

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Contraception hormonale et risque thromboembolique veineux : quand demander une étude de l'hémostase ? Et laquelle ?

Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: When to ask for an assessment of hemostasis? Which parameters?

G. Plu-Bureau^{a,*}, M.-H. Horellou^c, A. Gompel^a, J. Conard^c

^a Unité de gynécologie endocrinienne, hôpital Hôtel-Dieu, Assistance publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), université Paris-Descartes, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04, France

^b Inserm U780, 16, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif cedex, France

^c Unité d'hémostase thrombose, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04, France

Reçu le 8 août 2007 ; accepté le 12 février 2008

Résumé

Les événements thromboemboliques veineux constituent un des effets délétères les plus fréquents de la contraception combinée estroprogestative. Ils sont potentiellement graves en raison de la possibilité de survenue d'une embolie pulmonaire parfois fatale. Il est donc fondamental d'écarter de cette prescription les femmes à haut risque de maladie veineuse thromboembolique. Se pose alors le problème de leur dépistage, d'autant plus crucial que l'utilisation de la contraception hormonale est fréquente chez les femmes en bonne santé et souvent pour de longues durées. Il est démontré que certaines anomalies de la coagulation, congénitales ou acquises, sont associées à une augmentation du risque d'événement thromboembolique. Par ailleurs, la contraception combinée estroprogestative, quelle que soit la voie d'administration, modifie un certain nombre de paramètres de l'hémostase. Afin d'optimiser la balance bénéfice–risque de la contraception orale, la recherche d'une thrombophilie biologique est, dans certaines situations cliniques, indispensable. C'est le cas des jeunes femmes ayant présenté un épisode thromboembolique veineux ou ayant des antécédents familiaux de thrombose à un âge relativement jeune, cas retrouvés par un interrogatoire soigneux. En revanche, cette recherche biologique n'est pas recommandée de façon systématique avant toute prescription de contraception combinée estroprogestative chez les patientes n'ayant ni antécédent personnel, ni antécédents familiaux de thrombose veineuse. © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

One of the deleterious effects of the combined oral contraceptives is venous thromboembolism (VTE) and it is the most frequent. VTE is potentially serious because it is sometimes responsible for fatal pulmonary embolism. Because of the large use of hormonal contraception among healthy women and often for long durations, it is fundamental to target the prescriptions and detect women at high risk of VTE. It has been demonstrated that some congenital or acquired coagulation anomalies are associated with an increase of thromboembolic risk. In addition, combined oral contraceptives modify some parameters of the hemostasis, whatever the route of administration. In order to optimize the benefit–risk balance of oral contraception, the search for a biological thrombophilia is essential in some clinical situations such as in

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : genevieve.plu-bureau@htd.aphp.fr (G. Plu-Bureau).

young women with a history of venous thromboembolic event or with a family history of thrombosis at a relatively young age. A thorough questioning must be performed. On the other hand, this biological research is not systematically recommended before any prescription of hormonal contraception in patients having neither previous personal nor family history of venous thrombosis.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Contraception ; Risque veineux thromboembolique ; Coagulation

Keywords: Contraception; Venous thromboembolism risk; Coagulation

I. INTRODUCTION

La contraception orale (CO) est utilisée par plus de 100 millions de femmes à travers le monde. En France, plus de 80 % des femmes auront utilisé une CO au moins une fois au cours de leur vie reproductive [1]. Les effets secondaires, bénéfiques ou délétères, de la CO restent particulièrement étudiés en raison de cette grande utilisation, souvent pour de longues durées chez des femmes en bonne santé [2].

Il est maintenant clairement établi que la contraception combinée estroprogestative (COC) augmente le risque de maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Les premiers accidents graves, notamment l'embolie pulmonaire, ont été décrits dès le début d'utilisation de la COC au début des années 1960 [3]. En raison de la survenue précoce de ces accidents, les patientes à haut risque de MVTE ont été écartées de ces prescriptions. Parallèlement, la COC a été modifiée (diminution des doses d'éthinyl-estradiol et apparition de nouvelles molécules progestatives) et de nouvelles voies d'administration ont été développées (patch, anneau vaginal).

