

Seins

Conséquences de l'hormonothérapie adjuvante des cancers du sein sur les suites opératoires après reconstruction mammaire

RÉSUMÉ : L'hormonothérapie tient une place importante dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles. Plusieurs études se sont intéressées au lien entre hormonothérapie et complications thromboemboliques veineuses ou thromboses microvasculaires après reconstruction mammaire, avec des résultats contradictoires. Cependant, alors que les œstrogènes jouent également un rôle crucial dans la cicatrisation cutanée, aucune étude n'a évalué l'impact du tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase sur les autres complications chirurgicales, notamment cicatricielles. Nous avons réalisé une étude rétrospective comparant les complications des reconstructions mammaires autologues et prothétiques chez les patientes recevant une hormonothérapie au moment de l'intervention et chez celles n'en recevant pas. L'hormonothérapie semble associée à un risque augmenté de complications cicatricielles et de coques périprothétiques. Des recommandations sur la gestion périopératoire de ces traitements sont nécessaires.



R. BILLON

Service de Chirurgie Plastique,
Reconstructrice, Esthétique et Maxillo-faciale,
Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

L'hormonothérapie des cancers du sein

La grande majorité des cancers du sein (70 à 75 %) expriment des récepteurs hormonaux (RH) à l'œstrogène (RE) et/ou à la progestérone (RP). L'expression des RH est à la fois un facteur pronostique favorable (moins d'agressivité des tumeurs) et un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie. Le principe de l'hormonothérapie est alors soit de diminuer la sécrétion des hormones, soit d'inhiber leur action en bloquant leurs récepteurs. Actuellement, il existe trois types d'hormonothérapie (*fig. 1 et 2*):

– **les anti-œstrogènes** (inhibition compétitive des RE dans le noyau des cellules cancéreuses): modulateurs sélectifs du récepteur à l'œstrogène (SERM) comme le tamoxifène;

– **les inhibiteurs de l'aromatase** (inhibition de la synthèse des œstrogènes dans les tissus périphériques par blocage de l'enzyme responsable de la transformation des androgènes en œstrogènes): exemestane, létrozole et anastrozole;

– **le blocage de la fonction ovarienne** (inhibition de la synthèse ovarienne des œstrogènes): analogues de la LH-RH.

Le traitement comprend donc chez les femmes pré ou périménopausées du tamoxifène, associé en cas de haut risque de récurrence à une suppression ovarienne ou ovariectomie. Chez les femmes ménopausées, le traitement repose sur les inhibiteurs de l'aromatase. L'hormonothérapie est indiquée pour tout cancer infiltrant de plus de 2 mm hormonosensible (RH+). Le rapport bénéfice/risque doit toujours être pris en

