

1. étude ESTHER

2. Que penser du texte JO du 7 juin 2005 "Modalités du Contrôle Qualité des densitomètres" Interview du Dr Jean-Pierre SABATIER

N° préparé par E. DRAPIER-FAURE, J-P. SABATIER & B. SUTTER

1. étude ESTHER : Le risque thromboembolique veineux varie avec le type de THS

(voie d'administration des estrogènes et type du progestatif). Lors du [11th World Congress on the Menopause](#) qui s'est tenu à Buenos Aires du 18 au 22 octobre 2005, une équipe française (PY Scarabin et M Canonino) a présenté les nouveaux résultats de l'étude **ESTHER** (Estrogen and **TH**rombo **E**mbolism Risk). Cette étude cas-témoin montre que les estrogènes oraux augmentent le risque thrombotique, surtout la 1^o année, et ce quelque soit le type de progestatif associé. Le risque est encore plus élevé chez les patientes obèses et celles présentant des mutations thrombogènes. A contrario les estrogènes par voie transdermique ne majorent pas le risque qu'ils soient prescrits seuls ou associés à la progestérone micronisée, à la rétroprogestérone et aux prégnanes ; en revanche associés aux progestatifs norprégnanes (acétate de nomegestrol et promégestone) ils augmentent le risque thromboembolique. Enfin ils n'entraînent pas de sur-risque en cas d'anomalies thrombogènes ou d'obésité.

1°- Les premiers résultats d'ESTHER (Scarabin PY et al Lancet 2003;362:428-432): étude française cas-témoin multicentrique.

Il s'agit de femmes âgées de 45 à 70 ans, ménopausées au moins depuis 1 an, hospitalisées ou consultant pour un premier évènement thromboembolique (VTE) d'origine idiopathique et documenté. De 1999 à 2002, ont été recrutées 155 femmes avec VTE appariées à 381 témoins. Trente deux cas (21%) et 27 témoins (7%) ont pris des estrogènes par voie orale, alors que 30 cas (19%) et 93 témoins (24%) ont utilisés des estrogènes par voie cutanée. Après ajustement pour les facteurs confondants, les Odd's ratio (OR) pour les utilisatrices d'estrogènes par voie orale et transdermiques comparés aux femmes non traitées étaient respectivement 3,5 (95%CI 1,8-6,8) et 0,9 (95%CI 0,5-1,6). Autrement dit le risque de VTE de la voie orale versus la voie cutanée était de 4,0 (1,9- 8,3). Il n'a pas été observé d'effet dose, mais l'augmentation du risque pour la voie orale diminue avec le temps, sans jamais s'annuler.

2°- L'étude ESTHER a été prolongée jusqu'en 2004, de nouveaux résultats ont été présentés à Buenos Aires. Ils portent sur l'analyse de 253 femmes ayant présenté un premier accident thrombotique appariées à 598 femmes témoins. Ces résultats concernent d'une part l'impact thrombotique des différents progestatifs et d'autre part l'impact de la voie d'administration des estrogènes chez les femmes à risque de thromboses, obèses ou présentant une mutation de la prothrombine et/ou un facteur V de Leiden.

a) L'augmentation du risque thrombotique due aux estrogènes **oraux** est indépendante du type de progestatif associé OR=4,6 (95%CI 2,6-8,0).

b) En revanche, les femmes sous estrogènes **cutanés**, en comparaison avec les femmes non traitées, ont un OR qui varie en fonction du progestatif associé :

- pas d'augmentation du risque thrombotique avec la progestérone micronisée : OR=0,6 (0,2-1,1), ni avec la rétroprogestérone OR=0,7 (0,2-1,1), ni avec les prégnanes OR=0,9 (0,5-1,7),
- en revanche l'augmentation du risque est très significative avec les norprégnanes :OR=3,5 (1,6-6,1) ce qui suggère un effet thrombotique propre du progestatif. A ce jour aucune explication n'est possible par manque de données ; de ce fait la même équipe débute une étude comparant les facteurs de la coagulation de femmes non traitées à celles prenant soit un estrogène cutané associé à de la progestérone micronisée, soit associé à de l'acétate de nomegestrol. Il s'agit de l'étude

SNAC (Study of Noregestrol Acetate on Coagulation).

