



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

Ménopause et risque thromboembolique veineux. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi



Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines

J. Hugon-Rodin ^{a,d}, S. Perol ^{b,c}, G. Plu-Bureau ^{b,*,c,d}

^a Service de gynécologie, groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris, France

^b Service de gynécologie obstétrique, unité de gynécologie médicale, hôpital Port-Royal-Cochin, Paris, France

^c Université de Paris, Paris, France

^d Inserm U 1153, Épidémiologie obstétricale, périnatale et pédiatrique, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques, Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 20 mars 2021

Mots clés :

Risque vasculaire
Thrombose veineuse
Embolie pulmonaire
Estrogène
Progestatif
Ménopause
Traitement hormonal de ménopause

RÉSUMÉ

L'incidence des maladies thromboemboliques veineuses (MVTE) augmente avec l'âge atteignant une incidence annuelle de 1,25/1000 femmes dans la tranche d'âge 40–59 ans. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) peut également modifier le risque de MVTE. Ce risque doit être évalué lors de la première consultation avant d'initier un THM et réévalué à chaque renouvellement du THM. Le THM associant un estrogène par voie orale associé ou non à un progestatif augmente le risque de MVTE d'environ 70 %. Le THM composé d'une estrogénothérapie par voie cutanée ne semble pas augmenter le risque de MVTE en population générale. Le risque de MVTE semble être également modulé par le type de progestatif utilisé dans le THM. Le risque de MVTE associé à l'utilisation d'un THM composé d'estradiol par voie cutanée semble neutre chez les utilisatrices de progestérone micronisée et dérivés pregnanes et augmenté chez les utilisatrices de dérivés norpregnanes en population générale. Pour limiter ce risque veineux attribuable au THM, il est recommandé de privilégier l'estradiol par voie cutanée. Chez les femmes à risque de MVTE, un THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale est contre-indiqué. Un THM composé d'estradiol par voie cutanée associé (ou non) à la progestérone micronisée ou dydrogestérone peut être proposé dans certaines situations chez les femmes à risque faible ou modéré de MVTE.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The incidence of venous thromboembolism (VTE) increases with age with an annual incidence of 1.25/1000 women in the 40–59 age group. Menopausal hormone therapy (MHT) may also increase the risk of VTE. This risk must be assessed during the first consultation before initiating MHT and assess each renewal of the MHT. MHT with oral estrogen combined (or not) with progestin increases the risk of VTE by about 70%. Using transdermal estrogen does not appear to increase the risk of VTE in women. VTE risk appears to be modulated by the type of progestin combined in MHT. The risk of VTE associated with MHT with transdermal estradiol appears to be safe in women using micronised progesterone and pregnane derivatives and higher in women using norpregnane derivatives. To limit the risk of VTE associated with MHT, transdermal estradiol use is recommended. In women at risk of VTE, MHT with oral estrogen is contraindicated. MHT with transdermal estradiol associated (or not) with micronised progesterone or dydrogesterone may be used in women with low or moderate risk of VTE.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Vascular risk
Venous thrombosis
Pulmonary embolism
Estrogen
Progestin
Menopause
Menopausal hormone therapy

* Auteure correspondante.

Adresse e-mail : genevieve.plu-bureau@aphp.fr (G. Plu-Bureau).

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.018>

2468-7189/© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Les maladies veineuses thromboemboliques (MVTE) incluent les thromboses veineuses profondes (TVP) (membres inférieurs, membres supérieurs, cerveau, système porte, vaisseaux du cou...) et l'embolie pulmonaire (EP). L'incidence des MVTE augmente avec l'âge [1] avec une incidence annuelle de 1,25/1000 femmes dans la tranche d'âge 40–59 ans, de 2,36 dans la tranche d'âge 60–74 ans et de 7,87 après 75 ans en 2013 [2]. Les données françaises n'ont pas estimé cette incidence pour la tranche d'âge 50–60 ans.

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) peut également modifier le risque de MVTE. Ce risque doit être évalué de manière systématique à la 1^{re} consultation de ménopause mais également dans le suivi pour limiter la survenue de MVTE.

1. Évaluation du risque veineux

Les différentes sociétés savantes internationales recommandent l'évaluation du risque de MVTE avant la prescription d'un THM [3–6] sans recommander systématiquement la recherche de thrombophilie biologique. Ce risque doit impérativement être évalué lors de la 1^{re} consultation avant d'initier un THM.

