* *Br J Cancer* 2010 ; 102 (Suppl. 1) : S2-9.
5. Levitan N, *et al.* *Medicine (Baltimore)* 1999 ; 78 : 285-91.
6. Stein PD, *et al.* *Am J Med* 2006 ; 119 : 60-8.
7. Nalluri SR, *et al.* *JAMA* 2008 ; 300 : 2277-85.
8. Lonial S, *et al.* *Br J Haematol* 2008 ; 143 : 222-9.
9. Escudier B, *et al.* *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 125-34. Erratum in : *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 203.
10. Imberti D, *et al.* *Haematologica* 2008 ; 93 : 273-8.