

Contraception orale estroprogestative et thrombophilie

Oral contraceptives and risk of venous thrombosis

● A. Appert-Flory*, F. Fischer*, P. Toulon**

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est fréquente avec une incidence annuelle estimée en France à 1,8 ‰. Cette incidence augmente avec l'âge : si elle peut être estimée à 1 ‰ après 75 ans, l'incidence annuelle n'est que de 1/10000 chez les femmes en âge de procréer (1).

Malgré des progrès thérapeutiques, il s'agit d'une pathologie grave du fait de ses complications : l'embolie pulmonaire responsable d'environ 10000 décès par an, et la maladie post-phlébitique qui touche 20 à 30 % des sujets ayant développé une phlébite (2).

La MTEV est une maladie multifactorielle et multigénique. En effet, des facteurs de risque génétiques peuvent la favoriser, de même que des facteurs de risque acquis.

Parmi les facteurs de risques génétiques, les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, protéine C et protéine S) sont rares dans la population générale, mais associés à des risques relatifs élevés de MTEV (3, 4). Les polymorphismes des gènes codant pour des facteurs de coagulation (mutation G1691A du gène du facteur V [facteur V Leiden] responsable de la résistance à la protéine C activée, et mutation G20210A du gène de la prothrombine) sont fréquents dans la population générale (5 ‰ et 2 à 3 ‰ respectivement) et spécifiques des sujets d'origine caucasienne (3, 4). Si le risque relatif de MTEV est faible chez les hétérozygotes, il est beaucoup plus important chez les sujets homozygotes ou doubles hétérozygotes.

Les risques relatifs de MTEV associés à chacune des ces anomalies génétiques ont été déterminés (3, 5, 6) et sont rapportés dans le **tableau I**.

Parmi les facteurs de risque acquis, on retrouve l'immobilisation, la chirurgie, les néoplasies, le syndrome des antiphospholipides, la grossesse et les traitements hormonaux substitutifs (contraception orale estroprogestative et traitement substitutif de la ménopause) (6).

La contraception orale estroprogestative induit des modifications de l'hémostase : augmentation des taux de facteurs pro-coagulants (II, VII, VIII, X, fibrinogène), diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, protéine S), résistance acquise à la protéine C activée, augmen-

tation de l'activité fibrinolytique. Globalement ces modifications ont un effet prothrombotique net (2).

Sous contraception orale estroprogestative (CO), le risque de MTEV est multiplié par un facteur 4 (incidence annuelle de 3/10000) (1, 2, 7). Néanmoins ce risque est considéré comme faible et acceptable au regard du bénéfice attendu avec ce type de contraception.

La thrombophilie héréditaire est une prédisposition génétiquement déterminée à la MTEV, dans laquelle la maladie se présente avec des caractéristiques cliniques particulières : survenue chez le sujet jeune (< 45 ans), sans facteur de risque apparent, avec une tendance à la récurrence, et souvent associée à des antécédents familiaux (3, 6).

Plusieurs études ont montré que le risque de MTEV sous CO était notablement accru en présence de facteurs de risque génétiques de thrombose (1, 2, 7), ce qui fait de la CO le facteur de risque acquis de MTEV le plus fréquent chez les femmes en âge de procréer (1). Chez un certain nombre de femmes, la CO sera le facteur déclenchant qui révélera des facteurs de risque génétiques asymptomatiques (8).

Deux problèmes se posent en pratique quotidienne :

- Identifier de façon fiable les femmes à risque accru de MTEV sous CO.
- Ne pas priver indûment certaines femmes d'une contraception très efficace.

Tableau I. Principaux facteurs de risques génétiques : prévalence dans la population saine et risque relatif de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (3, 5, 6).

	Prévalence dans la population saine (%)	Risque relatif de MTEV
Déficit AT	0,02	25 à 50
Déficit PC hétérozygote	0,2 à 0,4	10 à 15
Déficit PS hétérozygote	0,03 à 0,13	10
Facteur V Leiden hétérozygote	5	7
Facteur V Leiden homozygote	0,06 à 0,25	50 à 80
G20210A hétérozygote	2 à 3	3

* Laboratoire central d'hématologie, CHU de Nice, hôpital l'Archet, 151, route de Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079, 06202 Nice Cedex 3.