Par ailleurs, environ 13 millions de femmes utilisent une contraception progestative seule. Différentes voies d'administrations spécifiques à ce type de contraception ont été développées (intramusculaire, intra-utérine, implant sous-cutané).

2. LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE

2.1. Épidémiologie

Les MVTE, incluant les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire, sont des maladies rares puisque l'incidence pour 1000 femmes se situe aux alentours d'un à trois dans les pays occidentaux [4]. En France, la fréquence des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs est estimée à 70 000 cas par an [5]. L'incidence des MVTE augmente avec l'âge. Ainsi, les femmes âgées de 25 à 29 ans présentent une incidence de 0,4 à 1,5 pour 10 000 femmes par an alors que celles âgées de 40 à 44 ans ont une incidence se situant entre 0,6 à 3,0. La Fig. 1 représente cette évolution en fonction de l'âge. La complication principale des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs est l'embolie pulmonaire, responsable d'environ 20 000 décès par an en France. Les MVTE, représentant la première cause de mortalité vasculaire chez les femmes jeunes, les facteurs contribuant à

diminuer cette morbidité sont donc importants à évaluer. Les MVTE sont le plus souvent d'origine multifactorielle. Leur apparition est favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux. La physiopathologie de la thrombose veineuse a été décrite par Virchow ; sa célèbre triade associe stase sanguine, lésion de la paroi endothéliale et altération de la coagulation. Les principaux facteurs de risque connus des événements thromboemboliques sont rappelés dans le Tableau 1 [6].

2.2. Anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses veineuses

Certaines anomalies de la coagulation (Tableau 2) sont associées à une augmentation du risque de MVTE [6]. Ces anomalies sont congénitales ou acquises. Parmi les anomalies congénitales deux catégories peuvent être distinguées :

- les anomalies associées à une perte de fonction : il s'agit des déficits en inhibiteurs de la coagulation, antithrombine, protéine C et S ;
- les anomalies associées à un gain de fonction. Parmi ces dernières, citons la résistance congénitale à la protéine C activée (RPCA) avec mutation R506Q du gène du facteur V (facteur V Leiden : nom de la ville où a été décrite cette mutation aux Pays-Bas). Cette résistance entraîne une diminution d'inhibition du facteur V activé par la protéine

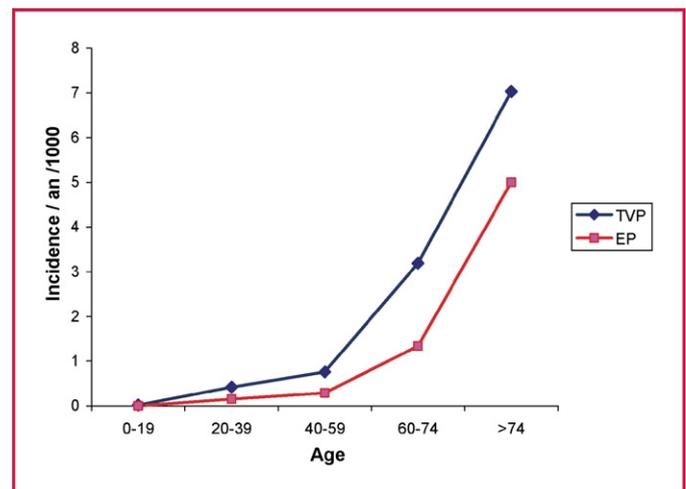


Fig. 1. Taux d'incidence annuelle pour 1000 femmes de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP) en fonction de l'âge en France (d'après référence [5]).