c) Le risque thrombotique augmente avec le poids, c'est un fait connu. Mais avec l'utilisation d'estrogènes cutanés il n'a pas été mis en évidence de sur-risque. En revanche si les estrogènes sont pris par voie orale le risque par rapport aux femmes obèses non traitées est multiplié par 4 ou 5. Ainsi pour un Body Mass Index (BMI) compris entre 25 et 30 kg/cm², l'OR est de 10,2 et pour un BMI supérieur à 30 il est de 20,6.

d) Les femmes présentant une mutation thrombogène ont un risque spontané de thromboses veineuses élevé (OR=4,1); le risque reste dans cette étude identique avec les estrogènes cutanés (OR=4,4) mais est multiplié par 6 en cas de prise d'estrogènes par voie orale (OR=25).

3° Commentaires

Dans l'étude ESTHER l'augmentation du risque thrombotique avec les estrogènes oraux est supérieure aux données de la littérature. En effet une méta-analyse récente incluant les études épidémiologiques publiées après 1996 (1) trouve avec les estrogènes oraux donnés seuls un RR à 2,5 (95% CI 1,6-4,8), et s'ils sont associés à un progestatif à 3,1 (1,6-5,8). La méta-analyse de Beral (2) n'incluant que des essais randomisés met en évidence un RR à 2,2 (1,5-3,2). Enfin dans l'étude WHI, randomisée contre placebo, les femmes prenant l'association CEE + MPA ont un HR à 2,11 (1,58-2,82) augmentant à 3,29 si on ne prend en compte que les femmes ayant pris correctement leur traitement. Mais dans la WHI (CEE seuls) l'augmentation du risque n'est plus significative pour les femmes ne prenant que les estrogènes conjugués HR=1,33 (95%CI ajusté 0,86-2,08). L'augmentation du risque thrombotique provoquée par les estrogènes oraux est la conséquence de l'activation des facteurs de la coagulation qu'ils induisent (3).

Les données de l'étude ESTHER, bien qu'issues d'une étude cas-témoin, comble un vide épidémiologique en ce qui concerne l'évaluation du risque thrombotique des estrogènes administrés par voie transdermique. La voie cutanée est en effet utilisée principalement en Europe et particulièrement en France. Dans la méta-analyse de Castellsague et al (1) le risque relatif évalué à 2,1 est à la limite de la significativité (95% CI 1,0-4,7). La non augmentation probable du risque thrombotique veineux avec la voie dermique peut s'expliquer par l'absence d'effet sur les différents facteurs de la coagulation (4).

L'intérêt majeur de l'étude ESTHER est d'avoir soulevé la possibilité d'un effet thrombotique de certains progestatifs. Le sur-risque en cas d'association estrogènes (voie orale ou dermique) et progestatifs était en fait déjà visible dans la méta-analyse de Castellsague mais cette observation était restée sans commentaires.

Pour l'instant les données biologiques sont trop parcellaires pour avancer une explication à cette constatation. Enfin l'étude ESTHER suggère pour la première fois que les estrogènes délivrés par une voie cutanée n'augmenteraient pas le risque déjà spontanément élevé chez les femmes présentant des mutations thrombogènes.

The Committee on Safety of Medicines au Royaume Uni après avoir pris connaissance des résultats de la méta-analyse de Castellsague a jugé que le risque absolu d'avoir un accident thrombotique avec les estrogènes oraux était très faible et que ces données ne devaient pas modifier la pratique d'administration d'un THS (les résultats de la WHI n'étaient pas connus). L'étude ESTHER doit nous inciter à ne plus utiliser les estrogènes oraux chez les femmes à risque thrombotique veineux élevé. En revanche pour les femmes sans facteur de risque le choix de la voie d'administration leur revient après informations d'usage ; l'intérêt de la voie cutanée doit leur être bien souligné. A ce jour l'effet de la voie cutanée sur les accidents coronariens et les accidents vasculaires cérébraux n'est pas évalué.

1- *Castellsague J, Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA. Recent epidemiological studies of the association between hormone replacement therapy and venous thromboembolism. A review. Drug Saf. 1998;18(2):117-23. [résumé]*

2- *Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet. 2002;360(9337):942-4. [résumé]*

3- *Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, ten Cate H, Sacks FM, Walsh BW, Schiff I, Rosenberg RD. Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women. Thromb Haemost. 1992;68(4):392-5. [résumé]*

4- *Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17(11):3071-8. [résumé] [article]*

2. Que penser du texte JO du 7 juin 2005 "Modalités du Contrôle Qualité des densitomètres" : une interview du Dr Jean-Pierre **SABATIER** (CAEN)

La Lettre du GRIO (LdG): Qui sont les promoteurs du texte ? Quel a été le rôle des experts du GRIO?