Seins

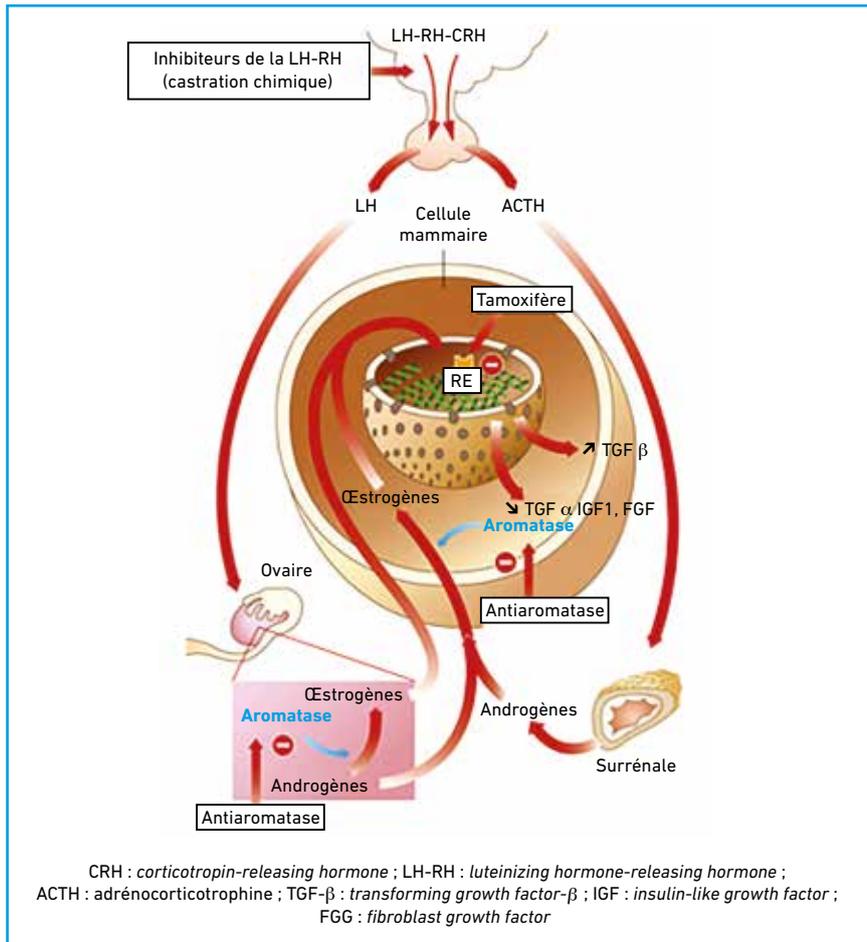


Fig. 1 : Mécanisme d'action des trois types d'hormonothérapie des cancers du sein. Illustration tirée de Vignot S, Gasowski M. Hormonothérapie des cancers. AKOS (Traité de Médecine), 2015;10:1-5.

considération. En situation adjuvante, elle diminue les risques de récurrence locale, de développement d'un cancer du sein controlatéral et de métastase à distance.

Le traitement est débuté après la chimiothérapie et en fin de radiothérapie si elles sont indiquées. Les recommandations tendent à évoluer vers une prolongation de la durée des traitements antihormonaux adjuvants, passant de 5 à 10 ans [1]. Les chirurgiens plasticiens sont, de fait, très souvent confrontés à ces traitements lors de la reconstruction mammaire après mastectomie. Il convient d'en connaître les risques.

Tamoxifène et risque thromboembolique veineux

Le tamoxifène est associé à un risque accru de maladie thromboembolique veineuse ([MTEV] thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) bien décrit dans la littérature. Ce risque est estimé 1,5 à 7,1 fois plus élevé qu'en présence d'un placebo selon les études, les deux premières années de traitement constituant la période la plus à risque [2]. Les autres facteurs de risques indépendants identifiés chez les femmes sous tamoxifène sont : une chirurgie, une

Type d'hormonothérapie	Molécule	Schéma	Statut ménopausique
Inhibiteurs du récepteur des œstrogènes (anti-œstrogènes)	Tamoxifène	20 mg/j PO	Pré- et postménopause
	Fulvestrant	500 mg 3 fois à 2 semaines d'intervalle puis 500 mg/mois IM	Pré- et postménopause
Inhibiteurs de l'aromatase	Anastrozole	1 mg/j PO	Postménopause
	Létrozole	2,5 mg/j PO	Postménopause
	Exémestane	25 mg/j PO	Postménopause
Suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes	Chirurgicale (ovariectomie bilatérale)		Préménopause
	Radique (radiothérapie ovarienne)		Préménopause
	Analogues de la LH-RH	Goséréline	3,6 mg/28 j SC
Leuproréline		3,75 mg/mois ou 11,25 mg/3 mois SC	Préménopause

PO : per os ; IM : intramusculaire ; SC : sous-cutanée.

Fig. 2 : Types d'hormonothérapie et principales molécules ayant une AMM en France.

immobilisation ou une fracture dans le mois précédent, un traitement par chimiothérapie associé, un antécédent de MTEV, les facteurs de risque d'athérosclérose (obésité, tabac, âge > 60 ans, dyslipidémie, hypertension artérielle [HTA], diabète) ou une mutation du facteur V de Leiden [3].

