



HAL
open science

Première consultation de contraception et prévention des accidents thromboemboliques veineux sous estroprogestatifs: expérience d'un centre de planification

Sophie Groussin

► To cite this version:

Sophie Groussin. Première consultation de contraception et prévention des accidents thromboemboliques veineux sous estroprogestatifs: expérience d'un centre de planification. Sciences du Vivant [q-bio]. 2008. hal-01733223

HAL Id: hal-01733223

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733223v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY
2008

FACULTE DE MÉDECINE DE NANCY
N° 136

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Sophie GROUSSIN

Le 06 novembre 2008

**PREMIERE CONSULTATION DE CONTRACEPTION ET PREVENTION DES ACCIDENTS
THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX SOUS ESTROPROGESTATIFS
EXPERIENCE D'UN CENTRE DE PLANIFICATION**

Examineurs de la thèse :

M. LECOMPTE T.	Professeur	Président
M. JUDLIN P.	Professeur	Juge
M. WAHL D.	Professeur	Juge
M. THIEBAUGEORGES O.	Docteur en Médecine	Juge
M. BOURGUIGNON S.	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY
2008

FACULTE DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Sophie GROUSSIN

Le 06 novembre 2008

PREMIERE CONSULTATION DE CONTRACEPTION ET PREVENTION DES ACCIDENTS

THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX SOUS ESTROPROGESTATIFS

EXPERIENCE D'UN CENTRE DE PLANIFICATION

Examineurs de la thèse :

M. LECOMPTE T.	Professeur	Président
M. JUDLIN P.	Professeur	Juge
M. WAHL D.	Professeur	Juge
M. THIEBAUGEORGES O.	Docteur en Médecine	Juge
M. BOURGUIGNON S.	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT
Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Asseseurs :
du 1^{er} Cycle :
du 2^{ème} Cycle :
du 3^{ème} Cycle :
Filières professionnalisées :
Prospective :
FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA
M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
M. le Professeur Christophe CHOSEROT
M. le Professeur Laurent BRESLER
M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET – Guy RAUBER – Paul SADOUL
Raoul SENAULT – Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN
Emile de LAVERGNE – Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE
Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ – Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON
Jacques ROBERT – Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET – Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE
Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES – Alain LARCAN – Gérard VAILLANT
Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER – Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLÈRE – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER
Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD – Jean-Pierre NICOLAS
Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLÈT – Jean-Pierre DELAGOUTTE
Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD – Professeur Guy PETIET

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGNON

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétiq

ue)
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymond SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOI.E

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MÂÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTJEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LÉMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLJOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (Biosémiologie, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie ; cancérologie (type mixte ; biologique))

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGÉ
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT
Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Manish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur T. LECOMPTE

Professeur d'hématologie

Nous vous remercions de nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Vous nous avez initiée à l'hémostase dès les premières années de faculté. Nous sommes fière d'avoir bénéficié de votre enseignement.

Vous nous avez guidée dans ce travail. Nous avons apprécié votre compétence et votre grande disponibilité.

Votre rigueur intellectuelle, votre esprit scientifique et votre respect des valeurs humaines resteront pour nous un exemple.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur P. JUDLIN

Professeur de gynécologie - obstétrique

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions d'avoir consacré de votre temps précieux et de nous avoir accueillie avec gentillesse.

Nous tenons à vous exprimer notre respect et notre reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur D. WAHL

Professeur de chirurgie vasculaire et médecine vasculaire

Vous nous avez accueillie avec bienveillance dans votre service et vous avez guidé nos premiers pas dans la médecine lors de nos stages cliniques.

Nous avons eu la chance de bénéficier de votre expérience clinique et de votre enseignement. Nous avons apprécié votre dynamisme et votre disponibilité permanente.

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre jury. Veuillez trouver à travers ce travail l'expression de notre reconnaissance, de notre profond respect et de notre admiration.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur O. THIEBAUGEORGES

Praticien Hospitalier, gynécologue obstétricien des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre jury.

Nous avons été sensible à la gentillesse de votre accueil et à l'intérêt que vous avez apporté à notre travail.

Nous vous prions d'accepter ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur S. BOURGUIGNON

Docteur en Médecine Générale

Nous vous remercions pour votre grande gentillesse et surtout pour le soutien et la bienveillance permanente que vous avez montrés à notre égard. Ils nous ont toujours aidée à passer des caps difficiles.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail et vous assurons de notre profonde gratitude.

A la mémoire de mon Père,

J'aurais tant aimé te donner cette thèse.
Je resterai toujours fière de toi et ferai tout pour que, là où tu es, tu puisses
toujours être fier de moi.
Je ne t'oublierai jamais.

A ma Maman,

Tu as toujours été à mes côtés.
Tu m'as soutenue chaque jour.
J'ai toujours trouvé auprès de toi, compréhension et infinie tendresse.
Par ton intelligence et la délicatesse de ton cœur, tu as toujours su m'aider
à résoudre les plus petits comme les plus grands problèmes.
Je te dédie ce travail en témoignage de toute mon affection

A mon frère Thomas,

Merci pour ton soutien permanent, ton optimisme, ta gaieté et quelquefois
ta sévérité qui m'ont permis d'avancer.

Aux membres de ma Famille :

Maminouche, Philippe et Françoise, Thierry et Anne, Christophe, Alexandre, Charles et Victor, Taty et Quakine, Catou et Nounette

Je les remercie pour leur présence, leur soutien et leur réconfort de chaque jour.

Avec toute mon affection.

A la mémoire de Papy, Mamy, Papinouche

A Madame MERDRIGNAC

Secrétaire du Centre de Planification

De tout cœur, je la remercie pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée pour la réalisation de ce travail.

A tous mes amis :

Grégory, Nadir, Claire, Hervé, Nazmine, Christelle, Siavoche ...

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque »

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

INTRODUCTION	21
--------------------	----

PATHOGENESE

1 - LA FORMATION DU THROMBUS VEINEUX	23
--	----

A - Rôle des plaquettes	24
B - La coagulation	25
1) <i>Intervention des facteurs de la coagulation</i>	25
2) <i>Les deux voies intrinsèque et extrinsèque</i>	26
C - Régulation de la coagulation : les inhibiteurs physiologiques	28
D - Fibrinolyse	29
<i>Conclusion</i>	30

2 - LES FACTEURS DE RISQUE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE	31
--	----

A - Thrombophilies familiales (héréditaires)	31
1) <i>Résistance à la protéine C activée (RTPCa)</i>	32
2) <i>Prothrombrine G20210A</i>	32
3) <i>Déficits en protéines C et S (PC et PS)</i>	33
4) <i>Déficit en antithrombine</i>	33
5) <i>L'hyperhomocysteinémie</i>	34
6) <i>Autres formes de thrombophilie familiale</i>	34
B - Formes acquises de thrombophilie	35
1) <i>Syndrome des antiphospholipides</i>	35
2) <i>L'hyperhomocysteinémie</i>	36
C - Autres facteurs de risque	36
D - Les facteurs qui ne sont pas à risque de MTEV	39

LES ESTROPROGESTATIFS A NOTRE DISPOSITION ET LEUR COMPOSITION

A - Composition des estroprogestatifs contraceptifs	41
B - Les contraceptifs oraux estroprogestatifs à notre disposition actuellement	43

IMPACT DES ESTROPROGESTATIFS SUR L'HEMOSTASE

A - Action sur l'hémostase plaquettaire	47
B - Action sur l'hémostase plasmatique et sur la fibrinolyse	48
C - Action sur le vaisseau	50
Conclusion	51

LES ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX SOUS ESTROPROGESTATIFS

1 - RISQUES DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) DANS LA POPULATION GENERALE ET RECHERCHE DES PILULES LES MOINS DELETERES AU FUR ET A MESURE DES ANNEES.....	54
A - Les pilules de 1 ^{ère} génération	55
B - Les pilules classiques de 2 ^{ème} génération	55
C - Les mini pilules de 2 ^{ème} génération	57
D - Les pilules de 3 ^{ème} génération	59
E - Débats autour du risque de MTEV avec les progestatifs de 3 ^{ème} génération	60
F - Les estroprogestatifs à 15 et 20 µg d'EE	61
G - Les pilules contenant des progestatifs dérivés de la 17 hydroxyprogestérone (Prégnane) et de la 17 alpha spironolactone	62
H - Les contraceptions estroprogestatives non orales	63
2 - RISQUE DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) EN PRESENCE DE FACTEURS DE RISQUE	66
A - Les facteurs de risque acquis	66
B - Les facteurs de risque génétiques	68

PREVENTION DES ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX SOUS ESTROPROGESTATIFS

1 - DEPISTAGE DES FEMMES A RISQUE DE MTEV	73
A - Le dépistage doit-il être systématique ?	73
B - Dépistage ciblé	75
C - Examens biologiques à réaliser chez la femme à risque de TEV	76
1) <i>Une étude de l'hémostase est recommandée</i>	76
2) <i>Faut-il rechercher une hyperhomocystéinémie ?</i>	78
3) <i>Faut-il systématiquement pratiquer une étude familiale ?</i>	79
4) <i>Bilan à réaliser si la contraception orale a déjà été débutée</i>	80
5) <i>En cas d'accident thromboembolique veineux sous pilule, à quel</i>	

<i>moment, par rapport à la thrombose ou à un éventuel traitement antithrombotique, faire le bilan ?</i>	81
D - Propositions de schémas décisionnels	83
E - Hémostase et pilule : recommandations de l'ANAES (1998)	86
2 - QUELLE CONTRACEPTION POSSIBLE EN PRESENCE DE FACTEURS DE RISQUES ?	87
A - La contraception progestative.....	88
1) <i>Les progestatifs microdosés</i>	89
2) <i>Les progestatifs macrodosés</i>	92
B - La contraception mécanique par stérilet.....	96
C - Les méthodes classiques.....	98
1) <i>Les méthodes naturelles</i>	98
2) <i>Les méthodes locales</i>	99
D - La contraception d'urgence.....	100
1) <i>La méthode hormonale : Norlevo</i>	100
2) <i>La méthode mécanique</i>	101
3 - RECOMMANDATIONS DE L'ANAES ET PRESCRIPTIONS EN PRATIQUE COURANTE	102
A - Recommandations de l'ANAES (décembre 2004).....	102
B - Prescription des gynécologues	106
4 - LES PERSPECTIVES	111
ENQUETE PRATIQUE, RETROSPECTIVE AU CENTRE DE PLANIFICATION ET D'EDUCATION FAMILIALE (CPEF) DE LA MATERNITE REGIONALE DE NANCY	
1 - POPULATION ETUDIEE	115
A - Nombre total de patientes reçues en consultation au Centre de Planification et d'Education Familiale (CPEF)	115
B - Patientes à risque thromboembolique veineux	117
2 - ELEMENTS AYANT PERMIS D'IDENTIFIER LES PATIENTES A RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX	118
3 - BILAN DEMANDE	120
4 - ANOMALIES MISES EN EVIDENCE LORS DU BILAN	122
5 - CONTRACEPTION PROPOSEE	123

6 - PATIENTES PERDUES DE VUE 124

7 - COMMENTAIRES 125

CONCLUSION

CONCLUSION 129

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE 133

INTRODUCTION

L'instauration d'une contraception est une pratique courante en médecine générale.

La « pilule » estroprogestative est considérée comme la méthode de contraception la plus acceptable, la plus efficace et la plus facilement réversible. Elle est actuellement la méthode de contrôle des naissances la plus répandue dans le monde. Sa tolérance clinique et métabolique, à court et à long terme s'améliore d'années en années grâce à la réduction des doses de stéroïdes et à l'utilisation de nouveaux progestatifs à faible activité androgénique.

Sur les 100 millions de femmes qui, dans le monde, suivent actuellement un traitement contraceptif oral, le risque potentiel d'accident est faible. S'ils sont rares, toutefois ils peuvent être très graves. Les accidents les plus fréquemment rencontrés sont soit une thrombose veineuse profonde des membres, soit une embolie pulmonaire, soit encore une thrombose veineuse cérébrale. Les accidents thromboemboliques veineux peuvent survenir dès la première plaquette de pilule. Ils nécessitent donc d'être rigoureux dans la démarche de prescription et tout particulièrement de s'appuyer sur l'histoire familiale et personnelle de la patiente pour motiver la réalisation d'un bilan biologique puis d'adapter le type de contraception aux résultats obtenus.

Le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) sous contraception estroprogestative est notablement accru en présence de facteurs génétiques de risque : il faut identifier de façon fiable les femmes à risque et ne pas priver les autres d'une contraception très efficace. Cette démarche est tout aussi indispensable chez les très jeunes filles comme celles par exemple qui fréquentent les centres de planification et d'éducation familiale.

PATHOGENESE

- 1) La formation du thrombus veineux
- 2) Les facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)

-1-

LA FORMATION DU THROMBUS VEINEUX

La thrombose

est une forme dérégulée du processus hémostatique normal, qui aboutit à une occlusion plus ou moins complète de la lumière vasculaire, avec possible embolisation (au niveau pulmonaire).

Contrairement aux thromboses artérielles qui surviennent rarement dans un vaisseau sain, mais le plus souvent au niveau de lésions créées par l'athérosclérose, les thromboses veineuses ont pour mécanismes principaux la stase sanguine et une perturbation des systèmes de régulation de l'hémostase.

L'hémostase

est le processus physiologique qui permet de limiter les pertes sanguines provoquées par une effraction vasculaire, grâce à la formation rapide d'un caillot qui est fait de plaquettes agrégées entre elles et enserrées dans un réseau de fibrine, et qui est formé au niveau de la brèche vasculaire (1).

Il est plus facile de diviser la description de l'hémostase normale en une composante plaquettaire, avec la formation d'un clou plaquettaire lâche et une composante de coagulation qui aboutit à la formation d'une structure en fibrine plus robuste (le caillot) autour des plaquettes. Cette approche facilite la compréhension mais, en pratique, les deux mécanismes sont étroitement imbriqués.

A) ROLE DES PLAQUETTES

- Après la lésion d'un vaisseau, une vasoconstriction immédiate est déclenchée afin de ralentir le débit sanguin et de réduire les risques de fuite sanguine. La rupture de la barrière des cellules endothéliales conduit au recrutement des plaquettes afin de former un **clou hémostatique** (ou plaquettaire). Les plaquettes interagissent à la fois avec la matrice sous-endothéliale du vaisseau (**adhérence plaquettaire**) et les unes avec les autres (**agrégation plaquettaire**).
- La première étape de ce processus, l'adhérence, ne nécessite pas d'activité métabolique de la part des plaquettes. Cependant, elle conduit à leur activation. Les plaquettes sont de petits éléments discoïdes. Elles ne possèdent pas de noyau et aucune capacité de synthèse d'ADN. Des pores situés dans la membrane assurent une connexion avec un système canaliculaire ouvert permettant à la fois le transport vers l'intérieur des agonistes et l'évacuation vers l'extérieur de produits de sécrétion.
- **L'activation plaquettaire** est provoquée par la stimulation des agonistes comme l'ADP et la thrombine, qui interagissent avec les récepteurs de surface. Elle est aussi provoquée par le contact direct avec la matrice sous-endothéliale du vaisseau. Les plaquettes modifient leur forme, de discoïde à sphérique, les récepteurs de la surface sont activés, et les granules cytoplasmiques libèrent leur contenu. Ces événements aboutissent à l'agrégation et l'adhésion, les autres plaquettes circulantes adhérant à la couche initiale et le clou hémostatique lâche se formant progressivement.
Outre la formation d'une barrière physiologique au site de la lésion, **les plaquettes exercent une action procoagulante**. La séquence de la coagulation décrite ci-dessous s'effectue bien plus rapidement en leur présence. Après activation, les plaquettes procèdent à un réarrangement des phospholipides de leur membrane et libèrent des vésicules. La surface et les vésicules présentent des sites de liaison

pour des protéines de la coagulation conduisant à la création de complexes de coagulation (par exemple le « complexe prothrombinase ») qui accélèrent la formation du facteur X_a et de la thrombine (FII_a).

B) LA COAGULATION

Bien que souvent utilisé de façon impropre pour désigner tous les aspects de la formation du caillot, le terme coagulation fait plus spécifiquement référence au mécanisme conduisant directement à la conversion du fibrinogène, qui est une protéine plasmatique soluble, en polymère de fibrine relativement rigide et insoluble.

1) Intervention des facteurs de la coagulation

La formation du clou hémostatique stable composé de fibrine et de plaquettes entremêlées est l'aboutissement d'une cascade de réactions biochimiques complexes faisant intervenir les facteurs de coagulation circulants dans le plasma. Ce système permet une amplification considérable. La plupart des facteurs de coagulation activés sont des enzymes protéolytiques (sérine protéase) qui, en présence de cofacteurs, clivent d'autres facteurs en suivant une séquence préétablie. Par conséquent, la prothrombine (II), le facteur VII (proconvertine), le facteur IX (anti-hémophilique B) et le facteur X (Stuart) sont des proenzymes qui sont converties en leur forme enzymatique active (indiquée par l'indice « a ») par clivage d'une ou deux liaisons peptidiques. Les facteurs V (proaccélélerine) et VIII (anti-hémophilique A) sont des procofacteurs qui sont convertis en cofacteurs actifs (V_a et $VIII_a$) également par clivage de liaisons peptidiques par la thrombine. La vitamine K, après absorption, est stockée dans le foie et, après avoir subi une étape

métabolique, agit comme cofacteur de la gamma-glutamyl carboxylation des facteurs II, VII, IX, X.