Tableau 1

Principaux facteurs de risque de thrombose et leurs niveaux de risque respectifs

Facteurs de risque	Niveaux de risque relatif
Antécédents de thrombose veineuse	16–35 ^a
Chirurgie	6–22 ^a
Cancer	6
Grossesse et post-partum	4–14
Immobilisation : alitement, plâtre...	13
Thrombophilies biologiques héréditaires ou acquises	2–50 ^a
Contraception estroprogestative	3–4
Traitement hormonal substitutif de la ménopause par voie orale et autres traitements hormonaux (tamoxifène, raloxifène...)	3–4
Obésité	2–4
Long voyage (avion > 5 heures)	2–4
Varices, groupe non-0	2–4

^a Le niveau de risque dépend des types de thrombose, de chirurgie, de thrombophilie biologique.

Tableau 2

Principales anomalies de l'hémostase favorisant les thromboses veineuses

Anomalies congénitales
Déficit en antithrombine
Déficit en protéine S
Déficit en protéine C
Mutation du facteur V Leiden
Mutation 20210A de la prothrombine
Homocystéinémie élevée
Dysfibrinogénémies
Anomalies acquises
Syndrome des antiphospholipides (anticoagulant circulant)
Résistance acquise à la protéine C activée
Homocystéinémie élevée

C activée. Le facteur V activé persiste donc dans la circulation et active la coagulation [7]. La mutation 20210A du gène de la prothrombine (facteur II) est associée à des taux élevés de ce facteur II dans le plasma et à une augmentation de la génération de thrombine.

Une augmentation du risque de MVTE a été récemment observée chez les patients ayant des taux élevés et persistants de facteur VIII, mais ceux-ci ne sont pas actuellement reliés à des anomalies génétiques.

Une hypofibrinolyse pourrait être considérée comme un facteur de risque de thrombose. L'augmentation de l'inhibiteur physiologique activable par la thrombine (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* pour TAFI) serait un facteur de risque en cas d'augmentation, mais son dosage n'est pas effectué en routine.

L'hyperhomocystéinémie serait aussi un facteur de risque de MVTE. Elle peut être consécutive à une carence d'apport vitaminique (acide folique) ou à un polymorphisme d'un gène du métabolisme de l'homocystéine. Une mutation de la 5,10-méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR) à l'état homozygote pourrait aussi être un facteur de risque, mais la relation avec les MVTE est encore discutée. En revanche, de très rares déficits sévères en cystathionine bêtasynthétase avec des taux

très élevés d'homocystéine sont clairement associés à des thromboses veineuses et artérielles.

La principale anomalie acquise reconnue comme un facteur de risque de thrombose veineuse est la présence d'anticorps antiphospholipides (anticoagulant circulant de type lupus, associé ou non à la présence d'anticorps anticardiolipine). Sa détection par l'allongement du temps de céphaline plus activateur (TCA) et l'absence de correction par du plasma témoin est facile chez le patient qui a développé une MVTE.

Toutes ces thrombophilies n'induisent pas le même niveau de risque thromboembolique. L'étude *European prospective cohort on thrombophilia* (EPCOT), comparant 1626 patients ayant une thrombophilie biologique héréditaire à une population témoin a montré un risque de MVTE multiplié par 15,7 (IC 95 % 9,2–26,8) lié à la présence d'une thrombophilie biologique [8,9]. Le suivi prospectif de ces patients a permis de déterminer les incidences de MVTE liées aux différents types de thrombophilie biologique. L'incidence la plus faible est observée chez les patients porteurs du facteur V Leiden hétérozygote (1,5 pour 1000 années patients) et la plus élevée chez les patients porteurs d'une thrombophilie combinée (8,4 pour 1000 années patients). Pendant le suivi de 5,7 années, une complication thromboembolique a été observée chez 4,5 % des 575 porteurs de thrombophilie asymptomatique à l'entrée et chez 0,6 % des 1118 témoins (incidence annuelle 0,8 % chez les porteurs de thrombophilie, 0,1 % chez les témoins). L'incidence la plus élevée est observée chez les porteurs de déficit en antithrombine (1,7 %), la plus faible chez les patients porteurs d'un facteur V Leiden hétérozygote (0,1 %). Par ailleurs, l'expression des thrombophilies congénitales peut varier d'une famille à une autre.

3. MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE, HÉMOSTASE ET CONTRACEPTION

3.1. Risque de maladie veineuse thromboembolique et contraception orale

Le risque de MVTE associé à la contraception orale combinée estroprogestative chez les premières utilisatrices de COC était multiplié par environ trois à six comparativement aux femmes non-utilisatrices. Cette augmentation de risque a d'abord été attribuée à la dose d'éthinyl-estradiol (EE), les doses supérieures ou égales à 50 µg étant associées à un risque plus élevé que les doses inférieures. À dose équivalente d'EE, le risque semble plus important en cas d'association avec les progestatifs de troisième génération [10]. Ainsi, une méta-analyse récente [11] a calculé un risque combiné à 1,7 (1,4–2,0 ; intervalle de confiance à 95 %) chez les femmes utilisant des COC associant EE et progestatif de troisième génération comparativement aux femmes utilisant des COC associant EE et un progestatif de deuxième génération. Par ailleurs, ce risque est plus important la première année d'utilisation puis décroît les années suivantes bien que restant significativement supérieur à celui observé chez les femmes non-utilisatrices. En revanche, les femmes ayant arrêté leur COC depuis plus de

trois mois n'ont plus un risque accru par rapport aux femmes non-utilisatrices. Des résultats similaires ont été plus récemment rapportés avec la COC associant de l'EE et de l'acétate de cyprotérone comparativement aux COC associant l'EE et un progestatif de deuxième génération (lévonorgestrel) [12–16].

Aucune augmentation significative du risque de MVTE n'a été rapportée dans la littérature avec l'utilisation de contraception microprogestative, mais les études sont rares et manquent de puissance, les effectifs des femmes utilisatrices sont faibles, pour pouvoir conclure de façon certaine [17]. Une seule étude [18] a analysé la contraception progestative seule par l'acétate de chlormadinone à doses antigonadotropes chez les femmes à haut risque de MVTE (en raison d'antécédents personnels de MVTE et/ou de thrombophilie biologique). Cette étude n'a pas montré de modification du risque de MVTE lié à l'utilisation de l'acétate de chlormadinone seul.

3.2. Modifications de l'hémostase sous contraception

La contraception orale combinée estroprogestative modifie l'équilibre de l'hémostase, puisqu'elle exerce à la fois une activité procoagulante et augmente l'activité fibrinolytique. L'activité procoagulante résulte de l'augmentation de différents facteurs de coagulation (fibrinogène, facteur II, VII, X, VIII) et de la diminution des inhibiteurs physiologiques (antithrombine, protéine S). Par ailleurs, il existe une hyperfibrinolyse avec diminution de l'inhibiteur physiologique, le PAI1 [19]. Le risque de thrombose veineuse est lié en partie à ces modifications des paramètres de l'hémostase.

Une forme acquise de RPCA associée à l'utilisation de la COC peut survenir en l'absence de la mutation du facteur V Leiden [20]. Cette résistance est plus importante chez les femmes utilisant des COC de troisième génération comparés au COC associant du lévonorgestrel et proche de la résistance des patientes non-utilisatrices de COC, mais porteuses de la mutation du facteur V [21,22]. Depuis qu'il a été montré que la RPCA, est un facteur de risque indépendant de MVTE, même en l'absence de la mutation du facteur V, il est fait l'hypothèse que la RPCA contribue à augmenter le risque de MVTE chez les utilisatrices de COC. Les bases moléculaires de cette résistance acquise ne sont pas connues. Cependant, la diminution des taux plasmatiques de protéine S, cofacteur de l'activation de la protéine C, qui est fréquemment observée sous COC, pourrait expliquer en partie cette RPCA acquise chez les utilisatrices de COC.