Les facteurs listés ci-dessous sont considérés comme des facteurs de risque de MVTE chez la femme, leur recherche doit être minutieuse et permettra d'évaluer le niveau de risque thrombotique de manière individuelle [7,8] :

- obésité ;
- âge ;
- antécédent personnel de MVTE (type de MVTE, contexte de survenue, le caractère récidivant ou non, délai depuis la MVTE) ;
- thrombophilie biologique ;
- antécédent familial de MVTE au 1^{er} degré avant l'âge de 50 ans.

2. Le THM augmente-t-il le risque de MVTE ?

2.1. En population générale (sans antécédent personnel de MVTE)

2.1.1. THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale versus groupe contrôle

Le THM associant une molécule d'estrogène par voie orale avec ou sans progestatif augmente le risque de MVTE d'environ 70 %. Nous disposons des données d'une méta-analyse récente [9] reprenant les données de 4 essais randomisés contrôlés dont les données sont présentées dans le **Tableau 1** (6 études de cohorte et 8 études cas-contrôle). Les femmes étaient majoritairement

utilisatrices d'estrogènes conjugués équins (ECE). Le risque relatif de MVTE chez les utilisatrices d'un THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale versus placebo était de 1,72 (1,47–2,01) (NP1).

Depuis la publication de cette méta-analyse, une étude cas-contrôle sur des données de registres anglais a été publiée en 2019 [14], incluant 80 396 femmes âgées entre 40 et 79 ans avec MVTE et 391 494 femmes contrôles. Parmi elles, 5 795 femmes (7,2 %) dans le groupe MVTE et 21 670 (5,5 %) dans le groupe contrôle ont été exposées à un THM. Les résultats sont concordants avec un risque de MVTE maximal chez les utilisatrices de THM associant ECE + MPA (OR : 2,10 [1,92–2,31]) et un risque augmenté, mais dans une moindre mesure chez les utilisatrices de THM associant 17-β-estradiol par voie orale par rapport aux utilisatrices d'ECE. Cela confirme les résultats antérieurement publiés par Smith et al. [15].

Le risque de MVTE associé au THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale a tendance à diminuer avec la durée d'utilisation tout en restant significativement augmenté par rapport aux non-utilisatrices [10].

Au total : Les estrogènes (ECE et estradiol) par voie orale augmentent le risque de MVTE en population générale de 1,7 par rapport au placebo (NP1). Le risque semble plus important avec les ECE par rapport au 17-β-estradiol (NP2).

2.1.2. THM composé d'une estrogénothérapie par voie cutanée versus groupe contrôle

Concernant le THM composé de 17-β-estradiol par voie cutanée, nous disposons des données de la méta-analyse récente [9] reprenant les résultats de 9 études (7 études cas-contrôles et 2 études de cohorte) avec une absence de sur-risque de MVTE chez les utilisatrices de THM composé d'estradiol par voie cutanée par rapport au groupe contrôle (OR : 0,97 [0,90–1,06]). Depuis la publication de cette méta-analyse, une étude cas-contrôle sur les données de registres anglais a été publiée en 2019 [14] avec également une absence de risque de MVTE chez les utilisatrices de THM composé d'estradiol par voie cutanée par rapport au groupe contrôle (OR : 0,93 [0,87–1,01]). Une autre méta-analyse [16] publiée en novembre 2020 confirme cette absence de risque de MVTE chez les utilisatrices d'un THM composé d'une estrogénothérapie par voie cutanée (risque estimé poolé : 0,81 [0,60–1,09]). Les études incluses dans cette méta-analyse sont

Tableau 1

Les principaux essais randomisés évaluant le risque de MVTE chez les utilisatrices de THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale versus placebo ou absence de traitement.