En France, chez les patientes traitées par tamoxifène, par analogie avec les recommandations concernant les pilules œstro-progestatives, la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) suggère l'arrêt de ce dernier 2 à 3 semaines avant une chirurgie majeure avec immobilisation prolongée, et sa poursuite après la reprise de la déambulation [4]. Il n'existe pas de consensus international sur l'arrêt périopératoire du tamoxifène [5].

Les mesures de prophylaxie thromboembolique postopératoires s'appliquent conformément aux recommandations de la SFAR pour les patients atteints de cancer après chirurgie mammaire reconstructrice (chirurgie à risque modéré) : bas anti-thrombose (dès l'arrivée au bloc) et/ou compression mécanique intermittente (CPI) et héparine à bas poids moléculaire ([HBPM] ou héparine non fractionnée [HNF]) à dose préventive (en cas d'obésité, il est suggéré d'augmenter les doses sans dépasser 10000 UI/j en deux injections), à poursuivre 7 à 10 jours après la chirurgie (5 à 7 jours selon les recommandations internationales). Cette thromboprophylaxie doit être prolongée pour une durée totale de 4 semaines en cas de chirurgie à haut risque (digestive et pelvienne par laparotomie/laparoscopie) [6].

Tamoxifène et risque de thrombose microvasculaire

Le tamoxifène semble également augmenter le risque de thrombose artérielle [7]. Par conséquent, certains auteurs se sont intéressés au risque de complications microvasculaires liées à l'hormono-

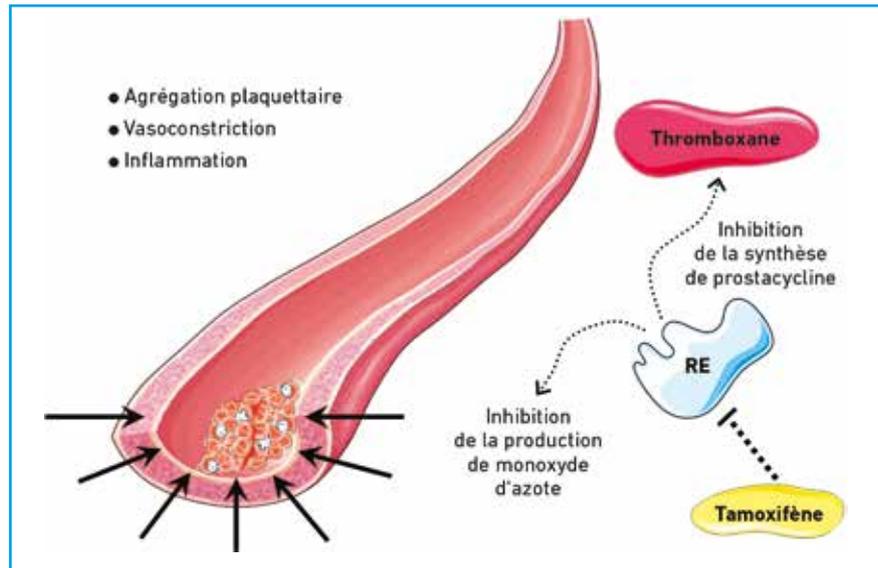


Fig. 3 : Effets supposés du blocage des récepteurs aux œstrogènes (RE) endothéliaux par le tamoxifène [11].

