



## Contraception et thrombophilie : attention, prudence !

Le rôle du laboratoire dans la prévention des thromboses veineuses lors de la contraception oestroprogestative.

L'augmentation du risque thromboembolique chez les utilisatrices de contraception hormonale combinée oestroprogestative est connue depuis les années 60. La thrombophilie désigne un état d'hypercoagulabilité qui augmente le risque de thrombose. Elle peut être héréditaire, acquise, ou encore résulter d'interactions entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux dont notamment la prise d'oestroprogestatifs. Elle peut être également clinique en présence d'antécédents familiaux de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) sans anomalie biologique retrouvée.

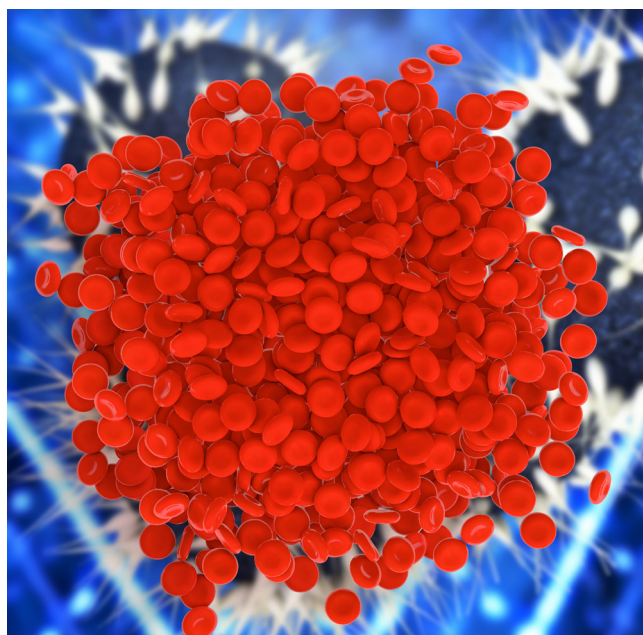
### Prévalence et risque

La contraception oestroprogestative combinée (CHC) comprend le patch, l'anneau vaginal et la pilule oestroprogestative combinée. Cette dernière est la méthode contraceptive la plus utilisée en France, en particulier par les femmes de 20 à 29 ans qui sont 60 % à l'utiliser<sup>1</sup>. En 2012 la CHC a été utilisée par 4,5 millions de femmes<sup>2</sup>.

La CHC augmente de 2 à 6 fois le risque de MTEV<sup>3</sup> qui reste cependant un événement rare parmi les utilisatrices. Dans cette population l'incidence est de l'ordre de 5 à 12 cas pour 10 000 femmes par an<sup>(4,5,6)</sup>. En comparaison, pendant la grossesse, l'incidence annuelle de MTEV est d'environ 30 cas pour 10 000.

Chaque année en France, environ 2 500 cas de MTEV dont 850 cas d'embolie pulmonaire et 20 décès subséquents sont attribuables à l'utilisation de CHC<sup>7</sup>.

Il est à rappeler que les progestatifs seuls, utilisés chez les femmes à risque ayant une contre-indication à la prise d'oestrogènes, n'augmentent pas le risque thromboembolique<sup>8-9</sup>.



### Règles de prescription de la contraception hormonale combinée

Le respect des règles de prescription représente la condition la plus importante pour maintenir un accès à la contraception en réduisant le risque de MTEV<sup>14</sup>.

La CHC ne doit jamais être utilisée dans les cas suivants :

- antécédents personnels de MTEV
- thrombophilie biologique authentifiée sans événement clinique
- thrombophilies avérées, déjà diagnostiquées dans le cadre d'antécédents familiaux de MTEV chez des apparentés au 1er degré (parents, frères et soeurs ou enfants) survenus avant l'âge de 50-60 ans.

