

CHIRURGIE GYNECOLOGIQUE ET ANESTHESIOLOGIE

**Contraception orale, traitement hormonal de la ménopause
et risque thrombo-embolique dans la période péri-opératoire**

Pr Dan Benhamou

Département d'Anesthésie-Réanimation - Hôpital de Bicêtre

Généralités

L'administration d'œstrogènes augmente le risque thrombo-embolique. Dans le cadre de la contraception orale, il a été suggéré très tôt après son introduction en clinique une relation inverse (au moins partielle) entre la dose et le degré de risque conduisant à la mise sur le marché de contraceptifs de seconde génération (COC₂) contenant des doses d'éthinylestradiol < 50 µg. Avec cette catégorie de produits cependant, une augmentation modeste mais significative du risque thrombo-embolique a été notée dans l'ensemble des études et des méta-analyses (OR = 2 environ). La mise sur le marché d'une troisième génération de contraceptifs oraux (COC₃) est très probablement associée à une augmentation du risque thrombo-embolique par rapport à ce qui était observé avec les COC₂ (OR : 2). L'absence d'action anti-œstrogénique avec le gestodène ou le désogestrel (contrairement à ce qui est observé avec le lévonorgestrel (COC₂)) explique probablement l'augmentation du risque malgré l'emploi d'une dose d'éthinylestradiol inférieure à celle utilisée dans le COC₂ (< 50 µg versus < 35 µg).

Un effet prothrombotique a été observé avec les traitements hormonaux de la ménopause (THM). L'effet néfaste d'augmentation du risque d'embolie pulmonaire (x 2) a été bien démontré récemment dans l'étude de Women Health Initiative et confirme de nombreuses études et méta-analyses. Ces effets ont cependant été observés avec une modalité thérapeutique (œstrogènes conjugués + médroxyprogestérone acétate) non disponible en France chez des femmes ayant plus de 60 ans lors de l'inclusion dans l'étude.

Ces effets prothrombotiques cliniques observés tant avec les COC qu'avec le THM sont confirmés par les effets sur l'hémostase de ces produits. C'est ainsi que le THM diminue de façon significative et constante les taux d'antithrombine et de protéine S, de façon plus inconstante celui de la protéine C. Son effet sur la résistance à la protéine C activée est discuté. Les œstrogènes administrés par voie orale sont responsables d'effets biologiques beaucoup plus significatifs que les mêmes produits utilisés par voie transdermique. Il existe également des effets procoagulants bien documentés des COC.

Situation péri-opératoire

La chirurgie représentant par elle-même un facteur de risque reconnu, le maintien (ou le retrait) d'un facteur de risque supplémentaire (ici COC ou THM) doit être analysé. L'analyse diffère cependant significativement selon qu'il s'agit de l'emploi des COC ou du THM.

Quelques rares études ont documenté le risque thrombo-embolique postopératoire chez des patients prenant des COC. L'étude de Vessey et al (BMJ 1970) mettait ainsi en évidence un risque relatif de thrombo-embolie x 3-4 chez les patientes prenant des COC₁. Dans cette étude, aucune stratification précise du risque thrombotique de la chirurgie n'était prise en compte et des interventions variées gynécologiques, orthopédiques et viscérales étaient incluses. Ces données suggèrent donc que l'arrêt des COC doit être envisagé pour la période péri-opératoire. Robinson et al (1991) ont cependant montré que les taux de fibrinogène et de facteur X s'élèvent (effet procoagulant) et que le taux d'antithrombine diminue au cours de la 1^{ère} semaine après l'arrêt du traitement par COC avant de se normaliser. Un arrêt d'au moins 4 semaines (1 cycle) avant l'intervention serait donc justifié selon ces données (Taube et al 1992). Cependant, cette attitude expose à une augmentation du nombre de grossesses non désirées ainsi que l'ont montré Dale et al (1994). Le maintien du traitement par COC doit donc être privilégié notamment chez les femmes jeunes et les adolescentes (risque accru de grossesse après arrêt court du traitement) et lorsque le geste chirurgical expose

intrinsèquement à un risque thrombo-embolique faible. Lorsque le traitement par COC est maintenu et en particulier si celui-ci a été instauré depuis < 1 an (risque accru au cours de la première année), la contraception doit être incluse comme un facteur de risque thrombo-embolique modéré dans l'algorithme décisionnel concernant la prophylaxie anticoagulante et doit alors être confronté au risque chirurgical pour décider du choix thérapeutique.

