

Activation de la coagulation chez des patients atteints du cancer du poumon

Activation of coagulation in patients with lung cancer

Amina Hammouda¹

Souad Souilah²

Meriem Yasmine

Ferhat-Hamida³

Zine Charef Amir⁴

Souhila Aouichat-Bouguerra¹

Ghania Hariti³

¹ Laboratoire de biologie et physiologie, Équipe de physiopathologie cellulaire et moléculaire, Faculté des sciences biologiques, Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene, Alger, Algérie

² Service de pneumologie, CHU Bab El Oued, Alger, Algérie

³ Laboratoire de recherche en hémostase, Université d'Alger, Service d'hémostase et de transfusion sanguine, CHU Bab El Oued, Alger, Algérie

⁴ Service d'anatomie pathologique, CHU Mustapha, Alger, Algérie

Résumé. L'objectif de cette étude était d'évaluer les anomalies de la coagulation, par le dosage du facteur VIII, fibrinogène, D-dimères et la résistance à la protéine C activée chez des patients atteints du cancer du poumon. *Méthodes* : 101 patients nouvellement diagnostiqués avant toute thérapie et 72 témoins donneurs de sang ont été inclus dans l'étude après consentement éclairé. Tous les tests de coagulation ont été réalisés sur Stago STA-compact. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 22. *Résultats* : l'étude de la coagulation a montré que les taux plasmatiques de tous les paramètres de coagulation étaient significativement élevés chez les patients comparativement aux témoins. La coagulation n'était pas influencée par l'âge des patients. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les types histologiques en termes de coagulation. Le taux du facteur VIII était significativement élevé chez les patients au stade IV comparativement aux patients au stade I+II+III. À la valeur seuil 6,22 g/L, l'élévation du fibrinogène a eu une relation statistique significative avec la maladie thromboembolique ($p = 0,014$) donnant un hazard ratio de 3,868, intervalle de confiance [1,358-11,012]. En analyse multivariée le hazard ratio a doublé à 6,398, intervalle de confiance [1,970-20,778]. *Discussion* : les patients atteints du cancer du poumon présentaient une augmentation des facteurs de la coagulation qui se traduisait par un état d'hypercoagulabilité qui était indépendant de l'histologie. L'élévation du fibrinogène était prédictive de la maladie thromboembolique au début de diagnostic du cancer du poumon avant toute thérapeutique.

Mots clés : cancer du poumon, coagulation, hypercoagulabilité, maladies thromboemboliques

Abstract. The aim of this study is to evaluate the anomalies of coagulation (by assaying the factor VIII, fibrinogen, D-dimer and resistance to activated protein C) in patients with lung cancer. *Methods*: 101 patients newly diagnosed with lung cancer before treatment and 72 control blood donors were included in the study after informed consent. All coagulation tests were performed on Stago STA-Compact. Statistical analyses were performed using the SPSS software version 22. *Results*: The study of the coagulation showed that plasma levels of all coagulation parameters were significantly higher in patients compared to controls. Coagulation was not influenced by the age of patients. No significant difference was found between the histological types in terms of coagulation. Factor VIII level was significantly elevated in stage IV patients compared to stage I + II + III patients. At the cut-off value of 6.22 g/L, the elevation of fibrinogen had a significant statistical relationship with thromboembolic disease ($p=0.014$) giving an hazard ratio of 3.868, confidence interval [1.358-11.012]. In multivariate analysis the hazard ratio doubled to 6.398, confidence interval [1,970-20,778]. *Discussion*: Lung cancer patients showed an increase in

Article reçu le 03 novembre 2018,
accepté le 29 avril 2019

Correspondance : G. Hariti
<haritigh@yahoo.fr>

coagulation factors that resulted in a state of hypercoagulability that was independent of the histology of lung cancer. The elevation of fibrinogen was predictive of thromboembolic disease at the early diagnosis of lung cancer before any therapy.

Key words: lung cancer, coagulation, hypercoagulability, thromboembolic diseases

L'association entre thrombose et cancer a été connue dès 1865 par Trousseau [1]. Depuis, de nombreuses études ont confirmé l'existence d'un lien étroit entre les anomalies de l'hémostase et le cancer [2, 3]. Aujourd'hui, Il est bien établi que les cellules tumorales peuvent interagir avec le système hémostatique et provoquer la thrombose par leur capacité à produire et à libérer des substances procoagulantes et fibrinolytiques ainsi que des cytokines inflammatoires et par leur interaction directe avec les cellules endothéliales, les plaquettes et les monocytes [4]. L'activité procoagulante associée aux cellules cancéreuses, responsable de l'état d'hypercoagulabilité chez les patients cancéreux est due à l'expression de deux facteurs procoagulants : le facteur tissulaire (FT) et le procoagulant du cancer (CP). Le FT est le principal activateur de la cascade de coagulation, il forme un complexe avec le facteur VIIa pour activer les facteurs IX et X ; le résultat final de ce processus est la transformation de la prothrombine en thrombine. Le cancer procoagulant est une cystéine protéase qui active directement le facteur X indépendamment du facteur VII. L'activité du cancer procoagulant est spécifique des cellules cancéreuses et elle n'est pas présente dans les tissus sains. Plusieurs études ont démontré que les propriétés procoagulantes des cellules tumorales proviennent principalement de l'expression du FT. Sawada *et al.* [5] et Hahn *et al.* [6] ont montré que les lignées cellulaires du cancer du poumon non à petites cellules provenant des lésions métastatiques produisent des taux élevés de FT, tandis que celles qui proviennent des lésions primaires produisent de faibles taux de FT. De Meis *et al.* [7] ont constaté l'augmentation de l'expression de FT par les cellules tumorales chez 22/39 de leurs patients. Cependant, ils ont rapporté l'absence de corrélation significative entre l'expression de FT, l'expression du récepteur PAR-1 de la thrombine et la survenue de thrombose chez les patients atteints d'adénocarcinome du poumon. Il a été montré aussi que les cellules tumorales ont la capacité d'interagir avec les phagocytes mononucléaires et induire la production d'activité procoagulante ; cela pourrait contribuer à la formation de la fibrine, et l'activation de la coagulation [8].

