



# **CONTRACEPTION ORALE, TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE : IMPLICATIONS PÉRI-OPÉRATOIRES**

**Viviane Chalhoub\*, Dan Benhamou**

Département d'anesthésie réanimation, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

\* Adresse actuelle : Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Beyrouth, Liban

## **INTRODUCTION**

Ces deux traitements, combinant habituellement un estrogène et un progestatif, ont été introduits dans la seconde moitié du siècle dernier et représentent un progrès considérable dans la vie des femmes. Ils ont profondément modifié la culture de la société occidentale et le comportement des femmes sur le plan sexuel, leur regard sur la vie et ont contribué à une évolution majeure de leur place dans la société.

Pendant, à côté de ces effets bénéfiques majeurs, ils ont été depuis longtemps reconnus comme associés à des effets indésirables dont l'un des plus importants est l'augmentation du risque thromboembolique. Bien que ces deux classes thérapeutiques soient associées à des risques thromboemboliques assez voisins, nous discuterons successivement et séparément la stratégie à adopter lorsque des patientes utilisant ces traitements consultent afin de bénéficier d'un acte opératoire.

## **1. LES CONTRACEPTIFS ORAUX**

### **1.1. HISTORIQUE DE L'ÉVOLUTION PHARMACOLOGIQUE**

Les contraceptifs oraux ont été introduits à la fin des années 1950, et sont largement utilisés dans le monde entier. La formulation habituelle sur le plan galénique comporte la combinaison d'un estrogène (éthynilestradiol) et d'un progestatif. La nature du progestatif a évolué au cours du temps, de même que la dose d'éthynilestradiol conduisant aujourd'hui à parler de contraception orale combinée de première, seconde ou troisième génération (COC 1, 2 ou 3) (Tableau I).

**Tableau I**

Classification des contraceptifs oraux combinés (COC)

	<b>COC1</b>	<b>COC2</b>	<b>CO3G</b>
Estrogène	> 50 µg Éthinylestradiol ou Mestranol	< 50 µg Éthinylestradiol	< 35 µg Éthinylestradiol
Progestérone	Norethindrone Norethisterone	Levonorgestrel Norgestrel Norgestimate	Desogestrel Gestodène Drospirénone

L'emploi d'une contraception orale employant un progestatif seul est limité par la moindre efficacité contraceptive et par les effets indésirables plus fréquents (saignement vaginal, aménorrhée, mastodynie). Cependant, en raison de leur moindre risque thromboembolique, cette modalité contraceptive est adéquate chez les femmes à haut risque. Une étude récente, comparant le risque thromboembolique chez des patientes à haut risque (la majorité d'entre elles présentaient un antécédent d'accident thromboembolique secondaire à l'emploi d'un traitement contraceptif combiné) montrait que le risque de récurrence n'était pas plus élevé lorsque les patientes recevaient une contraception progestative par rapport à celles ne prenant aucune contraception [1]. Cette modalité contraceptive est également adéquate chez des femmes diabétiques ou après transplantation rénale, toutes situations à haut risque artériel [2].

Peu après leur introduction, les premiers cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire étaient décrits chez des femmes recevant des COC [3]. De plus, d'autres effets secondaires étaient associés aux COC notamment l'augmentation du risque thrombotique artériel conduisant à des accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Au début des années 1970, il a été reconnu que les effets estrogéniques sur l'hémostase étaient dose-dépendants et les premières recommandations indiquaient que le risque thromboembolique est plus élevé avec les COC contenant 75 µg (ou plus) d'estrogène (COC1) qu'avec ceux contenant moins de 50 µg (COC2). Il était alors admis que la baisse de la dose d'estrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) diminuait de moitié les accidents thromboemboliques [4,5]. Ces réflexions ont conduit à la mise sur le marché des nouveaux produits contenant moins de 50 µg puis moins de 35 µg d'éthinylestradiol avec l'attente que la réduction des doses d'estrogène conduirait à une meilleure tolérance (Tableau 1). Les contraceptifs oraux contenant des doses d'estrogène inférieures à 30 µg n'ont pas été suffisamment investigués pour pouvoir conclure quant leur risque thromboembolique [6].

Malgré la commercialisation de ces nouveaux COC, une augmentation du risque thromboembolique avec les COC3 (par rapport aux COC2) est maintenant établie, conduisant à la mise en cause des nouveaux progestatifs. Vers la fin des années 70 déjà, le *Royal College of General Practitioners* montrait une relation entre la dose de progestatif (levonorgestrel) et la mortalité liée aux accidents cardiovasculaires [7], ce qui a conduit au début des années 1980 à la production des nouveaux progestatifs, dits de 3<sup>ème</sup> génération (desogestrel, gestodène). Ces progestatifs ont la particularité d'avoir une forte puissance progestative avec moins d'effets androgéniques (acné, hirsutisme) et métaboliques (profil glucido-lipidique). Leur effet bénéfique sur le profil lipidique est lié au fait qu'ils

s'opposent faiblement à l'augmentation du HDL cholestérol induite par les estrogènes (augmentation de 10 à 15% des taux sériques de l'HDL avec les COC3), laissant supposer un effet thrombogène artériel réduit [8]. En revanche, parallèlement à la réduction hypothétique des effets cardiovasculaires avec les COC3, une majoration du risque thromboembolique veineux a été clairement mise en évidence [9]. Ainsi, un risque thromboembolique veineux est 6 à 9 fois plus élevé avec les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération que chez les patientes ne prenant aucune contraception et environ 2 fois élevé par rapport aux progestatifs de 2<sup>nde</sup> génération [10-12].

## 1.2. RISQUE THROMBOEMBOLIQUE DES CONTRACEPTIFS ORAUX

En 1981, Stadel montrait que la prise des COC augmente le risque thromboembolique veineux par un facteur 4 [13,14] mais ces résultats reflétaient le risque des COC de première génération (éthynylestradiol > 50 µg + noréthindrone). Par la suite, toutes les études menées ont évalué le risque thromboembolique des COC2 et COC3. C'est en 1995 qu'a été lancée une étude multicentrique internationale [9] menée par un comité d'experts de l'OMS (*World Health Organisation*) et dont l'objectif principal était d'évaluer le risque thromboembolique des COC. Cette étude montrait que la prise de COC était associée à un risque thromboembolique 3 à 4 fois plus important de celui du groupe contrôle [9], de telle sorte que le risque thromboembolique reste finalement similaire entre les COC1 et les COC3 après plus de 40 ans d'évolution thérapeutique [15]. L'analyse des sous-groupes montrait une augmentation du risque thromboembolique avec les COC3 par rapport aux COC2 (OR=2,7). Une méta-analyse récente [16] a également montré que l'emploi des COC3 augmente le risque thromboembolique par rapport aux COC2 (OR= 1,7). Ce risque plus élevé des COC3 a été retrouvé aussi dans d'autres études comparant l'effet des différents progestatifs (levonorgestrel versus desogestrel et gestodène) [10-12]. L'ajustement du biais potentiel lié à la durée de prise des COC a montré que le risque est élevé à court et à long terme, mais le risque est plus prononcé dans les cas où l'introduction des COC était récente (< 1 an) (OR= 2,5 et 2 respectivement). Le risque plus élevé durant la première année est retrouvé aussi dans d'autres études [17].

