

COMMENT JE TRAITE ...

par hormonothérapie des patientes développant des complications thrombo-emboliques lors du traitement d'un cancer du sein par tamoxifène

D. PELERIN (1), R-M. SILVESTRE (2), G. JÉRUSALEM (2), B. SAUTOIS (2), M. POLUS (2), G. FILLET (2)

RÉSUMÉ : La maladie thrombo-embolique chez les patientes souffrant de cancer du sein traitées par tamoxifène est bien connue. Les auteurs rappellent la physiopathologie et les facteurs de risque prédisposant au développement de cette complication. Le traitement le plus approprié est discuté.

HOW I TREAT BY HORMONOTHERAPY PATIENTS WITH BREAST CANCER DEVELOPPING THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS
SUMMARY : Thromboembolic complications are well known side effects of treatment with tamoxifen in patients with breast cancer. The authors review the pathophysiology and the risk factors that increase the probability to develop these complications. The most appropriate treatment is discussed.
KEYWORDS : *Thromboembolism - Tamoxifen - Breast cancer - Treatment*

CAS CLINIQUES

Cas n° 1

Une patiente de 71 ans présente une douleur thoracique à la base gauche peu irradiée, non constrictive et s'accompagnant de dyspnée. Dans ses antécédents, on note une néoplasie mammaire droite en mai 2000 traitée par tumorectomie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie adjuvante par tamoxifène (20 mg/j). Après l'introduction de cette hormonothérapie, la patiente nous signale la survenue d'un premier épisode d'embolie pulmonaire et d'un accident vasculaire cérébral. Elle garde comme séquelle une hémiparésie gauche. Le traitement par tamoxifène a été poursuivi. Elle a été placée sous Sintron® pendant 6 mois; les anticoagulants ont été récemment arrêtés. La biologie sanguine montre une élévation des D-dimères sans autres troubles de la coagulation. La patiente subit un angio- et veinoscanner confirmant la suspicion clinique d'embolie pulmonaire. L'évolution après reprise de l'anticoagulant fut favorable.

Cas n° 2

Une patiente de 63 ans présente une douleur au mollet droit en septembre 2002 sans autres signes d'appel. Dans ses antécédents, on note une néoplasie mammaire droite en juin 2002 traitée par tumorectomie, radiothérapie et hormonothérapie adjuvants par tamoxifène (20 mg/j) actuellement toujours en cours. Elle a présenté un épisode de thrombose veineuse profonde en juillet 2002 traité par héparine de bas poids moléculaire pendant 1 mois. Dans la mise au point, on réalise une biologie qui se révèle normale. Par contre, l'échographie doppler nous montre une récurrence de thrombose veineuse pro-

fonde. La patiente a été placée sous anti-vitamine K et a parfaitement évolué.

DISCUSSION

En cas de néoplasie, le risque thrombo-embolique est accru par la pathologie sous-jacente, la chimiothérapie, mais surtout par l'association concomitante de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie par tamoxifène (1). Les propriétés anti-oestrogéniques du tamoxifène sont responsables de nombreux effets secondaires dont les phénomènes thrombo-emboliques accrus (2, 3).

D'autres facteurs de risque sont également reconnus : l'obésité, l'âge, la présence de récepteurs hormonaux sur la tumeur primitive et la présence de pathologies chroniques (1). Ils s'ajoutent souvent aux facteurs de risque engendrés par la pathologie néoplasique et incitent à la prudence, voire même sont considérés comme une contre-indication au traitement anti-oestrogène (1). De même, une attention particulière doit être portée aux situations aggravantes comme les fractures, une chirurgie, un alitement prolongé ou une infection (4). Dans ces cas, une prophylaxie immédiate par héparine de bas poids moléculaire s'impose et, parfois, même un arrêt temporaire de l'hormonothérapie doit être envisagé (1). Il convient également de rechercher une mutation du facteur V de Leiden (activated protein C résistance) (4) et une hyper-homocystéinémie (5), qui constituent une majoration du risque thrombotique.

Dans une étude randomisée comparant le tamoxifène *versus* l'association concomitante tamoxifène-chimiothérapie (6 cycles de cyclophosphamide-méthotrexate-5fluoro-uracil), Pritchard et coll. ont observé une majoration du risque de développement d'accidents thrombo-emboliques chez les patientes recevant un traitement combiné (2,6 % *versus* 13,6 %; $p < 0,001$)

(1) Etudiante 3^e doctorat en médecine Université de Liège.