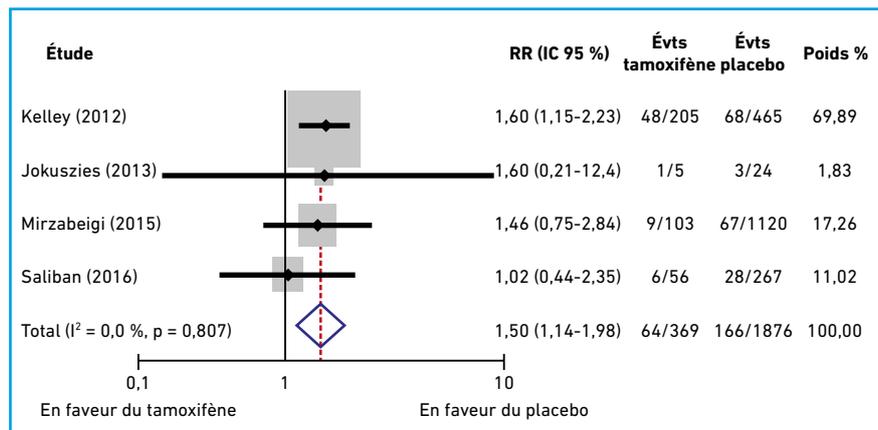


Fig. 4 : Résultats de la méta-analyse sur le risque associé au tamoxifène de complications thrombotiques microvasculaires après lambeaux libres [16].

thérapie après reconstruction mammaire par lambeaux libres.

Les RE sont présents dans l'endothélium des artères et des veines. Sous l'action des œstrogènes, ils stimulent la production de monoxyde d'azote (NO) et l'activité de la cyclooxygénase responsables d'une vasodilatation et d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire. Le tamoxifène, en bloquant l'action des œstrogènes sur leurs récepteurs endothéliaux, pourrait donc favoriser la vasoconstriction, l'agrégation plaquettaire et l'inflammation (fig. 3) [8].

Dans une étude chez le rat, le tamoxifène a été associé à une hyperplasie intimale avec une propension à l'inflammation, sans réel effet thrombotique sur des anastomoses artérielles fémorales terminales microchirurgicales [9].

Quatre études ont évalué ce risque de thrombose microvasculaire après lambeaux libres [8, 10-12]. Les résultats sont contradictoires. Une méta-analyse a été réalisée par Parikh *et al.* [13] à partir de ces quatre études (fig. 4). Celle-ci conclut que le tamoxifène augmente le risque de complications thrombotiques

I Seins

microvasculaires et de nécrose totale du lambeau, d'où la nécessité d'arrêter le tamoxifène 28 jours (2 demi-vies) avant la réalisation d'une reconstruction mammaire par lambeau libre. Les inhibiteurs de l'aromatase, quant à eux, ne semblent pas être un facteur de risque de thrombose et peuvent être continués en périopératoire.

Cependant, aux vues des nombreuses limites de ces études et en l'absence de description des protocoles d'anticoagulation périopératoire pour trois des quatre études, nous pensons qu'aucune conclusion ne peut être tirée. Des études prospectives randomisées à grande échelle seraient nécessaires. Toutefois, si l'on suit les recommandations de la SFAR qui suggèrent l'arrêt du tamoxifène 2 à 3 semaines avant une chirurgie majeure avec immobilisation prolongée pour éviter le risque de MTEV, cette interruption devrait permettre également d'éviter le risque de thrombose des anastomoses en cas de lambeaux libres.

Hormonothérapie et cicatrisation

La peau est également un tissu cible de l'action des œstrogènes. En plus des effets sur le vieillissement cutané (maintien du contenu en collagène et fibres élastiques, augmentation des glycosaminoglycanes et acide hyaluronique de la peau), les œstrogènes jouent un rôle dans la cicatrisation en régulant le taux d'une cytokine, le TGF- β 1, responsable de la prolifération cellulaire, la différenciation et la production de matrice extracellulaire [14]. C'est par l'intermédiaire des RE des fibroblastes dermiques que les œstrogènes activent la prolifération et la migration des différents composants de la peau [15].

Les œstrogènes stimulent aussi la prolifération des kératinocytes par le biais des RE exprimés dans les noyaux des cellules kératinocytaires. Chez les patientes

jeunes, une étude évaluant les complications après réduction mammaire a montré que la variation des taux hormonaux au cours du cycle menstruel pourrait également influencer négativement la cicatrisation [16].