La drospirénone, nouveau progestatif de troisième génération, introduit en France en 2000, est caractérisée par ses moindres effets secondaires notamment en termes de prise de poids. A la différence des autres progestatifs, il n'est pas dérivé de la testostérone mais c'est un analogue de la spironolactone (effet anti-minéralocorticoïde), associé à 30 µg d'éthynylestradiol et commercialisé sous le nom de Jasmine® (Yasmin® dans les pays anglo-saxons). Depuis son introduction, il a été publié plusieurs cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie chez des femmes avec ou sans autre facteur de risque [18, 19]. Ainsi, à présent, la supériorité de cette nouvelle molécule, par rapport au desogestrel et au gestodène, n'est pas prouvée.

En résumé, il est donc actuellement bien admis que les COC3 augmentent le risque thromboembolique veineux. Cependant le risque de TVP idiopathique chez des femmes d'âge inférieur à 30 ans ne recevant pas de COC est de 1/10 000 femmes/année et de l'ordre de 2,6/10 000 femmes/année pour les femmes entre 30 et 40 ans. Ce risque atteint 1,5/10 000 avec les COC2 et il est de l'ordre de 4/10 000 années d'exposition avec les COC3. Il est inférieur, égal ou supérieur au risque thromboembolique chez la femme enceinte ou en post-partum (6/10 000)

selon les études [20]. Le risque de mortalité thromboembolique attribuable à la prise de COC3 est similaire à celui lié à la grossesse [21]. Par ailleurs si l'on considère que l'incidence des cas mortels représente 1 % de toutes les TVP, on peut déduire que les COC3 sont associés à un risque de décès de 1 à 1,5/million/année d'exposition. Le risque thromboembolique reste donc minime même avec les COC3 et ne remet pas en cause leur utilisation, eu égard aux avantages de leur utilisation. De plus à titre de comparaison, la mortalité cardiovasculaire globale associée à la prise de contraceptifs oraux reste inférieure à celle liée au tabagisme quelle que soit la tranche d'âge considérée.

### **1.3. RISQUE DE LA CONTRACEPTION ORALE CHEZ LES FEMMES À HAUT RISQUE THROMBOEMBOLIQUE**

Les facteurs de risque thromboembolique sont divisés en facteurs acquis et génétiques. Ils peuvent être isolés ou associés et de ce fait peuvent majorer le risque thromboembolique. C'est le cas de la contraception orale qui, associée à d'autres facteurs de risque, augmente l'incidence des événements cliniques. L'existence d'un antécédent personnel thromboembolique est considéré comme un facteur de risque majeur et le risque de récurrence peut atteindre 30 % au cours des premières années après le premier épisode [22]. Dans une étude prospective incluant 272 femmes après un premier épisode thrombotique, le taux de récurrence était de 1,3 % /année chez les femmes ne prenant pas de COC et de 2,8 % /année chez les patientes recevant des COC [23]. Bien que la différence ne soit pas significative possiblement en raison d'une puissance statistique insuffisante, le taux de récurrence était multiplié par 2. Le risque thromboembolique chez les patientes présentant une mutation du facteur V Leiden illustre parfaitement le rôle multiplicatif des facteurs de risque entre eux [24]. Par exemple, dans la Leiden Thrombophilia Case-Control Study (LETS), le risque thromboembolique chez les femmes en âge de procréer, présentant une mutation Leiden, était augmenté avec un odd ratio de 7,9 et le risque associé aux COC était de 3,8 [25]. Dans cette même étude, le risque thromboembolique observé chez les patientes jeunes porteuses du gène de la mutation Leiden et prenant des COC était de 34,7, soit une simple multiplication des risques intrinsèques de chaque facteur thrombophile.

L'emploi de la contraception orale est donc contre-indiqué chez les femmes présentant une thrombophilie à risque fort et cette thérapeutique doit être bien évaluée lorsque le risque thrombophilique sous-jacent est faible. On notera également que les données actuelles ne sont pas en faveur du dépistage systématique de thrombophilie biologique avant la mise en route de la contraception. En effet, compte tenu du risque très faible de mortalité liée à un événement thromboembolique dans la population générale, même en tenant compte d'une augmentation du risque par un facteur 30 (dans le cas de la mutation Leiden, voir ci-dessus) et de la forte prévalence de cette mutation dans la population européenne (2-7 %), le rapport coût-efficacité n'est pas en faveur de ce dépistage. Il faudrait en effet tester 92 000 porteurs de la mutation pour prévenir un épisode d'embolie pulmonaire fatale sous contraception orale, soit un coût d'environ 300 millions de dollars [24]. De plus, tester toutes les femmes jeunes pour la mutation Leiden coûterait 4,8 millions de dollars par vie sauvée. Ce chiffre est à mettre en parallèle avec le coût de 21 400 dollars par vie sauvée pour la mammographie chez les femmes entre 60 et 69 ans [26]. L'effet multiplicatif direct observé en combinant les risques deux à deux suggère que le même calcul peut être fait pour la combinaison du risque thromboembolique des COC et celui de

la chirurgie. La chirurgie majeure (abdominale, orthopédique et gynécologique) est un facteur de risque connu de thrombose phlébographique et un risque > 50 % est retrouvé après chirurgie de la hanche et du genou. L'étude LETS citée ci-dessus [25] a montré que la chirurgie augmente le risque thrombotique avec un OR = 5.9 de telle sorte que l'on peut estimer le risque thromboembolique comme étant multiplié par 20 lorsque les patientes opérées sont dans le même temps soumises au risque de la contraception orale.

