



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

COVID-19 chez les femmes utilisant un traitement hormonal: quelles préventions?

Geneviève Plu-Bureau

Disponible sur internet le :
16 juin 2021

AP-HP, université de Paris, Inserm U1153 équipe EPOPEE, unité de gynécologie médicale Port-Royal, 75014 Paris, France

Correspondance :

Geneviève Plu-Bureau, AP-HP, université de Paris, Inserm U1153 équipe EPOPEE, unité de gynécologie médicale Port-Royal, 75014 Paris, France.
genevieve.plu-bureau@aphp.fr

■ Points essentiels

La mortalité de l'infection SARS-Cov-2 semble plus élevée chez les hommes comparativement aux femmes.

Les femmes ont une réponse immunitaire plus efficace, intense et prolongée à la fois vis-à-vis de l'immunité humorale (stimulée par l'estradiol) mais aussi cellulaire induisant des niveaux élevés d'anticorps.

L'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II est stimulée par les estrogènes.

L'infection par elle-même entraîne des modifications de la coagulation.

Les traitements hormonaux (contraception estroprogestative, traitement hormonal de ménopause, traitement hormonal adjuvant dans un contexte de cancer du sein) modifient la coagulation.

Des recommandations de sociétés savantes ont été émises afin de prévenir les événements thromboemboliques chez les femmes utilisatrices de ces traitements hormonaux.

■ Key points

COVID-19 and hormone therapy in women

Mortality from SARS-Cov-2 infection appears to be higher in men as compared to women.

Women have a more effective, intense and prolonged immune response to both humoral (stimulated by estradiol) and cellular immunity, inducing high levels of antibodies.

The expression of angiotensin II converting enzyme is stimulated by estrogen.

The infection induces changes in coagulation.

Hormonal treatments (combined hormonal contraception, menopausal hormonal treatment, adjuvant hormonal treatment in the context of breast cancer) modify coagulation.

Recommendations from learned societies have been issued to prevent thromboembolic events in women using these hormonal treatments.

Le COVID-19 est une pathologie infectieuse due à un nouveau coronavirus (SARS-Cov-2) qui entraîne une réponse inflammatoire généralisée et une activation de la coagulation chez les sujets qui développent cette infection. Si les études publiées, à la fois sur la maladie mais aussi concernant la positivité de la sérologie, ne montrent pas de différence entre les hommes et les femmes, il n'en est pas de même pour la mortalité: cette dernière serait beaucoup plus importante chez les hommes. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette différence de mortalité par genre et en particulier le rôle des hormones endogènes et notamment les estrogènes [1].

Les estrogènes peuvent-ils avoir un impact positif contre les formes sévères de COVID?

Les infections virales diffèrent chez les hommes et chez les femmes avec en particulier une plus faible susceptibilité chez ces dernières [2]. Les femmes ont une réponse immunitaire plus efficace, intense et prolongée à la fois vis-à-vis de l'immunité humorale mais aussi cellulaire. L'estradiol stimule la réponse humorale en cas d'infection virale en induisant des niveaux élevés d'anticorps. Par ailleurs des travaux ont montré que cette réponse immunitaire différait en fonction des phases du cycle menstruel [3]. L'utilisation de contraception estroprogestative ou de traitement estrogénique de ménopause pourraient ainsi avoir un impact positif sur cette immunité. À l'inverse la testostérone exerce des effets d'inhibition de certains paramètres de l'immunité contribuant à expliquer cette différence de genre [4].

Une deuxième hypothèse pour expliquer cet écart de mortalité est la différence d'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2). L'expression de cet enzyme au niveau des cellules endothéliales est stimulée par les estrogènes [5,6]. Enfin, certains récepteurs de type Toll-like codés sur les chromosomes X peuvent détecter les acides nucléiques du SARS-CoV-2, conduisant à une réponse immunitaire innée plus forte chez les femmes [7].

Quel impact des traitements hormonaux sur le pronostic du COVID-19?

À notre connaissance, aucune étude n'a rapporté de résultats concernant l'utilisation des traitements hormonaux chez la femme et le pronostic du COVID-19. En revanche, une récente étude analysant 31 patients masculins atteints de pneumonie SARS-CoV-2 et hospitalisés en soins intensifs respiratoires à l'hôpital «Carlo Poma» de Mantoue ont été analysés. Leur résultat ont montré que des niveaux bas de testostérone prédisent un mauvais pronostic et la mortalité chez les hommes infectés par le SARS-CoV-2 [8].

Quelle prévention des évènements thromboemboliques chez les femmes utilisant un traitement hormonal et ayant le COVID-19?