Lorsqu'une patiente ménopausée traitée par THM est opérée, la situation est en général plus simple. L'arrêt du traitement pendant la période péri-opératoire est généralement recommandé afin d'éliminer un facteur de risque additionnel de thrombo-embolie. Cette attitude est encore renforcée par le fait qu'un facteur additionnel de risque est rencontré dans cette population (par rapport aux facteurs prenant des COC). En effet, l'âge est par lui-même associé à un risque accru de thrombo-embolie comme le soulignent Rosendaal et al (1999). Le seul problème potentiel associé à l'arrêt est la récurrence des symptômes climatériques. Grady et al (2003) ont ainsi montré que 74 % des patientes ayant tenté d'arrêter le THM y sont parvenues avec succès, celles ayant décidé de reprendre le traitement (26 %) l'ayant fait en raison d'une récurrence gênante des symptômes (flushes dans plus de 80 % des cas). Cette étude montre que la réapparition des symptômes apparaît en moyenne une semaine après l'arrêt des prises. Il sera donc essentiel de prévenir la patiente afin de l'inciter à ne pas reprendre immédiatement le traitement. Il semble raisonnable de maintenir l'arrêt du THM de façon proportionnelle au risque thrombo-embolique de la chirurgie (1 semaine si chirurgie mineure et jusqu'à 1-3 mois si chirurgie à haut risque). Cependant, cette attitude n'est fondée sur aucune donnée précise.

De même que pour les patientes sous traitement par COC, chez lesquelles la thérapeutique est maintenue, le risque thrombo-embolique lié à l'emploi du THM (surtout au cours de la première année de traitement) peut être considéré comme modéré (OR : 3-4) et doit être inclus dans la réflexion (facteur lié au patient à comparer au facteur chirurgical) conduisant à décider des modalités de la prophylaxie anti-thrombotique.

Signalons enfin l'intéressant rapport de Mc Lintock et al récemment publié (2003) mettant en évidence une sur-anticoagulation lors des premiers jours d'administration d'un anti-vitamine K chez des patientes sous tibolone. Cet effet exposant à un risque hémorragique accru chez le patient chirurgical doit être connu.

Références :

1. Vessey M, et al. Br Med J 1986 ;292 :526
2. Robinson GE, et al. Br Med J 1991 ; 302 : 269-71
3. Taube OM, et al. J Adolescent Health 1992 ; 13 : 634-6
4. Dale O, et al. Acta Obstet Gynecol Scand 1994 ; 73 : 567-9
5. Rosendaal FR. Thromb Haemost 1999 ; 82 : 610-9
6. Grady D, et al. Obstet Gynecol 2003 ; 102 : 1233-9
7. McLintock LA, et al. Br J Obstet Gynaecol 2003 ;110 :777-9

**LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE AU COURS DE LA GROSSESSE :
De l'élaboration d'un score d'aide à la décision à son évaluation en prospectif sur
une population de 2736 patientes.**

C Chauleur¹, MN Varlet¹, P Mismetti², P Seffert¹

¹Service de gynécologie obstétrique CHU Saint-Etienne et

²Thrombosis recherche groupe CHU Saint-Etienne.

Introduction : La maladie thromboembolique veineuse représente une des premières causes de mortalité maternelle en France. Si de nombreuses possibilités thérapeutiques antithrombotiques existent, nous n'avons que très peu de recommandations avant 2003 sur l'usage optimal de ces thérapeutiques au cours de la grossesse.

Dans le but de simplifier notre prise en charge, nous avons voulu établir un score permettant une estimation du risque et, en fonction de ce score, proposer une aide à la décision thérapeutique.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une revue de la littérature à la recherche des prévalences des différents facteurs de risque et de leur importance relative (risque relatif ou odd ratio). En fonction de cette recherche, nous avons établi un score de risque.

Pour chaque score de risque, nous avons établi un protocole de prise en charge en fonction des recommandations internationales sur les traitements recommandés.

Nous l'avons testé dans une étude prospective, entre le 1^{er} juillet 2002 et le 30 juin 2003, auprès de 2736 femmes enceintes.

Résultats : Les résultats de l'étude: 88,85% de score à 0; 11,15% soit 305 patientes de score supérieur ou égal à 1 donc de femmes à risque; 87% ont bénéficié du traitement recommandé.

Parmi les femmes ayant un score de risque supérieur à 1 on note une augmentation significative du risque de survenue d'une pathologie de la grossesse, d'une dysgravidie et d'une mort fœtale in utéro.

On note 16 thromboses veineuses profondes ou embolies pulmonaires, 8 dans le groupe avec un score à 0; 8 dans le groupe avec un score supérieur ou égal à 1: odd ratio de 8,16 intervalle de confiance [3,04-21,9].

Pour chaque augmentation du score de risque de 1 point, on note une augmentation du risque thrombotique: odd ratio de 1,7 intervalle de confiance [1,35-2,14].

Il faut noter que 6 des 8 patientes avec thromboses du groupe à risque n'avaient pas reçu le traitement adéquat. Enfin, on constate l'absence de complication maternelle et d'augmentation du risque de malformation fœtale.

