Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

QUELLE CONTRACEPTION PROPOSER chez une FEMME sans FACTEUR ÉVIDENT de THROMBOPHILIE après un ÉPISODE de TVP ou de TVS ?

WHICH CONTRACEPTIVE METHOD SHOULD BE RECOMMENDED to a WOMAN WITHOUT EVIDENCE of THROMBOPHILIA FOLLOWING an EPISODE of SUPERFICIAL or DEEP VENOUS THROMBOSIS ?

Y. DARGAUD, M.-C. TRZECIAK

R É S U M É

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs sont contre-indiqués chez les patientes ayant un antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse. Les recommandations françaises et internationales préconisent chez ces patientes l'utilisation des pilules contenant uniquement des progestatifs ou la prescription d'autres moyens de contraception. La présence ou l'absence de thrombophilie a moins d'impact sur la décision du choix de contraception chez les patientes ayant déjà un antécédent thrombotique. Contrairement aux contraceptifs estroprogestatifs, les progestatifs seuls ne semblent pas modifier les paramètres biologiques de l'hémostase de manière significative et le risque de thrombose veineuse reste comparable aux femmes sans contraception orale. Après un épisode de thrombose veineuse superficielle, la prescription d'un mode de contraception tiendra compte des conditions de survenue de l'accident thrombotique, de l'âge et de l'état veineux de la patiente.

Mots-clefs : *Maladie thrombo-embolique veineuse, contraception, estroprogestatifs, progestatifs seuls.*

S U M M A R Y

Women with a personal history of venous thromboembolism (VTE) should not use combined oral contraception. French and international recommendations favour the use of progestogen-only methods independently of the presence or absence of a thrombophilia risk marker. Progestogen-only pills are not associated with an increased risk of thrombosis and do not modify coagulation or fibrinolysis. In women with a history of superficial thrombophlebitis, the presence of varicose veins, the patient's age and the presence or absence of a transient risk factor should be considered in the choice of a contraceptive method.

Keywords : venous thromboembolism, contraception, combined oral contraception, progestogen-only method.

INTRODUCTION

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) sont le mode de contraception le plus prescrit en France [1] et on compte plus de 100 millions de femmes sous COEP dans le monde [2]. En 1961, peu de temps après le début de l'utilisation des COEP, la première embolie pulmonaire (EP) survenue sous COEP a été rapportée [3]. La publication d'autres cas cliniques de thromboses veineuses et artérielles a rapidement suivi et a déclenché la réalisation de nombreuses études épidémiologiques et cliniques sur les estroprogestatifs et la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). L'incidence de la MTEV dans la population générale est de 1 à 3/1000/an [4] alors que ce risque est significativement plus bas (1/10 000/an) lorsque l'on s'intéresse uniquement aux jeunes femmes âgées de moins de 35 ans [5, 6], c'est-à-dire la majorité des femmes concernées par des COEP. L'objectif de ce travail est de revoir les données de la littérature sur la contraception orale et le risque de MTEV afin de discuter les modes de contraception que nous pouvons proposer aux patientes qui ont un antécédent personnel de MTEV sans marqueur de thrombophilie associé.

Unité d'hémostase clinique, Hôpital Édouard-Herriot, place d'Arsonval 69437 LYON Cedex 03.

© Éditions Phlébologiques Françaises, vol.59, n°4/2006, p.353-356

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Risque de MTEV et les contraceptifs estroprogestatifs

Les premières études cas-témoins comparant des femmes sous pilules estroprogestatives et celles sans pilule contraceptive avaient montré un risque élevé de MTEV sous COEP avec un risque relatif estimé entre 4 et 11 [7, 8]. Ces chiffres ont été revus et corrigés par des études contrôlées réalisées dans les années 90 qui ont montré un risque absolu 3 à 4 fois plus important chez les sujets sous COEP [9, 10]. Par ailleurs, cet effet est réversible et le risque thrombotique devient comparable aux sujets-contrôles peu de temps après l'arrêt des COEP. Une étude récente a démontré que le risque de MTEV lié aux COEP est plus important pendant la première année du traitement [11].