Le niveau circulant d'estradiol influence la production de certaines protéines de la coagulation. Le taux de *sex hormone binding globulin* (SHBG) représente un bon reflet de l'imprégnation estrogénique au niveau hépatique. Ainsi, les femmes enceintes ont des taux de protéine S bas, ainsi qu'une RPCA acquise et une SHBG élevée. Il en est de même sous COC et le taux de SHBG a été proposé comme marqueur d'estrogénicité et de risque de MVTE chez les utilisatrices de différentes COC [23,24].

Les contraceptions orales progestatives seules qu'elles soient microprogestatives ou plus fortement dosées (acétate

de chlormadinone) ne modifient pas les paramètres de la coagulation [21]. Les stérilets et implants contenant un progestatif ne sont pas considérés comme pouvant augmenter le risque de thrombose veineuse [25]. Il en est de même de la contraception d'urgence contenant seulement du lévonorgestrel.

4. LES CONTRACTIONS PAR VOIE EXTRADIGESTIVE

Le risque de MVTE est connu à partir des résultats d'études épidémiologiques ou des études sur les marqueurs intermédiaires du risque.

Deux études de pharmacoépidémiologie ont analysé le risque de MVTE lié à l'utilisation d'une contraception par patch associant 0,75 mg d'EE et 6 mg de norelgestromin (métabolite actif du norgestimate) correspondant à celui d'une exposition par voie orale quotidienne de 20 µg d'EE et 150 µg de norelgestromin [26,27]. Les sources d'exposition aux différentes contraceptions (femmes utilisatrices) sont recueillies à partir de base de données pharmaceutiques (PharMetrics) et les incidences des MVTE sous contraception par voie orale ou par voie transdermique sont comparées. Une étude cas témoins emboîtée est également réalisée afin de contrôler les différents facteurs de confusion potentiels. Jick et al. [26] montrent que le risque de MVTE n'était pas différent entre contraception orale et contraception transdermique tandis que Cole et al. montrent un risque deux fois plus élevé avec la voie transdermique par rapport à la voie orale [27]. Une étude récente analysant les marqueurs intermédiaires du risque veineux (notamment la RPCA et le taux de SHBG) montre une activation plus importante de la coagulation de la voie transdermique par rapport à la voie orale [28]. Les mêmes contre-indications vasculaires s'appliquent donc pour ces deux types de contraception. L'utilisation de ce type de patch contraceptif est contre-indiquée chez les femmes ayant eu une MVTE.

Nous ne disposons pas encore d'études épidémiologiques sur le risque de MVTE associé à la contraception par anneau vaginal. En revanche, il existe deux essais randomisés sur les marqueurs intermédiaires du risque veineux [29,30].

Ils montrent tous les deux une activation de la coagulation de même ampleur par voie orale ou par voie vaginale. L'anneau vaginal est donc également contre-indiqué chez les femmes ayant eu une MVTE et/ou à haut risque vasculaire.

5. THROMBOPHILIES BIOLOGIQUES ET CONTRACEPTION ORALE

Une méta-analyse récente a permis d'estimer les risques de thromboses veineuses (Tableau 3) chez les femmes utilisatrices de COC et porteuses des principales thrombophilies biologiques ([22]). Le risque relatif de MVTE chez les utilisatrices de COC et porteuses d'une mutation facteur V Leiden est de 15,62 (8,66–28,15 ; intervalle de confiance {IC} à 95 %), alors qu'il n'est que de 3,1 (2,17–4,42 ; IC à 95 %) chez les utilisatrices de COC et 3,78 (2,22–6,42 ; IC à 95 %), chez les femmes

Tableau 3

Risque de thrombose veineuse sous contraception orale estroprogestative en fonction des différentes thrombophilies biologiques : résultats d'une méta-analyse (référence [22])

Thrombophilies biologiques	Odd ratio	Intervalle de confiance à 95 %	Nombre d'études
Facteur V Leiden	15,6	8,6–28,1	6
Facteur II Leiden	6,1	0,8–45,6	3
Déficit en antithrombine	12,6	1,3–115,7	2
Déficit en protéine C	6,3	1,6–23,8	2
Déficit en protéine S	4,8	1,3–17,1	2
Facteur VIII élevé	8,8	4,1–18,7	1

porteuses du facteur V Leiden seul. Il existe donc un effet synergique de l'association facteur V Leiden–COC sur le risque de MVTE. Le niveau de ce risque semble plus faible pour les femmes porteuses de la mutation 20210A de la prothrombine. La faible fréquence des autres thrombophilies, notamment les déficits en antithrombine, protéine C ou S, rend difficile l'étude de leur association avec le risque de MVTE chez les femmes utilisant par ailleurs une COC.

