

Événements thromboemboliques induits par le tamoxifène dans le cancer du sein. Certains mécanismes potentiels

Tamoxifen induced thromboembolic events in breast cancer. Some possible mechanisms

S. Latifyan, C. Vansteelandt, S. Lecomte et A. Efira

Service d'Onco-Hématologie, C.H.U. Brugmann, ULB

RESUME

Le tamoxifène est un antagoniste du récepteur de l'œstrogène, utilisé dans le traitement du cancer du sein. Le rôle du tamoxifène dans la réduction du risque de fractures osseuses ostéoporotiques est connu. Par contre il augmente le risque d'apparition de tumeurs de l'endomètre et des événements thromboemboliques veineux (ETEVE). L'incidence d'ETEVE augmente de manière significative au cours du traitement par le tamoxifène dans les 3 mois d'une chirurgie majeure, suite à une immobilisation ou une fracture. L'incidence est associée aux facteurs de risque des patients et à une hypercoagulabilité tumeur ou tissu induite. Les mécanismes thromboemboliques liés au tamoxifène ne sont pas encore bien connus. Il est nécessaire de mieux les connaître pour développer une stratégie prophylactique et thérapeutique.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 494-500

ABSTRACT

Tamoxifen is an antagonist of the oestrogen receptor, used in the treatment of breast cancer. It is known to reduce osteoporotic bone fractures, but it increases the risk of endometrial tumors and venous thromboembolic events (VTEs). VTEs increased significantly during tamoxifen therapy within 3 months of major surgery, immobilization or fracture. Their incidence is associated with patients' risk factors, tumor and tissue induced procoagulation. The mechanisms are still not well known. There is a need for a better understanding in order to develop a prophylactic and therapeutic strategy.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 494-500

Key words : Tamoxifen, breast cancer, thromboembolic events

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes dans le monde et représente 16 % de l'ensemble des cancers féminins. C'est la cause principale de décès chez les femmes européennes atteintes d'un cancer. Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé son incidence en Europe en 2012 était de 94,2/100.000. Cette valeur en Belgique était de 184,4/100.000 en 2014. La grande majorité des cancers du sein expriment les récepteurs hormonaux à l'œstrogène et/ou à la progestérone. Le traitement hormonal est employé en prévention, en adjuvant ou en situation métastatique.

Le tamoxifène est utilisé dans le traitement du cancer du sein récepteur aux œstrogènes positifs. Il est connu pour son rôle dans la réduction des fractures osseuses ostéoporotiques; mais il augmente le risque d'apparition de tumeurs de l'endomètre et des événements thromboemboliques veineux (ETEVE). Les ETEVE représentent la deuxième cause de mortalité pour les patients atteints d'un cancer¹. Le score de Khorana est utilisé pour la détection des patients à risque d'ETEVE, mais son utilisation est restreinte à certaines tumeurs et n'a pas été validée par des études prospectives². Il est important de comprendre les mécanismes par lesquels ces thromboses veineuses surviennent afin de pouvoir développer des outils de prédiction du risque thrombotique et de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques.

HORMONOTHERAPIE ET ETEV

Le choix du traitement hormonal du cancer du sein se détermine par son profil d'efficacité, les effets secondaires et l'état ménopausique de la patiente. Le tamoxifène est un antagoniste du récepteur de l'œstrogène qui diminue le risque de rechute ipsi- et controlatérale et le risque de métastases à distance. Il agit dans le tissu mammaire par son métabolite actif, le 4-hydroxytamoxifène. L'étude ATLAS montre une réduction significative du risque de récurrence tardive et de la mortalité par la prolongation du traitement par tamoxifène à 10 ans au lieu de 5 ans chez les patientes pré-ménopausées³. En 2003, *The International Breast Cancer Study Group*⁴ a initié 2 essais randomisés de phase 3 visant à évaluer divers traitements adjuvants hormonaux chez des femmes traitées pour cancer du sein hormone-dépendant avant la ménopause. L'étude TEXT comparait le tamoxifène à l'exemestane, l'un comme l'autre associé à une ovario-suppression par agoniste du GnRH (triptoréline). L'étude SOFT comportait quant à elle 3 bras : (1) un groupe sous tamoxifène seul, (2) un groupe sous tamoxifène et triptoréline et (3) un dernier associant exemestane à la triptoréline. Après 68 mois, 11 % des femmes présentaient soit une récurrence soit un 2^e cancer invasif soit un décès. La survie sans récurrence à 5 ans était de 91,1 % dans le groupe exemestane et de 87,3 % dans le groupe tamoxifène (HR=0,72 IC (intervalle de confiance) à 95 % : 0,60-0,85). Le taux de métastases à distance était de 93,8 % dans le groupe exemestane vs 92 % sous tamoxifène (HR 0,78 IC à 95 % ; 0,62-0,93). L'analyse en sous-groupe selon l'atteinte ganglionnaire ou la chimiothérapie antérieure ne montrait aucune différence. La survie globale à 5 ans