| Étude/année | Essai/pays | Population | Traitement reçu | Critères de jugement | Risque de MVTE/n cas |
|-------------------------|--|--|---|---|--|
| WHI I 2002 [10] | Essai randomisé contrôlé contre placebo, prévention primaire, US | 16 608 Femmes ménopausées de 50–79 ans | ECE+MPA vs placebo | Pathologies cardiovasculaires | 2,13 (1,39–3,25) ; 101 cas d'EP |
| WHI II 2004 [11] | Essai randomisé double aveugle contre placebo, US | 10 739 Femmes ménopausées de 50–79 ans avec hystérectomie | ECE vs placebo | Pathologies cardiovasculaires | 1,34 (0,87–2,06) ; 85 cas d'EP |
| WISDOM 2007 [12] | Multicentrique, randomisé, contrôlé contre placebo, double aveugle | 5692 Femmes ménopausées de 50–69 ans | ECE ou ECE+MPA vs placebo | Pathologie cardiovasculaires, fractures ostéoporotiques, cancer du sein | 7,36 (2,20–24,60) 22 cas de MVTE dans le groupe traité et 3 dans le groupe placebo |
| Schierbeck 2012 [13] | Randomisé contrôlé, en ouvert, danois | 1006 Femmes ménopausées ou en péri ménopause, de 45–58 ans | THM : estradiol (triphaseique)+NETA ou 2 mg estradiol seul versus pas de traitement | Mortalité, hospitalisation insuffisance cardiaque, IDM | 2,01 (0,18–22,16) 2 cas de MVTE dans le groupe traité et 1 dans le groupe placebo |

ECE : estrogènes conjugués équins ; MPA : acétate de médroxyprogestérone ; US : États-Unis ; EP : embolie pulmonaire ; MVTE : maladie veineuse thromboembolique ; IDM : infarctus du myocarde.

Tableau 2
Évaluation du risque de MVTE chez les utilisatrices de THM composé d'estradiol par voie cutanée *versus* groupe contrôle.

| Auteur, date | Type d'étude | Population (n groupe contrôle/n utilisatrices THM composé d'estradiol par voie cutanée) | Traitements reçus | Risque MVTE |
|---------------------------|--------------|---|---|------------------|
| Daly, 1996 [17] | Cas contrôle | 45–64 ans (193/13) | Patch 17 β-estradiol 50 (faible dose) ou 100 µg (dose élevée) | 1,42 (0,45–4,52) |
| Pérez Gutthann, 1997 [18] | Cas contrôle | 50–79 ans (8689/239) | Patch 17β-estradiol 25–50 (faible dose) ou 100 µg (dose élevée) | 1,05 (0,49–2,25) |
| Douketis, 2005* [19] | Cas contrôle | Femmes ménopausées (486/29) | Estradiol transdermique | 0,84 (0,25–2,84) |
| ESTHER, 2007* [20] | Cas contrôle | Femmes ménopausées (530/247) | Estradiol transdermique < 50 µg ± progestatif | 0,90 (0,40–2,1) |
| E3N, 2010 [21] | Cohorte | Femmes ménopausées (28 851/26 582) | Estradiol transdermique ± progestérone micronisée ou dérivés pregnanes ou dérivés norpregnanes ou dérivés nortestostérone | 1,04 (0,85–1,29) |
| Renoux, 2010* [22] | Cas contrôle | 50–79 ans (221 834/4129) | Estradiol transdermique : faibles doses (≤ 50 µg) et fortes doses (> 50 µg) ± progestatif | 0,99 (0,89–1,10) |
| MWS, 2012* [23] | Cohorte | 50–64 ans (476 711/49 072) | Estradiol transdermique ± progestatifs | 0,87 (0,69–1,08) |
| Roach, 2013* [24] | Cas contrôle | 50–70 ans (2127/74) | Estradiol transdermique | 1,10 (0,60–0,80) |
| Bergendal, 2016 [25] | Cas contrôle | Femmes ménopausées (1301/48) | Estradiol transdermique ± progestatifs | 0,99 (0,55–1,76) |
| Rovinski, 2018 [9] | Méta-analyse | | | 0,97 (0,90–1,06) |
| Vinogradova, 2019 [14] | Cas contrôle | 40–79 ans (444 425/6026) | | 0,93 (0,87–1,01) |
| Kim 2020 | Méta-analyse | | | 0,81 (0,60–1,09) |

* Études incluses dans la méta-analyse récente de Kim [16].

indiquées dans le **Tableau 2** par un astérisque (*). Les données sont présentées dans le **Tableau 2**.