Outre le FT et le CP, les carcinomes produisent de la mucine qui peut activer directement la prothrombine pour la convertir en thrombine [9, 10]. La formation de thrombine générée par ces mécanismes n'engendre pas seulement l'activation

plaquettaire et la formation de la fibrine, mais elle induit la croissance et l'invasion tumorale [11]. L'activité fibrinolytique peut être influencée par les cellules tumorales en produisant les activateurs du plasminogène (tPA et uPA) et l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) [9]. D'autre part, le cancer favorise l'inflammation par la libération de certaines cytokines telles que le TNF- α et l'interleukine-1 β . Ces cytokines induisent l'expression du facteur tissulaire et la diminution de l'expression de la thrombomoduline provoquant ainsi une diminution d'activation de la protéine C [12]. L'objectif de cette étude est d'évaluer les variations du facteur VIII (FVIII), fibrinogène (FIB), D-dimère (DD) et la résistance à la protéine C activée (RPCa) chez les patients atteints du cancer du poumon, comparativement à des témoins, afin de démontrer s'il existe une association du cancer du poumon à l'activation de la coagulation.

Patients et méthodes

Patients

Cent un patients atteints du cancer du poumon ont été inclus dans l'étude au moment du diagnostic, avant toute thérapie, et suivis sur 49 mois. Le groupe des patients était composé de 95 hommes et 6 femmes. L'âge médian des patients était de 62 ans avec des extrêmes allant de 38 ans à 80 ans et 39,6 % des patients avaient un âge \geq 65 ans. L'analyse anatomopathologique des biopsies prélevées chez ces patients a montré que 8 patients étaient atteints du cancer bronchique à petites cellules (SCLC) et 93 patients étaient atteints du cancer bronchique non à petites cellules (NSCLC) dont 65 présentaient un adénocarcinome (ADC), 26 présentaient un carcinome épidermoïde (SCC) et 2 présentaient un carcinome bronchique à grandes cellules (LCC). 2 patients étaient au stade I, 3 au stade II, 21 au stade III et 75 au stade IV.

Le diagnostic de la maladie thromboembolique (MTE) chez ces patients reposait sur l'existence d'une thrombose veineuse profonde (TVP) dans 13 cas documentés par échographie doppler et d'une embolie pulmonaire (EP) dans 4 cas documentés par angiocanner.

Le délai moyen entre l'apparition de la MTE et le diagnostic du cancer a été de 5 mois (1 mois - 14 mois). Le pourcentage

cumulé de MEV pour 1 mois est de 23,5 %, pour 5 mois de 58,8 % et pour 7 mois de 76,5 %.

Tous les patients ont été traités par l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pendant trois à douze mois selon le cas.

Soixante-douze donneurs de sang volontaires ont également été prélevés. Le groupe des témoins était composé de 65 hommes et 7 femmes. L'âge médian des témoins était de 32,5 ans avec des extrêmes allant de 20 ans à 54 ans. L'absence de tout traitement interférant avec les fonctions plaquettaires dans les 10 jours précédant le prélèvement est précisée à l'interrogatoire ; les témoins femmes ne devaient pas être sous contraceptifs oraux.

Un consentement éclairé a été obtenu de tous les sujets.

Méthodes

Prélèvements et préparation des échantillons

Les prélèvements de sang ont été réalisés chez des sujets au repos (allongés depuis au moins 10 min), par ponction veineuse franche au pli du coude (garrot peu serré et laissé moins de 1 minute). Les prélèvements sont réalisés selon les recommandations de GEHT 2007 [13] sur trois tubes.

Obtention du PPP

Le plasma pauvre en plaquettes (PPP) est obtenu par centrifugation du sang total à deux reprises à 2 000 g pendant 15 min à une température de 20 °C afin d'obtenir un plasma parfaitement exempt de plaquettes résiduelles ($< 10.10^9/L$).

Évaluation des paramètres de la coagulation

Les tests de première intention, taux de prothrombine (TP), temps de céphaline kaolin (TCK), fibrinogène (FIB) et D-dimères (DD) sont effectués juste après le prélèvement. Les aliquots de plasma sont conservés à -80 °C pour être effectués en série. Une étape de décongélation au bain-marie (37 °C pendant 15 min) est indispensable avant la réalisation des tests.