Dr J-P Sabatier (JPS) : Le contrôle de qualité des instruments médicaux a été instauré par la loi 98-535 du 1er juillet 1998 et l'AFSSAPS est chargée de sa mise en œuvre. Les mammographes, les premiers, ont été soumis à un contrôle de qualité. Ce sont les ostéodensitomètres qui sont actuellement l'objet de la mise en place d'un tel contrôle. Les experts du GRIO ont été, au sein du groupe de travail mis en place par l'AFSSAPS, porteurs de l'expérience acquise par plusieurs années d'un contrôle de qualité centralisé mis en place par le GRIO. D'ailleurs on retrouve, pour l'essentiel dans le texte, les modalités et les tests utilisés par le GRIO.

LdG : Pourquoi un tel texte ?

JPS : Ce texte est la conséquence de la transposition, en droit français, de la directive 97/43/EURATOM qui impose l'obligation de maintenance et le contrôle de qualité pour les dispositifs médicaux qui émettent des rayonnements ionisants.

LdG : Cet encadrement extérieur est-il justifié ?

JPS : Oui bien sûr, au même titre que le contrôle des véhicules automobiles est effectué par des organismes agréés. On peut y trouver un objectif commun : assainir un parc matériel qui, pour partie, est ancien et non entretenu. Les constructeurs ont constaté que le contrôle de qualité qu'ils préconisaient n'était pas réalisé par certains utilisateurs ou encore qu'aucune maintenance n'était faite après plusieurs années d'exploitation. Or l'électronique, les détecteurs, les différents composants de la machine vieillissent et sont susceptibles d'entraîner une dérive ou une instabilité des mesures. C'est ce que l'on a pu constater a posteriori dans des centres qui, bien qu'ayant effectué le contrôle de qualité, n'en exploitaient pas les mesures.

LdG : Ce texte répond-il à tous les problèmes concernant la densitométrie ? Ne confond-on pas contrôle qualité d'une machine et qualité de l'acte médical ? Ne va-t-on pas privilégier les grosses structures presse bouton au détriment des petites structures plus cliniques

JPS : Ce texte ne répond qu'à un point, le contrôle de l'instrument de mesure. De même qu'une pompe à essence est contrôlée annuellement, nous sommes assurés en allant faire le plein de notre véhicule que la quantité de carburant délivré est conforme à l'affichage, aux erreurs de mesures près tolérées ; par contre cela ne donne aucune garantie sur la qualité du carburant délivré. On peut poser la question de l'assurance de qualité qui inclut alors le contrôle de qualité de l'appareil, l'assurance que l'examen a été réalisé selon les recommandations du constructeur et que les résultats ont été correctement interprétés. Il ne doit pas y avoir confusion entre la qualité de la machine et la qualité de l'acte médical.

LdG : Faut-il abandonner le contrôle qualité du GRIO ?

JPS : Il n'est pas question dans l'immédiat d'abandonner le contrôle de qualité du GRIO. Il faudra plusieurs mois avant que l'ensemble du parc matériel d'ostéodensitomètres puissent passer sous le contrôle des organismes agréés par l'AFSSAPS. Le GRIO n'a pas vocation à devenir un organisme agréé, mais il accompagnera les centres volontaires dont il analyse chaque mois le contrôle de qualité jusqu'au passage de relais vers un organisme agréé.

LdG : Quelles en seront les modalités pratiques ?