(2) Service d'Hématologie-Oncologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(6). Les épisodes thrombo-emboliques touchent principalement les femmes ménopausées et surviennent précocement dans le décours de la chimiothérapie (1, 6). En effet, la chimiothérapie modifie déjà la coagulation en diminuant le temps de prothrombine et de thrombine (6). Ces modifications de la coagulation agissent directement sur l'endothélium, les taux de protéines C et S et les multimères du facteur Von Willebrandt (6). L'ajout simultané du tamoxifène accentue cet effet.

Cutuli et coll. ont montré que le tamoxifène peut induire des anomalies de la coagulation dans le sens d'une hypercoagulabilité (1). Il existe une diminution de l'anti-thrombine III, de la protéine C et de la protéine S (1).

Une autre étude comparant tamoxifène (20 mg/j) *versus* placebo a mesuré les différents paramètres de la coagulation sur 6 mois (7). Elle montre, pour le groupe tamoxifène, une diminution modeste des protéines anti-coagulantes (anti-thrombine III, protéine C) sans signe d'activation de la coagulation, ni de la fibrinolyse (7, 8). Le tamoxifène provoque aussi une diminution du calcium sanguin et des plaquettes (7, 8).

Ces modifications sont cependant trop minimes pour, à elles seules, expliquer l'accroissement du risque thrombo-embolique. Un autre mécanisme incriminé est la production accrue de facteur Von Willebrandt chez les patientes traitées par tamoxifène. Cette augmentation semble secondaire à des modifications de l'endothélium. Cependant, l'hormonothérapie ne peut être la seule responsable de ces changements; la chimiothérapie et la néoplasie métastatique ou non y participent également (9).

CONSEIL THÉRAPEUTIQUE

Le tamoxifène est associé dans les 6 premiers mois du traitement à des modifications de la coagulation reconnues comme facteur de risque cardio-vasculaire (10). La littérature suggère d'arrêter ce traitement après un accident thrombo-embolique. Cependant, en fonction du contexte oncologique et du risque de rechute, il paraît difficile d'arrêter tout traitement anticancéreux. Si on poursuit le tamoxifène, il faudra absolument garder le traitement anticoagulant aussi longtemps que l'hormonothérapie est maintenue. Actuellement, dans ce contexte précis, il faut envisager de remplacer le tamoxifène par un inhibiteur de l'aromatase moins susceptible de favoriser un accident thrombo-embolique (11).

RÉFÉRENCES

1. Cutuli B, Petit JC, Fricker JP, et al.— Accidents thrombo-emboliques chez les patientes ménopausées sous traitement adjuvant par tamoxifène. Fréquence, facteurs de risque et possibilité de prévention. *Bull Cancer*, 1995, **82**, 51-56.
2. Meier CR, Jick H.— Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol*, 1998, **45**, 608-612.
3. Ragaz J, Coldman A.— Survival impact of adjuvant tamoxifen on competing causes of mortality in breast cancer survivors, with analysis of mortality from contralateral breast cancer, cardiovascular events, endometrial cancer, and thromboembolic episodes. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2018-2024.
4. Weitz IC, Israel VK, Liebman HA.— Tamoxifen-associated venous thrombosis and activated protein C resistance due to factor V Leiden. *Cancer*, 1997, **79**, 2024-2027.
5. Tisman G.— Thromboses after estrogen hormone replacement, progesterone or tamoxifen therapy in patients with elevated blood levels of homocysteine. *Am J Hematol*, 2001, **68**, 135.
6. 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.
7. Mannucci PM, Bettega D, Chantarangkul V, et al.— Effect of tamoxifen on measurements of hemostasis in healthy women. *Arch Intern Med*, 1996, **156**, 1806-1810.
8. Oberhoff C, Szymeczek J, Hoffmann O, et al.— Adjuvant antiestrogen treatment with tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer : a longitudinal study of blood coagulation and fibrinolysis. *Breast Cancer Res Treat*, 1998, **50**, 73-81.
9. Blann AD, Baidam AD, Howell A, Miller JP.— Tamoxifen increases von Willebrand factor in women who underwent breast cancer surgery. *Thromb Haemost*, 2001, **85**, 941-942.
10. Deshmukh N, Tripathi SP.— Thrombosis of tibial arteries in a patient receiving tamoxifen therapy. *Cancer*, 1995, **76**, 1006-1008.
11. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer : first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 2131-2139.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr R.-M. Silvestre, Service d'Héματο-Oncologie médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.