Cette méta-analyse ainsi qu'une étude récente [9,14] comparent également les utilisatrices d'un THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale aux utilisatrices d'un THM composé d'une estrogénothérapie par voie cutanée avec un risque de MVTE de 1,66 (1,39–1,98) dans la méta-analyse [9] et de 1,70 (1,56–1,85) dans l'étude de Vinogradova et al. [14]. Il existe également une augmentation du risque de MVTE chez les utilisatrices d'un THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale par rapport à un THM composé d'une estrogénothérapie par voie cutanée dans une sous-population de femmes sans FDR de MVTE : OR : 1,80 (1,35–2,39) [9].

Au total : L'estradiol par voie cutanée ne semble pas augmenter le risque de MVTE en population générale (NP2).

2.1.3. Impact du type de progestatif

Le THM associe un estrogène à un progestatif lorsque l'utérus est en place. L'impact du type de progestatif associé sur le risque de

MVTE a été évalué dans l'étude ESTHER [20] et dans l'étude E3N [21]. L'association estradiol par voie cutanée et progestérone micronisée ou dérivés pregnanes ne semble pas augmenter le risque de MVTE contrairement aux norpregnanes (**Tableau 3**). La méta-analyse de Pierre-Yves Scarabin [26] publié en 2018 ré-analyse l'ensemble de ces études et estime un risque global de MVTE non significatif (OR : 0,93 [0,65–1,33]) chez les utilisatrices d'estradiol par voie cutanée et progestérone micronisée.

Dans l'étude récente de Vinogradova et al. [14], l'association 17-β-estradiol par voie orale et hydrogestérone est associée au plus faible risque de MVTE (OR : 1,18 [0,98–1,42]) parmi les THM composés d'une estrogénothérapie par voie orale. Le risque de MVTE en fonction de la voie d'administration de l'estradiol dans cette association n'est pas rapporté. Le risque de MVTE est supérieur pour l'association estradiol combiné au MPA (OR : 1,44 [1,09–1,89]) et pour l'association estradiol combiné à l'acétate de norethistérone (OR : 1,68 [1,57–1,80]) plaidant en faveur d'un effet délétère du progestatif associé sur le risque de MVTE.

Dans l'étude de la Million Women study [23], les risques de MVTE d'un THM comprenant une estrogénothérapie orale (ECE ou estradiol) associée à de l'acétate de norethistérone, du norgestrel ou du MPA sont calculés avec respectivement un risque égal à 1,82

Tableau 3
Évaluation du risque de MVTE chez les utilisatrices de THM en fonction du type de progestatif utilisé.

| | Étude ESTHER (cas-contrôle) [20] | | | Étude E3N ^a (cohorte) [21] | | |
|-------------------------|----------------------------------|-------------|-----------------------|---------------------------------------|-------------|-----------------------|
| | n cas | n contrôles | OR/pas de progestatif | n cas | Pers-années | OR/pas de progestatif |
| Progestérone micronisée | 19 | 63 | 0,7 (0,3–1,9) | 47 | 87 959 | 0,9 (0,6–1,5) |
| Dérivés pregnanes | 39 | 79 | 0,9 (0,4–2,3) | 91 | 125 804 | 1,3 (0,9–2,0) |
| Norpregnanes | 40 | 37 | 3,9 (1,5–10,0) | 69 | 78 855 | 1,8 (1,2–2,7) |

^a Les dérivés pregnanes incluent la hydrogestérone majoritairement, la medrogestone, l'acétate de chlormadinone, l'acétate de cyprotérone et de façon très minoritaire l'acétate de médroxyprogestérone. Les dérivés norpregnanes incluent l'acétate de nomegestrol et la promegestone.

(1,52–2,17) ; 1,98 (1,71–2,29) et 2,67 (2,25–3,17) comparativement aux femmes non utilisatrices.

Au Total: Le risque de MVTE semble être modulé en fonction du type de progestatif combiné du THM. Le risque de MVTE associé à l'utilisation d'un THM composé d'estradiol par voie cutanée semble neutre chez les utilisatrices de progestérone micronisée et dérivés pregnanes et augmenté chez les utilisatrices de dérivés norpregnanes en population générale (NP2).

2.1.4. Plausibilité biologique

Trois essais randomisés [27–29] ont évalué la fibrinolyse et l'activation de la coagulation (fragment 1+2, résistance à la protéine C activée...) chez les utilisatrices de THM composé soit d'une estrogénothérapie par voie orale soit par voie cutanée. Ils corroborent les résultats épidémiologiques avec une absence d'activation de la coagulation chez les utilisatrices de THM composé d'une estrogénothérapie par voie cutanée et une activation chez les utilisatrices de THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale. Concernant, l'impact du type de progestatif, des études observationnelles sont en faveur d'une absence d'activation de la coagulation chez les utilisatrices de progestérone micronisée et d'une activation chez les utilisatrices de progestatifs de synthèse, et plus particulièrement les norpregnanes [30,31].