Conclusions : L'élaboration d'un score de risque simple et discriminant est possible. Le protocole thérapeutique associé semble efficace, sans risque pour la mère et l'enfant.

Contraception du post-partum & risque thrombo-embolique

Agnès Gillet

CHIC de Poissy

Durant la période du post-partum, l'hypercoagulabilité associée à la grossesse et les traumatismes vasculaires pelviens liés à l'accouchement sont responsables d'un risque thrombo-embolique majeur. Le besoin critique d'une contraception efficace doit donc tenir compte d'un équilibre de la balance bénéfices/risques, rendu encore plus complexe par un éventuel allaitement maternel. En effet, l'administration d'hormones à la mère expose potentiellement à des effets (qualitatifs et quantitatifs) sur la production lactée et donc la croissance infantile, et également à un passage d'hormones chez le nouveau-né.

En cas d'allaitement maternel exclusif avec persistance de l'aménorrhée, le risque de grossesse est nul dans les 3 premiers mois, et donc toute contraception est inutile durant cette période.

En cas d'allaitement artificiel, les méthodes contraceptives n'augmentant pas le risque thrombo-embolique sont nombreuses : stérilisation en cours de césarienne, dispositif intra-utérin, contraception orale progestative micro- ou minidosée, implant, méthodes de barrière.

Parmi celles-ci, 3 méthodes semblent particulièrement intéressantes, à la fois par leur grande efficacité et les faibles risques thrombo-emboliques ou d'autres effets secondaires : le dispositif intra-utérin qui peut être mis en place dès la 4^{ème} semaine du post-partum, la contraception orale progestative minidosée par 75 µg/j de désogestrel (Cérazette®), et l'implant sous-cutané d'étonogestrel (Implanon®). L'avantage de ces 2 derniers contraceptifs est de pouvoir être prescrit dès la sortie de la maternité (tout en exposant la patiente à un moindre risque de saignements que les progestatifs microdosés).

En cas d'allaitement mixte, le recours au dispositif intra-utérin semble théoriquement la meilleure méthode. Toutefois, de nombreuses études ont démontré la bonne tolérance sur l'hémostase et l'absence d'effet sur la production lactée maternelle du désogestrel (Cérazette®), et de l'implant sous-cutané d'étonogestrel (Implanon®). Ces 2 contraceptifs peuvent être utilisés sans risque dès 4 à 6 semaines du post-partum.

GYNECOLOGIE

Accidents thrombo-emboliques (ATE) et Assistance Médicale à la Procréation (AMP) Résultats de l'enquête française

Club de Périfoetologie

Bob Wainer (Poissy Saint Germain) - Jacques Ninet (Lyon) - Nathalie Trillot (Lille)

L'enquête française sur les ATE au décours d'AMP est une étude rétrospective qui a permis de regrouper 43 observations.

Ces ATE se caractérisent :

- par leurs topographies intéressant **dans 80% des cas l'hémicorps supérieur**
 - 13 thromboses veineuses jugulaires internes,
 - 9 ATE à localisation cérébrale,
 - 5 ATE du membres supérieur
 - 1 infarctus du myocarde
- la série comporte d'autre part 8 ATE des membres inférieurs et 8 embolies pulmonaires.

Les femmes victimes de ces ATE sont jeunes (âge moyen = 31,3 ans), avec un IMC moyen de 22,6.

Elles ont un profil de réponse à la stimulation **de type « bonnes répondeuses »** :

- le nombre moyen d'ui de FSH (= 2297) utilisées au cours du traitement est inférieur à la moyenne observée (2600 ui -FIVNAT)
- le dosage moyen d'estradiolémie observé le jour du déclenchement par HCG (2641pg/ml) est supérieur à la moyenne observée (2000 pg/ml – FIVNAT).
- Le nombre moyen d'ovocytes recueillis (= 13,6) à la ponction est supérieur à la moyenne observée (9,5 – FIVNAT).

Une grossesse est survenue 9 fois sur 10 et une hyperstimulation ovarienne 8 fois sur 10 au décours du cycle de traitement compliqué par l' ATE.

Le délai moyen entre le déclenchement par HCG et la survenue de l'ATE est de **32 jours**.

Comité d'organisation de l'enquête ATE et AMP :

Christine Biron (Montpellier),
Philippe Edelman, coordinateur (Paris),
Catherine Lefebvre (Lille),
Florence Mathonnet (Poissy-Saint Germain),
Jacques Ninet (Lyon),
Nathalie Trillot (Lille),
Bob Wainer coordinateur (Poissy-Saint Germain).

