

Coagulation intravasculaire disséminée et complications thromboemboliques dans le cancer bronchique non à petites cellules

À propos d'une observation

48

L. Sakhri¹, M.Y. Jeung², C. Forher³, G. Pauli¹,
E. Quoix¹, B. Mennecier¹

¹ Département de Pneumologie, Hôpital Lyautey, 1, rue des Canonniers, 67100 Strasbourg.

² Service de Radiologie,

³ Département d'Onco-Hématologie, Hôpitaux Civils de Strasbourg, 67000 Strasbourg.

Correspondance : B. Mennecier, à l'adresse ci-dessus.
bertrand.mennecier@chru-strasbourg.fr

Résumé

Les anomalies de l'hémostase sont retrouvées chez près de 90 % des patients atteints de cancer, mais n'ont d'expression clinique que dans 15 % des cas environ. Les complications hémorragiques sont plus fréquentes lors des leucémies aiguës, tandis que les accidents thromboemboliques sont plus volontiers retrouvés dans les tumeurs solides.

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome de présentation latente ou aiguë, qui survient dans l'évolution de diverses affections graves, notamment néoplasiques, et s'accompagne d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Quelle qu'en soit l'étiologie, les CIVD se manifestent par des tableaux très variés, allant de minimes altérations biologiques de la coagulation, aux microthromboses intravasculaires et extravasculaires, voire aux manifestations hémorragiques fatales.

Nous rapportons l'observation d'une patiente de 45 ans présentant un adénocarcinome bronchique métastatique au moment du diagnostic, chez laquelle sont survenues de nombreuses complications thromboemboliques dans le cadre d'une CIVD, ayant entraîné son décès. Cette observation permet d'exposer certaines complications peu fréquentes de la CIVD et de discuter l'objectif thérapeutique principal qui est de moduler la génération démesurée de thrombine, responsable de thromboses et/ou d'hémorragies par consommation des facteurs cellulaires et plasmatiques de la coagulation, par un traitement symptomatique et surtout étiologique (donc chimiothérapeutique), lui-même susceptible à son tour de favoriser les complications thromboemboliques.

Mots-clés : Cancer bronchique. Coagulation intravasculaire disséminée. Accident vasculaire cérébral. Infarctus splénique. Insuffisance rénale. Syndrome coronarien aigu.

Summary

Disseminated intravascular coagulation syndrome and thromboembolic complications of non-small-cell lung cancer. A case report

Hemostatic disorders can be found in approximately 90% of cancer patients, but clinical expression in only 15%. Hemorrhagic complications are more frequent in acute leukaemia; solid tumors are often associated with deep venous thromboses (DVT).

Disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) can be latent or acute, and has various clinical presentations, occurring in the course of many serious conditions including cancer. Patients have higher morbidity and mortality. Irrespective of the etiology, DIC can be revealed by a wide variety of clinical manifestations, from mild biological hemostasis disorders, to intravascular or extravascular microthromboses or lethal hemorrhagic events.

We report the case of a 45-year-old female with non-small-cell lung cancer with metastases at diagnosis. The patient developed and finally died of numerous thromboembolic events subsequent to DIC. This case illustrates some rather rare complications of DIC and offers the opportunity to discuss the main therapeutic goal in this situation, i.e. to modulate the disproportionate production of thrombin, inducing thromboses and/or hemorrhages by consumption of the cellular and plasmatogenic coagulation factors. This means a symptomatic and mostly etiologic treatment, especially chemotherapy which can in itself provoke thromboembolic events.

Key-words: Lung cancer. Disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC). Splenic infarct. Acute anuric renal failure. Acute coronary syndrome.

Les anomalies de la coagulation sont extrêmement fréquentes chez les patients atteints de cancer. Souvent présentes d'emblée, elles sont parfois majorées par l'administration de chimiothérapie. La plupart de ces désordres restent néanmoins infracliniques. Nous rapportons l'observation d'une jeune patiente ayant un adénocarcinome bronchique métastatique, chez laquelle une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) multicompliquée a entraîné le décès en dépit d'un traitement maximaliste.