#### **1.4. CONTRACEPTION PROGESTATIVE**

Les progestatifs seuls peuvent être utilisés comme méthode de contraception (voir plus haut), mais peu d'études ont évalué leur risque thromboembolique et ce à cause de leur faible morbidité cardiovasculaire et de leur usage limité en clinique. Il était classique de dire, jusqu'à la fin des années 1990, que les progestatifs n'augmentaient guère le risque thromboembolique. Ainsi, dans une étude menée par l'OMS (1 137 femmes) le risque des progestatifs par voie orale était faible (RR : 1,74) mais il était plus élevé pour la voie injectable (RR : 2,19) [27]. Une autre étude cas-témoin [28] retrouvait également un risque faible (RR : 1,3) de TVP avec les progestatifs seuls et seules les fortes doses utilisées pour les troubles menstruels étaient associées à un risque élevé (RR : 5,3), contrairement à ce qui était observé lorsque le progestatif était utilisé comme méthode de contraception. Le risque associé à l'utilisation d'un implant de progestatif de seconde génération (levonorgestrel) a été évalué chez 77 797 femmes avec un suivi de 5 ans, et une seule femme a développé une TVP [29]. Enfin il n'a pas été trouvé d'altération significative de l'hémostase biologique en comparant le désogestrel et le levonorgestrel [30]. Cependant, ainsi qu'il a été dit plus haut, les études menées plus récemment suggèrent que les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération, bien que possédant un profil pharmacologique favorable sur le risque artériel, augmentent le risque thrombotique par rapport aux progestatifs de 2<sup>nde</sup> génération [10-12].

#### **1.5. CONTRACEPTIFS ORAUX ET EFFETS SUR L'HÉMOSTASE**

L'apparition du risque thromboembolique des COC a conduit à l'exploration de l'hémostase chez les malades recevant des COC. Plusieurs études ont montré que les COC induisent une altération de l'hémostase et une modification des concentrations sanguines des facteurs de la coagulation [31-33]. Le profil de la coagulation est en faveur d'une élévation des taux de fibrinogène, des facteurs II-VII-IX-X-XII et d'une baisse de l'antithrombine (AT), de la protéine S et du Facteur V [32, 33]. Rosing et coll ont montré que les COC provoquent une résistance à la protéine C activée et que ce phénomène est plus important avec les COC3 [33]. Il n'existe pas d'effet net sur la fibrinolyse bien que des modifications significatives de certains facteurs (mais agissant dans le sens inverse les uns des autres) soient observées [34]. Les effets sur les taux des facteurs de coagulation sont plus prononcés avec les COC3 qu'avec les COC2 [35] ce qui est en accord avec une étude utilisant la thromboélastographie et qui n'a pas mis en évidence d'état d'hypercoagulabilité chez des femmes recevant des COC2 [36].

Cependant, les modifications des taux sériques avec les COC3 sont minimes et restent dans les valeurs normales, ce qui remet en question la causalité de ces troubles dans la genèse des thromboses. Le mécanisme biologique expliquant le lien entre COC et risque thrombotique n'est donc pas clair. Il est donc probable que ce soit l'association de plusieurs modifications pro-thrombotiques

induites par les COC, et non un mécanisme biologique unique qui explique le risque accru.

## 1.6. CHIRURGIE ET CONTRACEPTION ORALE

La période péri-opératoire est une situation à risque connu d'accidents thromboemboliques et l'ajout d'un autre facteur thrombogène peut augmenter ce risque. Après revue de la littérature, six études ont évalué le risque des CO

**Tableau II**  
Caractéristiques des études évaluant le risque thrombotique péri-opératoire chez des femmes prenant une contraception orale.

Références	Types d'études	Chirurgies	Résultats	Commentaires
Vessey et al [37]	Cas-témoin	Toutes chirurgies	RR = 3,8	Poids moyen plus élevé dans le groupe COC Histoire familiale + dans groupe contrôle Incertitude diagnostique
Green et Sartwell [38]	Cas-témoin	toutes chirurgies Post trauma Post infection Immobilisation	RR=2,7	Groupes inhomogènes Incertitude diagnostique
Sagar et al [39]	Cohorte	Laparotomie urgente pour appendicite	19% vs 0% p<0,05	Durée chirurgie ? Immobilisation ?
Tso et al [40]	Cohorte	Chirurgie pelvienne pour cause bénigne	10,5% vs 0% p<0,05	Durée chirurgie ? Immobilisation ?
Gallus et al [41]	Cohorte	Chirurgie urgente abdominale ou gynécologique	0/1 NS	Chirurgie et hospitalisation + longues dans groupe contrôle
Vessey et al [42]	Cohorte	Toutes chirurgies	0,96% vs 0,5% NS	Durée chirurgie ? Type de chirurgie ? Age ? IMC ?
IMC : indice de masse corporelle				

en postopératoire (Tableau II). Vessey et al [37] ont été les premiers à étudier ce problème et ont mené une étude type cas-témoin chez des femmes de 16 à 40 ans.

Un risque plus important a été retrouvé dans le groupe COC, mais dans ce groupe le poids moyen était plus élevé (> 1,8 Kg) et les femmes avaient plus d'antécédents familiaux de thrombose veineuse profonde. Par la suite, Green et Sartwell ont mené une étude épidémiologique type cas-témoin et ont trouvé un risque relatif de 2,7 dans le groupe COC [38]. Ils proposaient alors l'arrêt des COC un mois avant la chirurgie. Malheureusement, les groupes étaient inhomogènes (postopératoire, traumatisme, sepsis et immobilisation prolongée) et le taux de réponse était relativement faible (60 %). Ces deux études possédaient un biais commun du fait de l'absence d'un diagnostic radiologique des thromboses. Par la suite, trois études de cohorte [39-41] ont été publiées : deux [39, 40] montrant une incidence significativement plus importante dans le groupe COC (19 % vs 0 % et 10,5 % vs 0 % respectivement) alors que la troisième [41] ne retrouvait pas de différence selon que les patientes recevaient ou non des contraceptifs oraux au moment de la chirurgie. Ces études souffrent aussi de lourdes anomalies méthodologiques : temps opératoires et durée de l'immobilisation non analysés dans les deux premières, groupes non comparables dans la troisième (âge, poids, temps opératoire et la durée d'hospitalisation étaient plus longues dans le groupe contrôle). La dernière étude est celle du groupe *OXFORD/Family Planning Association* pour laquelle une large cohorte a été constituée et qui a évalué le risque de thrombose veineuse profonde postopératoire au cours de l'hospitalisation et après la sortie de l'hôpital [42]. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes, mais le type et les caractéristiques des chirurgies n'ont pas été détaillées et la certitude du diagnostic manquait lorsque l'événement thromboembolique survenait après la sortie de l'hôpital.