Equipes ayant collaboré à l'enquête : Lyon (CHU médecine vasculaire), Rouen (privé, Bois Guillaume), Lille (CHU), Clermont Ferrand (CHU), Grenoble (privé, Belledonne), Amiens (privé), Poissy Saint Germain (CHI), Paris (CHU Tenon), Schiltigheim (CH), Lille (privé), Reims (privé, Courlancy), Rouen (CHU).

Cette étude a été réalisée avec le soutien des laboratoires Serono.

Actualisation des données sur l'impact de l'hémostase dans la maladie abortive

P. Edelman

Gynécologue – CPF - Paris

La question de l'implication d'anomalies de l'hémostase dans la genèse des fausses couches précoces répétées a toujours été sujet à débats. La première difficulté est liée aux problèmes de la définition des arrêts de grossesse dans la littérature. Le terme de « pertes fœtales » (fetal losses) est sujet à tous les dérapages puisque les termes concernés par les articles peuvent être aussi bien la période embryonnaire (< 12 SA) que l'ensemble des arrêts de grossesse in utero. Une telle controverse avait déjà été soulevée lors de la définition du syndrome des antiphospholipides (SAPL) : les arrêts de grossesse tardifs étant unanimement jugés plus spécifiques du SAPL.

Les travaux actuels peuvent être classés en deux grandes catégories :

- Celle décrivant un état pré-thrombotique significativement associé à la maladie abortive. Parmi les critiques qu'on peut leur opposer, l'absence de distinction claire entre les valeurs obtenues des groupes étudiés et des groupes contrôles stérilise en partie leur utilité clinique
- Celle rapportant des prévalences de marqueurs biologiques de la thrombophilie récemment évalués par une méta-analyse : les résultats de celle-ci incitent à une expectative prudente.

Enfin, les résultats récents d'études contrôlées prospectives sur l'efficacité thérapeutique des médicaments modifiant l'hémostase renforcent le scepticisme sur la relation physiopathologique entre l'hémostase et le contrôle du développement embryonnaire.

Quand rechercher une thrombophilie chez les patientes atteintes d'insuffisance Veineuse Chronique

Patrick Carpentier

Médecine Vasculaire, CHU de Grenoble

Le syndrome post-thrombotique est responsable d'une part importante (environ 50%) des insuffisances veineuses chroniques. Les états thrombophiliques sont associés à une augmentation de fréquence, une survenue plus précoce et un taux de récurrence plus élevé des thromboses veineuses profondes (TVP), tous éléments qui devraient favoriser la survenue d'une insuffisance veineuse chronique. De plus, les TVP associées aux thrombophilies sont plus souvent inopinées et pour cette raison plus susceptibles de ne pas être reconnues, conduisant ainsi à des syndromes post-thrombotiques occultes.

Dans ce contexte, il est surprenant de voir le faible intérêt qui a été porté à la recherche de thrombophilies chez les patients atteints d'IVC. La revue de la littérature montre essentiellement des cas cliniques isolés et de petites séries non contrôlées. Peu nombreuses sont les études cas – témoin, pourtant indispensables dans ce domaine où il existe une hétérogénéité des tests biologiques. De plus, dans ces études, l'état veineux est rarement documenté et le diagnostic de syndrome post-thrombotique souvent seulement fondé sur la notion d'antécédents de TVP à l'interrogatoire.

Les données concernant les déficits en Protéine C, Protéine S et Antithrombine sont insuffisantes pour qu'on puisse en tirer des conclusions. La mutation G20210A de la prothrombine a été investiguée dans une seule série de petite taille, avec un résultat négatif. Des séries non contrôlées sont en faveur d'une prévalence élevée d'anticorps antiphospholipides chez les patients porteurs d'ulcères de jambes, mais curieusement avec peu d'anticoagulants lupiques.

Finalement, les données les plus solides concernent la résistance à la protéine C activée (RPCA) et la mutation Leiden du facteur V. En particulier, deux études cas – témoin portant sur des séries de 92 et 100 patients ayant bénéficié d'explorations veineuses non invasives ont montré des résultats concordants (Maessen-Visch, 1999 et Gaber, 2001). Toutes deux ont trouvé une prévalence augmentée et comparable (37% et 36%) de facteur V Leiden chez les patients atteints de syndrome

post-thrombotiques, comparativement aux témoins sans IVC (7.5% et 5%), mais aussi aux patients porteurs d'IVC en rapport avec des varices primaires (2% et 6%).

Ces résultats confirment clairement que les IVC d'origine post-thrombotique constituent une circonstance de découverte possible du facteur V Leiden. L'hypothèse selon laquelle ce concept pourrait être étendu aux autres thrombophilies semble raisonnable mais nécessite confirmation par les études adéquates. Par contre, il n'y a pas d'argument épidémiologique en faveur d'un lien entre thrombophilie et IVC d'origine non thrombotique.