Dans les vingt dernières années, la composition des contraceptifs oraux a considérablement évolué. Après les COEP normodosés, sont apparus les estroprogestatifs de deuxième et troisième générations contenant une concentration d'éthynilestradiol inférieure à 50 µg. De nos jours, les marques les plus souvent utilisées contiennent 30 µg ou moins d'éthynilestradiol. Cette diminution a permis de réduire le risque d'accidents thrombotiques veineux de manière significative [12]. Avant 1995, l'effet thrombogène des COEP était essentiellement attribué au composant estrogénique des médicaments. Des publications plus récentes ont montré un risque thrombotique plus élevé avec les COEP de troisième génération contenant du gestodène ou du désogestrel comparés aux pilules de deuxième génération qui contiennent du lévonorgestrel ou norgestrel [13-15]. La méta-analyse récente de Kemmeren a montré un risque de MTEV 1,7 fois plus élevé avec les pilules de 3ème génération (IC 95 % : 1,4 – 2,0) [16]. Les COEP de 2ème et de 3ème générations modifient les paramètres de l'hémostase et induisent une hypercoagulabilité en augmentant le taux de certains facteurs de coagulation comme la prothrombine, le facteur VIII, le facteur X, le fibrinogène et le facteur VII ; ils engendrent un déficit acquis en certains inhibiteurs de la coagulation comme l'antithrombine et la protéine S. Ces effets sont plus prononcés avec les estroprogestatifs de 3ème génération [17]. Par ailleurs, les COEP induisent une hyperfibrinolyse en augmentant essentiellement le taux de t-PA [17]. Cet effet permet en partie d'instaurer un équilibre efficace par rapport à leur action hypercoagulante et la majorité des femmes sous contraceptifs oraux ne présentent pas d'accident thrombotique. Des études biologiques ont permis de démontrer que les COEP de 3ème génération augmentent la génération de thrombine de manière significative par rapport aux pilules de 2ème génération [18].

Les recommandations récentes qui tiennent compte de ces données cliniques et scientifiques contre-indiquent les COEP de 2ème et de 3ème générations chez les femmes ayant un antécédent personnel de maladie thrombo-embolique veineuse (grade C) [19, 20]. Les recommandations sont également contre l'utilisation des COEP pendant la phase aiguë des thromboses, malgré la présence d'un traitement anticoagulant efficace [19-21]. Les mêmes experts indiquent qu'il est possible de prescrire des progestatifs seuls chez les patientes ayant un antécédent personnel de MTEV [19-21].

Risque de MTEV et les progestatifs seuls

Des études récentes mesurant les facteurs de coagulation, les inhibiteurs et les protéines de la fibrinolyse ont montré que les progestatifs seuls n'ont pas d'effet significatif sur le système de l'hémostase [22, 23]. Alhenc-Gelas [24] a également démontré que les progestatifs seuls n'augmentent pas la génération de thrombine contrairement aux COEP. Les études cliniques ont confirmé ces résultats biologiques en montrant un risque thrombotique similaire chez les femmes sous progestatifs seuls et celles sans traitement hormonal RR = 1,3 (IC 95 % : 0,3 – 6,8 ; p > 0,05) [25]. Conard [26] a montré l'absence d'effet thrombogène des progestatifs seuls dans une population à risque thrombotique comprenant des patientes ayant un marqueur de thrombophilie connue ou un antécédent personnel de MTEV avec ou sans antécédents familiaux thrombotiques. Dans cette étude, le risque relatif de thrombose veineuse sous chlormadinone acetate (Luthéran®) était de 0,8 (IC 95 % : 0,2 – 3,9).

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

CONCLUSION

En conclusion, les contraceptifs oraux estroprogestatifs sont contre-indiqués chez les femmes ayant un antécédent personnel de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), qu'elles soient porteuses ou non d'un marqueur de thrombophilie. D'autant plus que le bilan de thrombose tel qu'il est pratiqué aujourd'hui ne permet de détecter un marqueur de thrombophilie chez seulement 40 à 50 % des sujets ayant un antécédent de MTEV. En plus des contraceptifs oraux, les patchs et les dispositifs vaginaux contenant de l'éthynil estradiol doivent être également proscrits chez les femmes ayant un antécédent thrombotique car ces dispositifs augmentent également l'estrogénie mesurable par l'augmentation de SHBG (sex hormone binding globulin) [27]. Les progestatifs seuls peuvent être prescrits chez les patientes avec antécédent personnel de thrombose veineuse et/ou porteuses d'un marqueur de thrombophilie congénital ou acquis. Néanmoins, la prescription de tout traitement hormonal y compris les progestatifs seuls doit être évitée pendant la phase aiguë de la thrombose veineuse. Il n'y a pas suffisamment d'études bien conduites, randomisées et en double aveugle sur le sujet mais il ne semble pas avoir de différence d'une part entre différents progestatifs oraux commercialisés mais aussi entre les progestatifs oraux et les autres méthodes contenant des progestatifs seuls (implants ou dispositifs intra-utérins). Par conséquent tous ces contraceptifs progestatifs seuls peuvent être prescrits chez les patientes à risque thrombotique [28]. Il n'y a pas non plus de données scientifiques ou cliniques publiées permettant de définir une conduite à tenir objective en cas d'une thrombose veineuse superficielle ou permettant de nuancer ces recommandations en cas de TVP « mineures » comme les phlébites musculaires non étendues et avec facteurs déclenchant. Pour ces situations qui sont fréquentes dans notre pratique quotidienne, il n'y a pas de recommandation officielle, la décision est prise cas par cas en gardant l'idée que la MTEV est une pathologie multifactorielle et que l'on doit tenir compte de l'âge de la patiente, de l'état veineux, de ses antécédents familiaux... Dans notre expérience personnelle à Lyon, nous faisons la différence entre les thromboses veineuses superficielles sur veines saines ou sur veines variqueuses, nous discutons avec les phlébologues le traitement éventuel de la veine variqueuse afin d'éliminer un facteur de risque potentiel, nous discutons également la possibilité de proposer le stérilet chez les patientes ayant déjà eu au moins une grossesse.