Appareillage

Tous les tests de coagulation ont été réalisés sur un automate STA-compact (Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine France).

Analyse statistique

Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Office Excel et analysées sur le logiciel SPSS version 22. Après avoir testé la normalité de la distribution par le test Shapiro Wilk, les tests non paramétriques ont été choisis pour l'analyse des données.

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane (minimum-maximum) et pour la comparaison des groupes, nous avons utilisé les tests Mann Whitney et Kruskal Wallis. Pour chaque variable quantitative, nous avons défini deux

groupes selon une valeur seuil que nous avons définie par la courbe de ROC (*receiver operating characteristic*). Les variables qualitatives ont été décrites par nombre et pourcentage et la relation statistique entre ces variables a été recherchée par le test du chi-2 et le test exact de Fisher.

Les données ont été analysées par la régression de Cox (calcul du hazard ratio) et visualisées par courbes de Kaplan-Meier. L'analyse univariée et multivariée de régression de Cox a été utilisée pour calculer le risque de maladie thromboembolique pour les variables d'intérêts. Les différences sont considérées comme significatives lorsque $p < 0,05$.

Résultats

Comparaison des paramètres de coagulation entre patients et témoins

La comparaison des tests globaux de coagulation a montré un raccourcissement (TCK) chez les patients atteints du cancer du poumon (*tableau 1*).

La comparaison des facteurs FVIII, FIB, et DD a montré : une augmentation significative chez les patients ($p < 0,01$), l'existence d'une RPCa chez les patients comparativement aux témoins ($p = 0,051$) (*tableau 1, figure 1*). Parmi les patients, 6,2 % sont résistants à la protéine C activée (PCa).

Comparaison des facteurs FVIII, FIB et DD chez les patients par rapport à l'âge

Après avoir réparti les patients par classes d'âge de 10 ans, la comparaison des taux plasmatiques des facteurs de coagulation FVIII, FIB et DD chez les patients par rapport à l'âge n'a montré aucune différence significative ($p = 0,219, 0,693, 0,355$ respectivement).

Comparaison de FVIII, FIB, DD et RPCa entre les différents types histologiques

La comparaison des taux plasmatiques des facteurs FVIII, FIB, DD et RPCa entre les différents types histologiques du cancer du poumon n'a montré aucune différence significative ($p = 0,907, 0,121, 0,213, 0,788$ respectivement).

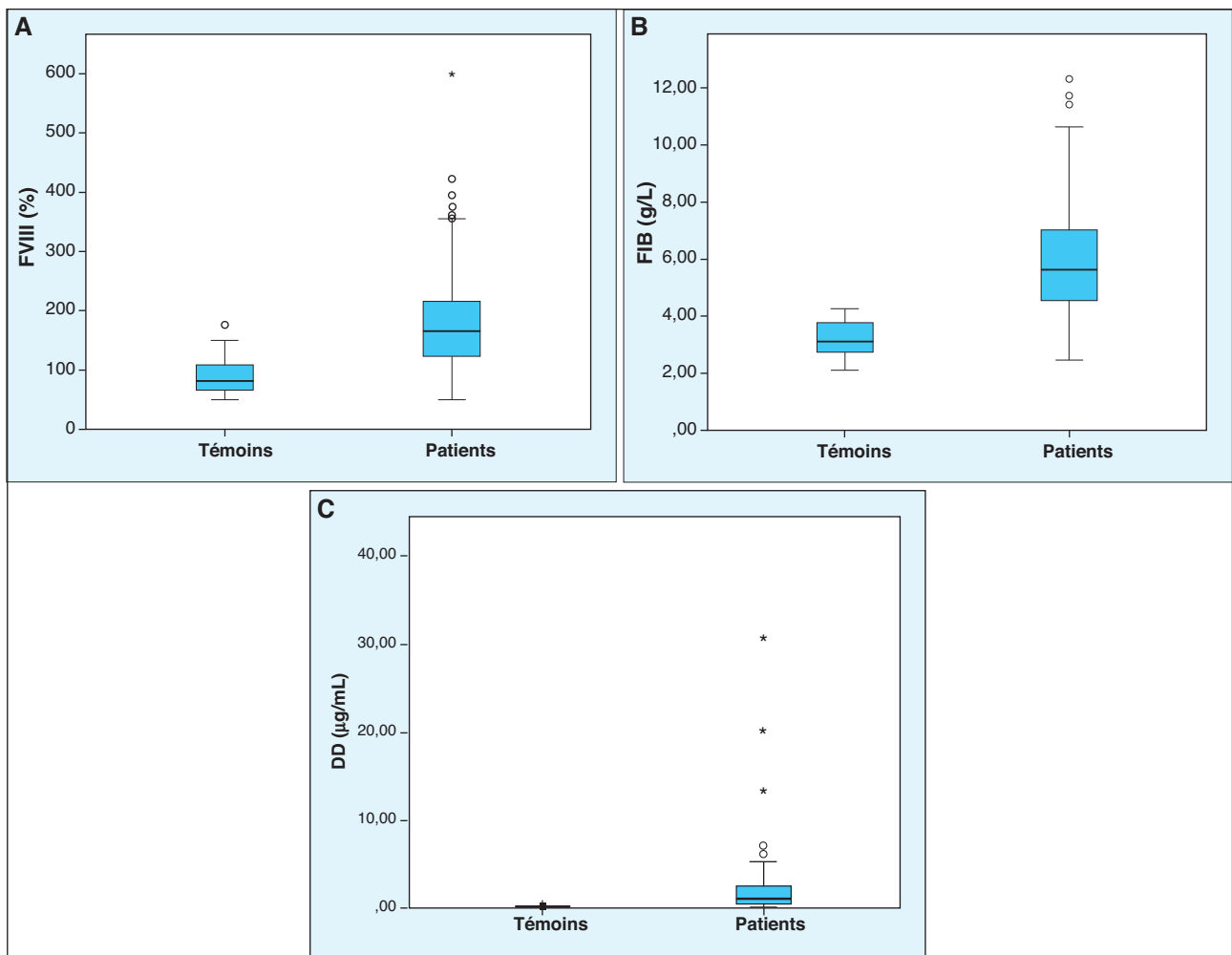
Comparaison de FVIII, FIB, DD et RPCa entre les différents stades d'évolution