était cependant identique dans les 2 bras, 95,5 % dans le groupe sous exemestane vs 96,9 % dans le groupe tamoxifène⁵. Chez les patientes post-ménopausiques, les inhibiteurs de l'aromatase (IA) permettent la prolongation de la survie sans maladie comme traitement de départ, après 2-3 ou 5 ans de tamoxifène^{6,7}. L'étude MA-17 a montré que prescrire l'anti-aromatase lezotrole après 5 ans de tamoxifène chez des femmes post-ménopausées avec envahissement ganglionnaire apportait un bénéfice sur la survie globale⁸. L'étude BIG 1-98 compare 5 ans de traitement adjuvant hormonal chez les femmes ménopausées : letrozole, letrozole suivi de tamoxifène, tamoxifène, et tamoxifène suivi de letrozole. La survie sans maladie à 5 ans était de 84 % sous letrozole et 81,4 % sous tamoxifène. L'étude montre que comparé au tamoxifène les IAs réduisent le risque de récurrence locale et à distance, et augmentent le temps sans progression (hazard ratio, 0,81; IC 95 %, 0,70 to 0,93 ; P=0,003)⁹.

Les effets secondaires de ces deux types d'hormonothérapie sont différents¹⁰. L'antagoniste de l'estrogène induit une ménopause artificielle : bouffées de chaleur dans 35 % de patients, transpiration nocturne, sécheresse ou débit excessif du vagin, troubles de la mémoire, symptômes dépressifs, libido réduite, insomnies chez 17 % des femmes, gain de poids dans 17 % des cas. La perte osseuse et les cataractes sont d'autres effets secondaires généralement enregistrés. Le tamoxifène entraîne également des effets secondaires dus à son activité comme un œstrogène modeste : la prolifération endométriale bénigne et maligne et la thromboembolie veineuse. Le tableau 1 reprend la fréquence de certains effets secondaires du tamoxifène basé sur 4 études d'hormonothérapie adjuvante.

Tableau 1 : Effets secondaires exprimés en pourcentage du tamoxifène en adjuvant.

	ATAC ¹¹	IBCSG ⁴	Tamoxifène + suppression ovarienne ⁵	BIG ⁹
Bouffées de chaleur	40,9 %	79,8 %	93,3 %	38 %
Dépression		38 %	50,1 %	
Transpiration		0 %	59 %	16,2 %
Insomnie		29 %	58,5 %	
Hypertension		54 %	21,9 %	
Symptômes musculo-squelettiques	29,4 %	63 %	76 %	22,4 %
Ostéoporose		1 %	25,2 %	
Sécheresse vaginale		0 %	47,4 %	
Diminution de libido		0 %	40,9 %	
Intolérance au glucose		3 %	2,3 %	
Fatigue			62,9 %	
Ischémie cardiaque	3,4 %		0,3 %	1,2 %
ETEV	4,5 %		2,2 %	3,5 %
Nausées			28,9 %	
Saignement vaginal	10,2 %			6,6 %

Une méta-analyse¹² de 4 grands essais de prévention primaire par tamoxifène impliquant 28.406 sujets a montré que l'utilisation du tamoxifène a été associée à 118 ETEV graves contre 62 dans le groupe placebo, avec un risque relatif de 1,9 (IC 95 %, 1,04 à 2,06), et 6 vs 2 cas d'embolie pulmonaire fatale. De plus, le risque de thrombophlébite superficielle était doublé dans le groupe tamoxifène par rapport au placebo (68 vs 30 événements). L'étude ATLAS rapporte une augmentation de risque d'embolie pulmonaire avec une risk ratio (RR) à 1,87 (p=,01).