Au total: Les résultats épidémiologiques sont biologiquement plausibles avec une absence d'activation de la coagulation chez les utilisatrices de THM composé d'estradiol par voie cutanée et une activation chez les utilisatrices de THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale.

2.2. Chez les femmes à risque élevé de MVTE

2.2.1. Antécédent personnel de MVTE

Peu d'équipes ont évalué le risque de récurrence de MVTE chez les utilisatrices de THM.

Concernant le THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale, les données de 2 essais randomisés [10,32] et de l'étude de cohorte française MEVE [33] sont disponibles. Dans l'essai randomisé EVTET [32], l'objectif était d'évaluer le risque de récurrence de MVTE. Huit récurrences sont survenues chez 71 utilisatrices d'un THM associant estradiol 2 mg par voie orale et NETA et 1 récurrence dans le groupe placebo. L'essai a été arrêté prématurément devant cette augmentation de risque et la publication parallèlement de l'essai HERS. Dans l'essai randomisé de la WHI [10], 7 récurrences de MVTE sont survenues dans le groupe traité par ECE et MPA et 1 dans le groupe placebo, soit un risque augmenté à 4,9 (0,58–41,06), mais non significatif probablement par manque de puissance compte tenu du faible effectif.

Une seule étude a évalué le risque de récurrence de MVTE chez les utilisatrices de THM composé d'une estrogénothérapie par voie cutanée. L'étude de cohorte MEVE [33] a inclus 1023 femmes ayant un antécédent de MVTE avec un suivi moyen de 79 mois après l'arrêt des anticoagulants. Parmi elles, 130 femmes utilisaient un THM dont 103 composés d'une estrogénothérapie par voie transdermique. Au total, 77 récurrences ont été observées dont 6 dans le groupe traité par estradiol transdermique et 2 dans le groupe traité par estrogène par voie orale avec un risque par rapport aux non-utilisatrices de 1,0 (0,4–2,4) et 6,4 (1,5–27,3), respectivement. Ces données sont incluses dans une méta-analyse publiée en 2010 [34].

Le risque de récurrence de MVTE reste à évaluer en fonction du type d'évènement initial, des facteurs déclenchants et du délai

depuis sa survenue.

Au total: Chez les femmes ayant un antécédent personnel de MVTE (TVP ou EP), le THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale augmente le risque de récurrence de MVTE (NP1). Le THM avec estrogénothérapie par voie cutanée semble neutre vis-à-vis du risque de récurrence de MVTE (NP3).

2.2.2. Thrombophilie biologique

Le risque de MVTE chez les utilisatrices de THM n'a été évalué que chez les femmes porteuses de la mutation du facteur V Leiden (FVL) ou de la mutation G20210A de la prothrombine (FII). Concernant le THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale, les données de 2 essais randomisés et de 4 études cas/contrôles sont disponibles et incluses dans une méta-analyse publiée en 2008 [35]. Ainsi, chez les utilisatrices porteuses d'une mutation du FVL ou du FII, il existe une augmentation du risque de MVTE (OR : 8,0 [5,4–11,9] par rapport aux non-utilisatrices et non-porteuses de ces mutations).

Une seule étude a évalué le risque de MVTE chez les utilisatrices de THM composé d'une estrogénothérapie par voie cutanée, porteuses d'une mutation du FVL ou du FII. L'étude cas-témoin ESTHER [36] a inclus 14 cas (femmes utilisatrices d'un THM composé d'une estrogénothérapie par voie cutanée et porteuses d'une des deux mutations) et conclut à une absence de risque par rapport aux femmes non utilisatrices porteuses d'une mutation (OR : 1,1 [0,4–2,8]).

Au total: Chez les femmes porteuses d'une mutation du facteur V Leiden ou d'une mutation G20210A de la prothrombine, le THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale augmente le risque de MVTE (NP1). Le THM composé d'une estrogénothérapie par voie cutanée semble neutre vis-à-vis du risque de MVTE (NP3).