Il est donc difficile de tirer des conclusions de ces études, mais il est possible voire probable que la contraception orale augmente le risque thromboembolique chirurgical. Certains ont donc proposé que le traitement soit arrêté avant la chirurgie afin de normaliser l'hémostase biologique et réduire le risque. Robinson et al ont étudié la cinétique de certains facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs VII, X, AT, protéine C, plasminogène et alpha2 antiplasmine) chez des jeunes femmes de 35 à 45 ans recevant des COC3 et qui n'avaient pas d'autres facteurs de risque thromboembolique [43]. Ces auteurs ont ainsi dosé ces facteurs avant la prise des COC, au bout de 6 mois de prise régulière et 1, 2, 4, 6, 8 et 12 semaines après l'arrêt du traitement. Le facteur X et le fibrinogène voient leurs taux augmenter durant la prise des COC tandis que celui de l'AT diminue. Le fibrinogène et l'AT retrouvent leurs valeurs de base une semaine après l'arrêt des CO, tandis que le taux de facteur X se normalise à partir du deuxième mois après l'arrêt. Les taux de facteur XII, celui de la protéine C, et de l'alpha2 antiplasmine ne changent pas. Les auteurs concluent qu'un arrêt réalisé au moins quatre semaines avant la chirurgie est nécessaire pour voir les valeurs biologiques se normaliser. Cependant, il est important de rappeler à titre d'exemple que dans cette étude, la contraception orale augmentait le taux de fibrinogène de 0,4 g.l<sup>-1</sup> et que 2 à 12 semaines après l'arrêt, les valeurs oscillaient entre 0,2 à 0,4 g.l<sup>-1</sup> en dessous des valeurs pré-traitement, de telle sorte que l'ensemble des variations était inclus à l'intérieur des valeurs normales pour ce paramètre.

## **1.7. RECOMMANDATIONS**

Les recommandations publiées concernant le traitement contraceptif en période pré et postopératoire ne sont pas claires et méritent d'être revues. Certaines recommandations anciennes (1992) préconisent d'arrêter les COC un mois avant la chirurgie et ne les reprendre qu'après la première menstruation postopératoire ou au moins deux semaines après l'opération et de prendre aussi en compte toute la période d'immobilisation [44]. Plus récemment, un groupe d'experts issu de l'OMS (WHOMEK) a préconisé en 2000 l'arrêt des COC seulement avant une chirurgie majeure avec une durée prolongée d'immobilisation, et leur maintien dans le cas d'une chirurgie mineure ou d'une chirurgie majeure sans durée prolongée d'immobilisation [45]. Encore plus récemment (2002), le *Scottish Intercollegiate Guideline Network* (SGIN), rappelle que l'arrêt des COC avant la chirurgie est controversé et qu'il faut évaluer le rapport bénéfice/risque vu le faible risque absolu des TVP associées aux CO avant d'établir une recommandation [46]. En effet, l'arrêt des COC chez des femmes jeunes peut induire des grossesses non désirées avec le risque de pratiquer une anesthésie chez une femme enceinte, un risque pour le fœtus, l'ensemble pouvant conduire à une interruption de grossesse ou au contraire conduire la jeune femme à poursuivre une grossesse non désirée [47]. Nous partageons totalement cette vision d'autant que le risque péri-opératoire associé à l'emploi de la contraception n'augmente que modestement le risque thrombotique, celui-ci étant essentiellement dépendant du risque thrombotique chirurgical. En pratique, l'arrêt préopératoire de la contraception orale n'est pas justifié chez les jeunes femmes avant une intervention chirurgicale et la contraception orale doit être prise en considération dans l'algorithme décisionnel concernant la thromboprophylaxie [48]. Lorsque la contraception orale a été prescrite depuis moins d'un an, nous proposons que les risques thromboemboliques chirurgicaux mineur ou modéré soient élevés d'un niveau pour prendre en compte cette interaction (exemple = risque thromboembolique chirurgical faible associé à contraception de moins d'un an : utiliser la prophylaxie recommandée pour un risque modéré) et maintenir la prophylaxie recommandée en cas de risque chirurgical élevé. De même, en cas de contraception mise en route depuis plus d'un an, nous proposons de ne pas modifier la thromboprophylaxie car le risque associé à la contraception est encore plus modeste au-delà de la première année.

## **2. LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM)**

### **2.1. EVOLUTION GÉNÉRALE DU CONCEPT**

Bien que connu depuis les années 1940, il s'est développé en France dans les années 1960 afin de contrecarrer les effets de la décroissance hormonale et il a été paré de toutes les vertus expliquant son large développement. Ce traitement, appelé alors traitement substitutif de la ménopause (THS), était prescrit à long terme, à la survenue des premiers signes de ménopause pour lutter contre les symptômes climactériques (bouffées de chaleur, insomnie, sécheresse vaginale) puis pendant de nombreuses années dans un but de prévention cardiovasculaire et d'ostéoporose. Certains effets indésirables déjà connus, tels que l'augmentation du risque thromboembolique veineux, étaient alors considérés comme d'importance relativement faible par rapport aux bénéfices attendus de cette thérapeutique.

La parution en quelques mois (2000-2002) de trois études majeures a bouleversé les conceptions concernant le THS et en a modifié profondément les modalités de prescription [49-51]. La plus importante est l'étude de la Women Health Initiative (WHI), réalisée aux Etats-Unis et ayant inclus plus de 16 000 femmes ménopausées entre 50 et 79 ans, sans facteur de risque cardiovasculaire et thromboembolique et recevant de façon randomisée soit un THS estroprogestatif soit un placebo. Le suivi était de 5,6 ans [51]. Le traitement estroprogestatif n'avait non seulement pas d'effet protecteur cardiaque, mais augmentait le risque cardiovasculaire (RR : 1,24) et le risque du cancer du sein (RR : 1,3). Des analyses complémentaires sont venues ensuite affiner ces résultats [51-54] (Tableau III).