Sur le plan pratique, il est clair que toute insuffisance veineuse doit être explorée cliniquement et par écho-doppler veineux à la recherche d'un syndrome post-thrombotique. La démonstration d'un syndrome post-thrombotique doit être considérée comme un équivalent de TVP dans les stratégies diagnostiques et thérapeutiques des thrombophilies. D'autres études cas – témoin évaluant les thrombophilies dans les syndromes post-thrombotiques restent nécessaires.

REFERENCES

- Bradbury AW, MacKenzie RK, Burns P, Fegan C. Thrombophilia and chronic venous ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24:97-104.
- Gaber Y, Siemens HJ, Schmeller W. Resistance to activated protein C due to factor V Leiden mutation: high prevalence in patients with post-thrombotic leg ulcers. *Br J Dermatol* 2001; 144:546-548.
- Maessen-Visch MB, Hamulyak K, Tazelaar DJ, Crombag NH, Neumann HA. The prevalence of Factor V Leiden mutation in patients with leg ulcers and chronic venous insufficiency. *Arch Dermatol* 1999; 135: 41-44.

CONTRACEPTION

Quelles sont les contraceptions hormonales que l'on peut utiliser chez les patientes ayant des antécédents de thrombose veineuse ?

H. Lévesque.

Département de Médecine Interne, CHU Rouen 76031 Rouen cedex

La contraception oestro-progestative est indiscutablement un facteur de risque de thromboses veineuses profondes, notamment en cas de thrombophilie sous-jacente ou d'obésité. De fait, chez les femmes ayant un antécédent de thrombose veineuse, le recours à une telle contraception est a priori formellement contre-indiqué. En fait, il importe de bien préciser les caractéristiques de l'antécédent thrombotique (thrombose superficielle ou profonde proximale ou distale), les circonstances de survenue (idiopathique ou non), le terrain (âge, obésité...), le contexte familial et le traitement éventuel. En effet, une telle contraception ne doit pas être proposée en cas d'antécédent de thrombose veineuse idiopathique, récidivante vraie ou survenue lors d'un traitement oestro-progestatif ou d'une grossesse. A l'inverse, elle ne pose guère de problème en cas d'antécédent de thrombose superficielle et peut se discuter en cas de thrombose distale avec facteur étiologique transitoire, voire même en cas de traitement anticoagulant associé. En cas de contre-indication formelle, le recours à une contraception progestative doit être envisagé, les progestatifs ne semblant pas augmenter le risque thrombotique veineux en cas d'utilisation à visée contraceptive (Vasilakis C. *Lancet* 1999 ; 354 : 1610-1). L'utilisation de contraceptif contenant de l'acétate de cyprotérone est également contre-indiquée chez ces patientes (*Lancet* 2001 ; 358 : 1427-9). En revanche, l'utilisation de levonorgestel (contraception hormonale d'urgence) en cure courte ne semble pas augmenter le risque thrombotique (*contraception* 1999 ; 59 : 79-83). Chez les patientes ayant un antécédent de thrombose veineuse documentée après un facteur de risque transitoire (traumatisme), un traitement oestro-progestatif (en utilisant des pilules contenant des progestatifs de seconde génération) peut éventuellement être envisagé, chez une patiente avertie du risque potentiel, en l'absence de thrombophilie sous-jacente ou de facteur favorisant associé, notamment si la thrombose veineuse était distale (ACOG practice bulletin. *Int J Gynecol Obst* 2001 ; 75 : 93-106).

Quelle contraception hormonale peut-on utiliser chez les femmes thrombophiles asymptomatiques ?

J.F. Schved
Montpellier

La découverte d'une thrombophilie asymptomatique relève essentiellement de trois circonstances : enquête familiale systématique effectuée après diagnostic d'une thrombophilie chez un patient ayant une maladie thromboembolique récidivante ou bilan de thrombophilie effectué pour antécédents obstétricaux (mort fœtales in utero, avortements spontanés récidivants), ou bilan effectué avant contraception hormonale chez une femme pour laquelle l'interrogatoire met en évidence des antécédents familiaux de maladie thromboembolique.

Dans les deux cas, le diagnostic de thrombophilie amène plus de questions que de réponses. Il est admis que la contraception orale oestroprogestative augmente de 3 à 4 le risque thromboembolique sur l'ensemble de la population féminine, ce qui compte tenu de l'âge fait passer le risque absolu de 1 pour 10 000 années/femme à 3 pour 10 000 années/femme. L'augmentation du risque veineux thromboembolique liée à un déficit en antithrombine, en Protéine C ou Protéine S est estimée à 8 fois. Pour le facteur V Leiden l'augmentation de risque serait plus faible : 3 à 5 fois, comme pour la mutation G20210A sur le gène du facteur II et l'augmentation du facteur VIII.