2) Les deux voies intrinsèque et extrinsèque

La cascade de la coagulation, qui aboutit à l'élaboration de thrombine et à la formation d'un caillot de fibrine, est généralement divisée en deux parties, la voie intrinsèque (endogène) et la voie extrinsèque (exogène). (schéma 1)

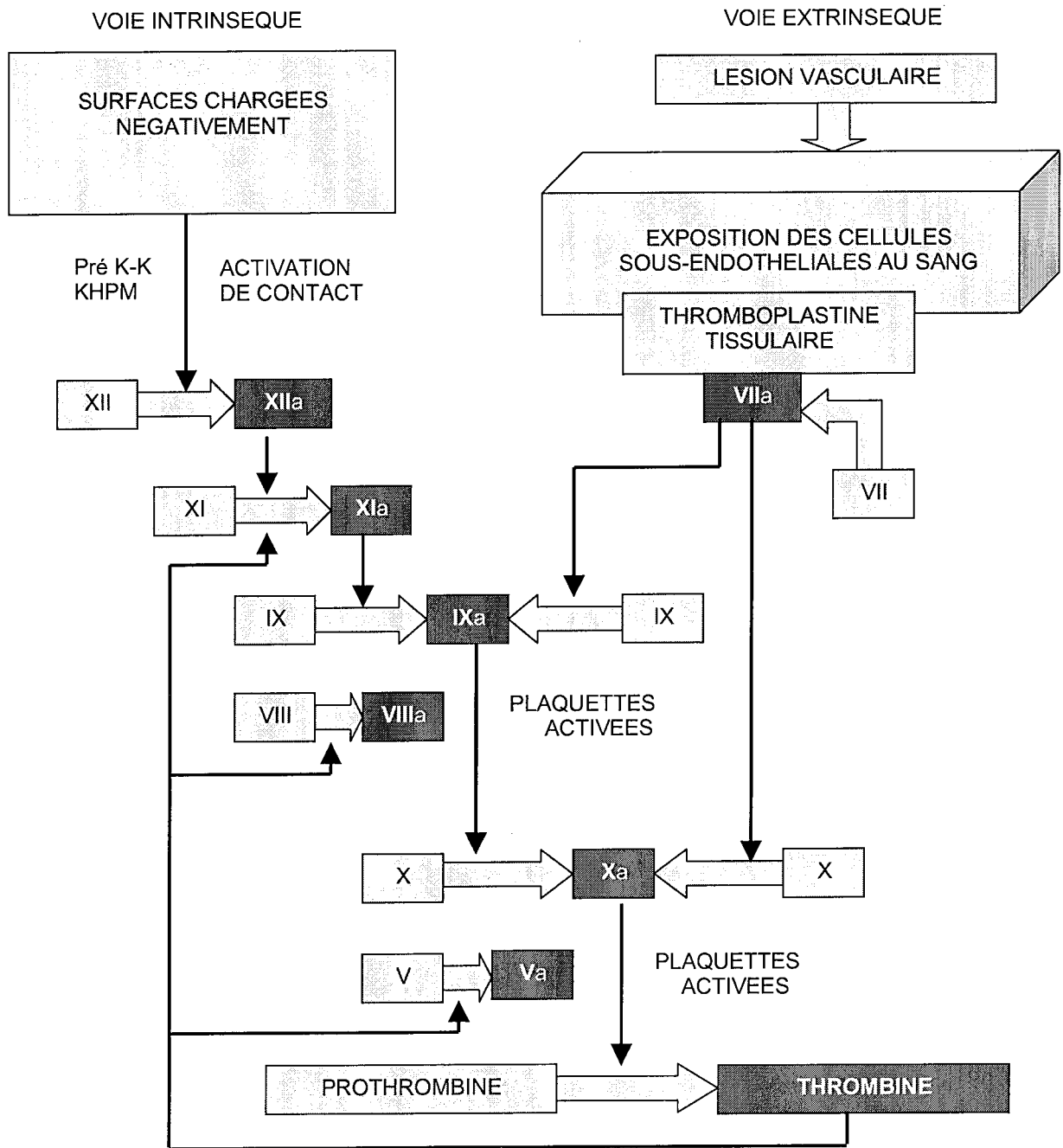
Dans la voie intrinsèque, le facteur XII (Hageman), en présence de pré-kalikréine (préK-K) et du killinogène de haut poids moléculaire (KHPM), est activé par contact avec des surfaces chargées négativement. L'activation du facteur XII conduit à l'activation consécutive des facteurs XI (Rosenthal), IX et VIII (comme cofacteur), X et de la prothrombine.

Dans la voie extrinsèque, le facteur tissulaire (thromboplastine tissulaire) forme un complexe avec le facteur VII et le facteur VIIa, ce qui déclenche l'activation des facteurs VII, X et de la prothrombine.

Les voies intrinsèque et extrinsèque s'achèvent par la voie commune finale, dans laquelle le facteur X activé, en association avec le facteur V_a en cofacteur, en présence de phospholipides et de calcium, convertit la prothrombine en thrombine, qui convertit à son tour le fibrinogène (I) en fibrine en clivant les fibrinopeptides A et B au niveau du domaine central pour former des monomères de fibrine. Ces monomères s'associent spontanément pour former des dimères qui s'assemblent en un polymère de fibrine. Le facteur XIII (facteur stabilisant de la fibrine) établit des liaisons croisées avec le polymère de fibrine pour consolider le caillot.

La division conventionnelle en deux voies est utile dans l'interprétation des analyses explorant in vitro l'hémostase. Le « temps de prothrombine » des anglo-saxons ou temps de Quick est une mesure simple du fonctionnement de la voie extrinsèque, tandis que le temps de céphaline activé (TCA) permet d'évaluer la voie intrinsèque.

Schéma 1



La voie intrinsèque et extrinsèque
Vander A. et Coll. (2)

La protéine essentielle pour l'initiation de la coagulation sanguine est le facteur tissulaire, une protéine membranaire exprimée sur les cellules autres qu'endothéliales. Le complexe constitué du facteur tissulaire et du facteur VII_a active non seulement le facteur X (voie extrinsèque), mais également le facteur IX (voie alterne).

C) REGULATION DE LA COAGULATION : LES INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES

La coagulation sanguine est modulée par trois systèmes inhibiteurs principaux.

- Antithrombine :
il s'agit de l'inhibiteur le plus important des protéines obtenues à la fin de la cascade de la coagulation, en particulier le facteur X_a et surtout la thrombine.

- Protéines C et S :
la protéine C est une protéine plasmatique dépendante de la vitamine K qui inactive les cofacteurs V_a et VIII_a et stimule la fibrinolyse. Elle est convertie en sa forme enzymatique active par une interaction avec la thrombine. La protéine S agit comme cofacteur pour la protéine Ca

- Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI, tissue factor pathway inhibitor). Le TFPI inactive le facteur X_a, puis le complexe TFPI/facteur X_a inhibe le facteur VII_a à l'intérieur du complexe facteur VII_a/facteur tissulaire.

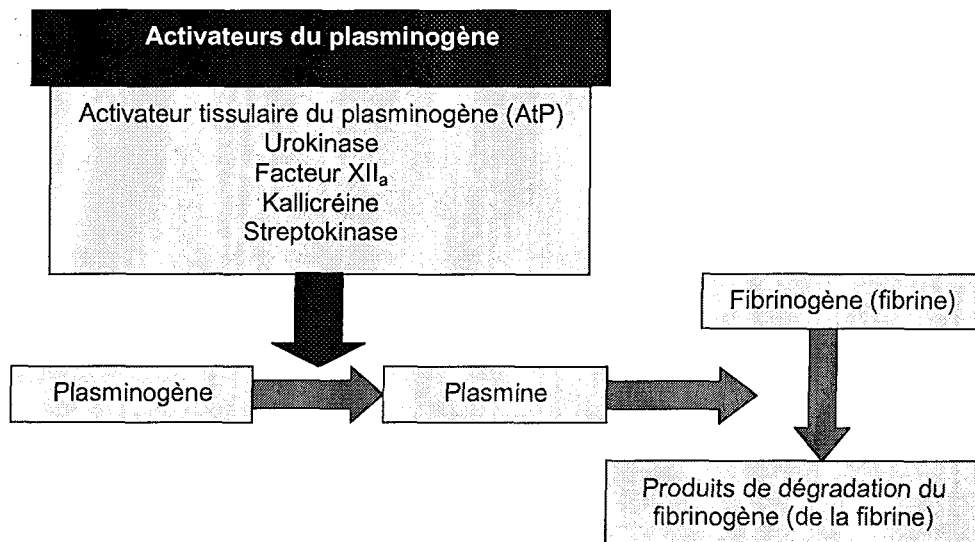
D) FIBRINOLYSE

Lorsque l'endothélium endommagé est réparé, le caillot de fibrine doit être éliminé pour restaurer un débit sanguin normal.

Cette élimination est facilitée par une sérine protéase qui dégrade la fibrine, la plasmine. La libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (AtP) à partir des cellules endothéliales entraîne la conversion d'une proenzyme, le plasminogène, en plasmine. L'AtP exerce une activité maximale lorsqu'il est lié à la fibrine, ce qui maximise son action au niveau du caillot. La plasmine a la capacité d'hydrolyser la fibrine, en plus du fibrinogène et d'un certain nombre d'autres protéines. L'hydrolyse d'un thrombus réticulé par la plasmine conduit à la formation de « produits de dégradation » du fibrinogène qui eux-mêmes agissent comme anticoagulants. La fibrinolyse est soumise à un contrôle strict : la plasmine circulante est inactivée par l' α_2 -antiplasmine, un inhibiteur de protéases (3).

En conclusion

L'hémostase résulte d'un équilibre entre les mécanismes de la coagulation, aboutissant à la formation du caillot de fibrine et ceux de fibrinolyse, induisant sa dissolution. Cet équilibre implique l'intervention d'activateurs et d'inhibiteurs de la coagulation d'une part, d'activateurs et d'inhibiteurs de la fibrinolyse d'autre part. Toute rupture de cet équilibre dans le sens d'une hypercoagulabilité ou d'une hypofibrinolyse peut aboutir à une thrombose.



- 2 -

LES FACTEURS DE RISQUE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

Les sujets prédisposés aux thromboses veineuses présentent généralement soit une anomalie sanguine, soit une anomalie de la paroi vasculaire. Lorsque le principal mécanisme responsable est une amplification de la coagulation, le terme de « thrombophilie » est utilisé. Les sujets avec thrombophilie ont tendance soit à présenter des thromboses à un âge inhabituellement précoce, soit à faire des thromboses récidivantes soit les deux. La thrombose veineuse est le symptôme prédominant, avec un risque accru en présence d'autres facteurs de risque. La thrombophilie peut être héréditaire ou acquise.

A) TROMBOPHILIES FAMILIALES (héréditaires)

Une thrombophilie familiale peut être provoquée par une variante génétique quelconque des systèmes de la coagulation ou de la fibrinolyse qui provoque l'accélération de la formation de thrombine ou une altération de la dissolution de la fibrine. En pratique, les causes qui sont bien identifiées sont associées à une accélération de la formation de thrombine, qui elle-même est due à une diminution ou à une absence d'activation de l'un des inhibiteurs circulants de la coagulation.

1) Résistance à la protéine C activée (RPCa)

Les propriétés anticoagulantes de la protéine C activée (PCa) reposent sur sa capacité à inactiver les cofacteurs V_a et $VIII_a$ activés par protéolyse limitée. La résistance héréditaire à l'action anticoagulante de la Pca est une cause importante de thrombophilie. Dans la plupart des cas, la résistance est provoquée par une mutation ponctuelle survenant dans le gène codant pour le facteur V (facteur V Leiden), consistant en un remplacement de l'Arg₅₀₆ par la Gln. L'Arg₅₀₆ est située sur l'un des sites de clivage du facteur V_a , et le facteur V_a muté est moins sensible que le facteur V_a normal à l'inactivation par la PCa.

La RPCa est transmise sur le mode autosomique dominant ; elle est la plus fréquente des thrombophilies familiales. Il a été estimé que le risque de thrombose veineuse dans la RPCa est augmenté de 5 à 10 fois chez les hétérozygotes, et de 50 à 100 fois chez les homozygotes. La prévalence de cette affection en Europe occidentale est de 3 à 7 % (prévalence de 13,2 % dans le Nord Est de la France), avec une incidence d'environ 20 % dans les cas non sélectionnés de thrombose veineuse. Le risque de thrombose veineuse est maximal chez les patients homozygotes pour cette mutation, et chez les hétérozygotes présentant des facteurs de risque associés (4).

2) Prothrombine G20210A

Le polymorphisme du gène codant pour la prothrombine est la seconde cause connue la plus fréquente de thrombophilie familiale. Elle est observée chez approximativement 6 % de patients non sélectionnés souffrant de thrombose veineuse profonde (TVP). Comme la RPCa, le polymorphisme du gène codant pour la prothrombine est associé à un risque légèrement accru d'avortements répétés (4).

3) Déficits en protéines C et S (PC et PS)

Le déficit héréditaire en PC est une affection à transmission autosomique dominante observée chez 2 à 5 % des patients présentant une maladie thromboembolique. Un déficit acquis en PC peut se produire dans les hépatopathies, la CIVD et au cours des traitements par AVK. Le déficit familial en PC se manifeste par une augmentation de l'incidence des accidents thromboemboliques veineux. Les accidents thrombotiques peuvent aller de la thrombophlébite superficielle à la TVP et l'embolie pulmonaire (EP). Ils peuvent être spontanés ou déclenchés par d'autres facteurs, comme une intervention chirurgicale ou une grossesse. La PS est le cofacteur non enzymatique de la PC. Un déficit héréditaire présente les mêmes caractéristiques cliniques que le déficit en PC (4).

4) Déficit en antithrombine

L'antithrombine est un inhibiteur physiologique majeur de la thrombine. Son déficit héréditaire peut être transmis sur le mode autosomique dominant. Sa prévalence n'est pas parfaitement connue, mais le déficit en antithrombine contribue probablement au déclenchement de thromboses veineuses chez environ 2 à 5 % des patients les plus jeunes. Le risque de thrombose varie selon le sous-type de la maladie : il est plus important pour une anomalie affectant le site réactif (liaison à la thrombine) que pour une anomalie affectant le site de liaison à l'héparine. D'une manière générale, il semble que le risque de thrombose veineuse soit plus important chez les hétérozygotes pour le déficit en antithrombine que chez les hétérozygotes pour la RPCa et les déficits en protéines C et S. Le risque s'aggrave avec l'âge, près de 80 % des patients développant une thrombose veineuse étant âgés de moins de 55 ans (4).

5) L'hyperhomocysteinémie

Des déficits constitutionnels enzymatiques peuvent entraîner une hyperhomocysteinémie. Depuis de nombreuses années, le lien entre hyperhomocysteinémie et thromboses veineuses a été établi chez les patients présentant une homocystinurie, maladie autosomique récessive rare liée à un déficit enzymatique (5).

6) Autres formes de thrombophilie familiale

Des concentrations modérément élevées d'homocystéine sont associées à l'athérosclérose et aux thromboses veineuses. L'augmentation de la concentration de facteur VIII est rapprochée de l'aggravation du risque de thrombose veineuse. Les mécanismes en cause et le degré d'implication génétique ne sont pas clairement définis. Les autres candidats à une thrombophilie familiale sont les dysfibrinogénémies (4).

Les risques relatifs de MTEV associés aux principales anomalies génétiques ont été déterminés et sont rapportés dans le tableau I.

	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

Tableau 1.
Principaux facteurs de risques génétiques : prévalence dans la population saine et risque relatif de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (6).

B) FORMES ACQUISES DE THROMBOPHILIE

1) Syndrome des antiphospholipides

Le diagnostic repose essentiellement sur l'association de symptômes cliniques caractéristiques et de la mise en évidence d'anticorps antiphospholipides par tests de coagulation appropriés (ELISA aCl)

Les caractéristiques cliniques sont les suivantes :

- Thrombose veineuse et artérielle récidivante
- Avortements répétés
- Thrombopénie immune
- Livedo reticularis
- Endocardite abactérienne

Le syndrome est « primitif » lorsque le patient n'a aucune maladie auto-immune patente, ou « secondaire » si le patient souffre également de lupus érythémateux systémique ou d'une maladie de type lupique. Environ la moitié des patients présentent la forme primitive. Jusqu'à 2 % de la population générale possèdent des anticorps antiphospholipides détectables ; lorsque leur titre est élevé, la survenue de manifestations cliniques devient très probable.

La cause de la thrombophilie dans ce syndrome n'est pas établie. Il est possible que les anticorps antiphospholipides ne soient que le marqueur d'une anomalie sous-jacente des protéines de la coagulation, des plaquettes ou des cellules endothéliales (4).