Les résultats d'une étude danoise¹³ suggèrent que la période des 2 premières années après le début du traitement par tamoxifène peut être le moment le plus crucial pour la survenue d'ETEV, en particulier chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Le risque d'ETEV à 5 ans augmente de 0,5 % à 1,2 % avec la prise de tamoxifène. Une méta-analyse de sept essais et une revue de la littérature¹⁴ incluant 30.023 patients comparent les résultats chez les femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce traitées par tamoxifène ou un IA. On retrouve un taux plus élevé d'ETEV sous hormonothérapie par tamoxifène (2,8 % vs 1,6 %). Les données regroupées ont montré que la durée prolongée du traitement par un IA était associée à une augmentation statistiquement significative du risque de développer une pathologie cardiaque par rapport au tamoxifène seul ou une période plus courte d'IA après une période initiale de traitement par tamoxifène (OR = 1,26, P < 0,001). Les IA n'augmentent pas le risque de cancer de l'utérus, ni d'ETEV mais donnent davantage de symptômes liés à la carence en estrogènes comme les bouffées de chaleur et les effets indésirables musculo-squelettiques.

FACTEURS ASSOCIÉS AU RISQUE D'ETEV PENDANT L'HORMONOTHERAPIE

Le tableau 2 reprend en synthèse les mécanismes potentiels d'ETEV induits par le tamoxifène dans le cancer du sein.

Suite à son effet partiellement agoniste des œstrogènes, notamment aux niveaux de l'endomètre, des os et du foie, le tamoxifène est associé à une augmentation du risque thromboembolique¹⁵. L'étude internationale d'intervention du cancer du sein (IBIS)¹⁶ fournit des informations sur les facteurs associés au risque d'ETEV pendant l'utilisation du tamoxifène. Leur incidence augmente de manière significative dans les 3 mois après une chirurgie majeure, une immobilisation ou une fracture (OR, 4,7 ; IC à 95 %, de 2,2 à 10,1).

Selon les résultats de l'étude de Decensi *et al.*¹⁷, les femmes présentant des facteurs de risque classiques d'athérosclérose ont un risque plus élevé d'ETEV au cours du traitement par tamoxifène. Le risque est considéré comme plus élevé dans la première année de son utilisation. L'association entre le tamoxifène et le risque d'ETEV était plus importante chez les femmes âgées de plus de 55 ans (HR=2,03 ; IC 95 %, 1,00 à 4,11), avec pression artérielle

Tableau 2 : Mécanismes et facteurs associés au risque d'ETEV au cours d'un cancer du sein.

Facteurs épidémiologiques	Age ≥ 55 ans Pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg Cholestérol total ≥ 250 mg/dL Tabac Antécédents familiaux de maladie coronarienne Chirurgie majeure Immobilisation Fracture Maladie métastatique
Effets du tamoxifène	↓ Antithrombine III ↓ Protéine C Résistance à la protéine C ↑ Plasminogène ↑ Antigène tissulaire activateur du plasminogène
Facteurs liés à la tumeur	Facteur tissulaire (TF) - facteur VII - ↓ inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) Microparticules circulantes apportant le facteur tissulaire (TFMP) Procoagulant du cancer (CP)
Facteurs liés aux tissus de l'hôte	P-sélectine Monocytes ↑ Réactivité plaquettaire ↑ Thrombine ↑ ADP ↑ Facteur de von Willebrand Cellule endothéliales Facteur de nécrose tumorale (TNF) Interleukine (IL) -1

systolique ≥ 140 mmHg (HR=2,59 ; IC 95 %, 1,28 à 5,22), cholestérol total ≥ 250 mg/dL (HR=2,81 ; IC à 95 % 1,10 à 7,19), chez les fumeuses (HR=3,78 ; IC à 95 %, de 1,40 à 10,2), et les patientes avec des antécédents familiaux de maladie coronarienne (MC) (HR=3,60 ; IC à 95 %, 01,19 à 10,09) alors que les femmes avec un risque de MC élevé basé sur le score italien ou le score de Framingham ne montraient pas un risque accru d'ETEV dans le groupe placebo.