L'estimation du risque thrombophilie + pilule par le seul calcul, méthode la plus souvent utilisée, supposerait donc des augmentations de risque suivant les facteurs de thrombophilie de 20 à 50 fois si l'on compare oestroprogestatif plus anomalie moléculaire contre absence d'oestroprogestatif et absence d'anomalie moléculaire. Sur ces données, la prescription d'oestroprogestatifs chez une femme porteuse d'anomalie moléculaire asymptomatique devrait être contre-indiquée. En fait les études cliniques estimant réellement le risque de l'association thrombophilie asymptomatique et oestroprogestatifs sont rares et souvent biaisées. La simple constatation du nombre de femmes actuellement sous oestroprogestatifs rapportée à l'incidence des accidents thromboemboliques dans une population de cet âge montre que les calculs surestiment le risque. Dans ces conditions, il faut probablement séparer les anomalies moléculaires à risque élevé et à risque modéré. Dans le risque élevé se placeraient le déficit en antithrombine, le facteur V Leiden homozygote et probablement aussi les déficits Protéine C et Protéine S, les mutations homozygotes sur le gène du facteur II et les hétérozygoties composites V Leiden – G20210A, bien que l'on manque de larges données sur ces pathologies. Dans le risque moins élevé se placeraient le facteur V Leiden hétérozygote, la mutation sur le facteur II hétérozygote et l'élévation du facteur VIII.

Dans le premier groupe, la contraception oestroprogestative classique devrait être évitée au profit des méthodes hormonales sans œstrogène (mini ou macro progestatifs) voire des méthodes non hormonales.

Dans le deuxième groupe, il n'y a pas assez d'arguments pour contre indiquer les oestroprogestatifs ; néanmoins il est probablement préférable d'éviter les oestroprogestatifs dits de troisième génération et de s'en tenir soit aux oestroprogestatifs de deuxième génération, soit aux progestatifs purs.

Les thrombophilies acquises posent un problème différent: ainsi, on peut considérer comme à risque élevé, les patientes porteuses de syndrome des antiphospholipides avec antécédent thromboembolique. Pour les patients avec antécédents obstétricaux, et pour les asymptomatiques, il n'y a pas d'arguments dans la littérature pour contre-indiquer de principe la contraception hormonale

THS et RISQUES THROMBOTIQUES

Traitement hormonal substitutif (THS) et activation de la coagulation

J. Conard

Unité Hémostase-Thrombose, Hôtel-Dieu, Paris.

Les THS comprennent un œstrogène administré par voie orale (œstrogènes conjugués équins ou oestradiol) ou par voie extra-digestive (oestradiol en patch, gel ou intra-nasal), et un progestatif.

Les THS à base d'œstrogènes par voie orale sont associés à des modifications de l'hémostase qui sont voisines de celles observées avec l'éthinyl-oestradiol, œstrogène synthétique utilisé en contraception. Les modifications de la coagulation correspondent à des facteurs de risque veineux : diminution des taux d'antithrombine et de protéine S, résistance acquise à la protéine C activée, et à une activation de la coagulation : augmentation des fragments 1+2 de la prothrombine en particulier. Elles sont à rapprocher du risque veineux observé dans les THS à base d'œstrogènes par voie orale. Simultanément est observée une hyperfibrinolyse (diminution du PAI-1, inhibiteur physiologique), qui pourrait d'une part, dans une certaine mesure contrebalancer l'hypercoagulabilité, d'autre part, induire une diminution du risque artériel (non observée dans les dernières études publiées).

Par voie extra-digestive, l'oestradiol ne modifie ni la coagulation, ni la fibrinolyse et l'étude cas-contrôle ESTHER n'a pas montré d'augmentation du risque veineux sous THS à base de patch ou gel.

Le progestatif ne semble pas modifier l'hémostase de façon significative.

L'étude de l'hémostase peut permettre de suspecter un éventuel risque veineux avec de nouveaux THS mais ne doit pas être prescrite à titre systématique chez les femmes traitées. Le type d'anomalies observées contribue sans doute à l'augmentation du risque chez des femmes ayant des thrombophilies familiales. L'absence de modifications délétères avec certains THS incite à entreprendre des études épidémiologiques pour évaluer la possibilité de les administrer chez des femmes à risque.

Patientes asymptomatiques porteuses d'un facteur de risque génétique

M.-H. Denninger,

Service d'Hématologie et Immunologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Lorsqu'un facteur génétique de risque de maladie thromboembolique (MTEV) est mis en évidence chez une femme asymptomatique, c'est généralement, et ce doit être, dans le cadre d'une enquête familiale, quand ce facteur génétique a déjà été détecté chez un parent, un collatéral ou un enfant, atteint de MTEV documentée, particulière par son caractère récidivant, sa survenue précoce, ou sa localisation inhabituelle. Ce facteur de risque génétique doit être bien identifié : déficit constitutionnel en inhibiteur de la coagulation, antithrombine (AT), protéine C (PC) ou S (PS), facteur V Leiden (FVL), mutation G 20210 A du gène de la prothrombine. Le diagnostic de thrombophilie est alors porté chez cette patiente du fait de l'association de l'histoire familiale de MTEV et du facteur de risque prothrombotique génétique, bien qu'elle soit asymptomatique.