En cas d'antécédents familiaux de MTEV, lorsque la thrombophilie n'est pas encore avérée, il n'est pas recommandé de prescrire la CHC à la patiente, à moins qu'aucune autre méthode appropriée ne soit disponible ou acceptable. Dans ce cas, elle nécessite un suivi rigoureux.

- Face à une patiente présentant des symptômes de MTEV, la possibilité d'une thrombose induite par une CHC doit toujours être envisagée.
- Les femmes doivent être informées des effets indésirables et notamment du risque thromboembolique des CHC, des précautions à respecter en cas de prise, ainsi que des signes évocateurs de thrombose veineuse et d'autres signes nécessitant une prise en charge en urgence (embolie pulmonaire notamment).

Prévalence des thrombophilies biologiques dans la population générale et risque relatif du 1<sup>er</sup> épisode de MTEV

Thrombophilie biologique	Prévalence dans la population %	Risque relatif du 1 <sup>er</sup> épisode de MTEV *
Facteur V Leyden hétérozygote	2.0 – 7.0 <sup>(11)</sup>	3 – 5 <sup>(10)</sup>
Facteur V Leyden homozygote	0.2 – 0.5 <sup>(11)</sup>	80 <sup>(13)</sup>
FIIG20210A hétérozygote	2.0 <sup>(11)</sup>	2 – 3 <sup>(10)</sup>
FIIG20210A homozygote	Très rare <sup>(11)</sup>	
Déficit en Antithrombine	<0.01 – 0.6 <sup>(11)</sup>	5 – 10 <sup>(10)</sup>
Déficit en Protéine C	0.2 – 0.3 <sup>(11)</sup>	4 – 6.5 <sup>(10)</sup>
Déficit en Protéine S	<0.1 <sup>(11)</sup>	
Anticorps antiphospholipidique	1.0 – 5.0 <sup>(12)</sup>	
Anticoagulant lupique (persistant) **	Pas de données cohérentes <sup>(11)</sup>	3-10 <sup>(10)</sup>

## Tests de dépistage de la thrombophilie et leurs limites

### Thrombophilie héréditaire :

- Dosage de l'antithrombine
- Dosage de la Protéine S (dosage difficilement interprétable en cas de grossesse ou de traitement oestroprogestatif)
- Dosage de la Protéine C
- Recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V de Leiden (FVL)
- Recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine

Ces tests sont tous remboursés par l'Assurance maladie depuis juillet 2013.

### Thrombophilie acquise :

- Recherche et identification d'un anticoagulant de type lupique (ACC)
- Anticorps anti-cardiolipines (ACL) <sup>15</sup>
- anti-B2GP1 <sup>15</sup>

Il est important de souligner que la majorité des femmes qui développent une MTEV n'ont pas de thrombophilie identifiable. Un dépistage négatif n'exclut pas nécessairement tout type de thrombophilie génétique car il existe vraisemblablement plus de mutations conférant une thrombophilie que celles connues à ce jour. En outre, un test effectué à un moment donné ne garantit pas l'absence d'une apparition ultérieure d'une thrombophilie biologique acquise (anticorps antiphospholipides) <sup>16</sup>.

## Recommandation de prescription d'un bilan de thrombose avant prise de CHC

Le risque de MTEV varie fortement selon le type de thrombophilie et est le plus élevé chez les utilisatrices de CHC porteuses du FVL hétérozygote qui ont un risque de MTEV 16 fois supérieur à celui observé chez les non utilisatrices de CHC sans thrombophilie identifiée <sup>16</sup>.

Bien que la HAS ne recommande pas de dépister systématiquement la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale combinée (CHC) elle rappelle l'importance de fournir aux femmes une information claire sur les effets indésirables et les précautions d'emploi des CHC.

Les recherches des facteurs de risque biologiques de thrombose doivent s'inscrire dans une approche pluridisciplinaire et être prescrites selon les recommandations en vigueur en matière de thrombophilie acquise et constitutionnelle. Le contexte clinico-biologique de ces recherches devra être précisé par le prescripteur incluant les antécédents personnels et familiaux et un éventuel traitement anticoagulant en cours.