2.2.3. ATCD familiaux de MVTE

Les données publiées ne permettent pas d'évaluer le risque de MVTE chez les utilisatrices de THM ayant un antécédent familial de MVTE.

2.2.4. Surpoids et obésité

L'obésité augmente le risque de MVTE. Le risque de MVTE chez les utilisatrices de THM en surpoids ou obèse a été évalué dans les 2 essais randomisés de la WHI [37,38], l'étude cas-témoin ESTHER [39], l'étude cohorte de la Million Women Study [23] et dans l'étude cas/contrôle récente de Vinogradova et al. [14]. Les résultats détaillés sont présentés dans le [Tableau 4](#). Si le THM utilisé par voie orale augmente le risque de MVTE chez les femmes obèses, l'estrogénothérapie utilisée par voie transdermique semble de meilleure sécurité d'emploi, ne conférant pas de sur-risque additionnel chez ces femmes.

Au total: L'utilisation d'un THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale chez les femmes obèses majore le risque de MVTE (NP1). Chez les utilisatrices d'estradiol par voie cutanée, il ne semble pas exister d'augmentation du risque de MVTE quel que soit le BMI (NP2).

Le [Tableau 5](#) propose une aide à la décision d'instauration d'un THM en fonction de la situation clinique.

Tableau 4
Synthèse des données de la littérature sur utilisation d'un THM, risque de MVTE et surpoids/obésité.

| Étude | Année | Essai | Traitement reçu | Risque MVTE en fonction IMC | | | | | |
|--------------------------------------|-------|---|---|-----------------------------|------------------|---------------|------------------|-----------------------|-------------------|
| | | | | IMC < 25 | | 25 ≤ IMC ≤ 29 | | IMC ≥ 30 ^a | |
| | | | | n cas | OR (IC 95 %) | n cas | OR (IC 95 %) | n cas | OR (IC 95 %) |
| WHI I [38] | 2004 | Essai randomisé contrôlé contre placebo | Placebo | 13 | 1 | 24 | 1,63 (0,83–3,20) | 38 | 2,87 (1,52–5,40) |
| | | | THM voie orale : ECE + MPA | 24 | 1,78 (0,91–3,51) | 59 | 3,80 (2,08–6,94) | 83 | 5,61 (3,12–10,11) |
| WHI II [37] | 2006 | Essai randomisé double aveugle contre placebo | Placébo | 8 | 1 | 25 | 1,89 (0,85–4,19) | 51 | 3,39 (1,60–7,17) |
| | | | THM voie orale : ECE | 15 | 1,92 (0,81–4,53) | 30 | 2,32 (1,06–5,08) | 66 | 4,40 (2,11–9,21) |
| Esther [39] | 2006 | Étude cas-témoins | Non-utilisatrices | 41 | 1 | 59 | 2,7 (1,7–4,5) | 35 | 4,00 (2,10–7,80) |
| | | | THM voie transdermique ± progestatifs | 28 | 1,2 (0,7–2,1) | 23 | 2,9 (1,5–5,8) | 10 | 5,40 (2,10–14,10) |
| | | | THM voie orale ± progestatifs | 32 | 5,9 (3,0–11,7) | 16 | 10,2 (3,5–30,2) | 7 | 20,6 (4,8–88,1) |
| | | | Estradiol par voie transdermique seule | 20 | 0,9 (0,57–1,42) | 21 | 0,8 (0,51–1,25) | 21 | 0,81 (0,52–1,26) |
| Million ^b [23] | 2012 | Étude de cohorte | Estrogènes seuls voie orale | 67 | 1,73 (1,32–2,28) | 67 | 1,51 (1,16–1,98) | 52 | 1,20 (0,89–1,62) |
| | | | THM combiné voie orale | 198 | 2,08 (1,72–2,53) | 203 | 2,59 (2,15–3,11) | 110 | 1,66 (1,33–2,08) |
| Vinogradova et al. ^b [14] | 2019 | Étude cas-témoins | ECE seul | 17114 | 1,24 (1,01–1,49) | 18 522 | 1,98 (1,65–2,37) | 20 307 | 1,44 (1,17–1,78) |
| | | | Estradiol seul, voie orale | | 1,09 (0,86–1,38) | | 1,45 (1,16–1,81) | | 1,32 (1,06–1,65) |
| | | | ECE + MPA | | 2,16 (1,74–2,68) | | 2,47 (1,96–3,12) | | 2,58 (1,92–3,46) |
| | | | ECE + norgestrel | | 1,83 (1,47–2,29) | | 1,73 (1,33–2,26) | | 1,54 (1,12–2,11) |
| | | | Estradiol voie orale + MPA | | 1,27 (0,69–2,35) | | 1,87 (1,01–3,46) | | 1,16 (0,51–2,64) |
| | | | Estradiol voie orale + hydrogestérone | | 1,22 (0,84–1,76) | | 1,36 (0,84–2,21) | | 1,00 (0,58–1,72) |
| | | | Estradiol voie orale + norethistérone | | 1,63 (1,39–1,91) | | 1,68 (1,41–2,00) | | 2,06 (1,68–2,54) |
| | | | Estradiol seul, voie transdermique | | 1,05 (0,85–1,29) | | 0,87 (0,71–1,06) | | 1,02 (0,81–1,30) |
| | | | Estradiol voie transdermique + progestatifs | | 0,86 (0,62–1,20) | | 1,23 (0,80–1,89) | | 0,73 (0,45–1,18) |