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS), augmente environ 4 fois le risque de thrombose veineuse, et il a été montré que ce risque était accentué chez les femmes porteuses du FVL ou de la mutation G 20210 A du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote (OR : 15 et 11 respectivement), dépassant la somme des effets attendus pour les deux facteurs de risque : THS et FVL, ou THS et mutation du gène du facteur II.

Si les facteurs de risque prothrombotique modérés que sont les mutations hétérozygotes des facteurs V (fvI) et II, anomalies prothrombotiques de l'hémostase les plus fréquentes, ne doivent pas constituer une contre-indication absolue à un THS, ce dernier ne doit cependant être envisagé qu'en cas de forte indication, et en évaluant minutieusement dans chaque cas le rapport bénéfique / risque. Cette évaluation dépend du degré de risque, estimé d'après le type d'anomalie génétique (les déficits en AT, PC, PS, les mutations homozygotes des gènes des facteurs V et II, ainsi que les anomalies combinées constituant des contre-indications), le type d'antécédents familiaux, les

facteurs de risque associés, la voie d'administration. Le THS ne sera alors entrepris qu'après information de, et en concertation avec la patiente, qui devra participer à la prise de décision et avoir bien compris qu'elle devra rester vigilante et ne pas hésiter à consulter rapidement en cas de symptômes évocateurs de MTEV.

Traitement hormonal Substitutif et risque de cancer du sein. Le point de vue de l'Institut Curie.

Dr Claude Nos, Dr Pascale This, Dr Krishna Clough

De nombreuses études montrent que la prise d'un THS augmente le risque relatif de cancer du sein. Cette augmentation de risque est relativement faible allant de 1,2 à 2 selon les études, est d'autant plus marquée que le THS est prolongé, et qu'il s'agit d'un traitement hormonal substitutif oestro-progestatifs plutôt qu'une supplémentation oestrogenique seule.

Ces notions étaient jusque là compensées par le rapport bénéfique du THS par rapport aux risques encourus. Il était toujours mis en avant la qualité de vie des patientes sous THS et surtout le fait que les cancers diagnostiqués sous THS étaient peu graves.

Un nouveau résultat issu de l'essai randomisé WHI vient contredire cette donnée. A surveillance égale (mammographie annuelle), le diagnostic de cancer du sein serait retardé chez les patients sous THS et les cancers diagnostiqués seraient plus agressifs. Le retard au diagnostic serait imputé à une densification mammaire rendant la mammographie plus difficilement interprétable. La notion de plus grande agressivité des cancers diagnostiqués sous THS est par contre beaucoup plus discutable car elle va à l'encontre des données jusqu'alors connues.

Nous avons réanalysés ces données à partir des séries de l'Institut Curie qui montrent bien que :

1/ Les patientes ménopausées ayant consulté à l'Institut Curie depuis 1988 pour un cancer du sein avaient une tumeur de 30 mm de moyenne quand elles n'étaient pas sous THS et de 23 mm en moyenne quand elles étaient hormonalement substituées. Ceci souligne simplement que les patientes sous THS sont mieux suivies, faisant des mammographies régulières

2/ Si l'on compare maintenant dans une population de patientes bien suivies les caractéristiques des tumeurs selon que la patiente prenait ou ne prenait pas de THS, on peut sélectionner une population dont la taille tumorale moyenne est de 12 mm dans les deux groupes.

L'analyse de cette série montre une fois de plus que les caractéristiques tumorales pouvant prédire une évolution favorable sont meilleures chez les patientes sous THS versus les patientes ménopausées non substituées.

En conclusion, même si la prescription de THS est rendue actuellement beaucoup plus complexe avec des indications et des durées de traitement mûrement pesées, nous ne retenons toujours pas d'arguments d'ordre carcinologique en faveur d'une gravité particulière des tumeurs du sein développées sous THS.

Références

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer : Breast Cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 1047-1059.

Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003 ; 362 : 419-22

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD. Influence of Estrogen plus Progestagen on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative Randomized Trial . *JAMA* 2003 ; 289 : 3243-53.

LES AVANTAGES DU THS....

Marianne BUHLER

Hôpital de Sèvres

Que penser en 2004 de la balance avantages /risques du THS ? Le communiqué de l'Afssaps rendu public le 3 décembre 2003 rend quasiment impossible la prescription d'un traitement hormonal :

« Chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de syndrome climatérique, ni de facteurs de risque d'ostéoporose, l'administration d'un THS n'est pas recommandé en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable »

Qu'y a-t-il de changé fondamentalement depuis 2 ans ?