6. EN PRATIQUE

6.1. Indications de la recherche d'une thrombophilie

La recherche de thrombophilie est devenue aujourd'hui une pratique de routine, intéressant un grand nombre de spécialités. Malgré l'absence d'essai randomisé, prospectif, permettant des recommandations de haut niveau de preuve, la mise en évidence de ces thrombophilies biologiques peut entraîner des modifications d'attitude thérapeutique, justifiant la prescription de leur recherche. Les règles de juste prescription, les pièges du diagnostic biologique doivent être connus. Des recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase ont récemment été mises à jour par un groupe de travail au sein de l'Assistance publique [31]. Ainsi, la recherche d'une anomalie de la coagulation est recommandée dans les situations suivantes :

- chez une jeune femme ayant un antécédent personnel de thrombose veineuse documentée, avec ou sans facteur favorisant retrouvé ;
- en cas de thromboses veineuses superficielles récidivantes sur veine saine ;
- en cas d'antécédent familial de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire documentée avant l'âge de 50 ans ;
- en cas de thrombophilie connue déjà détectée chez un membre de la famille de la patiente pour laquelle, une contraception est envisagée.

En dehors de ces contextes, une recherche de thrombophilie biologique ne doit pas être demandée à titre systématique avant toute contraception.

Dans le cadre d'une prescription d'une COC, un interrogatoire minutieux doit donc être effectué pour juger de l'opportunité de la demande d'examen de l'hémostase. Il est fondamental, car il permet de prendre en compte le type de thrombose (superficielle, distale ou proximale des membres

inférieurs, cérébrale, porte ou mésentérique, des membres supérieurs ou embolie pulmonaire), son caractère documenté ou non par un moyen objectif, l'existence de facteurs de risque associés, la sévérité des antécédents familiaux de MVTE, le fait que la famille soit informative ou non (la plupart des thrombophilies congénitales étant transmise selon le mode autosomal dominant).

Lorsqu'une thrombophilie biologique est détectée chez un sujet symptomatique, l'étude familiale est recommandée dans les déficits en inhibiteurs (déficit en antithrombine, protéine C ou S). Elle est discutée par certains lorsqu'il s'agit par exemple d'une mutation Leiden du facteur V présente à l'état hétérozygote, considérée comme associée à un risque modéré de thrombose. Cependant, elle est souvent proposée car elle permet une prévention plus efficace des thromboses chez les membres de la famille qui sont porteurs de l'anomalie. Cette recherche de thrombophilie familiale n'est généralement pas réalisée chez l'enfant, mais différée à l'adolescence et avant traitement hormonal chez la jeune fille.

6.2. Quels examens prescrire ?

Cette recherche de thrombophilie doit être exhaustive du fait du risque thromboembolique plus élevé observé chez les patients porteurs de thrombophilies combinées. Or ces situations ne sont pas rares compte tenu de la grande fréquence des mutations V Leiden et G20210A du gène de la prothrombine. Les thrombophilies constitutionnelles et acquises seront recherchées sur le même prélèvement. L'étude de l'hémostase chez un sujet symptomatique comporte :