La comparaison des taux plasmatiques de facteur FVIII a montré une augmentation significative chez les patients au stade IV ($p = 0,024$). La comparaison des taux plasmatiques des paramètres FIB, DD et RPCa entre les stades I+II+III et le stade IV n'a montré aucune différence significative (*tableau 2*).

Tableau 1. Comparaison des taux plasmatiques des paramètres de coagulation entre les patients atteints du cancer du poumon et les témoins.

Paramètres	Valeurs normales	Patients	Témoins	p
TP (%)	[70-130]	98 (73-100)	100 (77-100)	0,002*
TCK (ratio)	< 1,2	0,93 (0,72-1,21)	1 (1-1)	0,000*
FVIII (%)	[50-150]	166 (50-598)	81 (50-176)	0,000*
FIB (g/L)	[2-4]	5,64 (2,46-12,32)	3,11 (2,10-4,26)	0,000*
DD ($\mu\text{g/mL}$)	< 0,5	1,12 (0,19-30,68)	0,22 (0,13-0,54)	0,000*
RPCa (s)	≥ 120	160 (68-300)	170 (120-300)	0,051*

TP : taux de prothrombine, TCK : temps de céphaline kaolin, FVIII : facteur VIII, FIB : fibrinogène, DD : D-dimères, RPCa : résistance à la protéine C activée, * : différence significative.

**Figure 1.** **A** : comparaison des taux plasmatiques du facteur VIII entre les patients et les témoins. **B** : comparaison des taux plasmatiques du fibrinogène entre les patients et les témoins. **C** : comparaison des taux plasmatiques des D-dimères entre les patients et les témoins.

Risque de maladie thromboembolique liée au cancer selon le sexe et l'âge

Aucune relation statistique n'a été retrouvée entre le sexe et la survenue de MTE ($p = 1,000$). L'âge médian chez

les patients ayant développé une MTE a été de 60 ans versus 62 ans chez les patients sans MTE. La comparaison des médianes d'âge entre les deux groupes ne montre pas de différence statistique significative ($p = 0,564$) (figure 2).

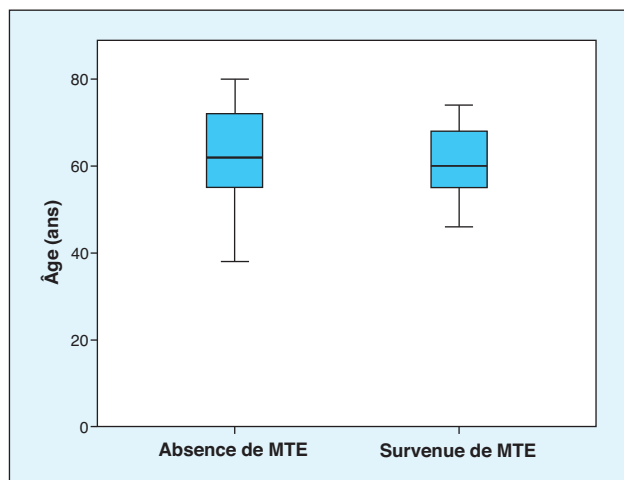


Figure 2. Comparaison des médianes d'âge entre les patients ayant développé une MTE et les patients sans MTE. MTE : maladie thromboembolique.

Après avoir réparti les patients selon la valeur seuil d'âge de 65 ans déterminée par Khorona [14], aucune relation statistique n'a été retrouvée entre l'âge et la MTE ($p = 1,000$).

Risque de maladie thromboembolique liée à l'histologie et au stade du cancer du poumon

Aucune relation statistique n'a été retrouvée entre l'histologie du cancer du poumon et la survenue de MTE ($p = 0,387$).

Des métastases étaient présentes chez 75,2 % des patients et absentes chez 24,8 %. Nous n'avons pas retrouvé de relation statistique entre la présence de métastases et la survenue de MTE ($p = 0,552$).

Risque de maladie thromboembolique liée au cancer selon les taux des paramètres de coagulation

La comparaison des taux médians des facteurs FVIII, FIB, DD et RPCa entre les patients atteints de cancer du poumon avec thrombose et ceux sans thrombose n'a montré aucune différence significative (tableau 3).