2) L'hyperhomocystéinémie

Des déficits en folates, en vitamine B12 voire en vitamine B6 peuvent entraîner une hyperhomocystéinémie responsable de thromboses veineuses comme dans la forme génétique (5).

C) AUTRES FACTEURS DE RISQUE

Parallèlement aux thrombophilies qui sont le risque majeur, il existe d'autres facteurs de risque de MTEV :



L'AGE :

Il existe une liaison positive entre fréquence de la maladie thromboembolique veineuse et âge. Le problème est de savoir si l'âge est un facteur de risque indépendant ou s'il n'est que le reflet des pathologies et des situations à risque de thrombose qui lui sont liées (le risque de MTEV est augmenté dans ce cas du fait des comorbidités).

La maladie thromboembolique veineuse est extrêmement rare chez l'enfant ; une étude rétrospective de 2450 adolescents trouve 0,8 % d'embolie pulmonaire, la plupart d'entre elles survenant après traumatisme, interruption de grossesse ou contraception orale.

La fréquence de MTEV augmente nettement par contre à partir de 35 ans et de façon quasi exponentielle (7).



L'OBESITE :

Le risque est corrélé à l'indice de masse corporelle et augmente significativement au-delà de 30, avec un risque relatif de 3,8 (1,8 – 8) selon Farmer (8) pour un IMC à 35. Ce sur-risque peut être expliqué par les difficultés mécaniques du retour veineux et par l'augmentation des facteurs prothrombogènes (fibrinogène, inhibiteur de l'activateur du plasminogène, facteur VII (9)).



L'IMMOBILISATION :

Après une semaine d'alitement, la fréquence des thromboses veineuses profondes (TVP) est estimée à 15 %. Sont des facteurs de risque l'immobilisation par plâtre, un voyage prolongé en avion, en bus ou en voiture (5). Lors des voyages aériens, le syndrome de la classe économique est favorisé par la longueur du vol et l'immobilisation prolongée. Le facteur le plus important serait le vol lui-même, cause de l'activation de la coagulation, en raison de l'hypoxie hypobarique qui règne dans les avions modernes (10).



LA GROSSESSE :

Le risque de thrombose veineuse concerne essentiellement la période du post-partum avec une incidence de MTEV comprise entre 27 et 200/10000, et une incidence d'EP de 4 à 13/10000.



LES TRAITEMENTS HORMONAUX

dont la contraception orale : le risque en sera détaillé dans un prochain chapitre.



LA CHIRURGIE ET LES TRAUMATISMES

Ce sont les situations cliniques qui ont été les mieux étudiées. Le risque de thrombose veineuse varie de 10 % en chirurgie générale à 50 % en chirurgie

orthopédique non réglée, en l'absence de prophylaxie. Le risque d'embolie pulmonaire est de l'ordre de 2 %. Ces données globales doivent être modérées selon les procédures chirurgicales utilisées mais aussi selon la pathologie sous-jacente. Le risque de thrombose veineuse est majoré en chirurgie carcinologique. Après un geste chirurgical, le risque de thrombose ne se limite pas à la période post-opératoire immédiate puisque, dans une étude, un quart des patients sans thrombose documentée à la sortie de l'hôpital en avait une six semaines plus tard.



INSUFFISANCE CARDIAQUE ET LA PERIODE POST-INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM)

Une incidence de thrombose veineuse de 25 à 40 % est observée après un IDM en l'absence de prophylaxie et avant les prises en charge thérapeutiques actuelles. L'insuffisance ventriculaire gauche, l'existence d'une arythmie et d'un âge élevé sont des facteurs de risque supplémentaires (7).



LES AFFECTIONS MALIGNES

Les mécanismes responsables de thrombose en cas de cancer sont nombreux et peuvent impliquer des anomalies des fonctions plaquettaires, la sécrétion par la tumeur de substances pro-coagulantes (facteur tissulaire) ou encore la synthèse d'anticoagulants circulants, la compression directe d'une veine par la tumeur n'étant pas le mécanisme le plus souvent en cause.

Les thromboses chez le cancéreux ont une incidence générale de 15 %.



AUTRES FACTEURS DE RISQUE

- 1) D'autres facteurs de risque sont incriminés tels que
 - les pathologies intestinales inflammatoires : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique.

- les syndromes myéloprolifératifs .
- la maladie de Behçet : essentiellement lors des poussées inflammatoires.

Ces pathologies sont associées à une fréquence accrue de MTEV.

- 2) L'existence de varices : les preuves de leur association avec la MTEV sont plus faibles.
- 3) Le groupe sanguin ABO rhésus : le groupe sanguin O a été retrouvé comme étant protecteur vis à vis de la MTEV. Ce rôle protecteur du groupe sanguin O pourrait être lié à une moindre concentration de facteur VIII (7).

D) LES FACTEURS QUI NE SONT PAS A RISQUE DE MTEV

Contrairement à une idée répandue, le tabagisme n'est pas un facteur de risque de thrombose veineuse mais de thrombose artérielle même s'il est associé à une contraception orale (11). Les études sont néanmoins peu nombreuses et n'ont pas supprimé totalement l'idée d'une implication du tabac.

En ce qui concerne l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie et le diabète, la certitude est bien établie (4).

**LES ESTROPROGESTATIFS
A NOTRE DISPOSITION
ET
LEUR COMPOSITION**

LES ESTROPROGESTATIFS A NOTRE DISPOSITION ET LEUR COMPOSITION

A) COMPOSITION DES ESTROPROGESTATIFS CONTRACEPTIFS

Tous sont à base de stéroïdes de synthèse et associent un estrogène et un progestatif.

■ **L'estrogène** : dans les pilules actuelles, c'est toujours de l'éthinyl-estradiol (EE), dérivé de l'estradiol naturel 17β -estradiol par l'adjonction d'un radical éthinyl en C17. Ce radical éthinyl est responsable des effets indésirables, que n'a pas l'estradiol naturel, entraînant notamment une augmentation de l'épaisseur de l'intima des vaisseaux et une altération de certains facteurs de coagulation.

Ces effets indésirables tiennent à différents facteurs, dominés par la toxicité hépatique. Celle-ci relève à la fois du mode d'administration (voie orale) et de la structure de la molécule (radical éthinyl). L'excès d'effet estrogénique au niveau hépatique favorise la synthèse accrue de protéines normalement synthétisées par le foie (angiotensinogène, lipoprotéines, facteurs de la coagulation) et secondairement des effets cliniques néfastes (12).

Il est ainsi établi, depuis les années 1960, un lien entre le risque thromboembolique veineux et la dose d'éthinyl-estradiol.

En conséquence, pour diminuer ce risque, la dose minimale a été recherchée. (13, 14)
C'est ainsi que dosé à 50 µg dans les pilules classiques (Stédiril®) puis à 30 µg dans les mini pilules (Minidril® par ex.), il a pu être abaissé à 20 et 15 µg dans les estroprogestatifs les plus récents, grâce aux progestatifs de 3^{ème} génération.

- **Le progestatif** : il n'est pas le même dans tous les estroprogestatifs et sa nature a évolué avec la recherche des molécules les moins délétères. On attribue au progestatif le risque artériel, proportionnel à sa dose et à son activité androgénique. (13, 15). En conséquence, les doses ont diminué au fur et à mesure et les molécules les moins androgéniques ont été recherchées.

On distingue deux grands groupes de progestatifs :

- **LES DERIVES DE LA NORTESTOSTERONE**

Ils ont des propriétés androgéniques mais à des degrés moindres pour les produits les plus récents.

les progestatifs de 1^{ère} génération :

du groupe estrane, dont l'acétate de noréthistérone (par ex. dans Miniphase®) sont les plus androgéniques avec des effets indésirables cliniques et métaboliques (16).

les progestatifs de 2^{ème} génération (P2G) :

du groupe gonane, dont le norgestrel (dans Stédiril®) et le lévonorgestrel (dans Minidril®, Adépal®, Trinordiol®) ont moins d'effets indésirables.

les progestatifs de 3^{ème} génération (P3G) :

du groupe gonane, contenus dans les estroprogestatifs de nouvelle génération, sont le désogestrel, le gestodène et le norgestimate. Ils ont un puissant pouvoir antigonadotrope à faible dose et une faible activité

androgénique aux doses contraceptives, réduisant considérablement les effets cliniques et métaboliques délétères (16).

■ **LES AUTRES DERIVES**

Dérivés de la 17 hydroxyprogestérone :

- l'acétate de cyprotérone, qui a un effet anti-androgène, est associé à l'EE dans la pilule réservée à certaines manifestations cliniques discrètes d'hyper-androgénie (Diane 35®, Holgyème®, Minerva®, Lumalia®).
- L'acétate de chlormadinone utilisé longtemps seul dans Luteran® est associé depuis 2006 à l'EE dans Belara®.

Dérivés de la 17 alpha-spirolactone : la drospirénone, aux activités anti-minérollo-corticoïde et anti-androgénique modérées, entre dans la composition de Jasmine® et Jasminelle®.

B) LES CONTRACEPTIFS ORAUX ESTROPROGESTATIFS A NOTRE DISPOSITION ACTUELLEMENT

Ils figurent sur le tableau II.

	ETHINYL- ESTRADIOL µg /COMPRIME	PROGESTATIF	DOSAGE PROGESTATIF µg /COMPRIME
REMBOURSES			
MINIPHASE TRIELLA	30/40 35	Acétate de Noréthistérone	2 mg 0,5/0,75/1 mg
STEDIRIL MINIDRIL / LUDEAL G ^é ADEPAL TRINORDIOL / DAILY G ^é	50 30 30/40 30/40/30	Lévonorgestrel	50 150 150/200 50/75/125
NON REMBOURSES			
CILEST / EFFIPREV TRICILEST / TRIAFEMI	35 35	Norgestimate	250 180/215/250
VARNOLINE / CYCLEANE 30 VARNOLINE CONTINU (7 cp placebo) MERCILON / CYCLEANE 20	30 30 20	Desogestrel	150 150 150
TRIMINULET / PHAEVA / PERLEANE MINULET / MONEVA / FELIXITA 30 / CARLIN 30 HARMONET / MELIANE / FELIXITA 20 / CARLIN 20 MINESSE / MELODIA 28 cp dont 4 placebo	30/40/30 30 20 15	Gestodène	50/70/100 75 75 60
JASMINE JASMINELLE JASMINELLE continue (7cp placebo) BELARA	30 20 20 30	Drospirenone Ac. Chlormadinone	} 3 mg 2 mg
Acné : DIANE 35 / HOLGYEME MINERVA / LUMALIA / EVEPAR	35	Acétate de cyprotérone	2 mg
EVRA (patch) NUVARING (anneau)	20 15	Norelgestromine Etonogestrel	150 120

Tableau II
Contraceptifs oraux estroprogestatifs

- Les estroprogestatifs de 1^{ère} et de 2^{ème} génération sont remboursés par la Sécurité Sociale.

Depuis 1984 ont été commercialisés les estroprogestatifs de 3^{ème} génération : aucun n'est remboursé par la Sécurité Sociale mais de plus en plus de mutuelles les prennent en charge au moins partiellement.

- Les estroprogestatifs sont classiquement administrés par voie orale : c'est la classique pilule.

Depuis le début des années 2000, une administration par voie parentérale a été mise à la disposition des femmes avec la mise sur le marché :

- d'un anneau vaginal : Nuvaring® :
il délivre 15 µg d'EE et 120 µg d'étonogestrel (métabolite du désogestrel) par jour.
- de la voie transdermique par patch : Evra®
il délivre 20 µg d'EE et 150 µg de norelgestromine (métabolite du norgestimate) par jour.

Jusqu'à présent, toutes les études montrent que l'impact estrogénique, après administration parentérale d'EE, n'est pas diminué par rapport à celui observé après administration par voie orale (17). Une femme porteuse de patch est même exposée à environ 60% plus d'estrogène qu'une utilisatrice de pilule contenant 35 µg d'éthinyl-estradiol (18).

**IMPACT
DES ESTROPROGESTATIFS
SUR L'HEMOSTASE**

IMPACT DES ESTROPROGESTATIFS SUR L'HEMOSTASE

A) ACTION SUR L'HEMOSTASE PLAQUETTAIRE

Les estroprogestatifs ou les progestatifs ne modifient pas la numération plaquettaire.

Les résultats concernant l'adhérence des plaquettes sont contradictoires : celle-ci serait normale pour certains, augmentée pour d'autres.

Les travaux ayant porté sur l'agrégation plaquettaire ont par contre abouti à des conclusions plus homogènes. Ainsi, la majorité des auteurs s'accordent pour une tendance à l'hyperagrégabilité plaquettaire, restant modérée toutefois.

Les deux voies métaboliques principales permettant l'agrégation que sont la voie de l'ADP et celle des prostaglandines semblent impliquées dans cette hyperréactivité.

Il a été montré également que la synthèse des dérivés des prostaglandines à partir des plaquettes isolées était augmentée, ainsi que celle dans le sérum du thromboxane B₂.

Enfin, il a été rapporté que les plaquettes deviendraient, sous estroprogestatifs, moins sensibles à l'action de la prostacycline, prostaglandine d'origine endothéliale apparaissant comme le plus puissant agent anti-agrégant physiologique connu.

Bien que très fortement suspecté, le rôle de la concentration d'estrogènes pour expliquer ces conclusions a été rarement confirmé de façon certaine. Par contre, de tels résultats n'ont pas été retrouvés lors de l'utilisation des progestatifs seuls.

Ainsi, au niveau plaquettaire, les estroprogestatifs semblent favoriser les thromboses en entraînant une tendance à l'hyperagrégabilité plaquettaire.

Il a été évoqué à plusieurs reprises l'existence d'anticorps antiéthinyloestradiol à une fréquence plus élevée chez les femmes sous contraceptifs ayant présenté des thromboses. L'hypothèse d'une activation accrue des plaquettes par ces anticorps, peut-être au sein d'immuno complexes, demande encore à être confirmée (19).

B) ACTION SUR L'HEMOSTASE PLASMATIQUE ET SUR LA FIBRINOLYSE

Les estroprogestatifs entraînent un certain nombre de modifications de la coagulation et de la fibrinolyse (20).

L'estrogène est le principal facteur de risque impliqué. Certaines modifications biologiques sont observées sous estrogène telles que : augmentation du fibrinogène (environ 15%), augmentation des facteurs II, VIII, X, XII de la coagulation, diminution des anticoagulants physiologiques, de l'antithrombine (-6% à -10%) et de la protéine S (-2% à -12%). Les modifications de ces différents paramètres sont maximales au 21^{ème} jour du traitement estroprogestatif.

Les marqueurs d'activation in vivo de la coagulation, comme le fragment 1+2 de la prothrombine ou les complexes thrombine-antithrombine, ou indirects comme les D-dimères sont également augmentés.

En ce qui concerne la fibrinolyse, il existe une augmentation de la lyse globale (raccourcissement des temps de lyse), une augmentation du taux du plasminogène, précurseur de l'enzyme fibrinolytique, la plasmine, et une diminution de l'inhibiteur physiologique de la fibrinolyse, le PAI : ces variations vont dans le sens d'une hyperfibrinolyse et non d'une hypofibrinolyse.

Les estroprogestatifs induisent donc d'une part une hypercoagulabilité qui favorise la formation de fibrine, d'autre part une hyperfibrinolyse qui favorise la dissolution de fibrine (schéma 2).

Ces deux mécanismes devraient donc en théorie s'équilibrer et ne pas induire de risque accru de thrombose, au moins chez les femmes ayant une hémostasie de base normale. En revanche, en cas d'anomalie constitutionnelle ou acquise de l'hémostasie, il pourrait se produire un déséquilibre aboutissant à la thrombose. Ainsi, la diminution de l'antithrombine sous pilule est voisine de 10 %, les valeurs observées restent donc généralement dans la zone normale (80-120 %). En revanche, chez une femme ayant un déficit congénital avec un taux voisin de 50 %, une diminution même faible liée à la pilule pourrait favoriser une thrombose.

L'effet de doses différentes d'éthinyl-estradiol associées à un même progestatif a été peu étudié mais un effet dose a été montré pour le facteur VII et d'une manière moins nette pour l'antithrombine et la protéine S. Les pilules les plus faibles, contenant 15 à 20µg, ont moins d'effets sur l'hémostasie mais des anomalies persistent (21).

Les dernières études impliquent plus particulièrement la résistance à la protéine C activée (PCa) dans l'impact des estroprogestatifs. Sous estroprogestatifs, le plasma d'une femme devient résistant à l'action anticoagulante de la PCa. Cette résistance acquise à la PCa est corrélée au risque thromboembolique veineux constaté dans les études cliniques (22).

