

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

LUZUY F

Menopause et troubles de la coagulation

Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Schweiz), 28-30

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

MÉNOPAUSE ET TROUBLES DE LA COAGULATION

Menopause und Gerinnungsstörungen

Zusammenfassung:

Estrogene haben aufgrund ihrer Eigenschaft, das Fibrinogen und die Faktoren VII und X zu steigern sowie das Antithrombin III zu senken, einen thrombosefördernden Effekt. Die im Rahmen einer HRT (Hormonersatztherapie) in Verbindung mit dem Estrogen verabreichten Gestagene haben nur eine geringe Wirkung auf die Koagulation, sie könnten allerdings einen eventuellen Venenstau begünstigen, weil sie die Ausdehnbarkeit der Venen erhöhen. Obwohl das Risiko einer Venenthrombose bei Frauen mit Hormonersatztherapie gegenüber den Nichtanwenderinnen um das Dreifache

erhöht ist, bleibt dieses Risiko immer noch in einem niedrigen Bereich (ein neuer Fall auf 5000 Anwenderinnen/Jahr). Das Risiko einer Lungenembolie wäre damit um das Zweifache erhöht. Mit der Gabe höher dosierter Östrogenpräparate gepaart mit einer Protein-C-Resistenz erhöht sich das Risiko. Eine derartige Resistenz bzw. ein Protein-C-Mangel oder ein Antithrombinmangel stellen für die Hormonersatztherapie eine Kontraindikation dar. Bei mechanisch bedingten thromboembolischen Ereignissen in der Vorgeschichte, gibt man einem niedriger dosierten Präparat das zudem eine transdermale Verabreichung zulässt, den Vorzug.

longue date (endothélium, plaquettes, facteurs de coagulation, fibrinolyse), d'autres sont trop souvent ignorés en dehors des spécialistes (facteur V Leiden, facteur IIG 20210 A, hyperhomocystéinémie).

Pour rappel, les facteurs principaux impliqués sont les suivants

L'endothélium

L'endothélium sain prévient la thrombose, en produisant de la thrombomoduline, de la prostacycline, du No et des protéoglycans (co-facteurs principaux de l'antithrombine III) et enfin des activateurs du plasminogène tissulaire.

La fibrinolyse

L'activité du plasminogène est dépendante du TPA (tissu plasminogène activator) et de l'urokynase.

La thrombose veineuse correspond à un dépôt intravasculaire de fibrine, de globules rouges et à un degré variable de plaquettes et de fragments leucocytaires. La cascade événementielle peut donc s'enclencher essentiellement à la libération de facteurs tissulaires, amplifiée lors d'une stase exagérée, d'une lésion de la paroi veineuse, d'un déficit héréditaire en protéine C, S.

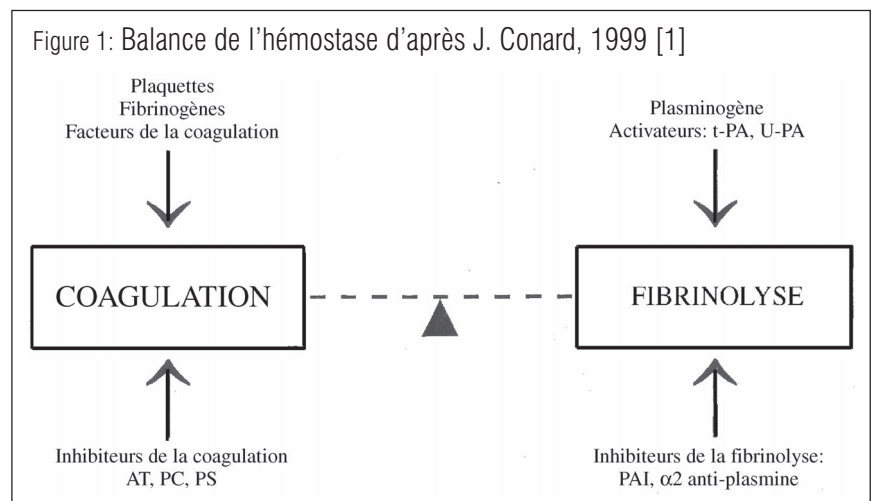
RÉSUMÉ

Les oestrogènes ont un effet prothrombotique du fait qu'ils augmentent le fibrinogène, les facteurs VII et X et qu'ils diminuent l'antithrombine III. Quant aux progestatifs utilisés dans le THS (Traitement Hormonal de Substitution), ils ont peu d'effets sur la coagulation mais ils pourraient favoriser la stase veineuse en augmentant la distensibilité veineuse. Bien que le risque de thrombose veineuse sous traitement substitutif soit augmenté de 3 fois par rapport aux non utilisatrices, il reste très faible (un nouveau cas sur 5000 utilisatrices/an). Le risque d'embolie pulmonaire serait augmenté de deux fois. Le risque est augmenté avec des préparations plus fortement dosées en oestrogènes et en cas de résistance à la protéine C. Une telle résistance ou un déficit en protéine C ou en antithrombine III sont des contre-indications à un THS. En cas d'antécédents thrombo-emboliques d'origine mécanique, on préfère une prépara-

tion peu dosée, et si possible utilisable en application transdermique.