Observation

Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 45 ans, adressée dans notre service pour la prise en charge d'un adénocarcinome bronchique du lobe inférieur gauche, découvert devant une image de pneumopathie de la base gauche ne régressant pas sous traitement antibiotique.

La patiente ne présentait aucun antécédent particulier en dehors d'une communication interventriculaire connue depuis l'enfance, et un tabagisme estimé à 30 paquets/année, sevré 4 mois avant l'hospitalisation. Elle avait exercé le métier d'agent de surface. L'examen clinique retrouvait une patiente en bon état général (indice de Karnofsky à 90 %), une diminution du murmure vésiculaire, ainsi qu'une augmentation des vibrations vocales au niveau du tiers moyen du poumon gauche et une matité basithoracique homolatérale. L'examen des aires ganglionnaires décelait de nombreuses adénopathies jugulo-carotidiennes et sus-claviculaires gauches.

La radiographie du thorax montrait une opacité parahilaire gauche, dense et homogène, émettant des spicules, un épanchement pleural liquidien gauche de minime abondance ainsi qu'un émoussement du cul-de-sac costo-diaphragmatique droit.

La tomodensitométrie thoracique confirmait la présence d'une masse lobaire inférieure gauche avec un trouble ventilatoire du Fowler; des adénopathies latéro-trachéales droites et gauches, aorto-pulmonaires et sous-carénaies. Elle permettait également de découvrir des images lytiques de la dixième vertèbre dorsale et de la troisième vertèbre lombaire.

La fibroscopie retrouvait une bronche de Nelson gauche anfractueuse et bourgeonnante, dont les biopsies avaient permis d'obtenir le diagnostic d'adénocarcinome moyennement différencié.

Le bilan d'extension ne mettait pas en évidence de localisation secondaire cérébrale, surrénalienne ou hépatique, mais des métastases osseuses diffuses sur

la totalité du rachis, visibles à la scintigraphie osseuse et à l'IRM rachidienne.

Les marqueurs tumoraux étaient augmentés, avec un taux d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) à 41 µg/l (normale inférieure à 2,5 µg/l) et un cytotéradin fragment (CYFRA) 21-1 à 18 µg/l (normale inférieure à 3,5 µg/l).

Le bilan biologique avant traitement montrait un allongement du temps de céphaline activée (TCA) avec un ratio à 1,30 et une diminution du taux de prothrombine (TP) à 63 %, le taux de plaquettes et de fibrinogène restant dans les limites de la normale.

Il s'agissait donc d'un adénocarcinome du lobe inférieur gauche, d'emblée métastatique au niveau osseux, avec une perturbation infraclinique de l'hémostase, classé initialement cT2N3M1, chez une patiente en bon état général. Une chimiothérapie par cisplatine (75 mg/m² à J1) et gemcitabine (1 250 mg/m² à J1 et J8) toutes les trois semaines était débutée.

Une semaine après la première cure de chimiothérapie, la patiente se présentait en consultation pour une altération importante de l'état général (indice de Karnofsky à 50 %). On notait une confusion et une désorientation temporo-spatiale, une dyspnée de grade II avec une modification récente de la gazométrie (hypoxie majeure et normocapnie). La radiographie du thorax mettait en évidence de nouvelles opacités réticulonodulaires diffuses des deux champs pulmonaires, associées à un épanchement pleural liquidien bilatéral, sans majoration de l'opacité tumorale parahilaire gauche.

La tomodensitométrie cérébrale injectée, effectuée en urgence, montrait une hypodensité sous-corticale pariétale gauche, ne prenant pas le contraste, compatible avec le diagnostic d'accident vasculaire cérébral ischémique (*figure 1*). L'angiogramme thoracique permettait le diagnostic d'embolie pulmonaire massive au niveau de l'artère pulmonaire droite (*figure 2*).