Le glucosylcéramide (GlcCer) se comporte comme un cofacteur anticoagulant de la PCa. L'estradiol diminue le GlcCer en culture cellulaire : par hypothèse, l'éthinyl-estradiol diminuerait le GlcCer plasmatique et contribuerait à la résistance à la PCa.(23)

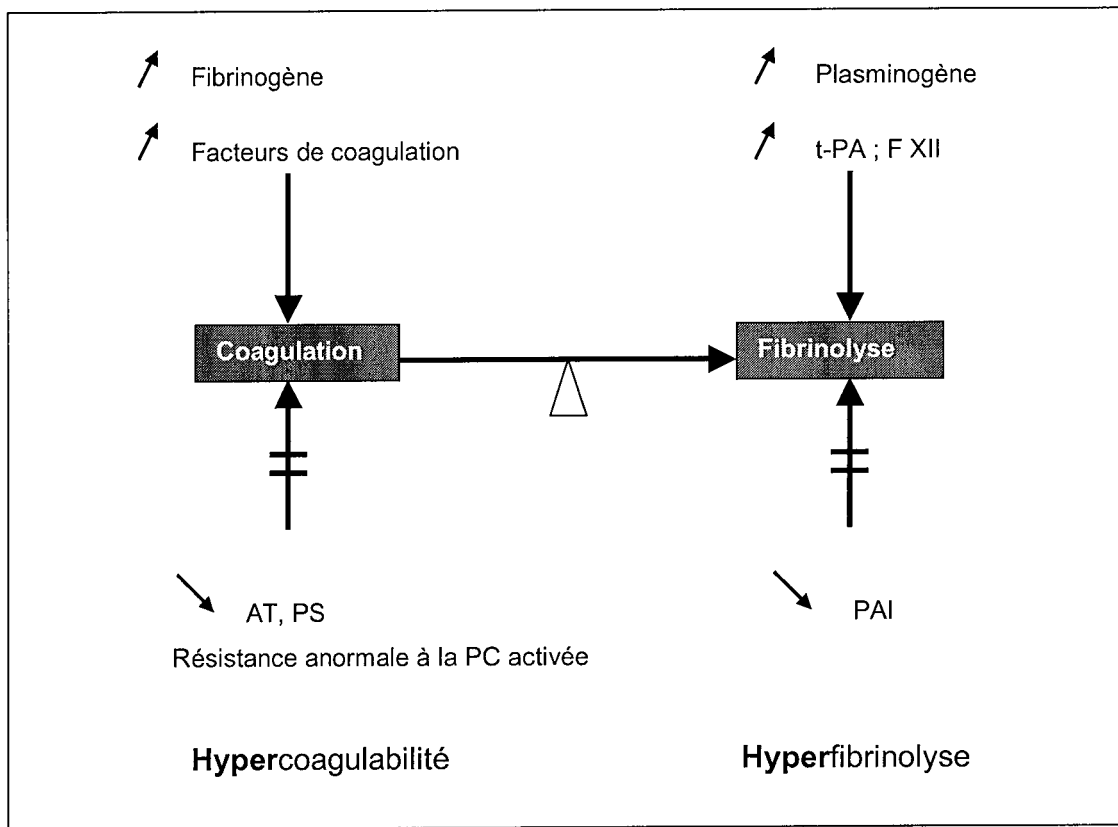


Schéma 2
Modifications de l'hémostase sous contraception estroprogestative

C) ACTION SUR LE VAISSEAU

Les études anatomopathologiques ne mettent pas en évidence de lésion d'athérome. Par contre, il existe un épaissement de l'intima par prolifération des cellules musculaires lisses, une prolifération des cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux et myocardiques, et une augmentation de la synthèse de collagène responsable de fibrose. Ces lésions sont surtout sous la dépendance des estrogènes.

Les études biologiques se sont attachées à estimer la variation du taux de certains facteurs d'origine endothéliale sous l'action des estroprogestatifs. Il a été rapporté plusieurs fois une augmentation du taux du facteur VIII / Von Willebrand plasmatique après administration d'estrogènes ou d'estroprogestatifs.

La possibilité d'un effet toxique au niveau de l'endothélium de certains anticorps anti-éthinyloestradiol, développés chez certaines femmes sous estroprogestatifs, demande, quant à elle, à être démontrée.

En conclusion

Sous estroprogestatifs, plusieurs variations peuvent prédisposer à la survenue de thromboses ; ces anomalies semblent de fait plus fréquentes si une dose élevée d'estrogènes est utilisée. Il existe une hyperagrégabilité plaquettaire, une augmentation de certains facteurs de la coagulation, une diminution de certains inhibiteurs.

Plusieurs points sont à souligner : les délais d'apparition et de disparition de ces anomalies après arrêt de l'administration des estroprogestatifs ou après changement de prescription vers une pilule moins dosée, semblent variables d'une femme à l'autre et restent difficiles à estimer précisément.

Par ailleurs, aucune de ces anomalies ne semble réaliser un test prédictif de survenue des thromboses : aucune étude prospective n'a d'ailleurs été réalisée dans le but de mettre en évidence un tel test (24).

LES ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX SOUS ESTROPROGESTATIFS

- 1) Dans la population générale
- 2) En présence de facteurs de risque

Sous contraception orale, les accidents les plus fréquemment rencontrés sont soit une thrombose veineuse des membres, soit une embolie pulmonaire, soit encore une thrombose veineuse cérébrale. Un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire ischémique surviennent plus rarement : ils ne seront pas traités puisqu'ils sont secondaires à une thrombose artérielle.

D'après la triade de Virchow, la thrombose veineuse profonde survient en présence d'une combinaison d'une stase veineuse, d'une altération de la paroi veineuse et d'une modification de la composition du sang. Tous les estroprogestatifs agissent à la fois sur la paroi veineuse et sur les facteurs de coagulation.

Depuis sa mise au point par Pincus en 1958, la pilule a connu de nombreuses modifications, avec toujours pour but de réduire au maximum ces effets délétères en recherchant les doses les plus faibles d'hormones.

Chez les femmes présentant un risque veineux, la prescription d'une contraception estroprogestative présente un risque nettement plus élevé de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) en accentuant une anomalie constitutionnelle ou acquise de l'hémostase (25).

RISQUES DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) DANS LA POPULATION GENERALE ET RECHERCHE DES PILULES LES MOINS DELETERES AU FUR ET A MESURE DES ANNEES

La première complication des contraceptifs estroprogestatifs était une observation de MTEV rapportée en 1961 par un médecin généraliste anglais (26) chez une jeune femme traitée par ENOVID® (norétynodrel + mestranol). De nombreuses observations de thrombose veineuse (TV) et d'embolie pulmonaire (EP) ont été rapportées par la suite et une conférence chargée d'analyser ce problème s'est tenue à Chicago en 1962 (Thromboembolic Phenomena in Women) ; 118 cas de MTEV dont plusieurs mortels étaient colligés lors de cette réunion.

A) LES PILULES DE 1^{ère} GENERATION

En 1968

Vessey et al (27) rapportent les premiers résultats d'une grande étude épidémiologique cas-contrôles, effectuée dans le cadre de l'Oxford Family Planning Association Contraceptive Study (OFP). Cette étude réalisée entre 1964 et 1966 rassemblait les informations concernant 399 femmes âgées de 16 à 40 ans hospitalisées dans 19 hôpitaux généraux pour MTEV. Dans 58 cas, aucun facteur étiologique n'était retrouvé à cette MTEV, 45% de ces femmes utilisaient des contraceptifs estroprogestatifs contre 9% dans le groupe contrôle de 116 femmes. Le risque de MTEV pour les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs était ainsi multiplié par 8,6 comparativement aux témoins. L'incidence de MTEV était de 47/100 000 années utilisatrices et le risque attribuable aux contraceptifs estroprogestatifs de 22/100 000 années-utilisatrices.

A cette période, les pilules utilisées contenaient du mestranol, un estrogène de synthèse puissant ou de l'éthinyl estradiol (EE) à la dose de 100 à 150 microgrammes (μg) par comprimé ainsi qu'un progestatif de 1^{ère} génération à forte activité androgénique.

B) LES PILULES CLASSIQUES DE 2^{ème} GENERATION

A partir de 1968

Le mestranol n'a plus été utilisé, **la dose de l'EE a été abaissée à 50 μg** (« **pilule classique** » comme Stediril®) et le progestatif a été de 2^{ème} génération avec une plus faible activité androgénique.

A partir de 1974

Plusieurs résultats émanant de deux grandes études de cohortes étaient publiées :

- L'étude de l'OFP concernait des femmes âgées de 25 à 39 ans lors de l'inclusion entre 1968 et 1971. Ces femmes ont été suivies en moyenne 10 ans, soit une expérience de 79 678 années-utilisatrices en 1980 ; le risque relatif de thromboses veineuses médicales est dans cette étude de 6,2. Aucun décès par embolie pulmonaire (EP) n'a été enregistré ;

- L'étude du Royal College of General Practitioner's oral Contraceptive (RCGP) concernait des femmes âgées de 15 à 49 ans au moment de l'inclusion entre 1968 et 1969. Cinq décès par MTEV ont été relevés chez les utilisatrices (incidence de 2,5/100 000 années-utilisatrices), aucun cas dans le groupe témoin. Le risque d'EP était multiplié par 2,4 chez les utilisatrices, celui de thrombose veineuse profonde (TVP) par 4,2 et celui de thrombose veineuse superficielle (TVS) par 2,4. L'incidence de MTE était de 101/100 000 années-utilisatrices contre 28/100 000 années-utilisatrices chez les témoins, soit un risque attribuable aux contraceptifs estroprogestatifs de 73/100 000 années-utilisatrices. La présence de varices augmentait le risque de TVS chez les utilisatrices. Le risque de TVP et d'EP n'était pas aggravé par le tabagisme. La fréquence des TVP n'était pas liée à la durée de l'emploi des contraceptifs estroprogestatifs ni à l'âge des patientes. Le risque diminuait dès l'arrêt de l'utilisation pour revenir chez les ex-utilisatrices au niveau de celui des non-utilisatrices.

- L'influence éventuelle de la composition estroprogestative a été analysée par le Committee on Safety of Drug (CSD) rassemblant des données provenant du Royaume-Uni, de la Suède et du Danemark (28). Aucune différence n'est mise

en évidence entre pilule séquentielle et combinée contenant la même dose d'estrogène ni selon le type d'estrogène utilisé (mestranol ou EE). Le risque des pilules dosées à 100 µg d'estrogène est multiplié par 2,5 par rapport à celui des pilules dosées à 50 µg. La probabilité d'EP avec les pilules à 50-80 µg d'estrogène est de 30 à 50 % moindre qu'avec les pilules en contenant 100-150 µg. Il n'y a pas de variation de l'incidence de la MTEV selon la teneur en progestatif.

C) LES MINI-PILULES DE 2^{ème} GENERATION

Vers 1976

Ont été commercialisées **les « mini-pilules » dosées à 30 µg d'EE** (par exemple Minidril®, Miniphase®, Adépal®) avec un progestatif de 2^{ème} génération.

En 1980

Deux grandes enquêtes confirment le lien entre la dose d'estrogène et le risque thromboembolique veineux :

- Une enquête suédoise réalisée entre 1965 et 1978 (29) révélait que parallèlement à la diminution des ventes de pilules fortement dosées était enregistrée une diminution des cas de MTEV ;

- L'autre enquête est britannique et montrait que le risque de décès par EP était plus faible avec les pilules dosées à 30 µg d'estrogène qu'avec les pilules en comportant 50 µg (30).

Les données provenant du RCGP montrent également une nette relation entre l'incidence des thromboses veineuses et la teneur en estrogènes (tableau 3) (31).

	DOSE D'ESTROGENE (µg)		
	50	75-80	100-150
Taux pour 100 années-femmes (nombre de cas)	3,87 (90)	6,15 (25)	6,22 (48)

Tableau 3.
Thromboses veineuses profondes (tous sites)
et dose d'estrogène dans l'étude du RCGP (31)

Au total, l'ensemble de ces travaux démontre de façon claire l'existence d'une relation entre MTEV et utilisation des estroprogestatifs.

Le risque de MTEV (TVP et EP) chez les utilisatrices est multiplié par 3 à 11 selon les études, la réalité se situant vraisemblablement entre 4 et 5.

La majoration du risque est pratiquement entièrement liée à la composante estrogénique, le risque augmentant parallèlement à la quantité d'estrogènes

administrée. C'est ainsi que la diminution de moitié de la dose d'EE, a permis de diviser par 2 le nombre d'accidents thromboemboliques.

La nature du progestatif interviendrait peut être également. Ceci a été mieux précisé avec l'apparition des progestatifs de 3^{ème} génération.

D) LES PILULES DE 3^{ème} GENERATION

A partir de 1984

Ont été commercialisées **les pilules de nouvelle génération** c'est-à-dire qui contiennent un progestatif de 3^{ème} génération, soit du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate.

Du fait de leur faible activité androgénique et donc de leurs moindres effets cliniques et métaboliques, ces pilules ont été présentées comme ayant un moindre risque cardiovasculaire et ont donc été largement prescrites même dans des contextes à risques. Le risque artériel a été effectivement diminué avec un risque relatif d'infarctus du myocarde passant de 0,70 avec les estroprogestatifs de 2^{ème} génération à 0,26 avec les estroprogestatifs de 3^{ème} génération (32). Par contre, de façon surprenante a été constaté un accroissement des accidents thromboemboliques veineux.

Cette augmentation du risque de MTEV a été médiatisée en 1995 et a justifié la réalisation de nouvelles études d'évaluation du risque. Trois études de cas-témoins en 1995 et 1996 (33, 34, 35) ont mis en évidence un risque thromboembolique veineux, multiplié par 3 à 4 chez les utilisatrices de pilules minidosées (dites de 2^{ème} génération) et mettent en évidence une multiplication par 2 à 3 du risque thromboembolique des contraceptifs oraux contenant un progestatif de 3^{ème} génération comparativement aux pilules de 2^{ème} génération.

Cette observation a été à l'origine de débats et de polémiques.

E) DEBATS AUTOUR DU RISQUE DE MTEV AVEC LES PROGESTATIFS DE 3^{ème} GENERATION

Pour expliquer l'augmentation du risque thromboembolique sous estroprogestatifs de 3^{ème} génération, certains auteurs ont fait valoir l'existence de biais méthodologiques (36). En effet, ces contraceptifs de 3^{ème} génération étaient à cette époque les plus largement prescrits lors de l'initiation d'un traitement contraceptif hormonal. En raison d'une plus grande innocuité supposée de ces traitements, la sélection des patientes a pu être moins rigoureuse. Les accidents thromboemboliques veineux, survenus essentiellement au cours de la première année de contraception, ont concerné les nouvelles utilisatrices (37). Le risque relatif n'est augmenté que dans les études rétrospectives et diminue dans les études prospectives (15).

Le remplacement massif en 1995 en Angleterre des estroprogestatifs de 3^{ème} génération (EP3G) par des 2^{ème} génération n'a pas été suivi d'une diminution de l'incidence des accidents thromboemboliques veineux (38).

Tous ces éléments seraient en faveur de biais méthodologiques et d'une absence de surcroît de risques avec les EP3G si les contre-indications classiques sont respectées.

Néanmoins en 2001, deux méta-analyses estimaient à 1,7 le risque thromboembolique veineux des pilules de 3^{ème} génération comparativement à celle de 2^{ème} génération (39,40). Puisque la dose d'estrogènes était la même – 30 µg par comprimé – dans les deux types de pilules, ce serait donc bien le type de progestatif utilisé dans les EP3G qui contribuerait à augmenter le risque de thrombose veineuse (41).

Cet impact négatif sur l'hémostase passerait par une concentration de Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) différent. Van Vliet et Coll (41) ont démontré d'une part que les taux de SHBG les plus élevés sont retrouvés avec les pilules les plus dosées en éthinyloestradiol. D'autre part qu'à même dose d'estrogènes, les utilisatrices de pilules avec risque de MTEV modérément augmenté (pilules avec désogestrel et gestodène) ont un taux de SHBG plus élevé que les utilisatrices de pilules à risque plus faible (contenant du levonorgestrel). Pour Odling et Coll (42), les pilules au levonorgestrel augmentent la

SHBG d'environ 50 %. Celles contenant du désogestrel ou du gestodène l'augmentent de 200 à 300 %. Le niveau de SHBG étant positivement corrélé à une augmentation de la résistance à l'action anticoagulante de la protéine C activée (PCa), les utilisatrices de pilule au désogestrel ou au gestodène seraient plus résistantes à la PCa que les utilisatrices de pilule au levonorgestrel.

La concentration de SHBG, dépendant à la fois de la dose de l'éthinyl-estradiol et du type de progestatif utilisé dans les pilules, serait un marqueur de l'estrogénicité des estroprogestatifs et pourrait être prédicteur du risque d'accident thromboembolique veineux (42).

F) LES ESTROPROGESTATIFS A 15 ET 20 µg D'EE

Grâce à leur puissant effet antigonadotrope, les progestatifs de 3^{ème} génération ont permis d'abaisser la teneur en EE en maintenant la même efficacité contraceptive. C'est ainsi que depuis 1990, ont été commercialisées des pilules de 20 µg d'EE avec soit du desogestrel, soit du gestodène et depuis 2000, deux pilules de même composition (Melodia® et Minesse®) associant du gestodène à 15 µg d'EE.