Par conséquent l'hormonothérapie, en bloquant les effets des œstrogènes, influence aussi probablement le processus de cicatrisation. Les données sur le sujet sont peu nombreuses. L'étude de De Pinho *et al.* [9], qui étudiait l'effet du tamoxifène sur les anastomoses artérielles chez le rat, retrouvait des retards de cicatrisation avec désunion cicatricielle dans le groupe recevant du tamoxifène. L'effet aggravant du tamoxifène en association avec la radiothérapie sur la fibrose sous-cutanée a été évoqué ainsi que le retard de cicatrisation avec drainage axillaire prolongé s'il est administré en périopératoire d'un curage axillaire [17, 18]. Tous ces phénomènes semblent être liés au facteur de croissance TGF- β 1.

Des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont également montré que les inhibiteurs de l'aromatase, en inhibant la synthèse des œstrogènes dans les tissus périphériques (peau et tissu adipeux sous-cutané), bloquent l'effet bénéfique des œstrogènes sur la cicatrisation et sont responsables de retards de cicatrisation. Cependant, il n'y a eu jusqu'à présent aucune étude humaine pour le confirmer [19].

Étude réalisée au CHU Henri Mondor [20]

Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant l'ensemble des patientes ayant bénéficié d'une reconstruction mammaire après cancer du sein entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2013 au sein du Service de Chirurgie Plastique, Reconstructrice, Esthétique et Maxillo-faciale de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil. Les patientes recevant une hormonothérapie au moment

de l'intervention (débutée avant l'intervention et poursuivie en postopératoire sans période d'interruption) ont été identifiées. Cette période d'inclusion a été retenue car antérieure au protocole actuel du service qui est d'arrêter le tamoxifène 3 semaines avant et après la chirurgie.

Les complications recherchées comprenaient :

- **les complications cicatricielles** (nécrose cutanée, nécrose de la PAM, cytotéatonecrose, infection, retard de cicatrisation défini par la nécessité de soins ou de pansements pendant plus de 3 semaines, sérome, hématome, cicatrice hypertrophique) ;
- **les complications microvasculaires peropératoires et postopératoires** en cas de lambeaux libres (thrombose des anastomoses artérielle ou veineuse, nécrose totale ou partielle du lambeau) ;
- **la survenue d'un accident thromboembolique veineux** (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ;
- **les complications en cas de prothèses** (infection, sérome, nécrose cutanée/nécrose de la plaque aréolo-mamelonnaire [PAM], exposition, rupture, coque périprothétique, dépose de l'implant) ;
- la nécessité d'**une reprise chirurgicale en urgence** ;
- **la durée d'hospitalisation.**

Le groupe des patientes sous hormonothérapie au moment de l'intervention a été comparé à celui des patientes sans hormonothérapie (groupe contrôle). Les taux de complications de ces deux groupes ont été comparés en analyse univariée puis dans un modèle multivarié pour éliminer les facteurs de confusion.

Nous avons réalisé 233 interventions consécutives de reconstruction mammaire de janvier 2012 à décembre 2013 chez 138 patientes dont 77 DIEP, 1 SGAP, 21 lambeaux pédiculés de grand dorsal ([LGD] 12 autologues et 9 avec implant), 38 implants mammaires (expandeurs et prothèses définitives), 42 lipofillings et 54 deuxièmes temps

de reconstruction (remodelage de lambeau, reconstruction de la PAM et/ou symétrisation du sein controlatéral). Le suivi médian a été de 37 mois. Au total, 88 patientes étaient sous hormonothérapie au moment de l'intervention (37,8 %) dont 48 recevaient du tamoxifène, 39 un inhibiteur de l'aromatase et 1 du fulvestrant.