Le bilan biologique montrait d'importantes perturbations de l'hémostase compatibles avec une CIVD : thrombopénie à 53 000/mm³, taux de D-dimères supérieur à 20 000 ng/ml, chute du TP à 36 %, du taux de fibrinogène à 0,6 g/l et de l'haptoglobine à 0,15 g/l, allongement du ratio-TCA à 1,24, augmentation du temps de thrombine à 1,80 seconde, le complexe thrombinique restant normal en dehors d'une diminution isolée du facteur VII à 65 %. On notait également de rares schizocytes, mais de nombreux complexes solubles.

Le myélogramme retrouvait une moelle de richesse normale et polymorphe, sans localisation spécifique.

La ponction lombaire écartait le diagnostic de méningite carcinomateuse.

Un traitement par héparine standard à 100 UI/kg/24 h, associé à des transfusions de fibrinogène et de plasma



Figure 1. - Scanner cérébral injecté. Apparition d'une hypodensité sous corticale pariétale gauche, ne prenant pas le contraste, compatible avec le diagnostic d'accident vasculaire cérébral ischémique.

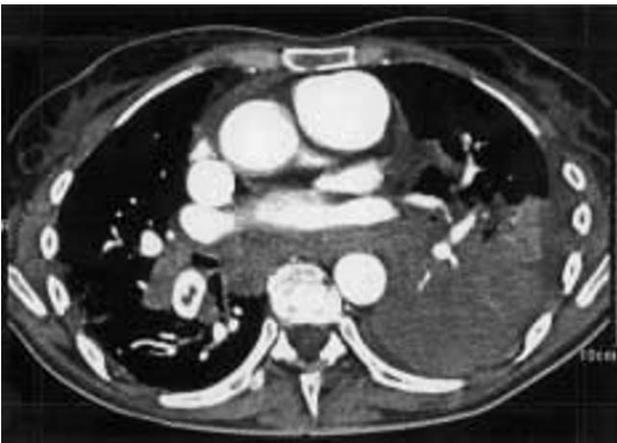


Figure 2. - Angioscanner thoracique. Embolie pulmonaire massive de l'artère pulmonaire droite. Epanchement péricardique. Volumineuse masse tumorale lobaire inférieure gauche.

frais congelé (PFC), était débuté, avec poursuite de la chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine. L'évolution était marquée par la survenue d'un syndrome coronarien aigu, associant une augmentation des enzymes cardiaques et une inversion des ondes T dans le territoire septal. L'échographie cardiaque retrouvait

un épanchement péricardique et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), sans modification de la fraction d'éjection du ventricule gauche. L'indication d'une coronarographie n'était pas retenue, et un traitement médical par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), statine et bêta-bloquants était débuté.

Le bilan de réévaluation après deux cures de chimiothérapie montrait une stabilité des lésions initiales, mais l'apparition d'un épaississement des septas interlobulaires de façon bilatérale, compatible avec une lymphangite carcinomateuse. On notait, par ailleurs, la présence d'un thrombus intraventriculaire gauche (figure 3), un infarctus splénique localisé (figure 4), l'apparition d'une métastase hépatique du segment V, ainsi qu'un épanchement péricardique et pleural liquidien gauche, de moyenne abondance.