Après avoir fixé les valeurs seuils pour l'élévation des paramètres de coagulation FVIII, DD et RPCa par la courbe de ROC à 153,5 %, 1,08 $\mu\text{g/mL}$ et 166 s respectivement, nous n'avons pas retrouvé de relation statistique entre la maladie thromboembolique et l'élévation des paramètres FVIII, DD et RPCa ($p = 0,793$, 0,796 et 0,594 respectivement). Le tableau 4 illustre la répartition des patients selon les paramètres FVIII, DD et RPCa et le statut de la MTE.

Cependant, l'élévation de FIB à la valeur seuil de 6,22 g/L fixée par la courbe ROC, présente une relation statistique significative avec la maladie thromboembolique ($p = 0,014$)

donnant un hazard ratio (HR) de 3,868, intervalle de confiance (IC) [1,358-11,012]. En analyse multivariée et après avoir rajouté les paramètres FVIII, DD, RPCa, l'âge, le type histologique du cancer et la présence de métastases, le HR a doublé (HR = 6,398, IC [1,970-20,778]).

La probabilité de présence de maladie thromboembolique a été significativement différente en cas d'élévation des taux de fibrinogène et d'absence (log rank = 0,006) (figure 3). Après avoir exclu les patients ayant un âge > 60 ans, les valeurs seuils pour l'élévation des paramètres de coagulation FVIII, DD, FIB et RPCa ont été fixés par les nouvelles courbes ROC à 153,5 %, 2,01 $\mu\text{g/mL}$, 7,62 g/L et 171,5 s respectivement. Aucune relation statistique n'a été retrouvée entre la maladie thromboembolique et l'élévation des paramètres FVIII, DD et RPCa ($p = 0,702$, 0,444 et 0,211 respectivement).

Cependant, à la valeur seuil de 7,62 g/L, l'élévation de FIB a une relation statistique significative avec la maladie thromboembolique ($p = 0,03$) donnant un hazard ratio (HR) de 5,308, intervalle de confiance (IC) [1,172-24,042]. En analyse multivariée et après avoir rajouté les paramètres FVIII, DD, RPCa, le type histologique du cancer et la présence de métastases, le HR augmente (HR = 8,336 IC [1,099-63,212]).

Discussion

Dans cette étude, nous avons fait une comparaison entre 101 patients atteints de cancer du poumon et 72 témoins. Nous avons cherché s'il y avait activation de la coagulation au cours du cancer du poumon par l'étude de plusieurs paramètres de coagulation. Les tests globaux TP et TCK ont été comparés entre patients, nous avons observé un raccourcissement significatif pour le TCK des patients par rapport aux témoins.

Les taux plasmatiques du FVIII, FIB et DD sont significativement plus élevés chez les patients, ce qui explique probablement le raccourcissement du TCK qui est très sensible à la variation du facteur VIII. Ces résultats sont en accord avec d'autres études qui ont montré que les patients atteints de cancer présentent une activation du système de coagulation [15, 16]. Une augmentation des facteurs VIII et DD a été rapportée par Yedreg *et al.* [17] chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

Chez les patients, nous n'avons trouvé aucune variation dans les taux plasmatiques de FVIII, FIB et DD en fonction de l'âge. Il faut noter que les patients sont nettement bien représentés dans la classe d'âge de 60 à 80 ans, soit 60,4 % de la population malade. Les témoins sont des sujets jeunes d'âge moyen 32,5 ans (20-54 ans). Pour cette raison, nous n'avons pas pu faire des groupes de comparaison homogènes.

Tableau 2. Comparaison de FVIII, FIB, DD et RPCa entre les différents stades d'évolution.

Les groupes	FVIII (%)	FIB (g/L)	DD ($\mu\text{g/mL}$)	RPCa (s)
stade I+II+III (n = 26)	139,5 (50-423)	5,67 (3,12-11,43)	0,80 (0,22-20)	160 (106-292)
stade IV (n = 75)	178 (62-598)	5,61 (2,46-12,32)	1,24 (0,19-30,68)	160 (68-300)
P	0,024*	0,477	0,117	0,981

FVIII : facteur VIII, FIB : fibrinogène, DD : D-dimères, RPCa : résistance à la protéine C activée.

Tableau 3. Comparaison des taux plasmatiques des paramètres de coagulation entre les patients atteints du cancer du poumon avec MTE et ceux sans MTE.

Paramètres	Présence de MTE (n = 17)	Absence de MTE (n = 84)	p
FVIII (%)	161 (62-356)	174 (50-598)	0,406
FIB (g/L)	6,63 (2,46-12,32)	5,49 (2,46-11,74)	0,071
DD ($\mu\text{g/mL}$)	1,10 (0,36-30,68)	1,14 (0,19-20,00)	0,325
RPCa (s)	167 (123-259)	159,50 (68-300)	0,51

FVIII : facteur VIII, FIB : fibrinogène, DD : D-dimères, RPCa : résistance à la protéine C activée. MTE : maladie thromboembolique.

Tableau 4. Tableau de contingence des paramètres de coagulation et de la MTE chez les patients.