Les patientes recevant une hormonothérapie ont présenté significativement plus de complications cicatricielles par rapport à celles n'en recevant pas (61,4 % contre 27,6 % ; OR = 4,17 ; IC 95 % : 2,39-7,39 ; $p < 0,001$) (fig. 5). La durée moyenne de cicatrisation était de 38,5 jours dans le groupe hormonothérapie contre 17,3 jours dans le groupe sans hormonothérapie. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur la survenue de thrombose peropératoire ou postopératoire des anastomoses microvasculaires ni sur le taux de nécrose des lambeaux.

Les mesures de thromboprophylaxie étaient appliquées conformément aux recommandations de la SFAR. Le taux de MTEV postopératoire était de 2,3 % dans le groupe hormonothérapie (4,2 % pour le groupe tamoxifène) et 1,4 % dans le groupe contrôle. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survenue d'accident thromboembolique veineux. Quatre embolies pulmonaires (EP) sont survenues :

- deux EP chez des patientes sans hormonothérapie après une reconstruction par DIEP : à J2 et J4 postopératoire ;
- deux EP chez des patientes sous tamoxifène : une EP à J2 postopératoire d'une reconstruction par DIEP et une EP massive bilatérale peropératoire avec choc cardiogénique lors d'une plastie mammaire de symétrisation.

Nous avons retrouvé un taux significativement plus élevé de coque périprothétique (grade III ou IV de Baker) chez les patientes avec implant et recevant une hormonothérapie comparativement à celles n'en recevant pas (55 % contre

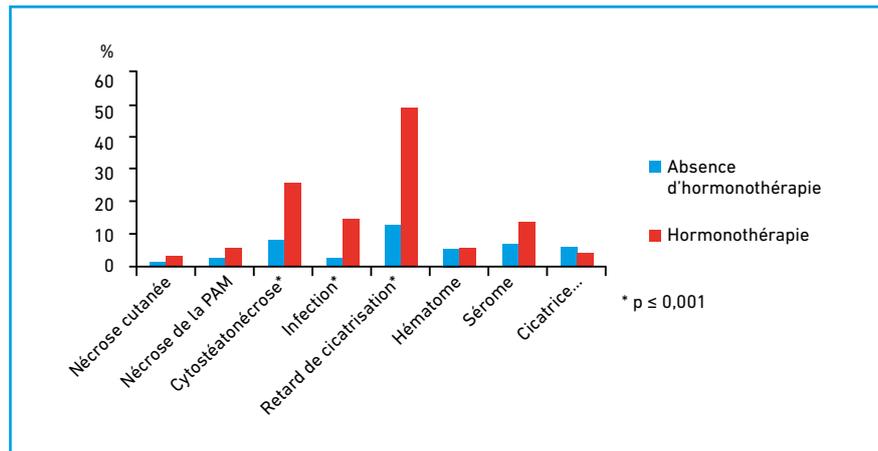


Fig. 5 : Comparaison des complications cicatricielles en fonction de la prise d'une hormonothérapie.