Il a été bien démontré que la réduction du dosage de 100 à 50 µg d'EE, dans les années 1970 a permis une diminution de l'incidence des complications thromboemboliques veineuses de la contraception orale et que le passage de 50 à 30 µg et aux progestatifs de seconde génération dans les années 1970-1980 a eu des effets similaires. Le moindre risque du dosage à 15-20 µg commence à être démontré dans les publications (40,43).

Il repose surtout sur des arguments théoriques (44) : pour une dose identique de progestatif de 3^{ème} génération, la diminution de moitié de la dose d'EE doit abaisser significativement le taux de SHBG et donc parallèlement le risque de MTEV.

Ces pilules à 20 ou 15 µg d'EE comme toutes les pilules de 3^{ème} génération ne sont malheureusement pas remboursées et ont un coût très supérieur à celui des pilules de 2^{ème} génération, qui, elles, sont encore remboursées.

G) LES PILULES CONTENANT DES PROGESTATIFS DERIVES DE LA 17 HYDROXYPROGESTERONE (PREGNANE) ET DE LA 17 ALPHA SPIRONOCTONE

Ces progestatifs sont plus proches de la progestérone naturelle.

L'acétate de cyprotérone.

Dérivé de la 17 hydroxyprogestérone a un effet anti-androgène. Il est associé à 35 µg d'EE dans la pilule réservée à certains manifestations cliniques d'hyperandrogénie (Diane 35® et génériques).

La drospirénone

Aux activités anti-minéralo-corticoïde et anti-androgénique modérées, est dérivée de la 17 alpha spironolactone. Elle entre dans la composition de Jasmine® qui contient 30 µg d'EE et de Jasminelle® qui contient 20 µg d'EE.

La controverse existe également pour ces pilules. Pour Van Vliet (41), Diane 35® aurait le plus haut risque thromboembolique en induisant les concentrations les plus élevées de SHBG (plus 300 à 400 %) tandis que Jasmine® augmenterait la SHBG de 250 à 300% (42). Selon Odling (42), les pilules contenant de l'acétate de cyprotérone et de la drospirénone auraient un « profil plus estrogénique » que les pilules contenant du désogestrel ou du gestodène.

D'autres études, à l'inverse, ne trouvent aucune différence dans l'incidence des accidents thromboemboliques veineux chez les utilisatrices tant de Diane 35® (45) que

de Jasmine® (46) par rapport aux utilisatrices de pilules contenant du levonorgestrel (progestatif de 2^{ème} génération). Cette étude EURAS (45) prospective (2000-2005), observationnelle, multinationale, effectuée sur des effectifs importants (60 000 femmes, 140 000 années-femmes) ne retrouve pas, non plus, de différence significative d'accidents thromboemboliques veineux avec les autres progestatifs de 3^{ème} génération. Il n'y a pas de recul pour apprécier le risque thromboembolique veineux de Jasminelle® qui est commercialisée depuis septembre 2006.

L'acétate de chlormadinone (ACM).

Aux propriétés anti-androgéniques, est un dérivé de la 17 hydroxyprogestérone. Il a été initialement utilisé à la dose de 10 mg/j 20 jours/mois à titre contraceptif chez des femmes diabétiques et des femmes transplantées rénales, et par la suite chez des femmes à risque de thrombose veineuse (47, 48). Ce progestatif commercialisé sous le nom de Lutéran® ne s'est pas avéré induire d'effets métaboliques ni d'effets sur l'hémostase (46). Dosé à 2 mg , il est associé à 30 µg d'EE dans Belara® commercialisé en France depuis janvier 2006. Une étude de Post Marketing Surveillance (Schramm 2002) rapporte une incidence de thromboembolies veineuses moindre qu'avec les pilules contenant du lévonorgestrel. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données et selon J. Conard (49), la présence de 30 µg d'EE dans Belara® fait persister un risque thromboembolique veineux, même si l'association à l'ACM est intéressante.

H) LES CONTRACTIONS ESTROPROGESTATIVES NON ORALES

Depuis 2004, sont commercialisés des estroprogestatifs dont la voie d'administration n'est pas orale.

■ **LES SYSTEMES CONTRACEPTIFS TRANSDERMIQUES**

diffusent les estroprogestatifs par patch hebdomadaire (3 semaines de patchs suivies d'une semaine d'arrêt).

Chaque dispositif transdermique d'Evra® libère les mêmes composés que la pilule Cilest® à des doses, en théorie, moindres : 20 µg d'EE pour Evra®, 35 µg d'EE pour Cilest®. Il a cependant été démontré par Burkman (18) que les femmes porteuses d'un patch ont un taux plasmatique d'estrogène de 60% supérieur à celui des femmes sous contraception orale contenant 35 µg d'EE.

■ **LES ANNEAUX VAGINAUX**

permettent une libération continue des stéroïdes, absorbés durant trois semaines par la muqueuse vaginale.

La composition de Nuvaring® est proche de celle de la pilule Mercilon® avec une dose moindre d'éthinyl-estradiol puisque chaque anneau libère en moyenne 15 µg d'EE par 24h pendant une période de trois semaines. La biodisponibilité de l'EE diffusé par voie vaginale est comparable à celle de l'EE administré par voie orale.

L'intérêt théorique de ces nouveaux modes d'administration est qu'en évitant le premier passage hépatique, on évite aussi la stimulation enzymatique d'où, en principe, respect des paramètres lipidiques et des protéines de la coagulation.

En pratique, le risque d'accidents thromboemboliques veineux avec un patch contraceptif ou avec un anneau est identique à celui observé avec les contraceptifs oraux contenant la même dose d'estrogènes et le même progestatif. C'est ce que rapportent les premières publications (17, 50). La dernière étude de Burkman trouve, elle, un risque deux fois plus élevé avec la patch (18).

Le recul n'est cependant pas suffisant pour apporter des conclusions définitives. Pour le moment du moins, la contraception orale administrée par voie parentérale garde les mêmes contre-indications que la voie orale.

Au total, le risque d'accident thromboembolique veineux chez une femme sous contraception estroprogestative, quelle que soit la voie d'administration, est multiplié par 2,7 à 4,5 (avec des fourchettes de 3 à 11 dans la littérature) par rapport à celui d'une femme non traitée. Le risque n'est pas corrélé à la durée de l'administration et peut survenir dès le premier mois (51).

Dans la population générale, il reste toutefois faible puisque l'on estime à 23/100 000 le nombre de femmes exposées au risque de faire un accident thrombolique sous pilule (25). Ce risque est aussi considéré comme acceptable au regard du bénéfice attendu avec ce type de contraception (52) et restera toujours inférieur à celui observé au cours d'une grossesse où l'incidence des accidents TEV est de 0,5 à 3/1 000.

En revanche, chez les femmes présentant un risque veineux, ce risque devient nettement plus élevé.

RISQUE DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV) EN PRESENCE DE FACTEURS DE RISQUE

Un événement thromboembolique veineux (TEV) peut survenir chez toute utilisatrice de pilule indépendamment de la présence de facteurs de risque (53)

L'existence d'un seul facteur de risque aggrave notablement l'incidence des accidents TEV.

A) LES FACTEURS DE RISQUE ACQUIS

La période post-opératoire

En période post-opératoire, le risque de MTEV est très augmenté chez les utilisatrices de pilule. L'incidence de TVP idiopathiques attribuables aux contraceptifs oraux est en effet inférieure à 1/10 000 utilisatrices par mois alors qu'elle est de 10 cas pour 10 000 utilisatrices par mois en période post-opératoire. La majoration du risque est

pratiquement entièrement liée à la composante estrogénique, le risque augmentant parallèlement à la quantité d'estrogènes administrée mais la nature du progestatif interviendrait peut-être également (31).

Ceci explique que l'on conseille habituellement aux femmes d'interrompre leur contraception estroprogestative avant une intervention chirurgicale programmée.

L'immobilisation

La prise de contraception orale est un facteur de risque supplémentaire d'accidents TEV en cas d'immobilisation prolongée quelle qu'elle soit mais plus particulièrement encore au cours d'un voyage aérien dès qu'il dépasse une certaine durée (10).

L'excès pondéral

Le risque de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire est directement lié à l'index de masse corporelle (IMC), avec un risque au minimum doublé pour les personnes obèses par rapport aux non obèses (54). Associée à l'obésité, la contraception estroprogestative orale majore ce risque avec un risque relatif de 10 par rapport aux femmes non obèses et sans contraception (9, 55).

La durée de prise des estroprogestatifs

Le risque de MTEV évolue de façon tout à fait synchrone à l'utilisation des estroprogestatifs. Il apparaît dès le 1^{er} mois, persiste pendant toute la durée du traitement et disparaît à l'arrêt, les anciennes utilisatrices retrouvant un niveau de risque comparable à celui des non-utilisatrices (37).

Ne sont pas des facteurs de risque

Contrairement à ce qui est observé avec les accidents thromboemboliques artériels, le risque thromboembolique veineux des estroprogestatifs ne varie pas selon l'âge, le tabagisme, l'hypertension artérielle, la parité, le niveau socio-économique (37). Il n'est pas aggravé par une intoxication tabagique tant pour les thromboses veineuses périphériques (53) que pour les thromboses veineuses cérébrales (11).

L'âge intervient cependant à partir de 35 ans. L'évolution en âge constituant à elle seule un facteur de risque de MTVE (37).

Anomalies acquises de l'hémostase

L'existence d'un anticoagulant circulant de type antiphospholipide ou lupus-like est associée à un risque élevé de thrombose aussi bien veineuse qu'artérielle. Chez les patientes atteintes, la grossesse et les estroprogestatifs sont des facteurs de risque de thrombose supplémentaires (21).

B) LES FACTEURS DE RISQUE GENETIQUES

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.

Les déficits congénitaux en antithrombine, protéine C ou protéine S, ainsi que la résistance à la protéine C activée avec mutation facteur V Leiden, et le polymorphisme G20210A du gène codant pour le facteur II (prothrombine) sont des causes reconnues

d'accidents thromboemboliques veineux. La prise d'estroprogestatif augmente significativement le risque d'accident en présence de ces facteurs génétiques de thrombose (52).

Chez un certain nombre de femmes, jusque là asymptomatiques, la contraception orale sera le facteur déclenchant qui révélera des facteurs de risque génétiques (56).

Facteurs de risque génétiques et contraception orale ont un effet synergique sur le risque de survenue de MTEV, avec un risque maximal en début d'utilisation : risque multiplié en moyenne par un facteur 11 pendant la 1^{ère} année d'utilisation par rapport aux années suivantes (57).

Des études ont permis de quantifier ces interactions pour le facteur V Leiden et le polymorphisme G 20210A de la prothrombine. La prise d'une contraception orale multiplie par 5 le risque de MTEV chez les porteuses de ces deux mutations (tableau 4) (57,58).

RISQUE RELATIF DE MTEV	
Contraception orale estroprogestative (CEP)	4
Facteur V Leiden hétérozygote	7
CEP + facteur V Leiden hétérozygote	35
Polymorphisme G 20210A de la prothrombine hétérozygote	3
CEP + polymorphisme G 20210A de la prothrombine hétérozygote	16

Tableau 4.
Synergie entre contraception orale estroprogestative et facteurs de risque génétiques de thrombose veineuse (57, 58)

Le risque d'évènement chez les porteuses de déficit en antithrombine, sous pilule, est aussi important. Il serait moins net dans les déficits en protéine C et en protéine S (21).

En 2001, une méta-analyse a confirmé l'existence d'un surcroît de risque lié à l'utilisation des pilules de 3^{ème} génération (40), l'odds-ratio ajusté des pilules de 3^{ème} génération comparées aux pilules de 2^{ème} génération est de 1,7 avec un risque encore plus marqué chez les premières utilisatrices (Odds Ratio (OR) = 3,1)

Ce surcroît de risque interagit avec la présence de facteurs de risque génétiques chez les femmes sous contraception orale et s'explique par l'action des progestatifs de 3^{ème} génération sur la résistance à la protéine C activée (tableau 5) (59).

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

Tableau 5.
Risque relatif 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 (59)

La thrombose veineuse cérébrale, quant à elle, a une incidence estimée à 4/1 000 000 chez les femmes en âge de procréer. Chez les femmes ayant présenté une thrombose veineuse cérébrale, 11% ont une mutation du facteur V de Leiden et 26% un polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine. Les facteurs de risque génétiques augmentent la survenue de thrombose veineuse cérébrale : odds-ratio à 10,2 pour le polymorphisme du gène de la prothrombine et à 7,8 pour le facteur V de Leiden (60).

Les estroprogestatifs augmentent à eux seuls le risque de thrombose veineuse cérébrale (RR = 22). L'association des deux, contraception orale et facteurs génétiques, augmente le risque de façon très importante (61). L'association de la pilule au polymorphisme du gène de la prothrombine fait passer le risque relatif à 149 (60).

Des événements thromboemboliques veineux peuvent survenir chez toutes les femmes sous estroprogestatifs mais ils sont particulièrement à redouter chez les femmes porteuses d'une thrombophilie. Il est donc important en pratique quotidienne de pouvoir identifier de façon fiable, mais avec des moyens raisonnables, les femmes à risque accru de MTEV sous contraception orale et de pouvoir autoriser une contraception estroprogestative facile et efficace, à celles, chez qui une majoration de risque a priori été éliminé.

PREVENTION DES ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX SOUS ESTROPROGESTATIFS

- 1) Dépistage des femmes à risque de MTEV
- 2) Quelle contraception possible en présence de facteurs de risques ?
- 3) Recommandations de l'ANAES et prescriptions en pratique courante
- 4) Les perspectives

-1-

DEPISTAGE DES FEMMES A RISQUE DE MTEV

Compte tenu de l'augmentation du risque veineux sous contraception estroprogestative, des anomalies de l'hémostase observées, du risque supplémentaire chez certaines femmes et de la gravité potentielle de ces accidents, se pose la question d'une détection des anomalies de l'hémostase avant la première prescription de pilule : celle-ci doit-elle être systématique ou ciblée et par quel bilan ?

A) LE DEPISTAGE DOIT-IL ETRE SYSTEMATIQUE ?

L'augmentation significative du risque de MTEV lorsque la contraception estroprogestative 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 contraceptifs oraux. 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 (62).

La recherche du polymorphisme par biologie moléculaire a un prix de revient trop élevé. En revanche, le dépistage par étude de la sensibilité à la protéine C activée pourrait se révéler économiquement viable, si le coût-test restait inférieur à 9 \$ US (63).

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 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 (64).

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 contraceptifs oraux (65). 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 génétiques de risque 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'une enquête biologique négative ne garantit pas l'absence d'accident thrombotique sous pilule (65).

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 (52).

B) DEPISTAGE CIBLÉ

L'interrogatoire est l'étape la plus importante dans l'administration de la pilule et il se doit de rechercher l'existence d'antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire (21, 51).

Les antécédents personnels

L'existence d'un antécédent personnel de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire est une contre-indication formelle, a priori, aux estroprogestatifs, quelle que soit la dose d'éthinyl-estradiol et quel que soit le progestatif (66). Il est donc nécessaire d'être certain qu'il s'agissait bien d'une thrombose c'est-à-dire que l'épisode récent a été authentifié par échographie-doppler et/ou par phlébographie, et/ou scintigraphie pulmonaire, et/ou angiographie ou autre, ou qu'il a laissé des séquelles objectives d'insuffisance veineuse ou de circulation collatérale.

En principe, la contre-indication de la pilule s'applique à toutes les thromboses, qu'elles aient été spontanées ou déclenchées par un facteur favorisant.

L'existence de fausses couches spontanées répétées associées à des thromboses évoque un syndrome des antiphospholipides et doit conduire à la recherche d'anticoagulant circulant et d'anticorps anticardiolipides (21).

Les antécédents familiaux

L'existence d'une thrombophilie doit être évoquée devant une histoire familiale documentée de MTEV, avec phlébite ou embolie chez un apparenté du premier degré (parents – frères et sœurs) ou chez deux apparentés du deuxième degré (grands-parents – oncles – tantes – cousins – cousines).

Seront à prendre en compte :

- Une TVP ou une embolie pulmonaire survenue avant l'âge de 45 ans
- Ou des thromboses veineuses récidivantes, quelles que soient les circonstances surtout si les thromboses surviennent dans des territoires veineux bien distincts
- Ou des thromboses veineuses de localisations inhabituelles (membre supérieur, veine cérébrale, veine du territoire porte ou sus-hépatique, veine rénale)
- Ou une association thromboses veineuses – avortements à répétition.

Les antécédents familiaux de thrombose veineuse, avant 45 ans, spontanée ou associée à une grossesse, à la prise de pilule, à un acte chirurgical ou à une immobilisation prolongée, évoquent l'existence d'un déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, une résistance anormale à la protéine C activée, ou la mutation 20210A du facteur II (67).

Ces données ne sont pas toujours faciles à recueillir chez les adolescentes qui ne sont pas toujours au courant des événements familiaux et qui ne souhaitent pas poser la question à leurs parents, pas au courant de leur jeune vie sexuelle (51).

En l'absence d'antécédents personnels ou familiaux de thrombose, les examens d'hémostase ne sont pas considérés actuellement comme justifiés (21).