** Laboratoire d'hématologie, hôpital Cochin, APHP Paris, 27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris.

FACTEURS DE RISQUE GÉNÉTIQUES DE THROMBOSE VEINEUSE ET CONTRACEPTION ESTROPROGESTATIVE : DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Une anomalie biologique n'est retrouvée que chez 50 % des sujets ayant développé un épisode thrombotique. À l'inverse, un facteur de risque génétique peut rester asymptomatique tout au long de la vie, et nous ne disposons à l'heure actuelle d'aucun moyen pour identifier les sujets dont les anomalies biologiques auront une expression clinique.

Facteurs de risque génétiques et CO ont un effet synergique sur le risque de survenue de MTEV (7), avec un risque maximal en début d'utilisation : risque multiplié en moyenne par un facteur 11 pendant la première année d'utilisation par rapport aux années suivantes (1).

Des études ont permis de quantifier ces interactions pour le facteur V Leiden et la mutation G20210A de la prothrombine (1, 2). Les données sont résumées dans le **tableau II**.

En 2001, une méta-analyse a confirmé l'existence d'un surcroît de risque lié à l'utilisation des pilules de troisième génération (9) l'odds-ratio ajusté des pilules de troisième génération comparées aux pilules de deuxième génération est de 1,7 (1,4-2), avec un risque encore plus marqué chez les premières utilisatrices (OR : 3,1 ; IC : 2-4,6).

Ce surcroît de risque interagit avec la présence de facteurs de risque génétiques chez les femmes sous contraception orale (10). Les données concernant le facteur V Leiden sont rapportées dans le **tableau III**.

La thrombophlébite cérébrale représente une entité à part, avec une incidence estimée à 4 /1 000 000 chez les femmes en âge de procréer. Sous CO, ce risque est multiplié par 20 (11, 12). Les thrombophlébites cérébrales sont plus fréquentes après 30 ans et laissent des séquelles dans 30 % des cas (13). Les facteurs de risque génétiques augmentent la survenue de thrombose veineuse cérébrale : odds-ratio à 10,2 pour la mutation de la prothrombine, et à 7,8 pour le facteur V Leiden (12). L'association de la CO à des facteurs génétiques semble augmenter le risque de façon très importante (12).

IDENTIFICATION DES FEMMES À RISQUE THROMBOTIQUE VEINEUX ÉLEVÉ SOUS CONTRACEPTION ORALE ESTROPROGESTATIVE

L'augmentation significative du risque de MTEV lorsque la CO est associée à des facteurs de risque génétiques a conduit certains auteurs à étudier l'impact d'une recherche systématique d'anomalies biologiques avant une prescription de CO. En raison de sa forte prévalence dans la population générale, les études ont porté essentiellement sur le facteur V Leiden. Les modélisations mathématiques montrent que pour éviter la survenue d'un épisode de MTEV par an, il faudrait réaliser la recherche du facteur V Leiden chez 10 000 femmes asymptomatiques, et interdire la contraception estroprogestative à 400 femmes porteuses asymptomatiques du facteur V Leiden (4). La recherche de la mutation par biologie moléculaire a un prix de revient trop élevé. En revanche, le dépistage de la mutation par recherche d'une résistance à la protéine C activée pourrait

Tableau II. Synergie entre contraception orale estroprogestative et facteurs de risque génétiques de thrombose veineuse (1, 2).

	Risque relatif de MTEV
Contraception orale estroprogestative (CO)	4
Facteur V Leiden hétérozygote	7
CO + facteur V Leiden hétérozygote	35
Mutation G20210A de la prothrombine hétérozygote	3
CO + mutation G20210A de la prothrombine hétérozygote	16

Tableau III. Risque relatif (OR) de maladie thromboembolique veineuse chez les femmes sous contraception orale estroprogestative en fonction de la présence de facteurs de risque génétiques et du type de pilule (10).

	OR en l'absence de facteur génétique	OR chez les porteuses de facteur V Leiden
Contraceptifs de 2 ^e génération	3	20 à 30
Contraceptifs de 3 ^e génération	6	30 à 50

se révéler économiquement viable, si le coût-test restait inférieur à 9 \$ US (14).

Pour autant la recherche isolée du facteur V Leiden aurait peu de sens. Il est nécessaire de réaliser la recherche de l'ensemble des facteurs de risque génétiques. Le coût d'un bilan complet s'élève à près de 200 €, ce qui ne serait pas économiquement acceptable.