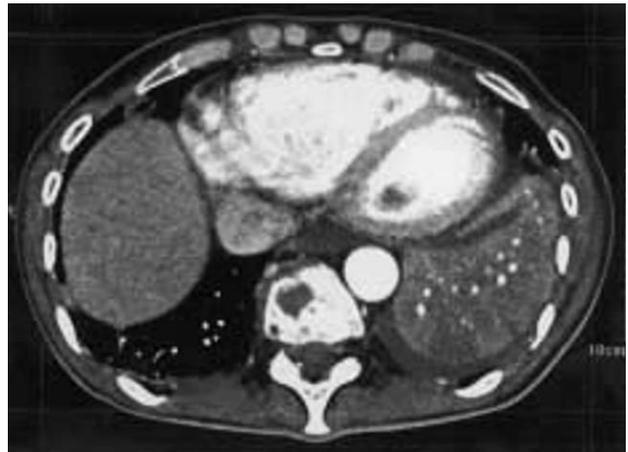


Figure 3. - Scanner thoracique (bilan de réévaluation). Mise en évidence d'un thrombus intraventriculaire gauche. Persistance d'un décollement péricardique. Masse tumorale lobaire inférieure gauche avec atélectasie et minime réaction pleurale en regard. Lésion secondaire du corps vertébral.



Figure 4. - Scanner abdominal (bilan de réévaluation). Infarctus splénique localisé.

Devant l'échappement thérapeutique manifeste, une deuxième ligne de chimiothérapie par docétaxel (75 mg/m² toutes les trois semaines) était débutée. L'évolution était marquée par l'aggravation de la CIVD et la survenue d'une insuffisance rénale anurique. La patiente décédait rapidement dans un tableau de choc cardiogénique.

Discussion

La CIVD est un désordre hémostatique acquis, caractérisé par une activation soutenue de la coagulation entraînant une consommation des facteurs de la coagulation et de leurs inhibiteurs naturels. Elle est typiquement associée à une surexpression simultanée de la fibrinolyse. La CIVD est à l'origine de l'activation de l'ensemble de l'hémostase. Ainsi, l'activation de l'hémostase primaire entraîne la consommation plaquettaire, expliquant la thrombopénie. L'activation de la coagulation est à l'ori-

gine d'une consommation du fibrinogène, du facteur V (FV), du facteur VII (FVII), et d'une augmentation de la concentration du facteur VIIa circulant, du fragment 1 et 2 de la prothrombine, des complexes thrombine et antithrombine, ainsi que la formation des complexes solubles de la fibrine et produits de dégradation de la fibrine (PDF). Enfin, l'activation de la fibrinolyse entraîne une augmentation de la formation du fibrinogène, des PDF, et des D-dimères (figure 5).

Dans les cancers métastatiques et les hémopathies, le contact entre le facteur tissulaire (FT), qui est une glycoprotéine membranaire récepteur cellulaire du FVII, et le FVIIa exprimé à la surface des cellules anormales constitue le mécanisme initial de la CIVD. Le couple FT/FVIIa induit, en plus de l'activation de la coagulation, la libération de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et l'IL-8 qui, à leur tour, sont capables de stimuler l'expression du FT et de perpétuer la réaction inflammatoire. Le FXa et la thrombine, activés par la liaison du FT/FVIIa, peuvent contribuer à la libération de cytokines pro-