Si les femmes ont une certaine protection à la fois contre les formes sévères de COVID-19 et sa mortalité, l'infection par elle-même entraîne des modifications de la coagulation [9]. Se pose alors la question de la prise en charge des femmes utilisant un traitement hormonal que ce soit une contraception estroprogestative, un traitement hormonal de ménopause ou un traitement hormonal adjuvant dans un contexte de cancer du sein (Tamoxifène par exemple). En effet, la plupart de ces traitements hormonaux augmentent le risque d'évènement thromboembolique veineux en raison de modifications induites de la coagulation. La contraception estro-progestative quelle que soit sa voie d'administration ainsi que la contraception progestative intramusculaire par acétate de médroxyprogestérone augmentent le risque de maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Les autres types de contraception progestative seule (comprimés, implant ou dispositif intra-utérin) ne modifient pas la coagulation et ne sont pas associés au risque de MVTE [10]. Le traitement hormonal de ménopause utilisant de l'estradiol par voie orale augmente ce risque alors que l'administration d'estradiol par voie transdermique associée à la progestérone naturelle est neutre [11]. Enfin le tamoxifène utilisé chez les femmes ayant un cancer du sein - récepteur des estrogènes positifs en traitement adjuvant est associé à une augmentation du risque de MVTE [12].

Distinguons deux situations:

- pour les femmes hospitalisées en réanimation ou en soins intensifs, ce type de traitement est en général arrêté suivant les recommandations de la société française d'anesthésie et de réanimation et un traitement anticoagulant est prescrit ;
- pour les femmes non hospitalisées et ayant le COVID-19, plusieurs sociétés savantes ont émis des recommandations [13-15].

Le collège des enseignants de gynécologie médicale et l'unité fonctionnelle d'hémostase clinique de l'hôpital Cochin ont émis des propositions de stratégies de prévention du risque de MVTE dans ces trois circonstances (figure 1). Ces dernières ont été diffusées via le collège national des obstétriciens (CNGOF) et les collèges de gynécologie médicale [13]. Elles divergent dans certaines situations cliniques, d'autres sociétés savantes étrangères, notamment vis-à-vis de l'arrêt des traitements contraceptifs à risque où la prévention par HBPM est proposée beaucoup plus rapidement puisque la normalisation de la coagulation après l'arrêt des traitements hormonaux n'apparaît qu'après au moins 6 à 8 semaines, date à laquelle l'infection (dans le contexte des femmes non hospitalisées) est guérie. Il est important aussi dans ce contexte d'évaluer l'ensemble des facteurs de risque vasculaire afin de déterminer précisément le niveau de risque. Il est de plus rappelé que le maintien d'une

Proposition du CNEGM¹ et de l'UF Hémostase clinique de Cochin²

Contexte

Les publications et observations des patientes COVID+ montrent une augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse (MVTE) chez les patients hospitalisés. Plusieurs sociétés savantes ont émis des recommandations concernant l'utilisation d'un traitement anticoagulant pour la prévention du risque thromboembolique et notamment en France, le Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) et le Groupe français d'études sur l'hémostase la thrombose (GFHT).

Les recommandations doivent être basées sur les objectifs tels que définis par le groupe français et adaptées dans le contexte des femmes non hospitalisées :

- 1) définir le niveau de risque de MVTE chez les femmes COVID-19 non hospitalisées : Rechercher les autres facteurs de risque veineux : âge > 35 ans, alitement, immobilisation prolongée tabac, obésité,...
- 2) définir la sévérité de l'atteinte COVID-19 (y compris importance du syndrome inflammatoire)
- 3) évaluer le rapport bénéfice-risque de la prescription d'un traitement anticoagulant préventif.
- 4) préciser le type de traitement hormonal, certains étant associés à un risque thromboembolique (voir ci-dessous)

Contraception hormonale estroprogestative (COP)

Toutes les COP quelle que soit la voie d'administration augmentent le risque de MVTE. En raison des modifications de la coagulation sous-jacente et du délai du retour à un niveau de base (6 à 8 semaines), il ne semble pas raisonnable de modifier la COP :

- o si pas de facteur de risque surajouté et COVID-19 peu sévère : poursuite de la COP +/- associée à une contention ;
- o si facteurs de risque surajoutés et/ou COVID-19 symptomatique (alitement, fièvre, ...) : poursuite de la contraception associée à une HBPM préventive type Lovenox : 4 000 UI/jour et si poids > 90 kgs : 6 000 UI/jour jusqu'à guérison.