**Tableau III**

Principaux résultats de l'étude de la WHI [51-54]

<b>Effets bénéfiques</b>	<b>Effets délétères</b>
Augmentation significative de la densité minérale osseuse Diminution significative d'un tiers du nombre de fractures de hanche Diminution significative de 37 % du nombre de cas de cancer du côlon	Augmentation significative de 29 % du nombre de femmes ayant présenté un accident coronarien Augmentation significative de 41 % d'accidents vasculaires cérébraux Augmentation significative du risque de démence avec 2 fois plus de cas dans le groupe traité Augmentation significative du risque thromboembolique avec 2 fois plus d'embolies pulmonaires dans le groupe traité Augmentation significative de 26 % du risque de cancer du sein invasif Augmentation non significative du risque de cancer de l'ovaire avec 1,5 fois plus de cas dans le groupe traité

Cette étude confirmait aussi, comme les deux autres, une augmentation du risque thromboembolique veineux par un facteur 2 environ. On doit, pour être précis, indiquer que ces résultats malgré leur caractère incontestable compte tenu de la qualité de ces études, doivent pourtant être discutés et ne sont pas nécessairement applicables en l'état aux pratiques françaises. En effet, les patientes incluses dans l'étude de la WHI étaient âgées (64 ans en moyenne), ne reflétant pas les caractéristiques habituelles des femmes lors de la mise en œuvre du traitement aux premiers symptômes de la ménopause. Par ailleurs, le traitement estroprogestatif étudié (estrogène conjugué d'origine équine et médroxyprogestérone administrés par voie orale) n'est pas le traitement le plus utilisé en France où la voie transdermique prend une large place. Enfin, les femmes incluses avaient déjà reçu dans environ un quart des cas un THS antérieurement à l'étude d'une durée variable, ce qui pourrait avoir un effet significatif sur les résultats [55].

En raison de l'importance de ces résultats, le THS (traitement au long cours) est alors devenu aujourd'hui le THM (traitement des symptômes de la ménopause de « courte » durée, c'est-à-dire en général 5 à 10 ans au plus). Contrairement à ce qui était conçu avant, le traitement hormonal de substitution n'est plus

recommandé de façon systématique, il doit être individualisé, le plus court possible [56] et à la dose la plus faible possible. Ainsi les recommandations de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) sont claires en ce qui concerne l'indication de ce traitement chez les femmes ménopausées : « Pour les femmes en bonne santé ne présentant pas de syndrome climatérique ni de facteurs de risque d'ostéoporose, l'administration d'un THM n'est pas recommandée en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable. Pour celles souffrant de ces troubles, le THM peut être instauré si la femme le souhaite à la dose minimale efficace et pour une durée la plus courte possible avec une information claire sur les risques et réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque » [57]. Environ la moitié des femmes ménopausées se plaignent des signes fonctionnels et les bouffées de chaleur sont le signe le plus fréquent. Le THM est efficace chez 80 % des femmes symptomatiques.

Actuellement en France plus de 10 millions de femmes sont ménopausées, dont 2 millions étaient traitées par un THM en 2002, ce qui implique que dans notre pratique médicale nous sommes toujours confrontés à des femmes recevant ce traitement. Compte tenu des modifications du concept de cette thérapeutique, nous rencontrerons désormais des femmes plus jeunes (aux abords de la ménopause) dont le nombre sera plus faible puisque seules celles souhaitant réellement lutter contre des symptômes climatériques mal supportés utiliseront le THM. La prévention au long cours (osseuse notamment) fera appel à d'autres catégories de produits [58].

## **2.2. PHARMACOLOGIE DUTHM : SPÉCIALITÉS, FORMES ET MODES D'ADMINISTRATION DUTHM**

Le THM est un traitement à base d'estrogène associé à un progestatif chez les femmes non-hystérectomisées. Le progestatif est indispensable chez les femmes ayant leur utérus car il antagonise les effets stimulants de l'estrogène sur l'endomètre et fait disparaître l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre associé aux estrogènes [59]. Un estrogène seul peut être utilisé chez les femmes hystérectomisées. Les molécules utilisées sont différentes entre les Etats-Unis et l'Europe : aux USA, les estrogènes les plus utilisés sont surtout l'estrogène conjugué équin (ECE) et à un moindre degré les estrogènes estérifiés, tandis qu'en Europe c'est l'estradiol (E2) qui est une molécule identique au 17 bêta estradiol endogène humain et est donc classé comme un estrogène naturel. Le progestatif utilisé aux EU est presque exclusivement l'acétate de médroxyprogestérone alors qu'en Europe c'est surtout la norethistérone qui est employée.

Les différences intra-classes ne sont pas triviales. Ainsi, il a pu être récemment montré que le risque thromboembolique est élevé avec l'estrogène conjugué équin (OR 1,65) mais ne l'est pas avec les estrogènes estérifiés [60]. De même, Post et al. ont montré un effet bénéfique sur le système procoagulant-anticoagulant (avec effet de stimulation de la fibrinolyse) avec l'estradiol seul ou une association continue d'estradiol et de gestodène [61].

L'estrogène existe sous forme orale, cutanée (gel, timbre ou patch), vaginale (anneau vaginal) et nasale (pulvérisateur). Les progestatifs se présentent seulement sous la forme orale, tandis qu'il existe des patchs de l'association estroprogestative. Le traitement sans « règles » est le mode d'administration le

plus utilisé : l'estrogène et le progestatif sont alors prescrits ensemble de façon continue et sans interruption.

### **2.3. THM ET MALADIE THROMBOEMBOLIQUE**

La maladie thromboembolique est relativement rare dans la population générale, mais son incidence augmente avec l'âge. Sa fréquence passe de 1/10 000 entre 20 et 30 ans à 10 000 entre 40 et 50 ans et atteint 80/10 000 au-delà de 80 ans. L'estrogène utilisé dans le THM est environ 5 fois moins puissant que celui inclus dans la contraception orale et l'accroissement du risque thromboembolique semble moindre avec le THM qu'avec les COC (OR : 2 versus 4-6 en moyenne). Avec le THM, le risque est dose d'estrogène-dépendante [60]. Le risque thromboembolique du THM est un fait bien connu [62, 63] qui a été largement confirmé dans les études récentes [49,51]. Le risque est donc multiplié par 2 et il est remarquablement constant quelles que soient les modalités des études. Il est également réparti sur le risque thrombotique veineux et sur le risque d'embolie pulmonaire qui sont tous deux augmentés par le même facteur multiplicatif [51]. Le risque thromboembolique est plus important au cours de la première année du traitement. Il est difficile d'attribuer le risque TE à l'estrogène ou au progestatif, mais il apparaît que le traitement par estrogène seul n'élimine pas le risque [64] et doit être considéré avec les mêmes conséquences pour la prévention thromboembolique.

Le rôle de la voie d'administration semble plus net. En effet, le traitement transdermique qui a peu d'effets sur l'hémostase biologique est associé à un risque thromboembolique moindre que les traitements par voie orale. Cependant les données sont peu nombreuses. Dans une étude cas-témoins chez 536 femmes ménopausées, menée en France [65], le risque d'accidents thromboemboliques avec la voie orale est augmenté d'un facteur 3,5 par rapport aux femmes non utilisatrices de THM alors que le risque n'était pas augmenté avec la voie transdermique (odd ratio : 0,9).