^a Pour l'étude de Vinogradova et al. [14] IMC > 30.

^b Les risques sont calculés par rapport aux femmes non utilisatrices.

Tableau 5
Proposition de conduite à tenir pour l'instauration d'un THM en fonction du risque de MVTE.

| Niveau de risque | Situations cliniques | THM |
|------------------|---|---|
| Pas de risque | Absence de facteur de risque | THM autorisé en privilégiant une estrogénothérapie par voie cutanée en 1 ^{re} intention en association à de la progestérone micronisée. Un THM composé d'une estrogénothérapie par voie orale n'est pas contre-indiqué |
| Faible risque | <ul style="list-style-type: none"> -Thrombophilie mineure (FVL hétérozygote ou FII hétérozygote) -TVP distale avec un délai > à 6 mois, quel que soit le facteur déclenchant associé ou non à une thrombophilie mineure -TVP proximale ou EP provoquée (hors contexte hormonal) avec un délai > à 1 an -ATCD familiaux de MVTE unique associés ou non à une thrombophilie mineure -Obésité sans autre facteur de risque vasculaire | THM contenant : Estradiol par voie cutanée et progestérone micronisée est autorisé En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis d'une RCP |
| Risque modéré | <ul style="list-style-type: none"> -Thrombophilie modérée (déficit en PC, PS, déficit combiné, déficit en AT de type HBS) -Site de MVTE particuliers (TVC, thrombose porte...) -MVTE dans contexte hormonal ou idiopathique (hors TVP distale) > à un 1 an -MVTE récidivante distale -ATCD de MVTE et anticoagulation au long cours (hors SAPL) -ATCD familiaux multiples < 50 ans -TVP proximale ou EP associé à un autre facteur de risque (obésité, thrombophilie biologique) -Facteurs de risque vasculaire veineux multiples | À discuter en RCP au cas par cas |
| Haut risque | <ul style="list-style-type: none"> -TVP distale < à 6 mois -MVTE (hors TVP distale) < à 1 an -SAPL (avec ou sans anticoagulant ou antiagrégant) -Déficit en AT documenté hors déficit HBS | Contre-indication à un THM, quelle que soit sa voie d'administration |

FVL : mutation du facteur V Leiden ; FII : mutation du facteur II ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; THM : traitement hormonal de ménopause ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; ATCD : antécédents ; MVTE : maladie veineuse thromboembolique ; PC : protéine C ; PS : protéine S ; TVC : thrombose veineuse cérébrale ; FDR : facteurs de risque ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; AT : antithrombine.

3. Les œstrogènes par voie vaginale (traitement de l'atrophie vulvovaginale) augmentent-ils le risque de MVTE ?

Les données de la littérature dont nous disposons sont principalement l'analyse de l'œstradiol utilisé par voie orale à la dose de 25 µg d (non disponible en France) et celles d'un anneau vaginal contenant 2 mg d'œstradiol et délivrant 7,5 µg/24 heures pendant 3 mois commercialisé en France pour la prise en charge de l'atrophie vulvovaginale.