INTRODUCTION

Le processus de la coagulation est complexe et fait intervenir plusieurs facteurs (Figure 1). Certains sont des éléments clés, connus et reconnus de



INFLUENCE DE LA MÉNOPAUSE SUR L'HÉMOSTASE

D'un point de vue hémostatique que se passe-t-il à la ménopause?

- une augmentation du facteur VIII
- une augmentation du fibrinogène
- une augmentation du PAI
- une éventuelle augmentation du facteur VII

Ces paramètres sont interdépendants mais ne sont que des éléments isolés s'ils ne sont pas corrélés aux autres principaux facteurs de risque de l'état thrombotique chez la femme. Ces facteurs ont clairement été exposés par Goldhaber et collaborateurs [2] dans la Boston Nurse's Study: obésité (indice de masse corporelle supérieur à 29), correspondant à un risque relatif de 2,1 (95 % CI 1,5–5, 4) ; tabagisme avec un risque relatif de 1,9 (95 % CI 0,9–3,7) et hypertension artérielle avec un risque relatif identique.

Ou'en est-il du traitement hormonal de substitution (THS)?

Les effets du THS sur l'hémostase ont toujours été décrits comme dépendant de la nature et de la posologie des oestrogènes utilisés, de la voie d'administration et de l'utilisation ou non d'un progestatif. Le problème est probablement plus complexe. Il implique une réflexion sur la base des données récentes de la littérature.

THS et thrombose veineuse

Les données de l'épidémiologie

Une série d'étude cas-contrôle met en évidence une nette relation entre la thrombose veineuse profonde (TVP) et le THS.

L'étude Jick [3] a retrouvé l'association TVP-THS pour les utilisatrices, avec un risque relatif (RR) de 3,6

(95 % CI 1,6–7,8). On estime le risque absolu à 9 pour 100.000/année femmes pour les non utilisatrices par rapport à 37 pour 100.000/année femmes sous traitement hormonal de substitution.

L'étude Daly [4] prenant en compte les femmes de 45–64 ans a mis en évidence un RR de 3,5 (95 % CI 1,8–7,0) sous THS avec un risque absolu estimé à 11 sur 100.000/année femmes comparé à 27 sur 100.000/année femmes sous THS.

Dans la Nurse's Study, Grodstein [5] estime le risque relatif d'embolie pulmonaire à 2,1 (95 % CI 1,2–3,8) sous THS. Ceci correspond à un risque absolu de 8 comparé à 14 pour 100.000/année femmes sous THS.

L'étude Guthmann [6] est très intéressante, car elle est une des premières à avoir mis en évidence une différence en terme de risque relatif lorsque l'on prend en compte la première année d'exposition. En effet, le risque relatif est de 4,6 (95 % CI 2,5–8,4) comparé aux années suivantes à 2,1 (95 % CI 1,4–3,2) à partir de la 4e année. Ceci correspond en terme de risque absolu à un risque de 11 par rapport à 23 sur 100.000/année femmes pour les utilisatrices.

Enfin dans l'étude randomisée en double insu récente de Hulley (HERS Study, [7]), cet élément s'est confirmé: risque relatif 3,29 (95 % CI

1,0–10) la première année mais 2,05 (95 % CI 0,1–8,2) dès la troisième année.

Premier élément à retenir de ces chiffres

Le risque reste faible en terme de risque absolu. Exprimé de façon plus simple, le nombre de cas excédentaires attribuable à un THS est peu important, si nous reprenons l'ensemble de ces études, cela représente 5 cas d'embolie pulmonaire et 20 cas de TVP pour 100.000/année femmes.

Deuxième élément

Y a-t-il des facteurs aggravants qui n'ont pas été pris en compte dans l'interprétation de tous ces résultats?

Le plus évident est l'âge [8]. L'incidence des TVP en post-ménopause est pratiquement le double qu'en péri-ménopause. Un autre élément important est la génétique. L'augmentation du risque de TVP à la première année sélectionne peut-être les patientes à thrombophilie élevée (déficience en antithrombine III, protéine C ou S, facteur V Leiden, anticorps antiphospholipidiques, hyperhomocystéinémie). Si l'on étudie avec attention la prévalence de ces anomalies congénitales dans la population ayant eu un accident thrombo-embolique, on constate une très nette augmentation de pathologies liées à l'un de ces facteurs (Tableau 1).