C) EXAMENS BIOLOGIQUES A REALISER CHEZ LA FEMME A RISQUE DE TEV

1) Une étude de l'hémostase est recommandée AVANT prescription

d'un estroprogestatif. Ce bilan comprend :

- une exploration de base de l'hémostase : temps de céphaline plus activateur - temps de Quick, complétés, en cas d'anomalie, par un dosage des facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII + X) - temps de thrombine - dosage du fibrinogène et hémogramme (recherche de polyglobulie et de thrombocytose).

- des examens spécialisés
 - Etude de la sensibilité à la protéine C activée (Pca) (test fonctionnel)
 - Antithrombine (dosage fonctionnel)
 - Protéine C (dosage fonctionnel)
 - Protéine S (dosage fonctionnel)
 - Recherche d'Anticoagulant Circulant
 - Recherche d'anticorps anticardiolipides (surtout de type IgG)

Ces analyses peuvent être réalisées par de nombreux laboratoires ayant une certaine expérience de l'hémostase, en ville comme à l'hôpital. Elles sont inscrites à la nomenclature des analyses biologiques, donc remboursables. Sauf la recherche de résistance à la PCa (28 €), la recherche de mutation du facteur II (55 €) et la recherche de mutation du facteur V (40 € en 2008).

- une consultation spécialisée d'hémostase est souhaitable, si une anomalie des tests précédents est détectée afin de :
 - Vérifier l'anomalie sur un second prélèvement et s'assurer que l'exploration a été faite en l'absence de traitement modifiant l'équilibre hémostatique.
 - Typer l'anomalie : dosage de l'antigène pour les protéines C et S et l'antithrombine, recherche du polymorphisme Arg 506 Gln du facteur V et du polymorphisme G 20210A du facteur II par technique de biologie moléculaire (génotypage)

- Si le premier bilan est sans particularité, mais les antécédents familiaux sévères, rechercher des anomalies dont l'implication dans les thromboses est moins certaine, ou qui demandent une compétence ou des réactifs plus spécifiques : recherche d'une anomalie de la fibrinolyse, recherche d'anticorps anticardiolipides IgM ou autre, mesure de l'homocystéinémie. L'orientation de cette enquête, plus approfondie peut être différente d'un laboratoire spécialisé à l'autre car elle s'intègre souvent dans une activité de recherche clinique.

Il faut garder présent à l'esprit qu'il existe certainement des anomalies constitutionnelles de l'hémostase qui ne sont pas encore identifiées et que le bilan reste négatif dans environ 50 % des cas explorés, même lorsque l'on explore des sujets qui présentent une thrombophilie familiale cliniquement marquée voire impressionnante. En conséquence, un bilan négatif ne doit pas faire conclure hâtivement à une absence de risque, et les arguments cliniques doivent être soigneusement pris en compte dans les décisions thérapeutiques. Pour ces raisons, l'exploration de l'hémostase n'est ici qu'une étape, qui sera suivie d'une discussion thérapeutique au cas par cas (5).

2) Faut-il rechercher une hyperhomocystéinémie ?

On ne peut pas recommander le dosage de l'homocystéine plasmatique en dehors de consultation spécialisée, et peut-être même de protocoles de recherche spécifiques pour les raisons suivantes :

- le dosage est délicat et doit être réalisé dans un laboratoire spécialisé (non remboursé).
- L'interprétation correcte du dosage nécessite des examens associés : créatinine, folates sériques et érythrocytaires, vitamine B12. Un dosage de la

vitamine B6 serait aussi souhaitable mais aucune technique fiable n'existe actuellement.

- Certaines études indiquent aussi que la détermination de l'homocystéinémie de base ne suffit pas pour identifier les individus à risque et qu'une épreuve de charge à la méthionine est souhaitable.
- Surtout, il existe de sérieux problèmes d'interprétation des résultats.

Le dépistage de l'hyperhomocystéinémie doit être limité aux pathologies thrombotiques précoces (avant 25 ans), s'il s'y associe des antécédents familiaux comparables et des éléments dysmorphiques (osseux, oculaires...) évocateurs d'homocystinurie homozygote, maladie rare et très grave. En dehors de ce contexte particulier, le dépistage d'une hyperhomocystéinémie peut être réalisé dans une consultation spécialisée, chez des patients qui présentent à la fois une pathologie thrombotique artérielle et veineuse ou dans un contexte familial de thrombophilie, mais relève de protocoles de recherche (5).

3) Faut-il systématiquement pratiquer une étude familiale ?

Celle-ci sera proposée au patient dès lors que l'anomalie de l'hémostase est constitutionnelle et entraîne un risque thrombotique démontré. Cette demande sera assortie d'explications sur l'intérêt de la démarche pour les autres membres de la famille et d'une information claire sur les conditions dans lesquelles l'étude peut être faite.

Pour des raisons évidentes de secret médical, il ne peut être question de contacter directement la famille.

Des situations très différentes peuvent être rencontrées. La proposition d'étude familiale doit être insistante pour les anomalies à risque thrombotique élevé, comme les déficits en antithrombine, et dans les familles où les manifestations cliniques sont importantes. En effet, c'est pour celles-ci que l'intérêt du dépistage est le plus clair. Les membres de

la famille présentant la même anomalie pourront, le cas échéant, bénéficier de mesures de prévention primaire dans certaines circonstances, ou de recommandations comme l'abstention de contraceptifs oraux contenant des estrogènes notamment chez les sœurs, les cousines... et de mesures préventives pendant une grossesse.

A l'inverse, l'intérêt d'une étude familiale pour les anomalies moins marquées est plus discutable. La proposition doit être faite, mais il faut aussi évaluer au cas par cas le risque d'induire des réactions de culpabilité ou d'anxiété. Par exemple, pour la transition G20210A, qui est une anomalie de découverte récente et dont le risque thrombotique n'est pas encore déterminé avec certitude, le dépistage permettra d'individualiser des sujets à risques, mais il n'y a pas de consensus sur l'attitude préventive à adopter.

Enfin, pour les analyses qui sont faites par technique de biologie moléculaire, il est nécessaire d'obtenir un consentement au moins oral à la réalisation du prélèvement. Ce consentement doit être écrit de façon protocolaire quant la démarche familiale s'inscrit dans le cadre de la recherche et que l'ADN est conservé pour une étude ultérieure (5).

4) Bilan à réaliser si la contraception orale a déjà été débutée

- Aucun examen biologique ne permet actuellement de prévoir la survenue d'une thrombose sous pilule. En théorie, une augmentation des fragments 1+2 de la prothrombine, des complexes thrombine-antithrombine ou des D-dimères pourrait être utilisée comme marqueur d'activation de la coagulation mais aucune étude n'a démontré l'utilité de ces dosages.
- Si l'interrogatoire révèle des antécédents de thrombose alors que la patiente est déjà traitée par un estroprogestatif, les résultats des examens d'hémostase devront être interprétés en tenant compte des modifications habituelles sous traitement estroprogestatif : diminution de l'antithrombine d'environ 15 % mais le taux reste généralement dans les limites de la normale et surtout de la

protéine S qui est plus importante et rend parfois impossible la distinction entre déficit acquis lié à la pilule et déficit congénital.

La normalisation de la protéine S, après arrêt de la contraception estroprogestative, nécessite au moins trois semaines (tableau 6). Il est alors nécessaire, soit de renouveler le dosage de la protéine S après arrêt de la pilule estroprogestative et passage à une contraception progestative pendant deux mois ou encore de doser la protéine S chez le père et la mère de la patiente puisque la transmission est autosomale dominante.

5) En cas d'épisode thromboembolique veineux sous pilule, a quel moment, par rapport à la thrombose ou à un éventuel traitement antithrombotique, faire le bilan ?

Dans l'idéal, le bilan biologique doit être fait en dehors de tout épisode thrombotique évolutif et au moins trois mois après le dernier épisode. A l'entrée à l'hôpital pour un accident thrombotique, les examens d'hémostase recommandés sont un taux de prothrombine, un temps de céphaline plus activateur (pour le dépistage éventuel d'un anticoagulant lupique faussant la surveillance des anticoagulants), complétés éventuellement d'un dosage d'antithrombine. Il n'est pas recommandé de réaliser une exploration plus poussée, car les facteurs de coagulation et les inhibiteurs physiologiques sont perturbés par les modifications inflammatoires et éventuellement le processus thrombotique en cours.

Dans les trois mois qui suivent l'épisode thrombotique, les paramètres de la réaction inflammatoire reviennent progressivement à la normale. De plus, les résultats du bilan influencent peu l'attitude thérapeutique qui, dans la grande majorité des cas, est orientée par les données cliniques. Les traitements antithrombotiques modifient les inhibiteurs de la coagulation et les tests utilisés pour les doses. L'exploration doit donc être faite après l'arrêt de tout traitement par héparine ou anti-vitamines K (AVK) (tableau 6).

En l'absence d'exploration plaquettaire, les traitements antiagrégants (aspirine, ticlopidine...), ne sont pas gênants.

- L'antithrombine n'est pas modifiée sous AVK mais diminue sous héparine non fractionnée et ne se corrige que progressivement après l'arrêt de l'héparine (en 7 à 10 jours). Pour éviter toute difficulté d'interprétation d'une concentration limite et devoir répéter le dosage une semaine plus tard, il est conseillé d'attendre trois semaines.
- La recherche d'anticoagulant lupique est possible sous AVK mais n'est pas possible sous héparine et tant qu'il reste des traces d'héparine dans le sang.
- Le dosage des protéines C et S n'est pas interprétable chez les patients sous AVK. Après arrêt des AVK, la protéine C se normalise en 10 jours et la protéine S en trois semaines.
- La RPCa peut être recherchée par test de coagulation sous AVK mais pas sous héparine (pour l'instant). On privilégiera les tests de biologie moléculaire pour identifier la mutation Arg 506 Gln, qui bien sûr, n'est pas influencée par le traitement.
- L'exploration du fibrinogène, de la fibrinolyse et de l'homocystéine n'est pas influencée par l'héparine ou les AVK.

En pratique, chez un patient sous AVK, on peut explorer l'antithrombine, rechercher un anticoagulant lupique, rechercher une RPCa par test fonctionnel mais les dosages de protéines C et S sont ininterprétables.

Chez un patient sous héparine, on peut doser les protéines C et S mais on ne peut pas rechercher d'anticoagulant lupique et un taux abaissé d'antithrombine est ininterprétable.

Sous héparine comme sous AVK, on peut réaliser les techniques de biologie moléculaire (facteur V Leiden, polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine), la recherche d'anticorps anticardiolipides, et les explorations plus poussées du fibrinogène, de la fibrinolyse et de l'homocystéine, le cas échéant (5).

	ANTITHROMBINE	PROTEINE C	PROTEINE S	RTPCa
Héparine	Attendre 10 jours★	Pas d'effet	Pas d'effet	Attendre 48 h
AVK	Pas d'effet	Attendre 10 jours★	Attendre 3 semaines★	Pas d'effet★★
Estrogènes	Attendre 1 mois★	Pas d'effet ou légère augmentation	Attendre 1 mois★	Attendre 1 mois★

- ★ après l'arrêt du traitement
- ★★ sur les tests de 2^{ème} génération

Tableau 6.
Quand prescrire une étude biologique ? (5)

D) PROPOSITIONS DE SCHEMAS DECISIONNELS

Il n'est pas possible de distinguer, parmi les femmes porteuses de facteurs génétiques de risque, celles qui développeront une MTEV sous contraception estroprogestative. Pour cette raison, il paraît approprié d'appliquer au facteur de risque «contraception estroprogestative» 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 (15) ont proposé, avant prescription d'une contraception estroprogestative, des recommandations de prise en charge fondées sur les antécédents de MTEV documentés, personnels et familiaux (apparentés au 1^{er} degré), avec une distinction importante entre les événements idiopathiques (survenant sans explication) et secondaires (survenant en cas de facteurs favorisants : alitement, plâtre...) (schémas 2 et 3).

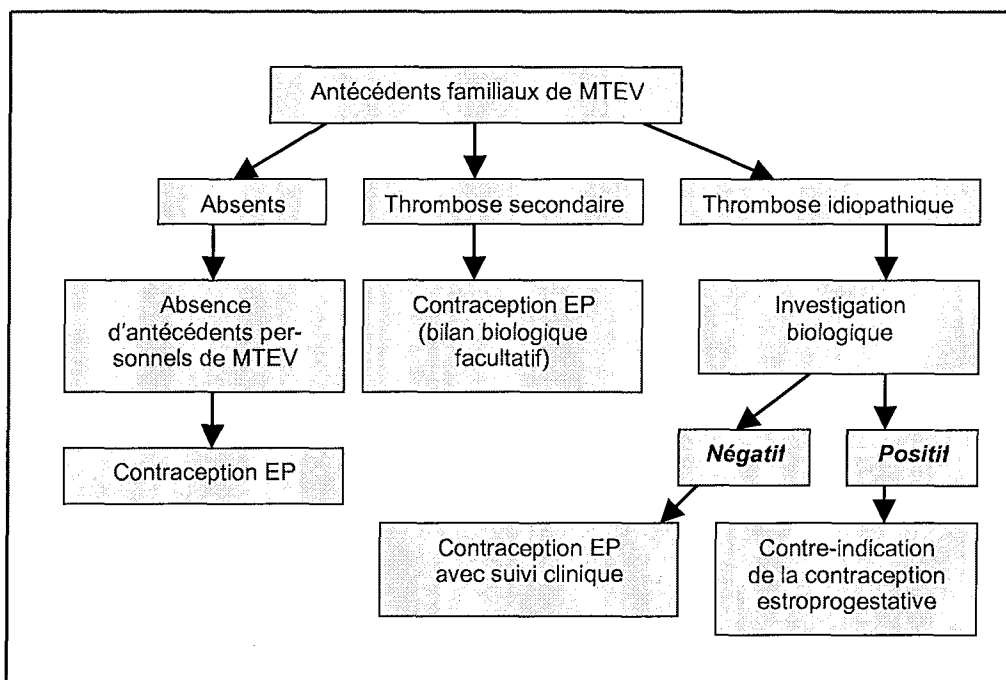


Schéma 2

Proposition d'arbre décisionnel pour la prescription d'une contraception estroprogestative (EP) chez une femme ayant des antécédents familiaux de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (52).

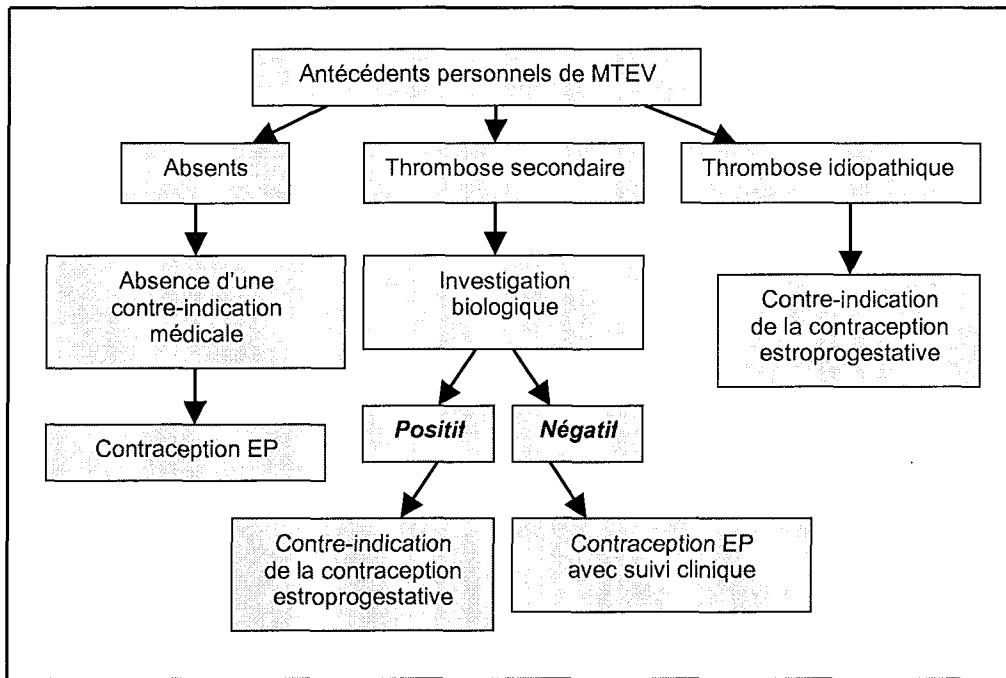


Schéma 3
Proposition d'arbre décisionnel pour la prescription d'une contraception estroprogestative (EP) chez une femme ayant des antécédents personnels de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (52)

De façon plus générale, sécuriser la prescription de la contraception estroprogestative orale passe d'une part par une évaluation précise de toutes les contre-indications et restrictions à son utilisation : il faut tout mettre en œuvre pour éviter de cumuler plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse (âge supérieur à 35 ans, excès pondéral, facteurs de risque acquis ou génétiques) (56), d'autre part par une information de la patiente recommandant l'interruption de la pilule avant toute intervention chirurgicale programmée et avant toute immobilisation prolongée.