De plus, il s'agit d'analyses très spécialisées, et il faut se poser la question de la capacité des laboratoires de proximité à réaliser ces bilans dans des conditions techniques optimales pour que les résultats soient fiables et cliniquement interprétables (15).

Vis-à-vis de la loi, il se pose également le problème de la recherche d'une anomalie génétique chez des sujets sains, sans certitude quant à la survenue d'un accident thrombotique sous CO (3). En l'absence de marqueur fiable pour évaluer son pouvoir pathogène à l'échelle individuelle, le diagnostic d'une anomalie biologique peut créer un stress psychologique inutile ou avoir des répercussions sociales négatives (assurances).

Enfin la recherche systématique des facteurs de risque génétiques aurait pour conséquence d'interdire les estroprogestatifs chez environ 10 % des femmes en âge de procréer, les privant ainsi de la méthode de contraception la plus efficace, sachant à l'inverse qu'un bilan biologique négatif ne garantit pas l'absence d'accident thrombotique sous pilule (3).

La conduite pratique la plus communément admise, bien qu'aucun référentiel n'ait été publié à ce jour, est de sélectionner les femmes à risque accru de thrombose veineuse sur la base d'antécédents personnels ou familiaux de MTEV. Chez ces femmes un bilan biologique complet sera réalisé à la recherche de facteurs de risque génétiques. La confrontation de l'histoire clinique et des résultats biologiques doit permettre de limiter la contre-indication des estroprogestatifs aux femmes à risque accru réel de MTEV.

Certains auteurs ont récemment contesté la valeur des antécédents familiaux comme indicateur de l'existence de facteurs de risque génétiques (16), ou comme marqueur prédictif du risque de survenue de MTEV sous contraception orale (5, 17). Ces mêmes auteurs ont cependant confirmé que la réalisation systématique d'un bilan biologique avant de prescrire la pilule ne permettait pas d'éviter à coup sûr la survenue d'un accident thrombotique (5, 17).

PROPOSITIONS DE SCHÉMAS DÉCISIONNELS

Nous ne savons pas distinguer, parmi les femmes porteuses de facteurs de risque génétiques, celles qui développeront une MTEV sous CO. Pour cette raison, il paraît approprié d'appliquer au facteur de risque "contraception orale" la même démarche que pour la maladie thromboembolique veineuse en général : explorations biologiques et décisions thérapeutiques fondées sur la clinique et les antécédents personnels et familiaux de MTEV. Girolami et al. (8) ont proposé, avant prescription d'une CO, des recommandations de prise en charge fondées sur les antécédents de MTEV documentés, personnels et familiaux (apparentés au premier degré), avec une distinction importante entre les événements idiopathiques et secondaires (figures 1 et 2).

De façon plus générale, sécuriser la prescription de la CO passe par une évaluation précise de toutes les contre-indications et restrictions à son utilisation : il faut impérativement éviter de cumuler plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse (âge, poids, tabagisme, facteurs de risque acquis ou génétiques).

LES ALTERNATIVES À LA CONTRACEPTION ESTROGESTATIVE CHEZ LES FEMMES PRÉSENTANT DES FACTEURS DE RISQUE GÉNÉTIQUES PRÉDISPOSANT AUX THROMBOSES VEINEUSES

Les progestatifs utilisés à titre de contraception ne majorent pas le risque de survenue de MTEV dans la population générale (19). Chez des femmes à risque thrombotique veineux élevé, une étude récente confirme que la contraception par acétate de chlormadinone (Lutéran®) n'est pas associée à une augmentation du risque thrombotique (OR : 0,8 ; IC : 0,2-3,9). Les auteurs concluent que cette molécule pourrait être utilisée lorsque la contraception estrogestative est contre indiquée (20). Les microprogestatifs de type lévonorgestrel (Microval®) ou désogestrel (Cerazette®) n'entraînent pas de modification des paramètres de l'hémostase et pourraient être des alternatives à la contraception estrogestative chez les femmes à risque thrombotique veineux élevé. Cependant, il n'y a pas à ce jour de données publiées sur le