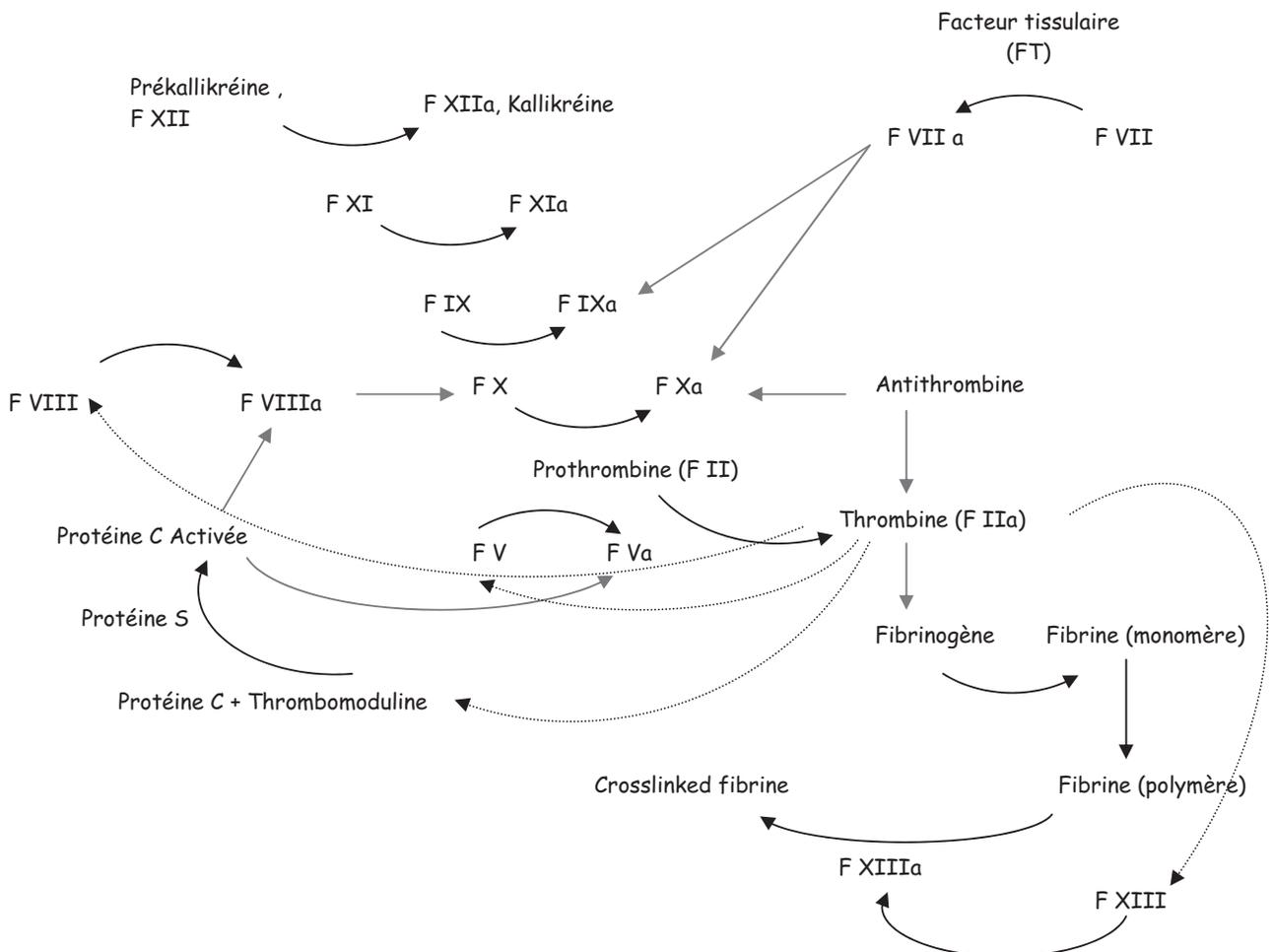


Figure 5. - Cascade de la coagulation.

inflammatoires. Le complexe FT/FVIIa peut donc réguler certains processus inflammatoires.

Les mécanismes de régulation et de génération de la thrombine peuvent se trouver dépassés et provoquer l'apparition de thrombine libre dans le sang. Celle-ci provient de la prothrombine (diminution du taux de facteur II), et coagule le fibrinogène (d'où une diminution du taux de fibrinogène), active et agrège les plaquettes (expliquant l'aggravation de la thrombopénie), active les facteurs V et VIII (entraînant la diminution du taux de ces facteurs). La présence de fibrine dans les vaisseaux stimule la fibrinolyse et le taux des D-dimères augmente.