JPS : Lorsque les organismes agréés par l'AFSSAPS seront connus, chaque exploitant devra se mettre en contact avec l'un de ces organismes et avec le SAV du constructeur pour prendre rendez-vous. Le texte définit les modalités en termes de calendrier pour que les rendez-vous de l'ensemble des appareils soient étalés dans le temps afin d'éviter qu'ils ne soient pris à la date butoir. Les différents SAV veilleront certainement à ce que le calendrier soit respecté. L'étape suivante consiste à vérifier l'exactitude de l'appareil avec un fantôme ad hoc, ceci sera effectué par le SAV-constructeur en présence d'un représentant de l'organisme agréé ; lors de cette visite un contrôle de la dosimétrie sera également réalisé. Enfin, troisième étape, l'exploitant effectuera, consécutivement et à des jours différents, trente contrôles de qualité qu'il adressera à l'organisme agréé, lequel en retour lui mettra à disposition un logiciel initialisé avec ces trente mesures. Le contrôle de qualité sera alors en phase de routine. L'exploitant devra exécuter le contrôle de qualité quotidiennement et au moins trois par semaines, vérifier chaque jour selon les indications fournies par le logiciel que son appareil est en état de fonctionnement, ceci constitue le contrôle de qualité interne. Enfin, une fois par mois il devra transmettre pour contrôle, selon un protocole défini, les données du mois écoulé à l'organisme agréé auprès duquel il a souscrit son contrat, il s'agit du contrôle de qualité externe. Le contrôle de la dosimétrie sera effectué annuellement.

LdG : Quelles sont les machines concernées ? Quid des appareils à US ?

JPS : Sont concernés les appareils utilisant des rayonnements ionisants, sont exclus les scanners radio qui ne sont plus utilisés pour la densitométrie car trop irradiants. Rien n'est prévu pour les appareils à US. Ils sortent du champ d'application qui nous concerne car non irradiants. Un problème se pose à leur propos car ce sont des appareils peu précis et qui ne permettent pas un suivi fiable dans le temps des patients sauf à attendre des années, or dans la CCAM " l'ostéodensitométrie du calcaneus par échographie " a été codifiée.

LdG : Comment se fait-il que pour certaines d'entre elles, le niveau d'exigence ne soit pas le même ?

JPS : Pour certains appareils anciens le critère d'acceptabilité du contrôle de l'exactitude a été fixé avec une marge plus large car ils ne sont pas en mesure de répondre aux mêmes critères que les appareils récents. Ceci est inhérent à l'évolution technologique.

LdG : Quel est le coût à prévoir ?

JPS : Je n'en ai aucune idée. Pour les mammographes le coût est d'environ 500 Euros HT pour deux contrôles par an d'une durée chacun de 3h30 environ. Les contrôles de ces deux appareils n'étant pas comparables cependant.

LdG : Nous nous souvenons du texte paru au JO du 19 mars 2003, et qui a fait florès. Quelles sont les différences entre ces deux textes ?

JPS : Tout d'abord, le décret 2001-1154 du 5 décembre 2001 précise les modalités de mise en œuvre de l'obligation de maintenance et du contrôle de qualité pour les dispositifs médicaux qui émettent des rayonnements ionisants, transposition de la directive EURATOM que j'évoquai précédemment. L'arrêté du 19 mars 2003, quant à lui, définit le champ d'application du décret. Il instaure l'obligation immédiate de maintenance des appareils de mammographies et des ostéodensitomètres et définit les matériels qui seront soumis au contrôle de qualité interne et externe. Depuis, le contrôle de qualité des mammographes est devenu effectif, maintenant c'est celui des ostéodensitomètres qui se met en place.

LdG : 6 mois pour la mise en application du texte alors que les prestataires susceptibles de réaliser ce contrôle ne sont ni prêts ni bien évidemment agréés : est-ce réaliste ?

JPS : L'expérience de la mise en place du contrôle de qualité des mammographes servira certainement. Il est bien évident que le décompte du temps pour la mise en place du contrôle de qualité des ostéodensitomètres ne pourra se faire qu'à la parution de la première liste d'organismes agréés. Au cours des deux mois suivants (7 décembre 2005 - 6 février 2006 !) les rendez-vous auront dû être planifiés et les premiers appareils seront contrôlés. On peut penser qu'il faudra de 12 à 18 mois pour que l'ensemble du parc matériel soit inclus dans le processus de contrôle de qualité.

LdG : Comment appliquer réellement un texte pour un examen qui n'était pas à la nomenclature (il figure à la CCAM) et qui n'est assorti d'aucun remboursement ? Avez vous des indications concernant les moyens envisagés ?

JPS : C'est une question pour laquelle je n'ai pas de réponse. Elle est du ressort et de la responsabilité des décideurs en politique de santé. Le GRIO se mobilise depuis de nombreuses années pour la prise en charge de la densitométrie. Les déclarations récentes du ministre de la santé (M. X. BERTRAND) laissent espérer un déblocage de la situation.