La revue systématique publiée en 2014 par Rahn et al. [40] résume les données du risque de MVTE. Aucun événement thromboembolique veineux n'est rapporté, mais les données sont limitées avec des essais randomisés dont l'objectif principal n'est pas d'évaluer le risque de MVTE. Les données biologiques sont rassurantes avec des concentrations d'œstradiol plasmatique inférieures à 20 pg/mL chez les utilisatrices de l'anneau vaginal et similaires aux concentrations des utilisatrices d'un traitement placebo. Cela témoigne d'un probable faible passage plasmatique d'œstradiol chez les utilisatrices de cet anneau vaginal [41].

Dans l'étude récente de Vinogradova et al. [14], l'utilisation d'une crème composée d'ECE ou d'un anneau vaginal composé d'œstradiol n'était pas associée à une augmentation du risque de MVTE.

Chez les femmes à risque de MVTE (antécédent personnel de MVTE et/ou thrombophilie biologique), les données sont également limitées. Les données de la WHI [42] sont rassurantes avec 4200 utilisatrices d'un œstrogène par voie vaginale sans précision sur la dose ou la galénique ni sur la présence ou l'absence d'un antécédent personnel de MVTE avec 12 cas de MVTE rapportés (OR : 0,59 [0,33–1,05] par rapport aux non-utilisatrices).

Au total: L'utilisation d'œstradiol par voie vaginale dans le cadre du traitement de l'atrophie vulvovaginale ne semble pas augmenter le risque de MVTE (NP3).

4. Conclusion – Recommandations

Pour limiter le risque thromboembolique veineux attribuable au THM composé d'une œstrogénothérapie par voie orale, il est recommandé de privilégier l'œstradiol par voie cutanée (grade B) ; en cas d'antécédent personnel de MVTE, d'obésité ou de thrombophilie biologique (mutation du facteur V Leiden, mutation G20210A de la prothrombine), il est recommandé de ne pas utiliser les œstrogènes par voie orale (grade A) ; dans ces situations, il peut être proposé d'utiliser l'œstradiol cutané associé à la progestérone en fonction de la balance bénéfico-risque individualisée du THM (grade C).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalisations in Sweden. *Circulation* 2011;124(9):1012–20.
- [2] Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2016;116(5):967–74.
- [3] The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N* 2017;24(7):728–53.
- [4] Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):3975–4011.
- [5] Baber RJ, Panay N, Fenton A, Writing Group IMS. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2016;19(2):109–50.
- [6] Tremolieres F, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011;69(2):195–8.
- [7] Bergendal A, Bremme K, Hedenmalm K, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pre-and postmenopausal women. *Thromb Res* 2012;130(4):596–601.
- [8] Rosendaal FR. Causes of venous thrombosis. *Thromb J* 2016;14(Suppl 1):24.
- [9] Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018;168:83–95.
- [10] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321–33.
- [11] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701–12.
- [12] Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the Women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007;335(7613):239.
- [13] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
- [14] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810.
- [15] Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* 2014;174(1):25–31.
- [16] Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep* 2020;10(1):20631.
- [17] Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348(9033):977–80.
- [18] Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997;314(7083):796–800.
- [19] Douketis JD, Julian JA, Kearon C, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemost* 2005;3(5):943–8.
- [20] Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115(7):840–5.
- [21] Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(2):340–5.
- [22] Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519.
- [23] Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10(11):2277–86.
- [24] Roach REJ, Lijfering WM, Helmerhorst FM, et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):124–31.
- [25] Bergendal A, Kieler H, Sundström A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause* 2016;23(6):593–9.
- [26] Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric* 2018;21(4):341–5.
- [27] Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomised controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(11):3071–8.
- [28] Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomised trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(9):1671–6.
- [29] Post MS, van der Mooren MJ, van Baal WM, et al. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomised placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(5):1221–7.
- [30] Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause* 2010;17(6):1122–7.
- [31] Scarabin PY, Hemker HC, Clément C, Soisson V, Alhenc-Gelas M. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestogens. *Menopause* 2011;18(8):873–9.

- [32] Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the randomised, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84(6):961–7.
- [33] Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011;18(5):488–93.
- [34] Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010;17(5):457–63.
- [35] Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7655):1227–31.
- [36] Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112(22):3495–500.
- [37] Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166(7):772–80.
- [38] Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1573–80.
- [39] Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER study. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1259–65.
- [40] Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;124(6):1147–56.
- [41] Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2015;18(2):121–34.
- [42] Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative observational study. *Menopause* 2018;25(1):11–20.