Au cours des affections cancéreuses, certains mécanismes particuliers interviennent également :

- la sécrétion de macromolécules activatrices de la coagulation par les cellules tumorales (mucine, trypsine et cystéine-protéase), qui entraînent, d'une part, l'activation du facteur X et, d'autre part, la stimulation de la coagulation péri tumorale ;
- l'expression et l'activation du facteur tissulaire des macrophages en réponse aux antigènes tumoraux ;
- la nécrose tumorale spontanée ou provoquée (par la chimiothérapie ou la radiothérapie) qui accentue la sécrétion des macromolécules activatrices, libère le facteur tissulaire des cellules tumorales et augmente l'interaction macrophage - tumeur et, par conséquent, l'activité du facteur tissulaire des macrophages ;
- la surexpression de l'urokinase et de son récepteur ;
- l'adhésion et agrégation plaquettaires accrues.

Au moment du diagnostic, notre patiente présentait un allongement du TCA et une baisse du TP sans manifestation clinique : il s'agit de perturbations de l'hémostase fréquentes dans ce contexte de cancer du poumon. Durant cette phase infraclinique, le taux de plaquettes et de fibrinogène peut rester normal [1].

Par définition, la CIVD comporte des anomalies biologiques, isolées (CIVD biologique) ou associées à des signes cliniques (CIVD clinique), voire à des complications (CIVD compliquée).

Dans les CIVD chroniques, souvent en rapport avec les tumeurs solides, les complications thrombotiques sont plus fréquemment observées que les complications hémorragiques. Lorsque l'activation intravasculaire de la coagulation se produit lentement, les facteurs activés s'accumulent dans le sang et prédisposent aux thromboses. Les conséquences morbides sont dues à l'incapacité de l'organisme à développer une fibrinolyse locale autour de chaque microthrombus (*figure 6*).

Dans ce contexte, notre patiente a présenté plusieurs complications en rapport avec l'installation de microthromboses : l'accident vasculaire cérébral ischémique, l'infarctus splénique, l'insuffisance rénale anurique, l'insuffisance coronarienne aiguë, le choc cardiogénique et, enfin, l'embolie pulmonaire (dont le risque est également majoré lors des cancers bronchiques [2]).

Une étude prospective de Tricerri et al. [3], concernant 90 patients présentant des cancers toutes histologies confondues, a confirmé la présence de troubles latents de la coagulation révélés par un taux élevé de thrombine - antithrombine III dans la majorité des cancers du poumon. Par ailleurs, dans les cancers non à petites cellules, il existerait une relation entre l'activation de la coagulation et le taux de progression et/ou de réponse de la tumeur au traitement. Chez ces patients, la détection précoce de désordres de la coagulation pourrait permettre d'optimiser la prévention thromboembolique et/ou de l'hémorragie par l'administration du traitement approprié. Le traitement étiologique de la CIVD est en effet fondamental. Les autres thérapeutiques sont appelées « substitutives » ou « spécifiques ».

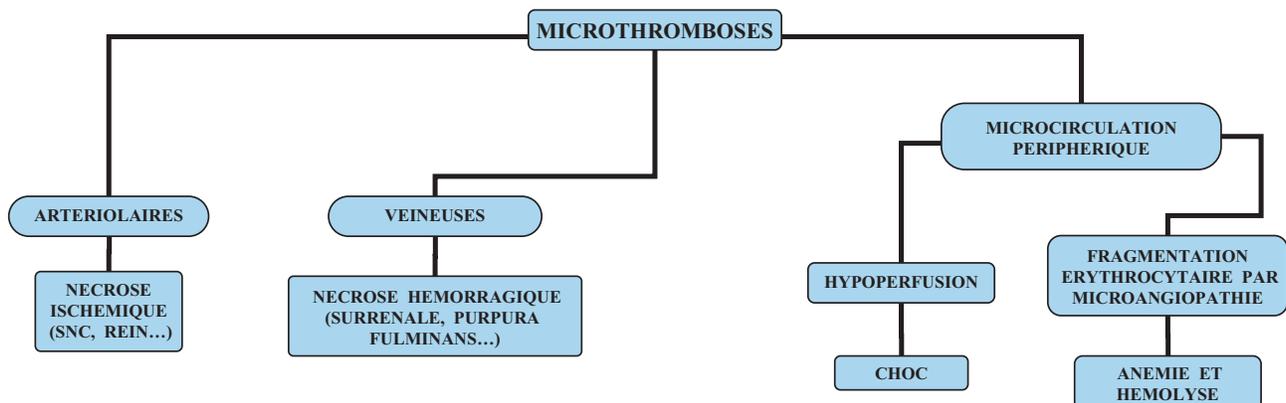


Figure 6. - Conséquences cliniques et biologiques des microthromboses lors de la coagulation intravasculaire disséminée.