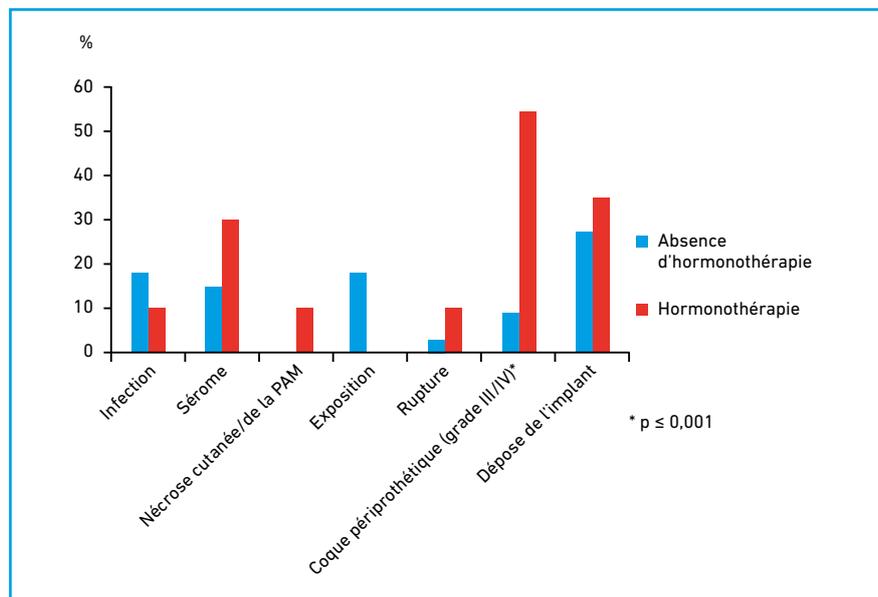


Fig. 6 : Comparaison des complications de prothèses en fonction de la prise d'une hormonothérapie.

9,1 % ; OR = 12,22 ; IC 95 % : 3,08-63,59 ; $p = 0,001$). Il y avait plus de séromes (30 %), de nécrose cutanée ou de la PAM (10 %) et de dépose de l'implant en urgence (35 %) mais ces différences n'étaient pas significatives (fig. 6).

Ces résultats étaient similaires lorsqu'on comparait séparément le tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase avec le groupe contrôle. Nous avons ensuite inclus dans nos modèles de régressions logistiques multivariées l'âge, l'obésité,

le diabète, le tabac, l'HTA et les antécédents de curage axillaire, chimiothérapie et radiothérapie. Les différences restaient statistiquement significatives après ajustement sur ces potentiels facteurs de confusion (fig. 7).

L'hormonothérapie est donc un facteur de risque indépendant associé à la survenue de ces complications. Par ailleurs, les complications étaient plus importantes dans les deux premières années d'exposition au traitement.

Seins

POINTS FORTS

- Alors que l'hormonothérapie adjuvante était généralement indiquée pour une durée de 5 ans, des recommandations récentes préconisent de prolonger cette durée à 10 ans.
- L'arrêt du tamoxifène 2 à 3 semaines en préopératoire d'une chirurgie avec immobilisation et des mesures de prophylaxie anti-thrombotique périopératoires sont indispensables pour éviter le risque de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire ainsi que le risque de thrombose des anastomoses microvasculaires en cas de lambeaux libres.
- La peau est un tissu cible de l'action des œstrogènes. L'hormonothérapie, en bloquant les effets des œstrogènes, influence probablement le processus de cicatrisation.
- Le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase semblent associés à un risque accru de complications cicatricielles (cystostéatécrose, infection, retard de cicatrisation) quel que soit le type de reconstruction mammaire, ainsi qu'à un risque accru de coque périprothétique Baker III ou IV en cas de prothèse.

Conclusion

Notre étude montre que le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase semblent être associés à un risque accru de complications cicatricielles (cystostéatécrose, infection, retard de cicatrisation) quel que soit le type de reconstruction mammaire, ainsi qu'à un risque accru de coque périprothétique Baker III ou IV en cas de prothèse. L'hormonothérapie ne semble pas augmenter significativement le risque de thrombose

microvasculaire ni celui d'accident thromboembolique veineux en cas de thromboprophylaxie adaptée pour les interventions de reconstruction mammaire.

Une interruption périopératoire du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase pourrait permettre de limiter ces complications qui conduisent parfois à l'échec de la reconstruction mammaire, particulièrement en cas de reconstruction prothétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIES C, PAN H, GODWIN J *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;381:805-816.
2. HERNANDEZ RK, SØRENSEN HT, PEDERSEN L *et al.* Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Cancer*, 2009;115:4442-4449.
3. PRITCHARD KI, PATERSON AH, PAUL NA *et al.* Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol*, 1996;14:2731-2737.
4. www.choisirscontraception.fr/pdf/contraception_recommandations_has.pdf
5. HUSSAIN T, KNEESHAW PJ. Stopping tamoxifen peri-operatively for VTE risk reduction: a proposed management algorithm. *Int J Surg*, 2012;10:313-316.
6. SAMAMA CM, GAFSOU B, JEANDEL T *et al.* [French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2011;30:947-951.
7. SAPHNER T, TORMEY DC, GRAY R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 1991;9:286-294.
8. KELLEY BP, VALERO V, YI M *et al.* Tamoxifen increases the risk of microvascular flap complications in patients undergoing microvascular breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 2012;129:305-314.
9. DE PINHO PESSOA BBG, MENEZES CAVALCANTE BB, MAIA MP *et al.* Effect of tamoxifen on arterial microvas-