	Statut		Total
	Absence de MTE	Survenue de MTE	
FIB < 6,22 g/L	54	5	59
\geq 6,22 g/L	30	12	42
Total	84	17	101
FVIII < 153,50 %	39	7	46
\geq 153,50 %	45	10	55
Total	84	17	101
DD < 1,08 $\mu\text{g/mL}$	43	8	51
\geq 1,08 $\mu\text{g/mL}$	41	9	50
Total	84	17	101
RPCa < 166 s	48	8	56
> 166 s	36	9	45
Total	84	17	101

FVIII : facteur VIII, FIB : fibrinogène, DD : D-dimères, RPCa : résistance à la protéine C activée, MTE : maladie thromboembolique.

Il a été rapporté qu'environ 50 % des patients atteints de tumeurs malignes et plus de 90 % de ceux avec lésions métastatiques montrent des signes d'anomalies de coagulation et/ou de fibrinolyse [18]. Les anomalies les plus fréquemment décrites sont une augmentation du taux des facteurs V, VIII, IX et XI, une hyperfibrinogémie, une thrombocytose et une augmentation des produits de dégradation du fibrinogène ou de fibrine [12, 19]. Ainsi, il est bien établi que les patients atteints de cancer sont à risque élevé de développer des maladies thromboemboliques [20]. Celles-ci représentent la complication la plus fréquente et la deuxième cause de décès des patients cancéreux [21, 22]. La comparaison des paramètres FVIII, FIB, DD et RPCa entre les différents types histologiques du cancer du

poumon n'a révélé aucune différence significative. La résistance à la PCa est retrouvée chez 6 patients dont 5 patients sont atteints d'adénocarcinome et 1 patient de carcinome épidermoïde. La comparaison de ces mêmes paramètres entre les différents stades d'évolution du cancer du poumon n'a révélé aucune différence significative sauf pour le FVIII qui est significativement élevé chez les patients au stade IV, ce qui montre que l'hypercoagulabilité est indépendante du type histologique du cancer du poumon avant toute thérapeutique.

La relation entre le FIB et les types histologiques du cancer du poumon reste controversée. Tas *et al.* [15] ont évalué les taux plasmatiques du FIB avant thérapeutique et ont montré qu'il n'y avait aucune relation significative entre le

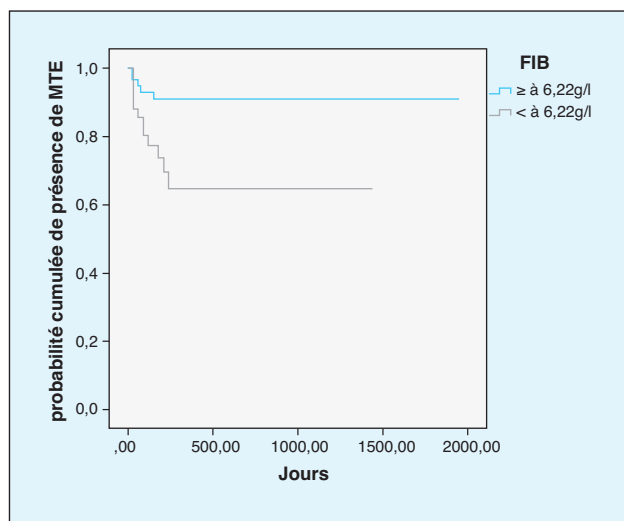


Figure 3. Analyse Kaplan Meier d'estimation du risque de MTE chez les patients atteints du cancer du poumon selon le taux de FIB. FIB : fibrinogène, MTE: maladie thromboembolique.

taux plasmatique du FIB et le type histologique du cancer du poumon ; ce qui est en accord avec nos résultats.

Jones *et al.* [23] ont étudié la variation des taux plasmatiques du FIB préopératoire par rapport aux types histologiques du cancer du poumon et ont montré que les taux élevés du FIB sont associés au carcinome épidermoïde versus adénocarcinome ; il est à noter que cette étude n'a pas précisé si les patients avaient reçu une médication (chimiothérapie ou corticothérapie).

La relation entre le DD et les types histologiques du cancer du poumon reste également controversée. Ursavaş *et al.* [24] ont rapporté qu'il n'y avait aucune relation significative entre le taux plasmatique de DD déterminé avant l'administration du traitement et le type histologique du cancer du poumon, tandis qu'Inal *et al.* [25] ont rapporté que les taux de DD déterminés au moment du diagnostic avant toute thérapeutique étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules comparativement aux patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules. La relation entre le DD et le stade d'évolution du cancer reste également controversée. D'après Ursavaş *et al.* [24], il n'y avait aucune relation significative entre le taux plasmatique de DD et le stade d'évolution, alors que de nombreuses études ont montré que les taux de DD déterminés avant toute thérapeutique chez les patients atteints de cancer du poumon au stade avancé étaient significativement élevés comparativement à ceux au stade précoce [25, 26].

Concernant la RPCa, nous avons retrouvé que 6,2 % des patients sont résistants à la PCa. Sarig *et al.* [27] ont montré que les taux élevés des facteurs V et VIII sont les mécanismes potentiels de l'acquisition de la résistance à la protéine C

activée. Di Micco *et al.* [28] ont rapporté l'absence de la résistance à la protéine C activée chez les patients atteints de cancer gastrique.