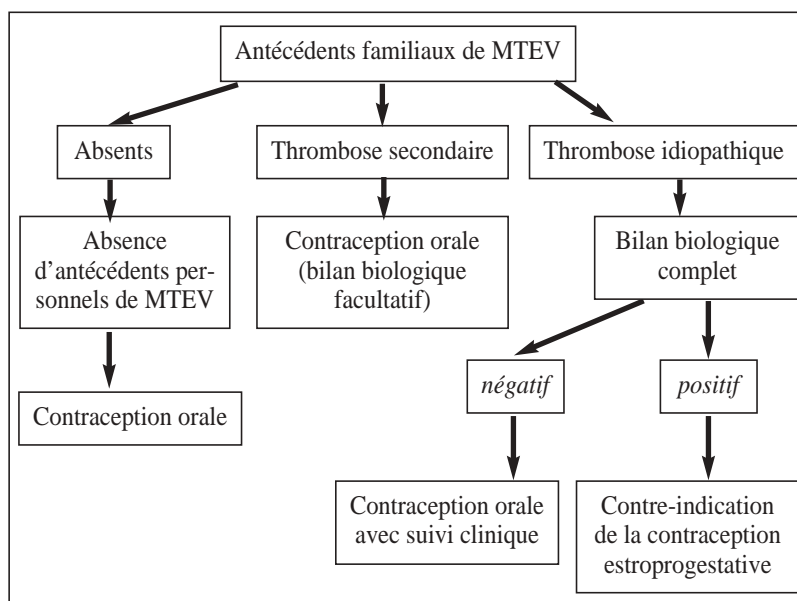


Figure 1. Arbre décisionnel pour la prescription d'une contraception orale estrogestative chez une femme ayant des antécédents familiaux de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (8).

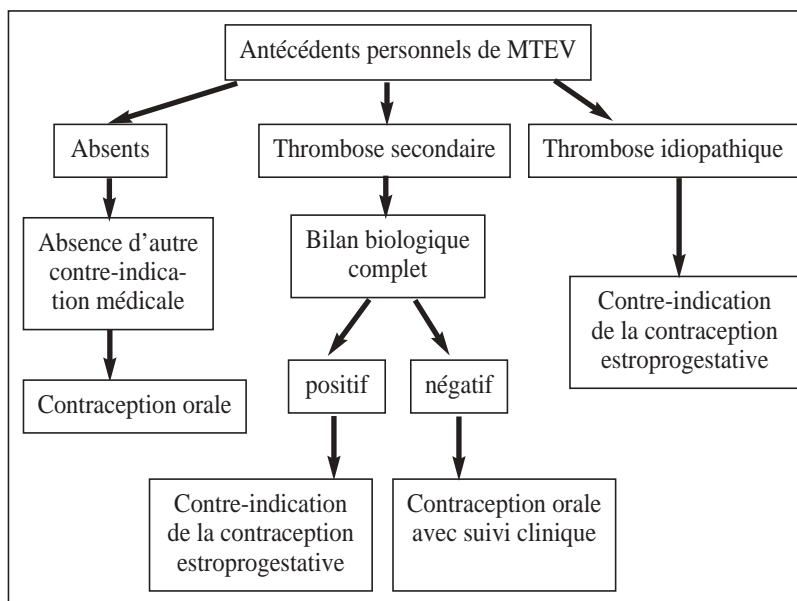


Figure 2. Arbre décisionnel pour la prescription d'une contraception orale estrogestative chez une femme ayant des antécédents personnels de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (8).

risque de MTEV associé à ces traitements (20). Les autres dispositifs contraceptifs à base de progestatifs (DIU à la progestérone) ne majorent pas le risque de thrombose veineuse. Les patchs contraceptifs estrogestatifs induisent les mêmes effets secondaires que la contraception par voie orale (21). La pharmacovigilance rapporte quelques rares cas de MTEV. Il n'y a pas à l'heure actuelle de recommandations quant à son utilisation chez les femmes porteuses de facteurs de risque génétiques ou ayant eu une MTEV.