### **2.4. RISQUE DU THM CHEZ LES FEMMES À HAUT RISQUE THROMBOEMBOLIQUE**

Les effets de la combinaison d'autres facteurs de risque thromboembolique à celui lié au THM suggèrent, tout comme cela a été montré avec les COC, une relation multiplicative. Peu d'études laissent un doute sur ce résultat. Dans la HERS study [49], large étude randomisée (2 763 femmes), l'analyse multivariée a montré que les situations suivantes sont à risque plus élevé : fracture de hanche (RR : 5,6), fracture des membres inférieurs (RR : 18,1), dans les 90 jours suivant une chirurgie (RR : 4,9), hospitalisation pour une cause médicale (RR : 5,7) et néoplasies (RR : 3,9) tandis que l'aspirine et les statines diminuent de moitié le risque TE. En revanche, l'analyse des sous-groupes n'a pu montrer que le THM aggrave le risque dans ces situations. Cette absence d'effet pourrait être liée au fort effet intrinsèque des situations observées ou à un manque de puissance en raison de l'effet limité du THM sur le risque thromboembolique.

D'autres études, en revanche, mettent en évidence sans ambiguïté le risque accru par l'association du THM à une situation sous-jacente thrombophile. Ainsi dans l'Oxford Regional Health Authority Study, le risque de thromboembolie était multiplié par 13 chez les femmes ayant une mutation Leiden et prenant un THM alors que l'effet du THM seul augmentait le risque par 4 seulement [66].

Il est donc raisonnable de contre-indiquer l'emploi du THM chez les femmes ayant un risque thrombophile fort et de considérer avec attention le risque accru lors de l'interaction avec un acte chirurgical prothrombogène chez une patiente traitée par THM.

## **2.5. EFFETS DU TRAITEMENT HORMONAL DE MÉNOPAUSE SUR L'HÉMOSTASE ET LE PROFIL LIPIDIQUE**

Avant d'aborder les effets biologiques du THM, il faut se rappeler que la ménopause elle-même a des effets sur l'hémostase qui se traduisent par une augmentation du fibrinogène, du facteur VII et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène PAI-1 [67]. Les résultats concernant le THM suggèrent que l'estrogène induit un état d'hypercoagulabilité. La relation observée cliniquement entre la dose d'estrogène et le risque thromboembolique est retrouvée biologiquement. Lorsqu'un THM utilisant de l'estradiol à faible dose (1 mg) seul ou associé à un progestatif (gestodène), des modifications minimales des marqueurs de la coagulation sont observées (fibrinogène – 5 %, complexes thrombine-antithrombine – 13 %) et une activation de la fibrinolyse représentée par une diminution des taux de t-PA et de PAI-1 et une augmentation du taux de D-dimères [61]. Ainsi, à cette dose faible, l'estradiol produit plutôt un effet pro-fibrinolytique. En revanche, à dose plus élevée (estradiol 2 mg), le THM diminue le taux de protéines anticoagulantes (protéine C, S et antithrombine) et l'augmentation de l'activité procoagulante est confirmée par l'augmentation des taux de fragments 1 + 2 de la prothrombine et des produits de dégradation de la fibrine [68]. Les effets des estrogènes conjugués (utilisés plutôt aux USA) ont été aussi évalués. Des effets similaires et dose-dépendants sont observés sur la coagulation (i.e. augmentation des fragments 1 + 2 et réduction de l'antithrombine et de la protéine S) et une activation de la fibrinolyse [67]. Le traitement par voie transdermique ne produit guère de modification de l'hémostase puisque dans l'étude de Post et al. [61], on observait comme seule modification significative de l'hémostase après 13 cycles de traitement par de l'estradiol transdermique une réduction isolée du PAI-1 de 32 %.

La ménopause est associée à une augmentation du taux de cholestérol total, une réduction du taux de HDL et une augmentation de LDL, ensemble suggérant un risque cardiovasculaire accru [69]. Les effets bénéfiques du THM sur le profil lipidique ont longtemps été associés à l'idée que ce traitement réduisait le risque cardiovasculaire après la ménopause. En effet, l'administration de THM (estroprogestatif combiné) reverse globalement ces effets et est associée à une augmentation du taux de HDL, une baisse de LDL et des triglycérides [69, 70]. C'est pourquoi ces effets bénéfiques sur le profil lipidique sont en désaccord avec le risque cardiovasculaire clinique accru et incitent à suspecter un déséquilibre en faveur d'un syndrome pro-inflammatoire comme cause à cette augmentation de risque. Les estrogènes jouent alors plutôt un effet anti-inflammatoire, les progestatifs sont pro-inflammatoires et le traitement par voie transdermique ne modifie pas significativement la balance inflammatoire [71,72].

## **2.6. THM, CHIRURGIE ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

Il n'existe que très peu d'études ayant évalué le rôle spécifique du THM en période péri-opératoire et celles-ci ont toutes été réalisées chez des patientes bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien [73-76]. Il s'agit de 4 études cas-témoin

dont la plus récente est internationale, multicentrique et porte sur un nombre relativement élevé de cas (144 patientes avec THM versus 798 sans traitement). Ces études sont étonnamment concordantes sur le fait que le traitement par THM maintenu en péri-opératoire améliore le pronostic avec des résultats globalement positifs sur la mortalité et sur certains paramètres de morbidité (fonction rénale). Un autre aspect intéressant a consisté à montrer que le maintien du traitement par THM réduit le besoin transfusionnel associé au pontage coronarien [73]. Cet effet bénéfique sur le saignement est corroboré par d'autres études qui ont montré la réduction du risque transfusionnel par l'administration d'estrogène après transplantation rénale [77] ou transplantation hépatique [78].

Ces résultats en apparence contradiction avec les effets à long terme du THM dans le domaine cardiovasculaire ne simplifient pas l'extrapolation quant à la prise en charge péri-opératoire d'autant qu'il n'existe aucune étude ayant analysé le risque thromboembolique associé au maintien péri-opératoire du THM. Ce surcroît de risque, s'il existe, est probablement faible compte tenu du fait que le THM est en lui-même un faible facteur de risque (OR : 2 en moyenne), à mettre en comparaison du risque chirurgical lui-même.