	Univarié		Multivarié	
	OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
Toute complication cicatricielle	4,17 (2,39-7,39)	< 0,001	8,12 (2,38-33,06)	0,002
Exposition < 24 mois	5,87 (3,02-11,80)	< 0,001	9,85 (2,13-53,70)	0,005
Exposition > 24 mois	2,47 (1,13-5,38)	0,022	6,94 (1,63-33,57)	0,011
Cystostéatécrose	3,92 (1,87-8,62)	< 0,001	11,26 (3,58-42,85)	< 0,001
Infection cutanée	6,11 (2,08-22,29)	0,001	15,77 (3,61-97,09)	< 0,001
Retard de cicatrisation	6,34 (3,39-12,22)	< 0,001	6,64 (1,88-28,32)	0,005
Coque périprothétique	12,22 (3,08-63,59)	0,001	23,2 (3,85-235,98)	0,002

Fig. 7 : Estimation des odds ratios ajustés aux facteurs de confusion.

- cular anastomosis. *Microsurgery*, 2007;27:286-288.
10. JOKUSZIES A, RADTKE C, BETZLER C *et al.* Is tamoxifen associated with an increased risk for thromboembolic complications in patients undergoing microvascular breast reconstruction? *Ger Med Sci*, 2013;11:Doc05.
 11. MIRZABEIGI MN, NELSON JA, FISCHER JP *et al.* Tamoxifen (selective estrogen-receptor modulators) and aromatase inhibitors as potential perioperative thrombotic risk factors in free flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 2015;135:670e-679e.
 12. SALIBIAN AA, BOKARIUS AV, GU J *et al.* The effects of perioperative tamoxifen therapy on microvascular flap complications in transverse rectus abdominis myocutaneous/deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg*, 2016;77:630-634.
 13. PARIKH RP, ODOM EB, YU L *et al.* Complications and thromboembolic events associated with tamoxifen therapy in patients with breast cancer undergoing microvascular breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2017;163:1-10.
 14. ASHCROFT GS, DODSWORTH J, VAN BOXTEL E *et al.* Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med*, 1997;3:1209-1215.
 15. CAMPBELL L, EMMERSON E, DAVIES F *et al.* Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor beta independent of its antiinflammatory activities. *J Exp Med*, 2010;207:1825-1833.
 16. LOPEZ MM, CASTILLO AC, KALTWASSER K *et al.* Surgical timing and the menstrual cycle affect wound healing in young breast reduction patients. *Plast Reconstr Surg*, 2016;137:406-410.
 17. AZRIA D, GOURGOU S, SOZZI WJ *et al.* Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer*, 2004;91:1251-1260.
 18. KELESSIS NG, VASSILOPOULOS PP, GALANOPOULOU AV *et al.* Administration of tamoxifen in the perioperative period to patients with breast carcinoma prolongs axillary fluid drainage. *Anticancer Res*, 2000;20:1245-1248.
 19. HOWGATE DJ, GAMIE Z, PANTELIADIS P *et al.* The potential adverse effects of aromatase inhibitors on wound healing: in vitro and in vivo evidence. *Expert Opin Drug Saf*, 2009;8:523-535.
 20. BILLON R, BOSCH R, BELKACEMI Y *et al.* Impact of adjuvant anti-estrogen therapies (tamoxifen and aromatase inhibitors) on perioperative outcomes of breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2017;70:1495-1504.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.