Dans cette étude, un seul patient avait une RPCa fortement abaissée mais sans augmentation du facteur VIII et le dosage du facteur V chez ce patient n'avait pas été réalisé par insuffisance d'échantillon. Ces facteurs sont ceux pouvant influencer le test. D'autre part, dans le cas de ce patient, il pouvait s'agir d'un facteur FV Leiden à l'état hétérozygote. Les autres patients avaient un taux de RPCa modérément bas et des taux plasmatiques du FVIII variables. Il est à noter que la valeur seuil de 120 s n'a pas été validée dans notre population. Il s'agit de la valeur fixée par le fournisseur.

Dix-sept patients ont développé une MTE, soit 16,8 %, dont 4 étaient des embolies pulmonaires et 13 des thromboses veineuses profondes, sur 49 mois. Dans 13 cas, les patients souffraient d'un adénocarcinome, dans 2 cas de carcinome épidermoïde et dans 2 cas de carcinome bronchique à petites cellules. Parmi ces 17 patients, 13 étaient au stade IV et 4 étaient au stade III. Ainsi parmi les patients ayant fait une maladie thromboembolique, 76,4 % (13/17) des cas souffraient d'un adénocarcinome à un stade avancé de la maladie.

Concernant le risque de MTE lié à l'âge, aucune relation statistique n'a été retrouvée entre l'âge de plus de 65 ans et la survenue de thrombose chez les patients atteints de cancer du poumon. Cette absence de relation pouvait être attribuée au faible pourcentage de patients âgés de plus de 65 ans.

Khorona [14] a rapporté que l'âge avancé (≥ 65 ans) chez les patients hospitalisés atteints d'un cancer est associé à un risque de MTE légèrement plus élevé. Cependant, dans le contexte ambulatoire, l'âge n'était pas un facteur de risque important lorsque la population de l'étude comprenait des patients avec un bon état de performance. L'étude de Chew *et al.* [29] a montré que le sexe n'est pas un facteur de risque de MTE chez les patients atteints d'un cancer primitif du poumon. Dans notre étude, aucune relation statistique n'a été retrouvée entre le sexe et la thrombose chez les patients atteints de cancer du poumon. Il est à noter que seulement 5,9 % des patients étaient des femmes.

De plus, aucune relation statistique n'a été retrouvée entre l'histologie du cancer du poumon et la survenue de MTE. Plusieurs études ont montré les résultats suivants :

- Blom *et al.* [30] ont constaté que les patients atteints d'adénocarcinome ont un risque plus élevé de MTE que les patients atteints de carcinome épidermoïde. Dans la même étude, l'incidence de la thrombose chez les patients avec cancer du poumon non à petites cellules était six fois plus élevée chez ceux avec métastases;
- Chew *et al.* [31] ont montré que l'existence de métastases au diagnostic augmente l'incidence de MTE alors

que dans notre étude, aucune relation statistique n'a été retrouvée entre le stade métastatique du cancer du poumon et la survenue de MTE ;

– Demirci *et al.* dans une étude rétrospective comprenant 281 patients traités a montré qu'il n'existait aucune corrélation significative entre les événements vasculaires et le type histologique du cancer du poumon ou le stade TNM [32]. L'élévation des paramètres FVIII, DD et RPCa n'était pas associée à un risque plus élevé de thrombose chez nos patients. Ces résultats sont en contradiction avec les résultats de Ay *et al.* [33] qui ont rapporté qu'à la valeur seuil de 1,44 µg/mL, l'élévation de DD est associée à un risque de 1,8 fois plus élevé de MTEV. L'étude de cohorte prospective de Vormittag *et al.* [16] a démontré que l'élévation du facteur VIII est un facteur de risque significatif de MTEV chez les patients cancéreux.

Le fibrinogène, quant à lui, a eu une bonne valeur prédictive de thrombose liée au cancer et son élévation à un taux supérieur ou égal à 6,22 g/L a été associée à un risque 3,5 fois plus important de MTE chez les patients atteints de cancer du poumon. Ce risque était 5 fois plus important après avoir exclu les patients ayant un âge > 60 ans.

L'ensemble des résultats présentés dans cette étude qui concerne des patients explorés avant toute thérapeutique montre donc l'existence d'un état d'hypercoagulabilité en rapport probablement avec l'existence de facteurs procoagulants.

Conclusion

Le cancer du poumon est associé à une altération du processus global de l'hémostase qui se manifeste par une augmentation des facteurs de la coagulation des patients, entraînant un état d'hypercoagulabilité visualisé par la présence de DD. Selon les résultats obtenus, l'élévation du fibrinogène est prédictive de la maladie thromboembolique au début de diagnostic du cancer du poumon avant toute thérapeutique ; ainsi le taux du fibrinogène pourrait être utilisé comme outil de dépistage au moment du diagnostic chez les patients atteints de cancer du poumon afin de déterminer les patients à risque élevé d'événements thromboemboliques et initier le traitement anticoagulant préventif de la maladie thromboembolique au cours du cancer par l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Aschermann M. Prevention of arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cor et Vasa* 2013 ; 55 : 196-200.