MECANISMES POTENTIELS DE L'EFFET PROCOAGULANT DU TAMOXIFÈNE

Les mécanismes potentiels de l'effet procoagulant du tamoxifène ne sont pas encore identifiés. Ses effets sur certains facteurs hémostatiques ont été étudiés chez des sujets sains ainsi que chez les patients atteints d'un cancer du sein. On a trouvé une diminution d'antithrombine III et de protéine C¹⁸⁻²⁰. Mannucci *et al.*²¹ ont démontré pour la première fois le développement d'une résistance acquise à la protéine C (APC res) suite à l'utilisation du tamoxifène. Pemberton *et al.*²² concluent que le traitement par tamoxifène pendant 2 ans ou plus a tendance à réduire à la fois antithrombine III et protéine C, et à augmenter l'activité du plasminogène et de l'antigène tissulaire activateur du plasminogène (P < 0,01). Il n'y avait pas de différence avec le groupe contrôle pour les temps de coagulation, le taux de fibrinogène et des facteurs fibrinolytiques.

MECANISMES SOUS-JACENTS A L'ETAT D'HYPERCOAGULABILITE

Il existe deux grandes catégories de substances, qui ont été isolés à partir des tumeurs animales et humaines qui sont au sein de l'état d'hypercoagulabilité : le facteur tissulaire comme procoagulant et le cancer²³.

Le facteur tissulaire (TF)

TF est une protéine transmembranaire exprimée par des cellules du parenchyme et le tissu conjonctif humain bénin, mais aussi par de nombreux homologues malins. Il forme un complexe avec le facteur VII pour activer le facteur IX et le facteur X, initiant ainsi la coagulation. La coagulation débute presque instantanément après une brèche au niveau de la paroi endothéliale des vaisseaux sanguins. L'exposition du sang au facteur tissulaire initie des changements au niveau des plaquettes et du fibrinogène. Les plaquettes forment immédiatement un clou pour bloquer le saignement : c'est l'hémostase primaire. L'hémostase secondaire débute au même moment : les facteurs de coagulation réagissent dans une cascade complexe pour former des fibres de fibrine qui renforcent le clou plaquettaire. Toutefois, l'expression de TF et son activité dépendent fortement de la source de tissus malins²⁴. Il a été démontré que l'oncogène ErbB induit une régulation du TF et que ce dernier a un rôle dans l'initiation, la croissance et l'angiogenèse tumorales ainsi que dans le processus métastatique²⁵.

Mécanismes spécifiques liés à la tumeur

Zwicker *et al.*²⁶ ont examiné l'hypothèse que la pathogenèse de la thrombose qui complique de nombreuses formes de cancer est due à des niveaux élevés de facteur tissulaire associés à des microparticules circulantes portant le facteur tissulaire (TFMP). Ils ont montré une association significative entre la présence de TFMP et les ETEV aiguës associées au cancer (IC 95 %, 1,18-11,76 ; P=0,01). Le nombre médian de TFMP dans la groupe d'ETEV et cancer ($7,1 \times 10^4$ microparticules/pi) a été nettement supérieur au nombre médian à la fois du groupe ETEV idiopathique et ETEV sans cancer (P=0,002 et P=0,03, respectivement). Donc la maladie thromboembolique aiguë en l'absence d'un cancer n'est pas caractérisée par une augmentation similaire des niveaux de TFMP.

Ermans *et al.*²⁷ ont montré une baisse significative du niveau total de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), le TFPI libre et TFPI lié aux lipides. Les niveaux de thrombomoduline, le facteur de coagulation II, le facteur V, les D-dimères et le taux de résistance à la protéine C ont également été significativement modifiés. Toutefois, ces changements sont restés au niveau subclinique et pendant toute la période de suivi de 6 mois, on n'a pas observé de thrombose vasculaire. D'autre part, il n'y a eu aucun changement dans les niveaux de capacité globale fibrinolytique (CGF), de facteur X ou de facteur VIIa.

TFPI modifie l'activation de la cascade de la coagulation par antagonisme des effets de TF. Le traitement hormonal peut diminuer le niveau de TFPI de 30 % à 50 %, ce qui conduit à des augmentations substantielles des marqueurs d'activation de la coagulation²⁸. L'inhibition de la voie extrinsèque par TFPI pourrait affecter les concentrations de facteurs IX et X. Le tamoxifène a un effet agoniste partiel sur les récepteurs d'œstrogène et peut avoir le potentiel d'induire un état acquis de résistance à la protéine C.

Le procoagulant du cancer (CP) est une protéase cystéine dépendante du calcium qui a été trouvée dans les tissus malins et le tissu fœtal, mais pas dans le tissu normalement différencié. CP active le facteur X directement, indépendamment du complexe facteur tissulaire/facteur VIIa²⁹ (figure).