La question de l'arrêt ne se pose que pour les femmes traitées par voie orale puisque le traitement par voie transdermique n'est associé globalement à aucun effet délétère. De même le risque thromboembolique veineux associé à l'emploi de la tibolone est inférieur à celui du THM classique (RR : 1 versus non-utilisatrices) [79] et ne justifie pas d'être pris en compte dans la prophylaxie péri-opératoire. Il faut cependant rappeler que la tibolone potentialise l'activité anticoagulante des AVK et ce d'une façon précoce après son administration (1 à 2 semaines) [80], nécessitant la surveillance de l'INR et l'ajustement des doses des AVK. Cette potentialisation peut être expliquée par la diminution du Facteur VIIa. Si l'arrêt du THM un mois avant l'intervention est préconisé, il faut alors gérer la réapparition des symptômes climatériques, ce qui surviendra en moyenne une semaine après l'arrêt du traitement et d'autant plus volontiers que le traitement a été entrepris pour lutter contre ces symptômes [81].

En pratique, nous proposons, comme nos collègues du Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (UK) [82] et leurs partenaires anesthésistes [83] ainsi que d'autres experts internationaux [64, 84], de ne pas interrompre le traitement par THM en péri-opératoire afin d'améliorer le confort des patientes opérées. De même que pour la contraception orale combinée (qui expose à un risque légèrement supérieur), le risque est accru pendant la première année de traitement. Dans ce cas surtout, nous proposons donc que les risques thromboemboliques chirurgicaux mineur ou modéré soient élevés d'un niveau pour prendre en compte cette interaction (exemple = risque thromboembolique chirurgical faible associé à THM de moins d'un an : utiliser la prophylaxie recommandée pour un risque modéré) et maintenir la prophylaxie recommandée en cas de risque chirurgical élevé [49].

---

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 2004 Dec;70(6):437-41
- [2] Gompel A, Carpentier S, Frances C, Piette JC. Risk of venous thromboembolism and oral contraceptives. *Lancet*. 2002 Apr 13;359(9314):1348-9

- [3] Tyler ET. Oral contraception and venous thrombosis. *JAMA*. 1963 Jul 13;185(2):131-2
- [4] Inman WHW, Vessey MP. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the committee on Safety of Drugs. *BMJ* 1970; 2: 203-209
- [5] Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol*. 1991 Jan;133(1):32-7
- [6] Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. Twenty micrograms vs. >20 microg estrogen oral contraceptives for contraception: systematic review of randomized controlled trials. *Contraception*. 2005 Mar;71(3):162-9
- [7] Kay CR. Progestogens and arterial disease—evidence from the Royal College of General Practitioners' study. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Mar 15;142(6 Pt 2):762-5
- [8] Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, Anyaoku V, Devenport M, Wynn V. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med*. 1990 Nov 15;323(20):1375-81
- [9] World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-82
- [10] WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582-1588
- [11] Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995 Dec 16;346(8990):1589-93
- [12] Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*. 1995 Dec 16;346(8990):1593-6
- [13] Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease (second of two parts). *N Engl J Med*. 1981 Sep 17;305(12):672-7. Review. No abstract available.
- [14] Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease (first of two parts). *N Engl J Med*. 1981 Sep 10;305(11):612-8
- [15] Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001 May 17;344(20):1527-35
- [16] Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 1-9
- [17] Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 1997 Sep;56(3):141-6
- [18] van Groothest K. Thromboembolism associated with the new contraceptive Yasmin. *BMJ* 2003; 326:257
- [19] Pearce HM, Layton D, Wilton LV, Shakir SA. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism reported in the Prescription Event Monitoring Study of Yasmin. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;60(1):98-102
- [20] Samuelsson E, Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Jul;83(7):674-81
- [21] Samuelsson E, Hedenmalm K, Persson I. Mortality from venous thromboembolism in young Swedish women and its relation to pregnancy and use of oral contraceptives—an approach to specifying rates. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(6):509-16
- [22] Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996 Jul 1;125(1):1-7
- [23] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 2005 May 18;293(19):2352-61

- [24] Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception*. 2006 Feb;73(2):166-78
- [25] Vandembroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1994 Nov 26;344(8935):1453-7
- [26] Creinin MD, Lisman R, Strickler RC. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertil Steril*. 1999 Oct;72(4):646-51
- [27] World Health Organisation. Cardiovascular Disease and Use of Oral and Injectable Progestogen-Only Contraceptives and Combined Injectable Contraceptives. *Contraception* 1998;57:315-24
- [28] Meirik O, Farley TMM, Sivin I, for the International Collaborative Post-marketing Surveillance of Norplant. Safety and efficacy of levonorgestrel implant, intrauterine device, and sterilization. *Obstet Gynecol* 2001;97:539-47
- [29] Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999;354:1610-1
- [30] Winkler UH, Howie H, Buhler K, Korver T, Geurts TBP, Coelingh Bennink H. A randomized controlled double-blind study of the effects on haemostasis of two progestogen-only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgrammes levonorgestrel. *Contraception* 1998;57:385-92
- [31] Bonnar J. Coagulation effects of oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Oct;157(4 Pt 2):1042-8
- [32] Kluff C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 78 (1): 315-326
- [33] Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, Christella M, Thomassen LG, Nicolaes GA, Meijers JC, Bouma BN, Buller HR, Prins MH, Tans G. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet*. 1999 Dec 11;354(9195):2036-40
- [34] Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, van den Ende AE, Tans G, Prins MH, Rosing J, Buller HR, Bouma BN. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost*. 2000 Jul;84(1):9-14
- [35] Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, van Enk A, Bouma BN, Tans G, Rosing J, Prins MH, Buller HR. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost*. 2000 Jul;84(1):4-8
- [36] Zahn CM, Gonzalez DI Jr, Suto C, Kennedy S, Hines JF. Low-dose oral contraceptive effects on thromboelastogram criteria and relationship to hypercoagulability. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul;189(1):43-7
- [37] Vessey MP, Doll R, Fairbairn AS, Glover G. Postoperative thromboembolism and the use of oral contraceptives. *BMJ* 1970; 3: 123-6
- [38] Greene GR, Sartwell PE. Oral contraceptive use in patients with thromboembolism following surgery, trauma, or infection. *Am J Public Health*. 1972; 62(5): 608-5
- [39] Sagar S, Stamatakis JD, Thomas DP, Kakkar VV. Oral contraceptives, antithrombin-III activity, and postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1976 Mar 6;1(7958):509
- [40] Tso SC, Wong V, Chan V, Chan TK, Ma HK, Todd D. Deep vein thrombosis and changes in coagulation and fibrinolysis after gynaecological operations in Chinese: the effect of oral contraceptives and malignant disease. *Br J Haematol*. 1980 Dec;46(4):603-12
- [41] Gallus AS, Chooi CC, Konetschnik F, Goodall KT. Oral contraceptives and surgery: reduced antithrombin and antifactor Xa levels without postoperative venous thrombosis in low-risk patients. *Thromb Res*. 1984 Sep 1;35(5):513-26
- [42] Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Feb 22;292(6519):526
- [43] Robinson GE, Burren T, Mackie IJ, Bounds W, Walshe K, Faint R, Guillebaud J, Machin SJ. Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ*. 1991 Feb 2;302(6771):269
- [44] Taube OM, Rouse MR, D'Angelo L. Oral contraceptives and venous thromboses in adolescents undergoing elective surgery: a case report, and review of the literature. *J Adolesc Health*. 1992 Nov;13(7):634-6