CONCLUSION

La contraception estroprogestative par voie orale majeure d'un facteur 4 le risque de survenue de thrombose veineuse, et agit de façon synergique avec les facteurs de risque génétiques ou acquis pour aboutir à des niveaux de risque difficilement acceptables. Pour autant, la recherche systématique de facteurs de risque génétiques avant une prescription de contraception estroprogestative n'écarte pas totalement le risque de survenue d'un accident thrombotique et n'est pas viable sur le plan économique. Il semble donc raisonnable de s'appuyer sur l'histoire personnelle et familiale de la patiente pour motiver la réalisation d'un bilan biologique, et adapter le type de contraception aux résultats obtenus. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Martinelli I, Battaglioli T, Mannucci PM. Pharmacogenetic aspects of the use of oral contraceptives and the risk of thrombosis. *Pharmacogenetics* 2003;13(10):589-94.
2. Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp K et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344(20):1527-35.
3. Walker I, Greaves M, Preston FE. Guideline: investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;114:512-28.
4. Martinelli I. Pros and cons of thrombophilia testing: pros. *J Thromb Haemost* 2003;1:410-1.
5. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004;2:1526-32.
6. Bauer H, Rosendaal FR, Heit JA. Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Am Soc Hematol Educ program. Hematology* 2002:353-68.
7. Cosmi C, Coccheri S. Thrombophilia in young women candidate to the pill: reasons for and against screening. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:315-17.

8. Girolami A, Spiezza L, Vianello F. Proposal of a flow chart for thrombosis-free oral contraceptive therapy. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2003;9(1):33-7.
9. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:1-9.
10. Emmerich J, Aiach M. Facteurs génétiques de risque de thrombose. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2002;51:129-34.
11. Bank I, Middeldorp S, Prins MH. Oral contraceptives and cardiovascular disease. In: *Women's issues in thrombosis and hemostasis*. Brenner B, Marder VJ et Conard J (Ed). Londres: Martin Dunitz 2002:121-32.
12. Martinelli I, Sacchi E, Landi G et al. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *New Engl J Med* 1998;338(25):1793-7.
13. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65:187-96.
14. Palareti G, Legnani C, Frascaro M et al. Screening for activated protein C resistance before oral contraceptive treatment: a pilot study. *Contraception* 1999;59:293-9.
15. Machin SJ. Pros and cons of thrombophilia testing: cons. *J Thromb Haemost* 2003;1:412-3.
16. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F et al. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1105-9.
17. Aznar J, Mira Y, Vaya A et al. Is family history sufficient to identify women with risk of venous thromboembolism before commencing the contraceptive pill? *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2002;8(2):139-41.
18. Aznar J, Mira Y, Vaya A. Oral contraceptives and thrombosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2004;10(2):189-90.
19. Vasilakis C, Jick H, Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999;354:1610-1.
20. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70:437-41.
21. Sibai BM, Odind V, Meador ML et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra TM/Evra TM). *Fertil Steril* 2002;77(2 suppl 2):S19-S26.

OUI, JE M'ABONNE AU MENSUEL La Lettre du Gynécologue

Merci d'écrire nom et adresse en lettres majuscules

Collectivité

à l'attention de

Particulier ou étudiant

M., Mme, Mlle

Prénom

Pratique: hospitalière libérale autre

Adresse e-mail

Adresse postale

Code postal Ville

Pays

Tél.

Merci de joindre votre dernière étiquette-adresse en cas de réabonnement, changement d'adresse ou demande de renseignements.

ABONNEMENT : 1 an

FRANCE/DOM-TOM/EUROPE

- 120 € collectivités
- 96 € particuliers
- 60 € étudiants*

*joindre la photocopie de la carte

ÉTRANGER (AUTRE QU'EUROPE)

- 140 € collectivités
- 116 € particuliers
- 80 € étudiants*

*joindre la photocopie de la carte

+

ET POUR 10 € DE PLUS!

10 €, accès illimité aux **22 revues** de notre groupe de presse disponibles sur notre site **vivactis-media.com** (adresse e-mail gratuite)

+

RELIURE

10 € avec un abonnement ou un réabonnement

Total à régler €

À remplir par le souscripteur

MODE DE PAIEMENT

carte Visa, Eurocard Mastercard

N°

Signature:

Date d'expiration

chèque (à établir à l'ordre de **La Lettre du Gynécologue**)

virement bancaire à réception de facture (réservé aux collectivités)

Edimark SAS - 62-64, rue Jean-Jaurès - 92800 Puteaux

Tél.: 01 41 45 80 00 - Fax: 01 41 45 80 25 - E-mail: contacts@vivactis-media.com

LG - N°2380