- un hémogramme avec numération des plaquettes, pour ne pas méconnaître une hémopathie, un syndrome myéloprolifératif, avec évaluation du volume plaquettaire secondairement ;
- un temps de Quick ;
- un temps de céphaline plus activateur qui permet la détection d'un anticoagulant circulant de type lupique ;
- un dosage du fibrinogène et temps de thrombine ;
- une mesure de l'activité des inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéine C et S, complétée secondairement, en cas de déficit en activité, par le dosage des antigènes correspondants afin de distinguer les déficits quantitatifs (de type I) des déficits qualitatifs (de type II) ;
- le test de résistance à la protéine C activée avec détection de la mutation du facteur V (si le premier test est anormal),

Tableau 4

Valeurs normales et pathologiques des inhibiteurs de la coagulation

	Valeurs normales (%)	Déficit constitutionnel (%)
Antithrombine	80–120	Activité < 80 Type I : antigène < 80 Type II : antigène normal
Protéine C	70–120	Activité < 70 Type I : antigène < 70 Type II : antigène normal
Protéine S	Homme : 65–120 Femme : 55–120	Activité et antigène libre < 60 Type I : antigène libre et activité < 60 Type II : antigène normal

permettant de définir le statut hétéro- ou homozygote. Certains réalisent d'emblée la recherche de la mutation Leiden du facteur V ;

- la recherche de la mutation 20210A du facteur II ;
- le dosage des anticorps anticardiolipines et des anticorps anti- β 2-glycoprotéine I ;
- le dosage de l'homocystéine. En l'absence d'hyperhomocystéinémie, il n'y a pas d'argument pour rechercher la mutation C677T de la MTHFR, car elle n'est pas, par elle-même, facteur de risque de thrombose ;
- le dosage du facteur VIII.

Si tous les tests précédents sont normaux, mais qu'il existe des antécédents personnels et/ou des antécédents familiaux de MVTE particulièrement importants, l'opportunité de la réalisation de tests plus spécialisés sera discutée.

Les examens génétiques sont soumis à une législation particulière : le patient doit être informé de la réalisation d'examens sur son ADN, son consentement écrit doit être conservé par le prescripteur. Le patient doit ensuite être informé oralement par le prescripteur du résultat du test génétique, dont une copie lui est remise.

Si une anomalie est déjà connue dans la famille, elle sera recherchée spécifiquement.

S'il existe des antécédents familiaux sévères sans connaissance de la réalisation d'un bilan de thrombophilie, une étude complète sera réalisée en excluant les marqueurs de thrombophilie acquises (anticorps anticardiolipines, hémogramme avec numération de plaquettes).

6.3. Interprétation des résultats

La réalisation des examens dans un centre spécialisé en hémostase où le biologiste donnera une interprétation des résultats et aidera le clinicien dans la prise en charge du patient est recommandée. De plus, ces dosages et plus particulièrement les dosages des inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C et S) sont très sensibles au transport des tubes et à la congélation des plasmas.

Les valeurs normales des inhibiteurs de coagulation sont données dans le [Tableau 4](#).

Un taux d'antithrombine inférieur à 80 % est très évocateur d'un déficit constitutionnel.

Le dosage de la protéine S libre antigène, moins sensible aux variables préanalytiques de transport et conservation du

plasma est préféré au dosage d'activité. Une diminution importante est observée pendant la grossesse (des taux voisins de 30 % peuvent être observés) et sous COC. Il est donc nécessaire de faire ce bilan en dehors de toute prise de COC (deux mois d'arrêt sont nécessaires pour un retour à un niveau de base de la coagulation). La contraception progestative n'influe pas cette mesure. La grande variabilité du dosage de la protéine S expose à poser en excès le diagnostic de déficit en protéine S.

Toute thrombophilie biologique doit être confirmée sur un second prélèvement avant la délivrance d'une carte ou d'une attestation concernant l'anomalie détectée.

6.4. Conséquences du diagnostic de thrombophilie chez les femmes sans antécédent de maladie veineuse thromboembolique

La mise en évidence d'une thrombophilie biologique doit donner lieu à une information orale et écrite (certificat) au patient, l'informant des recommandations concernant la vie quotidienne. Les conseils concernant les longs voyages en avion et autres immobilisations prolongées sont particulièrement importants.