Une étude observationnelle américaine, bien menée, portant sur 16 608 femmes a jeté un premier froid.

Que disait elle ?

- Chez des femmes, de 63 ans en moyenne, dont plus d'un tiers avait une obésité et /ou une HTA, il n'y a pas d'avantage sur le plan cardio-vasculaire à utiliser un traitement estroprogestatif.

Qu'en est il des femmes non obèses, de 50 ans, chez qui on prescrit ce type de traitement avant qu'elles n'aient des plaques d'athéromes constituées ?

Comment se fait il alors qu'une femme ménopausée précocément ait un risque cardio-vasculaire supérieur aux femmes avec ménopause tardive ?

Les études épidémiologiques et méta analyses montraient majoritairement une diminution du risque cardio-vasculaire de 50% chez les femmes traitées hormonalement, la WHI publiée en 2002 ne confirmait pas cette diminution. Nous essayerons de comprendre si nous devons considérer que cette étude remet en cause toutes les études antérieures.

- Le risque d'augmentation du cancer du sein avec un traitement estroprogestatif est confirmé par de nombreuses études, il est faible, à la limite de la signification statistique, mais on ne peut le nier, de même la diminution dans les même proportion du risque de cancer colique.

Une méta analyse des études WHI, HERS et WEST faite par V. Beral trouve un

RR = 1,27 pour le cancer du sein (1,03 – 1,56)

RR = 0,64 pour le cancer du colon (0,45 – 0,92)

RR = 0,76 pour le cancer de l'endomètre (0,45 – 1,31)

Le risque de cancer du sein n'apparaît qu'après 5 ans de traitement et disparaît 2 ans après l'arrêt.

A noter que, à ce jour, l'étude WHI avec Estrogène seul n'a pas été suspendue ...

En conclusion, le THS ou THM (Traitement Hormonal de la Ménopause plus « politiquement correct »)

- améliore la qualité de vie des femmes dans les premières années de la ménopause,
- ne semble pas augmenter les risques cardiaques des femmes en bonne santé et probablement les aide à ne pas constituer des plaques d'athéromes,
- préserve leur os en période de perte osseuse rapide,
- n'augmente pas leur risque de cancer du sein pendant les premières années de traitement (en moyenne les femmes se traitent moins de 18 mois !)
- diminue le risque de cancer du colon.

Une diminution globale de la mortalité est observé chez les femmes qui se traitent, peut être par le biais d'une surveillance plus importante et d'un dépistage global plus précoce.

Espérons que les femmes pourront continuer à se traiter dans l'avenir et les médecins à le prescrire sans risque.

THS: la pertinence des différentes recommandations et risques médico légaux

J.Milliez

Hôpital Saint-Antoine - Paris

Les études HERS et surtout WHI l'avaient suggéré, l'étude MWS l'a confirmé : le THS est dangereux, ou tenu pour tel. Il augmente le nombre d'accidents cardio vasculaires et même s'il diminue la fréquence des cancers du colon, il accroît le risque de cancer du sein en proportion de la durée d'utilisation. Toutes les formes de traitements sont incriminées, les associations oestro progestatives utilisées aux États Unis mais aussi celles prescrites en Europe, les oestrogènes seuls, et tout autant la tibolone. Il est impossible de méconnaître ces données et de ne pas en informer les patientes. Compte tenu de la fréquence spontanée des cancers du sein, leur survenue sous THS soulèvera désormais nécessairement la question de leur imputabilité, puisqu'il existe des preuves, tout imparfaites qu'elles soient, de leurs risques prévisibles. Pour guider les choix des médecins et les incertitudes des patientes, les recommandations ont fleuri, AFEM, AFSSAP, Académie de Médecine. Toutes convergent pour préconiser la prudence inspirée du principe de précaution, sans toutefois bannir le THS. Globalement il est réservé au traitement des symptômes climactériques gênants, pour moins de cinq ans, en respectant les contre indications médicales, en lui cherchant pour l'ostéoporose des substituts thérapeutiques. La consigne est d'informer les patientes et de le faire savoir, d'obtenir leur consentement et de le faire comprendre. La jurisprudence pour l'instant reste muette, non pas faute que la question ait déjà été posée mais par manque d'argument de réponse. Maintenant ils abondent. Quelqu'un pensera sûrement à attaquer les compagnies pharmaceutiques qui ont dispensé pendant de longues années ces produits sans aucune mise en garde. Et le médecin qui les aura prescrits. On juge, normalement, pour l'époque des faits. Aujourd'hui les faits ont changé, méfiance.