2. Edwards R, Rickles F, Moritz TE, Henderson W, Zacharski L, Forman W, *et al.* Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer. *Am J Clin Pathol* 1987 ; 88 : 596-602.

3. Nand S, Messmore H. Hemostasis in malignancy. *Am J Hematol* 1990 ; 35 : 45-55.

4. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy : pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2002 ; 4 : 465-73.

5. Sawada M, Miyake S, Ohdama S, Matsubara O, Masuda S, Yakumaru K, *et al.* Expression of tissue factor in non-small-cell lung cancers and its relationship to metastasis. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 472-7.

6. Hahn N, Heiden M, Seitz R, Salge-Bartels U. Inducible expression of tissue factor in small-cell lung cancer : impact on morphology and matrix metalloproteinase secretion. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012 ; 138 : 695-703.

7. De Meis E, Azambuja D, Ayres-Silva J, Zamboni M, Pinheiro V, Levy R, *et al.* Increased expression of tissue factor and protease-activated receptor-1 does not correlate with thrombosis in human lung adenocarcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2010 ; 43 : 403-8.

8. Semeraro N, Montemurro P, Conese M, Giordano D, Stella M, Restaino A, *et al.* Procoagulant activity of mononuclear phagocytes from different anatomical sites in patients with gynecological malignancies. *Int J Cancer* 1990 ; 45 : 251-4.

9. Loreto M, De Martinis M, Corsi M, Modesti M, Ginaldi L. Coagulation and cancer : implications for diagnosis and management. *Pathol Oncol Res* 2000 ; 6 : 301-12.

10. de Andrade Marinho FC, Takagaki TY. Hypercoagulability and lung cancer. *J Bras Pneumol* 2008 ; 34 : 312-22.

11. Nierodzik ML, Karpatkin S. Thrombin induces tumor growth, metastasis, and angiogenesis : evidence for a thrombin-regulated dormant tumor phenotype. *Cancer Cell* 2006 ; 10 : 355-62.

12. Carlson KS, DeSancho MT. Hematological issues in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2010 ; 26 : 107-32.

13. Leblanc R-M. Le pré-analytique en hémostase et les recommandations du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). *Option/Bio* 2009 ; 20 : 20-1.

14. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4839-47.

15. Tas F, Kilic L, Serilmez M, Keskin S, Sen F, Duranyildiz D. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in lung cancer. *Respir Med* 2013 ; 107 : 451-7.

16. Vormittag R, Simanek R, Ay C, Dunkler D, Quehenberger P, Marosi C, *et al.* High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients : the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 ; 29 : 2176-81.

17. Yedreg K, Chaoui D, Hariti G. État d'hypercoagulabilité associé aux hémopathies malignes. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2012 ; 24 : 405-12.

18. Kwon H-C, Oh SY, Lee S, Kim S-H, Han JY, Koh RY, *et al.* Plasma levels of prothrombin fragment F1+ 2, D-dimer and prothrombin time correlate with clinical stage and lymph node metastasis in operable gastric cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008 ; 38 : 2-7.

19. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood* 2013 ; 122 : 2011-8.

20. Bergqvist D, Caprini JA, Dotsenko O, Kakkar AK, Mishra RG, Wakefield TW. Venous thromboembolism and cancer. *Curr Probl Surg* 2007; 44 : 157-216.
21. Donati MB. Cancer and thrombosis : from phlegmasia alba dolens to transgenic mice. *Thromb Haemost* 1995; 74 : 278-81.
22. Buller H, Van Doormaal F, Van Sluis G, Kamphuisen P. Cancer and thrombosis : from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost* 2007; 5 : 246-54.
23. Jones JM, McGonigle NC, McAnespie M, Cran GW, Graham AN. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 53 : 97-101.
24. Ursavaş A, Karadağ M, Uzaslan E, Yesilkaya S, Coşkun F, Ege E. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer. *Eur J Gen Med* 2010; 7 : 155-60.
25. Inal S, TafiçI C, Karadurmufi N, Kuzhan O, Balkan A, Özkan M, *et al.* The association of D-dimer levels with other prognostic factors in patients with lung cancer. *Turk J Med Sci* 2008; 38 : 209-17.
26. Seitz R, Rappe N, Kraus M, Immel A, Wolf M, Maasberg M, *et al.* Activation of coagulation and fibrinolysis in patients with lung cancer : relation to tumour stage and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4 : 249-54.
27. Sarig G, Michaeli Y, Lanir N, Brenner B, Haim N. Mechanisms for acquired activated protein C resistance in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3 : 589-90.
28. DiMicco P, Castaldo G, Granata G, Niglio A. Absence of activated protein C resistance in nonmetastatic gastric cancer patients. *Exp Oncol* 2003; 25 : 231-2.
29. Chew HK, Davies A, Wun T, Harvey D, Zhou H, White R. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost* 2008; 6 : 601-8.
30. Blom J, Osanto S, Rosendaal F. 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.
31. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166 : 458-64.
32. Demirci NY, Turay U, Yılmaz A, Erdogan Y, Biber Ç, Yücel H. Vascular events in lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12 : 2685-7.
33. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac A-L, Drach J, *et al.* D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer : results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009; 27 : 4124-9.