Contraception hormonale progestative (en dehors de la contraception injectable par acétate de médroxyprogestérone)

Ce type de contraception n'est pas associé à des modifications de la coagulation : → poursuite de cette contraception

Traitement hormonal de ménopause (THM)

1. Estrogènes par voie orale :

Les estrogènes par voie orale augmentent le risque de MVTE. En raison des modifications de la coagulation sous-jacente et du délai du retour à un niveau de base (6 à 8 semaines), il semble raisonnable de réévaluer la balance bénéfice-risque et de modifier ce THM pour soit l'arrêter (balance bénéfice-risque défavorable) soit le modifier pour une voie percutanée associée à la progestérone naturelle ou dydrogestérone.

- o Si pas de facteur de risque surajouté et COVID-19 peu sévère : pas d'HBPM
 - o Si facteur de risque surajouté et/ou COVID-19 sévère (alitement fièvre...) : HBPM préventive type Lovenox 4 000 UI/jour et si poids > 90 kgs : 6 000 UI/jour jusqu'à guérison
2. Estrogènes par voie non orale (gel ou patch d'estradiol) : pas de sur-risque thromboembolique → poursuite du THM

Traitement hormonal adjuvant (type tamoxifène) :

Le tamoxifène augmente le risque de MVTE. En raison des modifications de la coagulation sous-jacente et du délai du retour à un niveau de base (6 à 8 semaines), il ne semble pas raisonnable de modifier ce traitement compte tenu de la balance bénéfice risque.

- o Si pas de facteur de risque surajouté et COVID-19 peu sévère : poursuite du traitement
- o Si facteur de risque surajouté et /ou COVID-19 symptomatique (alitement, fièvre...) : HBPM préventive type Lovenox 4 000 UI/jour et si poids > 90 kgs : 6 000 UI/jour

¹ CNEGM : Collège National des Enseignants de Gynécologie Médicale

² + Jacqueline Conard

FIGURE 1

Prévention du risque thromboembolique veineux chez les femmes COVID + non hospitalisées utilisant un traitement hormonal (Contraception, Traitement hormonal de ménopause, Tamoxifène) - Proposition du Collège National des Enseignants de Gynécologie Médicale (CNEGM) et de l'UF Hémostase clinique de Cochin (+ Jacqueline Conard).

contraception (hormonale ou non hormonale) est importante dans le contexte de la pandémie afin d'éviter le risque de grossesse non désirée.

Conclusion

Si les femmes, notamment en période d'activité génitale ont un meilleur pronostic de l'infection COVID-19, des précautions

doivent être prises chez celles souffrant du COVID-19 et utilisant un traitement hormonal qui augmente le risque d'évènement thromboembolique veineux. Ainsi chez les femmes non hospitalisées mais ayant des symptômes sévères, il est nécessaire d'avoir recours à des stratégies précises.

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

References

- [1] Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J. The gendered impact of coronavirus disease (COVID-19): do estrogens play a role? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020;25:233-4.
- [2] Ghosh S, Klein RS. Sex drives dimorphic immune responses to viral infections. *J Immunol* 2017;198:1782-90.
- [3] McKinnon KE, Getsios S, Woodruff TK. Distinct follicular and luteal transcriptional profiles in engineered human ectocervical tissue dependent on menstrual cycle phase. *Biol Reprod* 2020 [ioaa056].
- [4] Ruggieri A, Gagliardi MC, Anticoli S. Sex-dependent outcome of hepatitis B and C viruses infections: synergy of sex hormones and immune responses? *Front Immunol* 2018;9:2302.
- [5] Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol* 2020;92:726-30.
- [6] Majdic G. Could sex/gender differences in ace2 expression in the lungs contribute to the large gender disparity in the morbidity and mortality of patients infected with the SARS-CoV-2 Virus? *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:327.
- [7] Li Y, Jerkic M, Slutsky AS, Zhang H. Molecular mechanisms of sex bias differences in COVID-19 mortality. *Crit Care* 2020;24:405.
- [8] Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology* 2020. doi: 10.1111/andr.12821.
- [9] Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020;127:104362.
- [10] Plu-Bureau G, Sabbagh E, Hugon-Rodin J. Contraception hormonale et risque vasculaire. *RPC Contraception CNGOF. Gynecol Obstet Fertilit Senol* 2018;46:823-33.
- [11] Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010;17:457-63.
- [12] Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1299-309.
- [13] <http://www.cnegm.fr/recommandations-pour-le-covid-19-en-ambulatoire-sur-contraception-et-thm.html>.
- [14] Ramírez I, De la Viuda E, Baquedano L, et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: recommendations from the Spanish menopause society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas* 2020;137:57-62.
- [15] Fruzzetti F, Cagnacci A, Primiero F, et al. Contraception during coronavirus-COVID-19 pandemic. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020;25:231-2.