Un respect sans faille des contre-indications avec estroprogestatifs est une nécessité. La surveillance biologique est une fausse sécurité car il n'y a pas de marqueurs permettant de prévoir un accident thromboembolique (51).

E) HEMOSTASE ET PILULE : RECOMMANDATIONS DE L'ANAES (1998)

■ AVANT LA PRESCRIPTION D'UNE CONTRACEPTION ESTROPROGESTATIVE, L'INTERROGATOIRE DE LA PATIENTE EST IMPORTANT

● FEMME SANS ANTECEDENT PERSONNEL OU FAMILIAL DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

Le bilan d'hémostase n'est pas nécessaire.

● FEMME A RISQUE D'ACCIDENT THROMBOEMBOLIQUE

Femme ayant des antécédents familiaux thromboemboliques veineux documentés (ayant touché un ou plusieurs sujets (ascendants ou collatéraux) de moins de 50 ans) (grade C).

Une étude de l'hémostase est recommandée avant prescription de la contraception estroprogestative. Ce premier bilan comprend la détermination du temps de Quick, du temps de céphaline + activateur (TCA), des dosages de l'antithrombine (antérieurement appelée antithrombine III), des protéines C et S et le test de résistance à la protéine C activée en présence de plasma déficient de facteur V.

Un avis spécialisé est nécessaire :

si une anomalie des tests précédents est détectée, afin d'évaluer le risque de thrombose qui lui est associé ;

si les antécédents familiaux sont particulièrement sévères (embolies pulmonaires ou thrombose proximale par exemple) afin de rechercher d'autres facteurs de risque tels que la recherche de la mutation 20210A du gène de la prothrombine, l'homocystéine ou autre.

Si l'interrogatoire révèle des antécédents familiaux thromboemboliques alors que la patiente utilise déjà une contraception estroprogestative, l'étude de l'hémostase (la détermination du temps de Quick, du temps de céphaline + activateur (TCA), des dosages de l'antithrombine (antérieurement appelée antithrombine III), des protéines C et S et le test de résistance à la protéine C activée en présence de plasma déficient de facteur V) peut être réalisée, mais les résultats doivent tenir compte des modifications pouvant être liées au traitement (diminution de la protéine S et de l'antithrombine en particulier).

Femme ayant des antécédents familiaux d'anomalies de l'hémostase

En cas d'anomalie de l'hémostase familiale connue, la recherche de cette anomalie est nécessaire avant la prise d'estroprogestatifs, son existence pouvant constituer une contre-indication.

■ PENDANT LA PRISE D'UNE CONTRACEPTION ESTROPROGESTATIVE,

aucun examen de l'hémostase n'a fait la preuve de son intérêt pour la surveillance du traitement et la détection d'un éventuel risque accru de thrombose.

-2-

QUELLE CONTRACEPTION POSSIBLE EN PRESENCE DE FACTEURS DE RISQUES ?

Lorsque les estroprogestatifs sont formellement contre-indiqués, quelles méthodes de contraception peut-on proposer à ces patientes ? D'une manière générale, le choix se portera vers des contraceptions réputées sans retentissement sur l'hémostase, d'efficacité maximale et de tolérance optimale. Les contraceptions progestative et mécanique par stérilet apparaissent celles qui répondent le mieux à ces trois conditions. La contraception progestative est envisagée en première intention chez l'adolescente et la jeune femme nullipare. (C'est habituellement à cette période qu'est portée la contre-indication formelle à un estroprogestatif en présence d'une thrombophilie familiale) Néanmoins, les habitudes de prescription des gynécologues et des spécialistes de l'hémostase ne sont pas toujours en accord avec les recommandations officielles en raison de l'absence d'AMM pour certains progestatifs. En l'absence de contre-indication, chez une femme qui a déjà eu un enfant, le choix s'orientera en priorité vers un stérilet.

A) LA CONTRACEPTION PROGESTATIVE

Le choix des progestatifs seuls repose toujours sur les contre-indications aux œstrogènes : dyslipidémies, hypertension artérielle, diabète, cardiopathies, affections œstrogéno-dépendantes et risque de maladie thromboembolique veineuse.

C'est la contraception de recours quand l'éthinyl-œstradiol (EE) est contre-indiqué puisqu'elle n'a pas les mêmes effets sur le plan cardio-vasculaire, métabolique et sur l'hémostase.

Elle présente toutefois un certain nombre d'inconvénients qui peuvent en limiter la prescription et l'observance. Il existe deux modalités d'administration : microdosée en continu ou macrodosée en discontinu.

MICROPROGESTATIFS				
	DCI	Nom commercial	Dosage	Posologie
Dérivés De la 19-nortestostérone (norstéroïdes)	Lévonorgestrel	Microval	0,03 mg	1 cp
	Acétate de noréthisthérone	Milligynon	0,6 mg	1cp
	Norgestrienone	Ogyline	0,350 mg	1 cp
	Désogestrel	Cérazette	0,075 mg	1 cp
	Etonogestrel	Implanon	68 mg	1 implant/3 ans

MACROPROGESTATIFS

	DCI	Nom commercial	Dosage	Posologie
Dérivés de la 17-Hydroxy-progestérone (prégnanes)	Acétate de chlormadinone	Lutéran	10 mg	1 cp/j
	Acétate de cyprotérone	Androcur	50 mg	1 cp/j
Dérivés de la 19-norprogestérone (norprégnanes)	Acétate de nomégestrol	Lutényl	5 mg	1 cp/j
	Promégestone	Surgestone 0,5	0,500 mg	1 cp/j
Dérivés de la 19-nortestostérone (norstéroïdes)	Acétate de noréthistérone	Primolut-Nor	10 mg	1 cp/j
	Lynestrénol	Orgamétil	5 mg	2 cp/j

1) Les progestatifs microdosés

= Progestatifs de synthèse norstéroïdes, à faible dose administrés de façon continue.

■ Mode d'action et conséquences

Les progestatifs microdosés agissent essentiellement en rendant la glaire cervicale imperméable aux spermatozoïdes. Parallèlement, ils induisent une atrophie de l'endomètre, souvent responsable de spotting ou d'une aménorrhée et ils diminuent la mobilité tubaire avec un risque de grossesse extra-utérine. L'inhibition de l'ovulation est inconstante, présente seulement dans 50 % des cas pour les progestatifs de 2^{ème} génération, dans 97 % avec les progestatifs de 3^{ème}

génération. Tous écrètent le pic ovulatoire de LH, pouvant induire une insuffisance lutéale, une hyperestrogénie relative et des kystes ovariens fonctionnels. Ils sont donc à éviter en cas de dystrophie ovarienne, en période post-pubertaire et péri-ménopausique.

- **Les produits à notre dispositions :**
conditions de prescription, indications et inconvénients

Les micropilules

- ***Progestatif de 2^{ème} génération*** = MICROVAL®, (lévonorgestrel 30 µg) la seule remboursée, MILLIGYNON® (ac. noréthisthérone 60 µg), OGYLINE® (norgestriénone 350 µg)
- ***Progestatif de 3^{ème} génération*** = CERAZETTE® (désogestrel 75 µg)

- **Mode de prise**

Débuter le 1^{er} jour du cycle et ne plus interrompre. Prendre les comprimés à heure régulière avec une marge maximale de 2 h pour MICROVAL® et MILLIGYNON® et de 12 h pour CERAZETTE®.

Si oubli ou prise trop espacée, reprendre régulièrement avec une contraception complémentaire pendant huit jours. Ne pas associer à des inducteurs enzymatiques.

- **Impacts métabolique et hémostatique**

La micropilule, essentiellement en raison de la dose minime de progestatif, n'a aucun retentissement vasculaire ni métabolique : de ce fait aucune surveillance biologique n'est nécessaire. Le post-partum, l'hypercholestérolémie, le diabète en sont les indications classiques (68).

Les microprogestatifs de type MICROVAL® et CERAZETTE® n'entraînent pas de modification des paramètres de l'hémostase et pourraient être un recours chez les femmes à risque thrombotique veineux élevé, comme chez toutes celles qui ont une contre-indication à la contraception estroprogestative.

Cependant, il n'y a pas à ce jour de données publiées sur le risque de MTEV associé à ces traitements (69). MICROVAL® a cependant été prescrit sans restriction depuis des années dans le post-partum où le risque d'accidents thromboemboliques veineux est important.

■ Inconvénients

Ils engendrent fréquemment des troubles des règles (spottings ou aménorrhée) mais aussi des kystes ovariens parfois douloureux ou des mastodynies (68).

La nécessité d'une prise régulière de MICROVAL®, la micropilule progestative remboursée, peut être jugée comme une contrainte et faire redouter, surtout chez l'adolescente, une altération de la sécurité contraceptive.

L'implant IMPLANON®

Il délivre entre 70 µg d'étonogestrel (métabolite du désogestrel) par jour les premières semaines et 25 µg par jour à la fin de la 3^{ème} année. Son mode d'action associe à celui des micropilules une inhibition de l'ovulation les deux premières années. Son efficacité serait proche de 100 %. Une anesthésie locale est nécessaire pour son insertion sous-cutanée entre biceps et triceps. Ses inconvénients sont identiques aux micropilules avec risque de kystes fonctionnels ovariens, métrorragies fréquentes (7 %), métrorragies prolongées (15 %), aménorrhée (20 %) et spanioménorrhée (17 %).

Il est responsable de 6 à 10 % de prise de poids, plus fréquente s'il y a déjà un surpoids au départ. Il convient aux femmes qui « oublient souvent leur pilule ». Son retrait nécessite également une anesthésie locale et peut parfois poser des problèmes techniques (repérage échographique et retrait chirurgical).

➔ Pour tous les microprogestatifs, les mentions légales précisent une contre-indication en cas d'accidents thromboemboliques veineux « évolutifs. » (70) en raison de l'hyperestrogénie relative qu'ils induisent par dysovulation.

2) Les progestatifs macrodosés

Les progestatifs de synthèse peuvent inhiber les gonadostimulines et assurer une efficacité contraceptive identique à celle obtenue avec les associations estroprogestatives.

Les progestatifs injectables

Dérivés norstéroïdes, les progestatifs injectables (DEPO-PROVERA® = acétate de médroxy-progestérone) administrés par voie intramusculaire à la dose d'une ampoule de 150 mg tous les trois mois, sont peu utilisés en raison de leurs effets secondaires fréquents : prise de poids, saignements et aménorrhée, associés à des modifications du métabolisme lipidique et hydrocarboné (71).

Les macroprogestatifs par voie orale 20j/mois

Les progestatifs utilisés à titre de contraception ne majorent pas le risque de survenue de MTEV dans la population générale (72). Néanmoins, ils n'ont pas tous

le même impact métabolique et leurs effets différent en fonction de la classe thérapeutique à laquelle ils appartiennent.

■ **Les progestatifs de synthèse, dérivés de la testostérone ou norstéroïdes**

Ils ont une activité androgénique importante. Ils se fixent sur le récepteur des androgènes et sur la SHBG, augmentant la concentration de testostérone libre physiologiquement active par un déplacement de la testostérone liée. Cette action androgénique est responsable d'une élévation des fractions athérogènes des lipides, d'une augmentation de poids, d'une élévation de la tension artérielle ainsi que d'une insulino-résistance.

Cet effet d'insulino-résistance entraînant une anomalie de la fibrinolyse et l'effet glucocorticoïde augmentant les récepteurs de la thrombine expliqueraient le risque thrombogène veineux et artériel des norstéroïdes (73). La micropilule, Milligynon, bien qu'à moindre dose, est de l'acétate de noréthistérone comme Primulot-nor et pourrait donc avoir un impact négatif sur l'hémostase.

Font partie de cette catégorie de progestatifs, ORGAMETRIL® (lynestrénol) et PRIMOLUT-NOR® (acétate de noréthistérone). Ils sont les seuls macro-progestatifs à avoir l'AMM en contraception mais le laboratoire Bayer-Schering a arrêté la production de PRIMOLUT-NOR en juillet 2008.

■ **Les progestatifs de synthèse, dérivés de la progestérone**

Ils sont de trois types :

- La progestérone naturelle (UTROGESTAN®) et son isomère (DUPHASTON®) qui, quelle que soit la dose administrée ne sont jamais contraceptifs.

4) Les dérivés norprégnanes : LUTENYL® (acétate de nomégestrol) est efficace à la dose de 1 cp/j, SURGESTONE® (promégestone) est contraceptif aussi à la posologie de 1 cp/j à condition de prescrire la dose la plus élevée de 0,500 mg.

- Les dérivés prégnanes : LUTERAN® (acétate de chlormadinone), contraceptif s'il est prescrit à la dose de 10 mg/j et ANDROCUR® (acétate de cyprotérone) contraceptif à la dose de 50 mg/j,

Ils ont peu ou pas d'effets métaboliques.

Les progestatifs du groupe norprégnane sont de puissants progestatifs de synthèse. Ils ont une forte affinité pour le récepteur de la progestérone et au contraire, une affinité très faible pour les récepteurs de la testostérone. Ils sont donc en principe dénués d'effets métaboliques défavorables. Ces dérivés ont été étudiés dans des contextes de diabète et de dyslipidémies et d'hypertension et n'ont pas été évalués dans le contexte de la MTEV.

Les progestatifs du groupe prégnane se différencient des autres progestatifs de synthèse par une absence d'affinité pour le récepteur de la testérone et au contraire un effet antiandrogène modéré pour LUTERAN®, marqué pour ANDROCUR®.

■ Mode de prise

Classiquement, les macroprogestatifs sont prescrits du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle. Ils assurent un blocage de l'ovulation et une coagulation de la glaire cervicale. L'heure habituelle de prise peut être retardée de 12 h sans que l'efficacité contraceptive ne soit diminuée.

En pratique courante, pour améliorer l'observance, il est plus simple de débiter la 1^{ère} prise de macroprogestatifs le 1^{er} jour des règles, de les interrompre 8 j/mois et de les reprendre toujours le même jour de la semaine, comme les pilules classiques.

■ Inconvénients

Par leur effet antigonadotrope puissant, les progestatifs macrodosés dérivés des norstéroïdes, prescrits 20 j/mois, induisent une hypoestrogénie avec pour conséquence un développement faible de l'endomètre. Ils ont en plus un impact direct atrophiant sur l'endomètre. La conséquence en est une diminution de l'abondance des règles (qui est souvent appréciée par les femmes) ou des spotting (saignements modérés plus ou moins continus durant la prise des comprimés) ou une aménorrhée. L'ANDROCUR® induit presque toujours d'emblée une aménorrhée.

Pour les autres macroprogestatifs, ces inconvénients surviennent de façon variable selon la tolérance individuelle et ils apparaissent le plus souvent progressivement après plusieurs mois de prise.

Pour y pallier, on discute l'adjonction de petites doses d'estrogènes, qui ne pouvant être que naturels et par voie cutanée pour ne pas induire d'effets néfastes sur l'hémostase (74).

■ Les prégnanes et norprégnanes n'ont pas l'AMM

Les dérivés progestatifs ont été développés dans une optique de traitement substitutif et pour des indications bien précises d'insuffisance progestéronique. Cependant l'activité antigonadotrope, bien documentée pour certains d'entre eux, a été utilisée dans des indications de contraception progestative isolée chez des femmes ayant un risque métabolique contre-indiquant la contraception orale estroprogestative classique. Leur efficacité contraceptive réelle n'a cependant pas été documentée par de larges études permettant d'établir un indice de Pearl (= taux d'échec d'une méthode contraceptive exprimée en années-femmes). Cette indication n'est donc pas approuvée officiellement et l'AMM en contraception n'est donc pas accordée à cette catégorie de progestatifs (71).

B) LA CONTRACEPTION MECANIQUE PAR STERILET

■ Deux types de stérilet sont disponibles

Les stérilets au cuivre

dont la durée d'efficacité est de 3 à 4 ans.

Le stérilet à la progestérone (MIRENA®)

développant 20 µg de lévonorgestrel par 24 h (dose inférieure à celle d'un comprimé de MICROVAL®), efficace pour 5 ans.

■ Mode d'action et conséquences

5) L'action essentielle du stérilet ou dispositif intra-utérin (DIU) se situe au niveau de l'endomètre avec une réaction inflammatoire et des modifications vasculaires induites par l'histamine et les prostaglandines.

Des effets accessoires la complètent avec une action toxique sur les spermatozoïdes et le blastocyte, une augmentation de la contractibilité du myomètre et une modification de la mobilité tubaire.

- L'efficacité du DIU à la progestérone est majorée par un effet atrophiant sur l'endomètre et par un épaissement du mucus cervical. La délivrance de 20 µg par 24h de lévonorgestrel assimile MIRENA® à un microprogestatif. Il peut donc exister une dysovulation avec hyperestrogénie relative. Ceci explique la mention légale d'une contre-indication dans les suites immédiates d'une thromboembolie veineuse.

- Conséquences :

Le processus inflammatoire provoqué par le DIU explique la diminution de la défense locale contre les infections et la « classique consigne » d'éviter l'association d'anti-inflammatoires qui diminuent l'efficacité, surtout des stérilets au cuivre. C'est en raison de la libération locale exagérée de prostaglandines que l'on observe souvent une augmentation de l'abondance des règles, que l'on contre-indique les DIU au cuivre en cas de ménorragies préexistantes et que l'on optera, dans ces contextes, pour un DIU à la progestérone.