Aucune étude ne permet de valider le *traitement « substitutif »* [4]. Si l'on se réfère aux recommandations de la Conférence de consensus de réanimation et médecine d'urgence sur les CIVD, la transfusion plaquettaire n'est, par exemple, indiquée qu'en cas d'association d'une thrombopénie inférieure à 50 G/L et de facteurs de risque hémorragique (acte invasif, thrombopathie associée) ou d'hémorragie grave (CIVD compliquée). La transfusion de PFC (10 à 15 ml/kg) est indiquée dans les CIVD avec effondrement des facteurs de la coagulation (TP inférieur à 35-40 %), associées à une hémorragie active ou potentielle (acte invasif). Il n'y a, en revanche, pas d'indication clairement établie à l'utilisation du fibrinogène dans la CIVD. Le complexe prothrombique (PPSB), potentiellement thrombogène, est, quant à lui, contre-indiqué.

Le *traitement « spécifique »* a peu d'impact sur l'évolution de la CIVD. Les inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire n'ont pas été testés dans cette indication. L'administration de concentrés de protéine C (PC) n'est pas validée. L'antithrombine (AT) améliore la CIVD au cours du sepsis mais n'a pas d'effet sur les défaillances d'organes, ni sur la mortalité. Enfin, l'efficacité des héparines et des modulateurs de la fibrinolyse dans le traitement de la CIVD, quelle qu'en soit la cause, n'est pas démontrée [5].

Le *traitement « étiologique »* repose, dans le cas présent, sur la chimiothérapie, sachant que celle-ci peut à son tour être à l'origine de complications thromboemboliques, dont les mécanismes physiopathologiques restent encore mal connus [6, 7].

Les patients porteurs de cancers sont en effet à haut risque de thrombose et, actuellement, aucun test biologique ne permet de prédire la survenue d'un accident thromboembolique. Ainsi, une prévention adaptée par héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire HBPM) ou par anti-vitamine K (AVK), lors de situations particulières telles que l'alitement et durant le traitement chimiothérapique (comme les sels de platine, la fluorouracile à fortes doses, la mitomycine), est recommandée par certains auteurs [8]. L'efficacité de cette prévention a été démontrée dans un essai randomisé de phase III concernant le cancer à petites cellules [9], et des recommandations ont été récemment publiées [10].

Un effet bénéfique sur la survie d'un traitement anticoagulant par héparine non fractionnée ou par AVK a été démontré dans les carcinomes à petites cellules [11, 12]. Plusieurs études récentes tendent à démontrer également une influence positive sur la survie de patients atteints de cancer et traités par héparine, renforçant l'hypothèse d'une action biologique directe de l'héparine sur la cellule tumorale [13, 14, 15]. Cette action semble

liée à plusieurs mécanismes : diminution de la formation des microthrombi tumoraux, inhibition de la voie de signalisation passant par le facteur tissulaire, freinant ainsi la croissance cellulaire, l'invasion, le pouvoir métastasant et la néoangiogenèse, et les interactions avec les intégrines, permettant de diminuer ainsi l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire [16, 17, 18].

Conclusion

Quatre-vingt dix pour cent des patients diagnostiqués avec un cancer présentent des anomalies de l'hémostase et une élévation du taux des marqueurs spécifiques de l'activation de la coagulation, témoignant ainsi d'un état d'hypercoagulabilité permanent. Ces anomalies peuvent s'exprimer cliniquement, sous forme de thromboses, d'hémorragies ou de CIVD (à minima ou fulminante). La physiopathologie de cet état d'hypercoagulabilité est complexe, impliquant des interactions entre les cellules tumorales et les cellules hôtes.