Une prévention des thromboses sera recommandée lors de toute situation à risque thromboembolique, plus particulièrement immobilisation plâtrée, interventions chirurgicales. La COC est contre-indiquée. Une contraception orale par progestatifs seuls est souvent proposée [18].

7. CONCLUSION

Au total, il existe une augmentation significative du risque de MVTE de l'éthinyl-estradiol quelle que soit la voie d'administration. Il existe une forte plausibilité biologique pour la réalité de cette association, la balance coagulation/fibrinolyse étant fortement modifiée par cette COC. Toute COC est donc contre-indiquée chez les femmes à haut risque veineux. La recherche d'une thrombophilie biologique a fait l'objet de recommandations récentes à la fois pour les femmes ayant présenté une MVTE ou pour les femmes présentant des antécédents familiaux de MVTE. Cette recherche ne doit pas être effectuée de façon systématique avant toute prescription de contraception hormonale.

RÉFÉRENCES

- [1] Toulemon L, Leridon H. Contraceptive practices and trends in France. *Fam Plann Perspect* 1998;30(3):114–20.
- [2] Bricaire C, Plu-Bureau G. Contraception hormonale EMC. *Gynecologie* 2000;738 A:10.
- [3] Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961;2:1146–7.
- [4] Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62–9.
- [5] Oger E, for EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657–60.
- [6] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167–73.
- [7] Dahlbäck B, Carlsson M, et al. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004–8.
- [8] Vossen CY, Conard J, et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004;2:1526–32.
- [9] Vossen CY, Conard J, et al. Risk of first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European prospective cohort on thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005;3:459–64.
- [10] Middeldorp S. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Gend Med* 2005;2:S3–9.
- [11] Kemmeren JM, Algra A, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolism. *BMJ* 2001;323:1–9.
- [12] Parkin L, Skegg DC, et al. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet* 2000;355:2133–4.
- [13] Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001;358:1427–9.
- [14] Lidegaard O, Edstrom B, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five year national case-control study. *Contraception* 2002;65:187–96.
- [15] Heuser P, Tonga K, et al. Specific oral contraceptive use and venous thromboembolism resulting in hospital admission. *N Z Med J* 2004;26117(1206):U1176.
- [16] Seaman HE, de Vries CS, et al. The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case-control study. *Hum Reprod* 2003;18:522–6.
- [17] Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004;164:1965–76.
- [18] Conard J, Plu-Bureau G, et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70:437–41.
- [19] Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update* 1999;5(6):672–80.
- [20] Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM. The oral contraceptive pill, mechanisms of vascular risk, and practical prescribing strategies for women with thrombotic problems. In: *Women's vascular health EDS* Greer IA, Ginsberg J and Forbes CD. Hodder Arnold 2007 p. 423–435.
- [21] Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *J Thromb Haemost* 2004;2:1594–600.
- [22] Wu O, Robertson L, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005;94:17–25.
- [23] Odland V, Milsom I, et al. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:482–90.
- [24] van Vliet HA, Frolich M, et al. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Hum Reprod* 2005;20:563–8.
- [25] Egberg N, van Beek A, et al. Effects on the hemostatic system and liver function in relation to implanon and norplant. A prospective randomized clinical trial. *Contraception* 1998 Aug;58(2):93–8.
- [26] Jick SS, Kaye JA, et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception* 2006;73(6):566–70.
- [27] Cole JA, Norman H, et al. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1):339–46.
- [28] Johnson JV, Lowell J, et al. Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(2):278–84.
- [29] Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, et al. Effects of oral and trans-vaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2074–9.
- [30] Rad M, Kluff C, et al. Comparative effects of a contraceptive vaginal ring delivering a nonandrogenic progestin and continuous ethinyl estradiol and a combined oral contraceptive containing levonorgestrel on hemostasis variables. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(1):72–7.
- [31] Gouault-Heilmann M, Aizenberg N, et al. Recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante. *STV* 2006;18:29–42.