- [45] WHOMECC: World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive use. Geneva; 2000
- [46] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SGIN). Prophylaxis of venous thromboembolism. SIGN Publication No. 62. Edinburgh; 2002
- [47] Dale O, Skjeldestad FE, Rossvoll I. A prospective study of fertility and outcome of pregnancy after discontinuation of oral contraception in relation to elective orthopedic surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994 Aug;73(7):567-9
- [48] Samama CM, Albaladejo P, Laversin S, Marret E. [Prevention of venous thromboembolism in surgery and obstetrics]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005 Aug;24(8):853-61
- [49] Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study.* *Ann Intern Med.* 2000 May 2;132(9):689-96
- [50] Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Aug 24;343(8):522-9
- [51] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jul 17;288(3):321-33
- [52] Yaffe K. Hormone therapy and the brain: déjà vu all over again? *JAMA.* 2003 May 28;289(20):2717-9
- [53] Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003 Oct 1;290(13):1739-48
- [54] Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003 Oct 1;290(13):1729-38
- [55] Lê MG. Impact des articles récents sur l'étude de la relation entre THS et cancer du sein. Réponse aux courriers de Drapier-Faure E, Jamin C et Bréart G, Ringa V. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2003;31:193-4
- [56] Minelli C, Abrams KR, Sutton AJ, Cooper NJ. Benefits and harms associated with hormone replacement therapy: clinical decision analysis. *BMJ.* 2004 Feb 14;328(7436):371
- [57] Afssaps : Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause – Afssaps Décembre 2003
- [58] Ringa V. [Alternatives to hormone replacement therapy for menopause: an epidemiological evaluation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2004 May;33(3):195-209
- [59] Reed SD, Voigt LF, Beresford SA, Hill DA, Doherty JA, Weiss NS. Dose of progestin in postmenopausal-combined hormone therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1146-51
- [60] Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, Larson EB, Rosendaal FR, Psaty BM. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004 Oct 6;292(13):1581
- [61] Post MS, van der Mooren MJ, van Baal WM, Blankenstein MA, Merkus HM, Kroeks MV, Franke HR, Kenemans P, Stehouwer CD. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Nov;189(5):1221-7
- [62] Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet.* 1996 Oct 12;348(9033):977-80
- [63] Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet.* 1996 Oct 12;348(9033):981-3

- [64] Douketis J. Hormone replacement therapy and risk for venous thromboembolism: what's new and how do these findings influence clinical practice? *Curr Opin Hematol.* 2005 Sep;12(5):395-400
- [65] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003 Aug 9;362(9382):428-32
- [66] Lowe G, Woodward M, Vessey M, Rumley A, Gough P, Daly E. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years. Relationships to hormone replacement therapy. *Thromb Haemost.* 2000 Apr;83(4):530-5
- [67] Koh KK, Horne MK 3rd, Cannon RO 3rd. Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis, and thrombosis risk in postmenopausal women. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):626-33
- [68] Sidelmann JJ, Jespersen J, Andersen LF, Skouby SO; Prospective Collaborative Danish Climacteric Study. Hormone replacement therapy and hypercoagulability. Results from the Prospective Collaborative Danish Climacteric Study. *BJOG.* 2003 Jun;110(6):541-7
- [69] The Writing Group for the PEPITrial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1995 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676
- [70] Davidson MH, Maki KC, Marx P, Maki AC, Cyrowski MS, Nanavati N, Arce JC. Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2000 Nov 27;160(21):3315-25
- [71] Lakoski SG, Herrington DM. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal women: a review article. *Climacteric.* 2005 Dec;8(4):317-26
- [72] Sunday LN, Tran MM, Krause DN, Duckles SP. Estrogen and Progestagens Differentially Modulate Vascular Proinflammatory Factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Feb 2
- [73] Nussmeier NA, Mora-Mangano C, Fontes M, Schwann NM, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Hormone replacement therapy is safe in women undergoing coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J.* 2005;32(4):507-14
- [74] Nussmeier NA, Marino MR, Vaughn WK. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Dec;124(6):1225-9
- [75] Shackelford DP, Daniels S, Hoffman MK, Chitwood R. Estrogen therapy in women undergoing coronary artery bypass grafting: effect on surgical complications. *Obstet Gynecol.* 2000 May;95(5):732-5
- [76] Sullivan JM, El-Zeky F, Vander Zwaag R, Ramanathan KB. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1997 Apr 1;79(7):847-50
- [77] Boyd GL, Diethelm AG, Gelman S, Langner R, Laskow D, Deierhoi M, Barber WH. Correcting prolonged bleeding during renal transplantation with estrogen or plasma. *Arch Surg.* 1996 Feb;131(2):160-5
- [78] Frenette L, Cox J, McArdle P, Eckhoff D, Bynon S. Conjugated estrogen reduces transfusion and coagulation factor requirements in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg.* 1998 Jun;86(6):1183-6
- [79] Swegle JM, Kelly MW. Tibolone: a unique version of hormone replacement therapy. *Ann Pharmacother.* 2004 May;38(5):874-81
- [80] McLintock LA, Dykes A, Tait RC, Walker ID. Interaction between hormone replacement therapy preparations and oral anticoagulant therapy. *BJOG.* 2003 Aug;110(8):777-9
- [81] Grady D, Ettinger B, Tosteson AN, Pressman A, Macer JL. Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol.* 2003 Dec;102(6):1233-9
- [82] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guidelines. Guideline No 19. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. 2000 (revised 2004) [www.rcog.org.uk/guidelines/guideline19.html](http://www.rcog.org.uk/guidelines/guideline19.html)
- [83] Brighouse D. Hormone replacement therapy (HRT) and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2001 May;86(5):709-16
- [84] Shackelford DP, Lalikos JF. Estrogen replacement therapy and the surgeon. *Am J Surg.* 2000 Apr;179(4):333-6