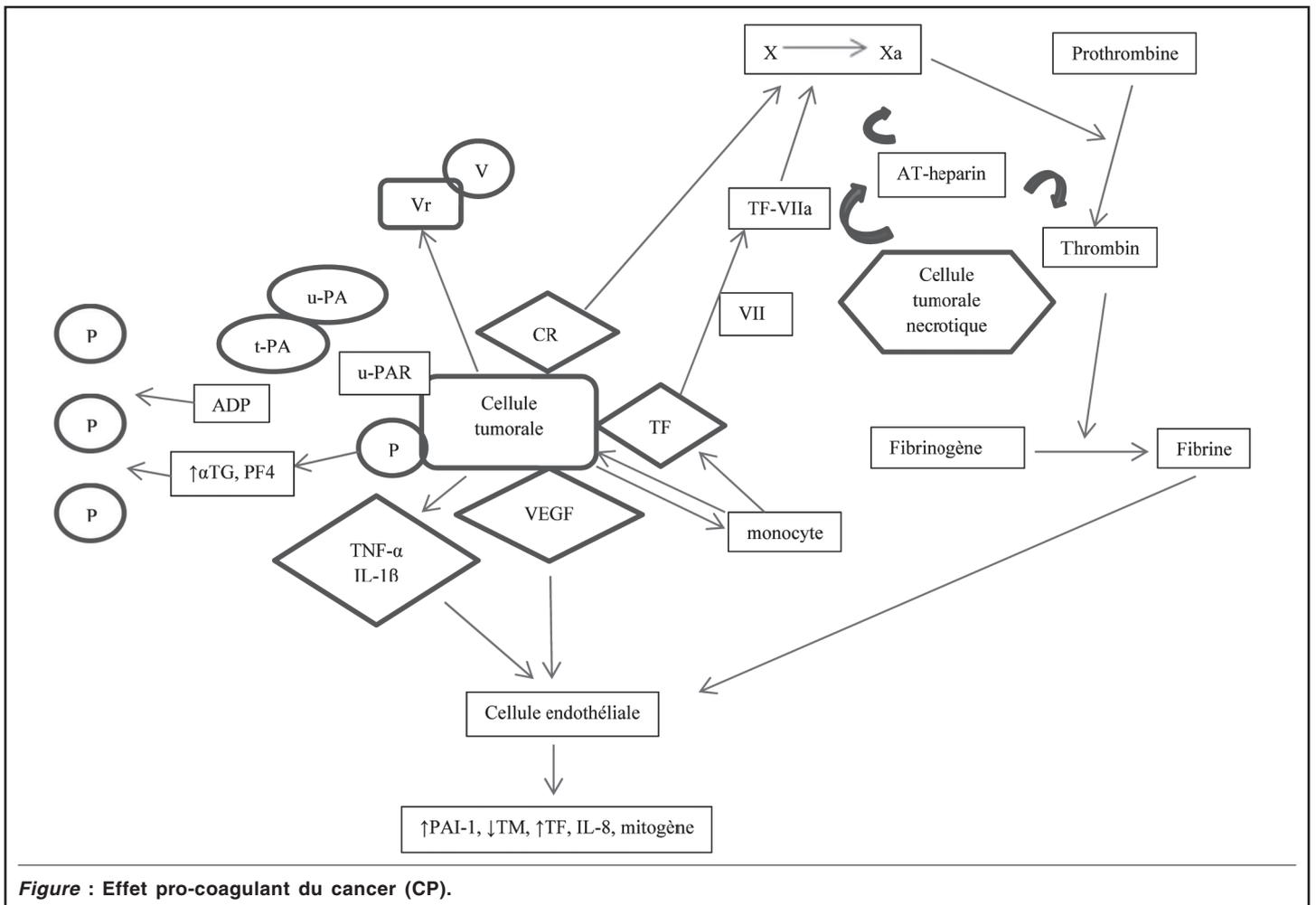
ACTIVITES PROCOAGULANTES EXPRIMEES PAR LES TISSUS DE L'HOTE

P-sélectine est une importante molécule d'adhésion plaquettaire qui augmente l'expression du facteur tissulaire sur les monocytes et les cellules endothéliales. Des niveaux élevés de P-sélectine soluble dans le plasma reflètent l'activation des plaquettes et peuvent servir de substitut pour l'augmentation de l'interaction cellule plaquettaire-tumorale et/ou plaquettes-monocytes, les deux favorisant des thromboses³⁰. Les résultats de *Vienna Cancer and Thrombosis Study* confirment cette hypothèse³¹.