## memodosage

### > CHEZ QUI PRESCRIRE ? <sup>16</sup>

- Avant primo prescription de CHC en cas d'antécédent familial de MTEV au 1<sup>er</sup> degré avant 60 ans.
- En dehors de toute prescription de CHC en cas d'antécédent personnel de MTEV.
- Face à une patiente présentant des symptômes de MTEV, la possibilité d'une thrombose induite par une CHC doit toujours être envisagée.

### > QUE PRESCRIRE ? <sup>16</sup>

- Temps de prothrombine (TP),
- Temps de céphaline activée (TCA),
- Dosage fonctionnel de l'anti-thrombine,
- Dosage fonctionnel de la Protéine C et de la Protéine S,
- Recherche de la mutation G1691A du gène du FVL et de la mutation G20210A du gène de la prothrombine.

Si antécédents personnels de thrombose : rechercher en plus, ACC, ACL, antiB2GP1.

### > QU'EST CE QUI PEUT MODIFIER LES RESULTATS ? <sup>17</sup>

- AVK et anti-coagulants oraux : dans ce cas prescrire le bilan au moins 2 (idéalement 4) semaines après l'arrêt du traitement.
- Héparine : diminution du taux d'antithrombine.
- Fondaparinux : on ne sait pas mais la plupart du temps pas de modification.

### Sources

1. Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? Pop Soc 2012(492).
2. Haute Autorité de Santé, État des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/contraception\\_freins\\_reco2clics-5.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/contraception_freins_reco2clics-5.pdf)
3. Van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism : where are we now ? J Thromb Haemost 2011;9(2):257-66.
4. Académie nationale de médecine, Bouchard P, Spira A, Ville Y, Conard J, Sitruk-Ware R. Contraception orale et risque vasculaire. Paris: Académie nationale de médecine; 2013.
5. Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. Contraception 2007;75(5):328-36.
6. European Medicines Agency. Les bénéfices des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) restent supérieurs aux risques. London: EMA; 2014.
7. Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M. Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in france. PLoS One 2014;9(4):e93792.
8. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. BMJ 2012;345:e4944.
9. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27(1):25-34.
10. Middeldorp S, Van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients ? Br J Haematol 2008;143(3) :321-35.
11. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? J Thromb Haemost 2013;11 (Suppl 1):180-91.
12. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346(10):752-63.
13. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood 1995;85(6):1504-8.
14. fiche mémo Haute autorité de santé (HAS) sur la contraception "prescription et conseils aux femmes juillet 2013, mise à jour janvier 2015"
15. Recommandations GEHT et SFMW 2009.
16. Dépistage de la thrombophilie avant primo-prescription de contraception hormonale combinée, HAS / Service évaluation économique et santé publique / Janvier 2015
17. les fiches de la lettre du médecin vasculaire "prescription d'un bilan de thrombophilie mars 2012

## Obligations légales

La recherche des mutations du FVL et du G20210A fait intervenir des tests de biologie moléculaire dont la réalisation requiert le recueil par un médecin du consentement écrit, la réalisation des tests par des laboratoires autorisés et la communication des résultats par le médecin prescripteur. La HAS souligne l'asymétrie entre la législation qui autorise la prescription ou l'administration de contraceptifs aux mineurs sans le consentement des titulaires de l'autorité parentale ou du représentant légal, et la législation relative aux tests génétiques qui nécessite le consentement écrit de l'un des titulaires de l'autorité parentale ou de son représentant légal. Dans le cas particulier où une recherche de thrombophilie est envisagée chez une mineure, cette asymétrie des législations peut constituer un frein à l'accès à la contraception orale. La HAS souligne l'intérêt d'une réflexion sur une mise en cohérence de ces législations ou sur les moyens de pallier les conséquences de cette asymétrie <sup>16</sup>.