La survenue de CIVD, non exceptionnelle lors des cancers bronchiques métastatiques, expose à un risque élevé de thromboses veineuses mais également artérielles. Le traitement reste essentiellement étiologique, et une chimiothérapie devrait être débutée sans délai. Toutefois, cette dernière peut être en elle-même pourvoyeuse de thromboses vasculaires et rend difficile la prise en charge des CIVD au cours des cancers bronchopulmonaires.

Enfin, la CIVD est corrélée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité, et demeure un facteur de mauvais pronostic dans l'évolution des cancers du poumon. Elle est souvent responsable, de par les complications aiguës qu'elle entraîne, de décès prématurés chez ces patients, en dépit d'un traitement optimal. L'intérêt d'une prévention systématique par HBPM ou héparine non fractionnée, recommandée par certains auteurs, reste, néanmoins, à être plus clairement démontré.

Références

1. Buccheri G, Furignio D, Ginardi C, Zuliani C. Haemostatic abnormalities in lung cancer: prognostic implications. *Eur J Cancer* 1997;33:50-5.
2. Cafania D, Ponte E. Pulmonary embolism of paraneoplastic origin. *Minerva Med* 1997;88:523-30.
3. Tricerri A, Vangeli M, Errani AR, Guidi L, Canetta M, Vaccarino M, et al. Plasma thrombin-antithrombin complexes, latent coagulation disorders and metastatic spread in lung cancer: a longitudinal study. *Oncology* 1996;53:455-60.
4. Blanloeil Y. Prise en charge thérapeutique de la coagulation intravasculaire disséminée : actualités. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:444-8.

5. Conférence de consensus française en Réanimation et médecine d'urgence (SRLF, GEHT, Groupe Français de Réanimation Pédiatrique). Coagulations intravasculaires disséminées en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Reanimation* 2002;11:567-74.
6. Gabazza EC, Taguchi O, Yamakami T, Machishi M, Ibata H, Suzuki S, et al. Alteration of coagulation and fibrinolysis systems after multidrug anticancer therapy for lung cancer. *Eur J Cancer Part A Gen Top* 1994;30:1276-81.
7. Numico G, Garrone O, Dongiovani V, Silverstris N, Colantonio I, Di Costanzo G, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with non small lung carcinoma treated with cisplatine and gemcitabine. *Cancer* 2005;104:1110-1.
8. Gouin-Thibaut I, Samama MM. Thrombose veineuse et cancer. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000;58:675-82.
9. Lebeau B. Therapeutic role of coagulation in small lung cancer. *Rev Mal Respir* 1996;13:21-6.
10. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR. Prevention of venous thromboembolism. The 7th ACCP Conference of antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
11. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ Jr. Effect of warfarin on survival in small cell carcinoma of de lung: Veterans Administration Study n° 15. *JAMA* 1981;245:831-5.
12. Lebeau B, Chastang C, Béchet JM, Capron F, Dautzenberg B. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. *Petites Cellules Group. Cancer* 1994;74:38-45.
13. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V. Low-molecular-weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer. The Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22:1944-8.
14. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AWA, Prins MH. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:2130-5.
15. Lee AYY, Rickeles FR, Julian JA, Gent M, Bowden RI. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivates on the survival of patients with cancer and veinous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23:2123-9.
16. Engelberg H. Action of heparin that may affect the malignant process. *Cancer* 1999;85:257-72.
17. Borsig L, Wong R, Femarisco J, Nadeau DR, Arki NM, Varki A. Heparin and cancer revisited. Mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *PNAS* 2001;98:3352-7.
18. Lemoine NR. Antithrombotic therapy in cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2119-20.