Les monocytes expriment peu ou pas d'activité procoagulante, mais ils peuvent être conduits à produire du facteur tissulaire et d'autres activateurs directs du facteur X par les lymphocytes T, des antigènes, des cytokines, des lipoprotéines, des complexes immuns, des endotoxines et le complément³².

L'augmentation de la réactivité plaquettaire pourrait aussi contribuer à l'hypercoagulabilité. Les mécanismes d'activation en cas de malignité comprennent la production de thrombine induite par une tumeur, de la production d'ADP par les cellules tumorales, et des taux élevés de facteur de von Willebrand (vWF).

Les cellules endothéliales peuvent devenir procoagulantes sous l'influence de cytokines inflammatoires et d'autres produits peptidiques. En particulier, à la fois le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interleukine (IL) -1 augmentent l'expression des molécules d'adhésion leucocytaire, du facteur d'activation des plaquettes et le facteur tissulaire. TNF inhibe également l'activité fibrinolytique endothéliale, augmente la production d'IL-1 par les cellules endothéliales, et diminue l'expression de la thrombomoduline, ce qui diminue l'activation anticoagulante de la protéine C³³. La thrombomoduline limite la coagulation des zones endothéliales endommagées par la capture des molécules de thrombine. La thrombine capturée par la



thrombomoduline se transforme en une protéine anticoagulante. Il active la protéine C, ce qui inactive le facteur V activé et le facteur VIII activé et bloque la cascade de la coagulation. La protéine S supporte en outre l'activation de la protéine C.

LES FACTEURS GENETIQUES PROTHROMBOTIQUES

Blom *et al.*³⁴ ont trouvé un risque accru de thrombose chez les porteurs de la mutation du facteur V Leiden et de la mutation de prothrombine (facteur II) comparé aux patients non mutés atteints de cancer. Garber *et al.*³⁵ concluent qu'il est 5 fois plus probable qu'une patiente qui présente un ETEV durant la prise adjuvante de tamoxifène pour un cancer du sein soit porteuse d'une mutation du facteur V que celle qui n'a pas fait une thrombose. Selon eux les femmes ménopausées doivent être testées pour la mutation avant de commencer un traitement par tamoxifène.

La prédisposition génétique aux événements thrombotiques est relativement répandue dans la population générale. Il est possible que ces gènes de thrombophilie interagissent avec le cancer pour augmenter le risque d'EVEV. La mutation du facteur V de Leiden et du gène G20210A de la prothrombine (facteur II) sont les causes génétiques les plus connues. En cas d'EVEV il faut chercher les déficits en protéine S, protéine C et antithrombine.

Boccaccio *et al.*³⁶ rapportent un modèle de tumorigénèse sporadique chez la souris sur base de la manipulation génétique des cellules somatiques. Ils ont ciblé l'oncogène MET qui provoquait une hépatocarcinogénèse progressive, accompagnée par une hypercoagulation (thromboses veineuses), évoluant par après vers des hémorragies internes mortelles. La pathogenèse de ce syndrome est liée à une augmentation importante de l'activateur du plasminogène de type inhibiteur des gènes 1 (PAI-1) et cyclooxygénase-2 (COX-2). Leur étude fournit une preuve génétique directe du lien entre l'activation de l'oncogène et l'hémostase.