Tableau 1: Prévalence des déficits génétiques de la coagulation dans la population caucasienne [10]

	Population générale (%)	Patientes avec première TVP	
		Non sélectionné* (%)	Sélectionné** (%)
Déficit de l'antithrombine	0,02	1	4–5
Déficit de la protéine C	0,3	3	6–8
Déficit de la protéine S	7	1	3–6
Facteur V Leiden	3–15	20	50–60
Facteur II 20210A	2–3	6	18–20

* Patients avec première TVP, ** Patients avec première TVP + histoire familiale de TVP

Docteur Frank Luzuy

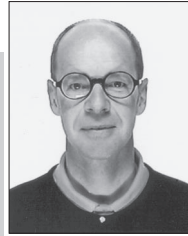
De 1975 à 1981, étude de Médecine à Lausanne et à Genève. Diplômé de Médecine de l'Université de Genève en 1982, thèse à l'Université de Genève en 1991. De 1982 à 1987, formation en chirurgie. De 1987 à 1994, assistant puis Chef de Clinique à la maternité de Genève et à l'Hôpital Régional de Sion. Depuis 1994, chargé de cours à la Faculté de Médecine de Genève. Depuis 1996, chargé de cours à l'école de physiothérapie de Genève, consultant auprès du planning familial.

Le Dr F. Luzuy est membre de nombreuses sociétés médicales, particulièrement dans le domaine de la ménopause pour les Sociétés françaises, américaines et suisses ainsi que l'«international menopause society». Il collabore comme critique à de nombreuses revues de Médecine et est l'auteur de plusieurs publications.

Grand axe de recherche: métabolisme osseux, ostéoporose et substitution hormonale. Substitution hormonale et cancer du sein.

Pour toute correspondance:

Dr. Frank Luzuy
Service d'endocrinologie gynécologique, Département de gynécologie-obstétrique, Hôpital Universitaire, CH-1211 Genève 4



Il semble donc que la clé d'interprétation ne doit pas être liée à des facteurs isolés, mais probablement interdépendante de multiples facteurs pris ensemble comme le morphotype, les habitudes, les pathologies veineuses, les facteurs génétiques, événementiels tel une intervention chirurgicale, et enfin le choix du produit et de la dose. Le THS n'est qu'un élément supplémentaire ajouté au facteur de risque.

ATTITUDE PRATIQUE

S'il n'existe pas d'antécédent de thrombose personnelle ou familiale et sans facteur de risque, un THS peut être proposé sans examen supplémentaire ni bilan de coagulation. Pour ces patientes et strictement celles-ci, sous-entendu de l'utilisation d'une prophylaxie anti-thrombotique post-opératoire, le THS ne sera pas arrêté en prévision d'une intervention courante. En ce sens, nous respectons les propositions du «Royal College Of Obstetricians and

Gynaecologists» en Grande Bretagne [9]. Pour les autres, nous tiendrons compte des facteurs thrombogènes préexistants [10]. Un bilan sélectif sera pratiqué avant tout THS. Les paramètres seront mis dans la balance pour évaluer la nécessité et la compréhension d'un THS avec la patiente. En cas de bilan négatif, la patiente sera informée et instruite quant aux symptômes possibles, liés à la thrombose et aux mesures de prévention devant être prises (mobilisation, apport hydrique, anticoagulation prophylactique lors d'un voyage prolongé ou d'une intervention chirurgicale).

Le traitement privilégiera la voie transdermique à la dose nécessaire (si possible la plus faible) associée avec un progestatif dit naturel (non androgénique).

CONCLUSION

Il semble exister une légère augmentation du risque thrombotique veineux sous THS. Ce risque est essen-

tiellement lié à la première année de prise selon les études récentes, événement qui est probablement en relation étroite avec les anomalies de la coagulation.

Notre implication personnelle dans la connaissance des co-facteurs et le temps consacré à l'anamnèse, seront peut-être en mesure de faire diminuer le risque d'accidents thromboemboliques veineux liés au THS.

Bibliographie:

1. Conard J. Evolution des facteurs de coagulation en fonction de l'âge chez la femme. *Reprod Hum Horm* 1999; 12 (n°special 1): 15-7.
2. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5.
3. Jick H, Derby LE, Myers MW. Risk of admission for idiopathic venous thromboembolism among users of post-menopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
4. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carton JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
5. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
6. Guthman SP, Garcia Rodriguez LA, Castallsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997; 314: 796-800.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Littinghoff E, for the heart and oestrogen/progestin replacement therapy study (HERS) research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
8. PEPI (the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial) writing group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in post-menopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
9. Greer IA, Walker ID. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Climacteric* 1999; 2: 224-31.
10. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) consensus group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Br Med J* 1992; 305: 567-74.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)