RÉFÉRENCES

1 Floury M.C. Contraception orale, tabac et prévention. Enquête décennale sur la santé et les soins médicaux 1991-1992 ; 154-1. Banque de données Santé Publique. 1994 ; 1 : 187-98.

2 WHO technical report series 877. Geneva, 1998.

3 Jordan W.M. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961 ; 2 : 1146-7.

4 Rosendaal F.R., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 112-23.

5 Nordström M., Lindblad B., Bergqvist D., Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992 ; 232 : 155-60.

6 Vandenbroucke J.P., Rosing J., Bloemenkamp K.W., Middeldorp S., Helmerhorst F.M., Bouma B.N., Rosendaal F.R. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1527-35.

7 Vessey M.P., Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease : a further report. *BMJ* 1969 ; 2 : 651-7.

8 Sartwell P.E., Masi A.T., Arthes F.G., Greene G.R., Smith H.E. Thromboembolism and oral contraceptives : an epidemiological case control study. *Am J Epidemiol* 1969 ; 90 : 365-80.

9 Vanderbroucke J.P., Koster T., Briet E., Reitsma T.H., Bertina R.M., Rosendaal F.R. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994 ; 344 : 1453-7.

10 World Health Organization. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives : results of international multicentre case-control study. World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *Lancet* 1995 ; 346 : 1575-82.

11 Lidegaard O., Edstrom B., Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism : a five year national case-control study. *Contraception* 2002 ; 65 : 187-96.

12 Gerstman B.B., Piper J.M., Tomita D.K., Ferguson W.J., Stadel B.V., Lundin F.E. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991 ; 133 : 32-7.

13 Jick H., Jick S.S., Gurewich V., Myers M.W., Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and non fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995 ; 346 : 1589-93.

14 Bloemenkamp K.W.M., Rosendaal F.R., helmerhorst F., Buller H., Vandenbroucke J.P. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen. *Lancet* 1995 ; 346 : 1593-6.

15 Farmer R.D.T., Lawrenson R.A., Thompson C.R., Kennedy J.G., Hambleton I.R. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997 ; 349 : 83-8.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

16 Kemmeren J.M., Algra A., Grobbee D.E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 2001 ; 323 : 119-20.

17 Tans G., Bouma B.N., Buller H.R., Rosing J. Changes od haemostatic variables during oral contraceptive use. *Semin Vasc Med* 2003 ; 3 : 61-8.

18 Rosing J., Tans G., Nicolaes G.A., Thomassen M.C., van Oerle R., van der Ploeg P.M., Heijnen P., Hamulyak K., Hemker H.C. Oral contraceptives and venous thrombosis : different sensitivities to activated protein C in women using second – and third – generation oral contraceptives. *Brit J Haematol* 1997 ; 97 : 233-8.

19 Third edition WHO 2004. http://www.who.int/reproductive-health/publications/MEC_3/index

20 Bloemenkamp K.W.M. Epidemiology of oral contraceptive related thrombosis. *Thromb Res* 2005 ; 1155 : 1-6.

21 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guideline n° 40 0ctober 2004. Venous thromboembolism and hormonal contraception.

22 Winkler U.H., Howie H., Buhler K., Korver T., Geurts T.B., Coelingh Bennink H.J. A randomized controlled double blind study of the effects on haemostasis of two progestogen only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgram levonorgestrel. *Contraception* 1998 ; 57 : 385-92.

23 Kemmeren J.M., Algra A., Meijers J.C., Tans G., Bouma B.N., Curvers J., Rosing J., Grobbee D.E. Effect of second and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation : a randomized trial. *Blood* 2004 ; 103 : 927-33.

24 Alhenc-Gelas M., Plu-Bureau G., Guillonneau S., Kirzin J.M., Aiach M., Ochat N., Scarabin P.Y. Impact of progestogens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 1594-600.

25 Vasilakis C., Jick H., del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestogens alone. *Lancet* 1999 ; 354 : 1610-1.

26 Conard J., Plu-Bureau G., Bahi N., Horellou M.H., Pelissier C., Thalabard J.C. Progestogen only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004 ; 70 : 437-41.

27 Olsson S.E., Odlind V. Contraception with a vaginal ring releasing 3-keto desogestrel and ethynilestradiol. *Contraception* 1990 ; 42 : 563-72.

28 Meirik O., Farley T.M., Sivin I for the international collaborative post-marketing surveillance of Norplant. Surveillance of Norplant. Safety and efficacy of levonorgestrel implant, intrauterine device and sterilization. *Obstet Gynaecol* 2001 ; 97 : 539-47.