CONCLUSION

La prise du tamoxifène pendant au moins 5 ans reste le traitement adjuvant de référence des femmes atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant et est une option en cas de cancer métastatique. Cependant ce traitement hormonal augmente l'incidence de thrombose. Il est nécessaire de mieux connaître les facteurs de risque thrombotique associé aux tumeurs et aux traitements antitumoraux. La prudence est nécessaire lors de l'administration d'une hormonothérapie surtout en présence de facteurs de risque associés d'autant que les recommandations de pratique clinique ne préconisent pas de prophylaxie chez ces patients³⁷. Aucun biomarqueur prédictif n'a encore été validé.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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(4):458-64.
2. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839-47.
3. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16.
4. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M *et al.* Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(5):436-46.
5. Pagani O, Regan M M, Walley BA, Flemming GF, Colleoni M, Lang I *et al.* Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Eng J Med.* 2014;371(2):107-118. DOI:10.1056/NEJMoal404037.
6. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE *et al.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3784-96.
7. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J *et al.* Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):509-18.
8. Goss PE. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2007;105(Suppl 1):45-53.
9. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:2747-57.
10. Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *International Journal of Clinical Practice.* 2007;61(12):2051-63.
11. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF *et al.* Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365(9453):60-2.
12. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S *et al.* Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet.* 2003;361(9354):296-300.
13. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer.* 2009;115(19):4442-9.
14. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1299-309.
15. Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:608-12.
16. Duggan C, Marriott K, Edwards R, Cuzick J. Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolic disease among women taking tamoxifen to prevent breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3588-93.
17. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensch N, Bettega D, Costa A, Sacchini V *et al.* Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation.* 2005;111(5):650-6.
18. Love R, Surawicz T, Williams E. Antithrombin III level, fibrinogen level, and platelet count changes with adjuvant tamoxifen therapy. *Arch Intern Med.* 1992;152: 317-20.
19. Jordan V, Fritz N, Tormey D. Long-term adjuvant therapy with tamoxifen: effects on sex hormone binding globulin and antithrombin III. *Cancer Res.* 1987; 47:4517-19.
20. Enck R, Rios C. Tamoxifen treatment of metastatic breast cancer and antithrombin III levels. *Cancer.* 1984;53:2607-9.
21. Mannucci PM, Bettega D, Chantarangkul V, Tripodi A, Sacchini V, Veronesi U. Effect of tamoxifen on measurements of hemostasis in healthy women. *Arch Intern Med.* 1996;156(16):1806-10.
22. Pemberton KD, Melissari E, Kakkar VV. The influence of tamoxifen in vivo on the main natural anticoagulants and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1993;4:935-42.
23. Edwards RL, Morgan DL, Rickles FR. Animal tumor procoagulants: registry of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee, International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1990;63:133.
24. Zucchella M, Pacchiarini L, Tacconi F, Saporiti A, Grignani G. Different expression of procoagulant activity in human cancer cells cultured " *in vitro* " or in cells isolated from human tumor tissues. *Thromb Haemost.* 1993;69(4):335-8.
25. Milsom CC, Yu JL, Mackman N, Micallef J, Anderson GM, Guha A *et al.* Tissue factor regulation by epidermal growth factor receptor and epithelial-to-mesenchymal transitions: effect on tumor initiation and angiogenesis. *Cancer Res.* 2008;68(24):10068-76.
26. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberg D, Lacroix R, Bauer KA, Furie BC *et al.* Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6830-40.
27. Erman M, Abali H, Oran B, Haznedaroglu IC, Canpinar H, Kirazli S *et al.* Tamoxifen-induced tissue factor pathway inhibitor reduction: a clue for an acquired thrombophilic state? *Ann Oncol.* 2004;15(11):1622-6.
28. Høibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism-results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost.* 2001;85(5):775-81.
29. Gordon SG, Franks JJ, Lewis B. Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb Res.* 1975;6:127.
30. Chen M, Geng JG. P-selectin mediates adhesion of leukocytes, platelets, and cancer cells in inflammation, thrombosis, and cancer growth and metastasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2006;54:75-84.
31. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S *et al.* High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood.* 2008;112(7):2703-8.
32. Altieri DC, Edgington TS. The saturable high affinity association of factor X to ADP-stimulated monocytes defines a novel function of the Mac-1 receptor. *J Biol Chem.* 1988;263:7007.

33. Victor W. M. van Hinsbergh, Endothelium - role in regulation of coagulation and inflammation, *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):93-106.
34. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293:715-22.
35. Garber JE, Halabi S, Tolaney SM, Kaplan E, Archer L, Atkins JN *et al.* Factor V Leiden mutation and thromboembolism risk in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(13):942-9.
36. Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, Girolami F, Follenzi A, Reato G *et al.* The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature.* 2005;434(7031):396-400.
37. Awada JF, Baurain JF, Clement P, Hainaut P, Holbrecht S, Hougardy JM *et al.* Guidance for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Belg J Med Oncol.* 2016;10(7):249-55.
38. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):81-91.

Correspondance et tirés à part :

S. LATIFYAN
C.H.U. Brugmann
Service d'Onco-Hématologie
Place A. Van Gehuchten, 4
1020 Bruxelles
E-mail : sofiabl@abv.bg

Travail reçu le 15 mars 2016 ; accepté dans sa version définitive le 1^{er} mai 2017.