■ Indications et contre-indications

- Indications

L'absence totale d'impact métabolique des stérilets au cuivre et du stérilet à la progestérone en font l'indication de 1^{er} choix chez une patiente à risque thromboembolique veineux à condition qu'il n'existe pas d'autre contre-indication et de respecter un délai de sécurité avant la pose d'un MIRENA® si un accident thromboembolique veineux est déjà survenu.

6) Contre-indications

→ *Formelles* :

infection génitale haute aiguë ou récente, antécédent de GEU, pathologie organique endo-utérine, malformation utérine importante, risque hémorragique (notamment traitement anti-coagulant) ou infectieux général, maladie de Wilson, allergie au cuivre pour les DIU au cuivre.

→ **Relatives :**

haut risque de IST : partenaires multiples, antécédent infectieux annexiel même ancien, utérus cicatriciel si doute sur la qualité de la cicatrice, post-partum ou post-abortum immédiat, ménorragies, dysménorrhée, anémie, traitement anti-inflammatoire au long cours pour les DIU au cuivre.

→ **Temporaires :**

vaginite, cervicite, diabète mal équilibré.

→ **De principe :**

la nulliparité. Plus que la nulliparité, intervient la notion d'âge. Chez l'adolescente et la femme jeune, nullipare, la pose de DIU est difficile, le risque d'expulsion est important, l'efficacité moindre et le risque infectieux majeur par une moindre défense locale : le nombre d'infections hautes n'est pas plus élevé, mais elles « flambent » (74).

C) LES METHODES CLASSIQUES

1) les méthodes naturelles :

La méthode des températures et la méthode BILLINGS (auto-observation par la femme de l'aspect de sa glaire cervicale) sont basées sur la survie de l'ovocyte et des spermatozoïdes et consistent à repérer la date d'ovulation et à n'avoir des rapports que pendant les périodes non fertiles.

Très contraignantes, elles exposent à un risque élevé de grossesse sauf pour des couples hautement motivés.

2) les méthodes locales

Le préservatif masculin

Le préservatif peut être adapté à une activité sexuelle occasionnelle et irrégulière. C'est aussi la seule méthode qui assure une protection contre les IST (Infections Sexuellement Transmissibles). Cependant, son taux d'échec comme contraceptif est élevé. Les échecs sont le plus souvent dus à une mauvaise utilisation (oubli, rupture, glissement). Ils semblent diminuer avec l'expérience d'où l'importance d'une information préalable, chez les jeunes en particulier. Correctement utilisé, l'indice de Pearl est de 5 % en moyenne.

L'efficacité contraceptive et anti-IST peut être utilement complétée par l'association à un spermicide.

Les spermicides

Ce sont des agents tensio-actifs qui perturbent le métabolisme du spermatozoïde et le rendent impropre à la fécondation. Bactéricides et virucides in vitro, ils offrent l'avantage supplémentaire d'une prophylaxie des IST.

Ils se présentent sous forme d'ovules, de crème ou de tampon, à mettre en place avant le rapport (ALPAGELLE® , PHARMATEX®, CdB®).

Ils sont en vente libre.

Bien utilisés, leur efficacité serait supérieure à celle du préservatif avec un indice de Pearl inférieur à 3,5 %. Chez les jeunes où la fertilité est élevée, ils ne peuvent être proposés qu'en complément d'un préservatif, qu'en cas de rapports très épisodiques et avec une forte présomption de bonne utilisation (74).

Le diaphragme et la cape cervicale

Ils nécessitent un examen gynécologique et un apprentissage avec le médecin. Sa manipulation est complexe d'où un taux d'échec important tant que l'on n'a pas acquis la maîtrise de sa mise en place.

Ce n'est donc pas une méthode à proposer à une adolescente (75).

Le préservatif féminin (FEMIDOM®)

Commercialisé depuis 1992, il est une alternative au préservatif masculin. Il s'agit d'un fourreau en polyuréthane lubrifié, muni de deux anneaux, un petit au fond du vagin qui s'applique contre le col et un grand qui recouvre la vulve. Il nécessite un apprentissage certain, décontenançant par sa taille, le lubrifiant gras qui ne facilite pas la mise en place, la sensation d'avoir un sac en plastique un peu bruyant dans le vagin et l'anneau qui entoure la vulve (75).

Il est assez connu des adolescents actuellement car distribué gratuitement dans beaucoup de rassemblements festifs, mais la lourdeur de sa manipulation décourage les filles. Les garçons semblent y être plus favorables puisqu'il leur évite de mettre un préservatif.

Il est cher : plus de 7 € la boîte de trois FEMIDOM®.

D) LA CONTRACEPTION D'URGENCE

La contraception d'urgence ou du lendemain est une méthode contraceptive à utiliser après un rapport non protégé ou mal protégé. C'est une méthode d'exception, de rattrapage, qui ne doit pas remplacer une contraception habituelle car elle est moins efficace.

Il existe actuellement une méthode hormonale et une méthode mécanique.

1) La méthode hormonale : NORLEVO® :

NORLEVO®

Est un progestatif présenté en dose unique de 1,5 mg de lévonorgestrel (équivalent de 50 comprimés de MICROVAL®), pris dans les 72 h suivant un rapport non protégé.

NORLEVO® est en vente libre, dans ce cas sans remboursement. S'il est prescrit par un médecin, il est remboursé par la Sécurité Sociale. Il est aussi délivré gratuitement aux mineurs dans les pharmacies.

NORLEVO® serait d'autant plus efficace qu'il est pris rapidement après le rapport non protégé : efficacité de 95% si pris dans les 24 h, 85% entre 24 h et 48 h et 58% entre 48 et 72 h (76).

Il est important que toute jeune fille connaisse l'existence de NORLEVO® et en ait une ordonnance pour les cas d'oublis de pilule, de rupture de préservatif ou d'erreur dans son utilisation.

La charge hormonale est modérée avec NORLEVO® et ne doit pas être un frein à son usage, même si la femme est amenée à le prendre plusieurs fois dans un même cycle menstruel. Son utilisation répétée ne présente aucun risque métabolique ou hémostatique (76). Il n'a été publié, jusqu'à présent (en 2008) aucun accident thromboembolique veineux.

Les effets indésirables, essentiellement digestifs (nausées, vomissements...) sont peu fréquents.

Les contre-indications sont inexistantes. En cas de prises répétées, on peut observer des troubles du cycle.

2) La méthode mécanique

Un stérilet peut être inséré jusqu'à 7 jours après un rapport non ou mal protégé, en l'absence d'infection locale. Son efficacité est de 99 %. La pose est souvent douloureuse en 2^{ème} partie de cycle et le risque majeur est celui d'une endométrite post-insertion qui est de l'ordre de 3 %, ce qui doit contre-indiquer cette méthode chez la nullipare (77).

-3-

RECOMMANDATIONS DE L'ANAES ET PRESCRIPTIONS EN PRATIQUE COURANTE

A) RECOMMANDATIONS DE L'ANAES (Décembre 2004)

Dans les stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, l'ANAES émet, en cas de risque cardio-vasculaire, les recommandations suivantes (70).

➡ En terme de risque cardio-vasculaire, si l'on souhaite une méthode continue efficace, le DIU au cuivre est une méthode utilisable sans restriction sous condition de respect des contre-indications.

Le DIU est également utilisable chez les adolescentes mais son utilisation en est limitée compte tenu du risque potentiellement plus élevé de maladie inflammatoire pelvienne lié à la prévalence plus élevée des IST à cet âge, des difficultés d'insertion liées à la nulliparité, de leur fragilité cervicale utérine, du risque d'expulsion plus important et de la sensation de corps étranger parfois ressentie. Dès lors que le risque infectieux a été évalué, et écarté, et que la jeune fille a été informée des risques potentiels, il est possible d'envisager avec elle la pose d'un DIU. Le DIU au lévonorgestrel n'est pas recommandé chez l'adolescente en raison du calibre important de son inserteur et des effets indésirables possibles à type d'acné, kystes ovariens fonctionnels, mastodynie et aménorrhée.

- ➔ Toutes les générations de pilules estroprogestatives sont associées à une augmentation du risque d'accident thromboembolique. Le plus grand danger en prescrivant une contraception estroprogestative, qu'elle soit de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, est d'ignorer la présence de facteurs de risque cardiovasculaire associés pour lesquels elle est contre-indiquée.

- ➔ Les accidents personnels thromboemboliques veineux profonds et l'identification d'anomalies biologiques liées à une thrombophilie congénitale ou acquise constituent des contre-indications formelles et définitives à la prescription d'une contraception estroprogestative. Dans toutes ces situations, il est recommandé, par précaution, d'adopter une contraception non hormonale.
Le cas échéant, si une contraception hormonale est souhaitée, il est possible de prescrire une contraception par progestatif seul (microprogestatifs ou implant ou DIU au lévonorgestrel) mais "à distance de tout antécédent thromboembolique veineux profond".

- ➔ La littérature ne permet de définir qu'une attitude consensuelle concernant les antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques veineux profonds sans antécédent personnel ni identification personnelle de mutation liée à la thrombophilie. Ces situations sont à apprécier en fonction de la proximité, de la précocité et de la sévérité de ces antécédents, un accident survenant par exemple chez un parent du 1^{er} degré à un âge relativement jeune fera, par précaution, orienter la prescription vers une contraception par progestatif seul (notamment microprogestatifs).

- ➔ Les progestatifs « microdosés » ne doivent pas être prescrits en cas d'affection mammaire et/ou utérine, de dysfonctionnement ovarien. Compte tenu de la diminution de la motilité tubaire qu'ils induisent, ils ne sont pas indiqués en cas d'antécédent ou de risque de grossesse extra-utérine.



Le groupe de travail rappelle que bien que la pratique ait constaté leur efficacité contraceptive, l'indication contraceptive des macroprogestatifs est peu fréquente et que les macroprogestatifs utilisés en pratique courante ne disposent généralement pas de cette indication dans leur AMM (seuls 2 norstéroïdes l'ORGAMETRIL® et PRIMOLUT-NOR® en disposent).

En conséquence, leur prescription, hors AMM et dans le cadre contraceptif courant, relève de la responsabilité propre du prescripteur.

La littérature rapporte un surrisque d'accident thromboembolique veineux pour les progestatifs injectables et pour les macroprogestatifs (ceux qui ont l'AMM) notamment lors de leur utilisation avec un objectif thérapeutique.

En l'état, de même que l'indiquent leurs AMM, et en plus des cas d'hypersensibilité à l'un des composants et des cas de grossesse suspectée ou avérée, les méthodes progestatives restent donc contre-indiqués en cas :

- d'accidents thromboemboliques veineux évolutifs
- d'antécédents d'accidents thromboemboliques veineux (sauf pour les microprogestatifs, l'implant à l'étonogestrel et le DIU au lévonorgestrel).



En cas d'immobilisation prolongée, par exemple en raison d'une intervention chirurgicale, il est indiqué d'interrompre le traitement estroprogestatif et de lui substituer une autre méthode contraceptive.

Selon l'ANAES, le tableau 8 résume les possibilités d'utilisation des différentes méthodes contraceptives.

POSSIBILITE D'UTILISATION DES DIFFERENTES METHODES CONTRACEPTIVES EN FONCTION DES SITUATIONS A RISQUE LES PLUS FREQUENTES												
Situations à risque pathologique	Contraception Orale combinée COC	Timbres et anneaux vaginaux (OP)	Contraception Orale microprogestative	Macroprogestatifs	Implants Étonorgestrel	Progestatifs injectables	DIU au cuivre	DIU imprégné lévonorgestrel	Spermicides	Préservatifs	Autres méthodes barrières (capes, Diaphragme)	Méthodes naturelles
Thrombose veineuse profonde (TVP) / embolie pulmonaire (EP)												
- Antécédent documenté TVP/EP	--	--	+	-	+	-	++	+	++	++	++	++
- TVP/EP actuelle	--	-	-	-	-	-	++	-	++	++	++	++
- Antécédents familiaux (1 ^{er} degré)	+	+	++	+	++	+	++	++	++	++	++	++
- Chirurgie majeure												
- avec immobilisation prolongée	--	--	+	+	+	+	++	+	++	++	++	++
- sans immobilisation prolongée	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++
- Chirurgie mineure sans immobilisation prolongée	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Tableau 8.
Possibilité d'utilisation des différentes méthodes contraceptives en fonction des situations à risque les plus fréquentes (70)

Quatre niveaux d'adéquation sont distingués en fonction des critères de recevabilité fourni par l'OMS et des résultats de l'analyse de littérature :

- « ++ » : situation où la méthode contraceptive peut être utilisée sans aucune restriction. Elle correspond généralement à la catégorie 1 de l'OMS ;
- « + » : situation où les avantages de la méthode contraceptive sont généralement supérieurs aux inconvénients. D'une manière générale, la méthode est utilisable. Si la femme choisit cette méthode, le suivi médical doit être plus attentif qu'en règle normale. Elle correspond généralement à la catégorie 2 de l'OMS
- « - » : situation où les risques théoriques ou avérés l'emportent sur les avantages procurés par l'emploi de la méthode. L'emploi de la méthode n'est en règle générale pas recommandé, à moins que des méthodes plus indiquées ne soient pas disponibles ou acceptables. Un suivi rigoureux est alors nécessaire. Elle correspond généralement à la catégorie 3 de l'OMS ;
- « -- » : situation où l'emploi de la méthode expose à un risque pour la santé inacceptable. Il est recommandé de ne pas utiliser la méthode (à proscrire). Elle correspond généralement à la catégorie 4 de l'OMS.

B) PRESCRIPTION DES GYNECOLOGUES

En cas de contre-indication formelle aux estroprogestatifs en raison d'un risque thromboembolique veineux, l'attitude actuelle des prescripteurs est la suivante :

➡ La patiente a déjà eu un enfant et il n'y a pas de contre-indication spécifique :

avec son accord, on s'oriente vers un stérilet.



La patiente est jeune, n'a pas d'enfant et ses cycles sont réguliers :

Le choix va vers un microprogestatif :

- Per os si la jeune fille est capable de le prendre à heure régulière. CERAZETTE® , permettant un oubli de 12 h, sera préférée à MICROVAL® (2 heures d'oubli) mais elle n'est pas remboursée et le recul de son utilisation est beaucoup plus faible .
- Par implant (IMPLANON®) en cas de problème d'observance.

Depuis la publication des recommandations de l'ANAES de décembre 2004, l'indication du stérilet semble s'être élargie à la nullipare. Toutefois, les praticiens restent très prudents, redoutant toujours le risque d'infection chez les toutes jeunes femmes.



La patiente a un contexte d'ovaires dystrophiques (cycles irréguliers, et/ou surcharge pondérale, et/ou acné, et/ou hirsutisme) **ou d'insuffisance progestative** (mastose, ménorragies) :

- Les microprogestatifs (y compris l'implant et le stérilet à la progestérone) sont contre-indiqués car ils aggravent ce tableau.
- Il est nécessaire de mettre les ovaires de ces patientes au repos avec une substance qui ne soit pas androgénique et même dans l'idéal qui soit antiandrogène. Les substances qui répondent le mieux à ces critères sont les dérivés prégnanes :
 - l'acétate de chlormadinone (LUTERAN®) dont on a démontré l'effet contraceptif s'il est utilisé à la dose de 10 mg/j 20 j/mois
 - l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) également excellent freinateur de l'axe gonado-hypophysaire après 2 mois de prise, à la dose d'1 cp/j

20 j/mois et qui serait dénué d'effet délétère sur l'hémostase selon les études d'A. GOMPEL (78).



Justification de la contraception par les dérivés prégnanes :

- Pour A. GOMPEL (78), dans les pathologies auto-immunes de type lupus ou syndrome des anti-phospholipides, dont on connaît le haut risque thromboembolique et la contre-indication formelle aux estroprogestatifs :
 - Les norstéroïdes à forte dose (ORGAMETRIL®, PRIMOLUT-NOR®) confèrent un risque thromboembolique trop important et sont donc contre-indiqués. Ils sont pourtant les seuls à avoir l'AMM.
 - Les norstéroïdes à faible dose (microprogestatifs) ne confèreraient aucun risque sur le plan vasculaire et métabolique. Cependant, leur emploi est limité par une efficacité incomplète et une tolérance gynécologique médiocre.
Le nouveau microprogestatif (CERAZETTE®) a un pouvoir anti-gonadotrope plus marqué, mais expose également à un risque de dystrophie ovarienne.
 - Les dérivés norprégnanes (LUTENYL®, SURGESTONE®) n'ont pas été évalués dans ce type d'indication.
 - Les dérivés prégnanes (LUTERAN®, ANDROCUR®) sont en revanche les plus intéressants lorsqu'il existe des contre-indications aux estroprogestatifs. Cette méthode est une attitude française et n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en contraception. ANDROCUR® est plus anti-gonadotrope que LUTERAN® et entraîne des signes d'hypo-estrogénie (asthénie, aménorrhée...). Il est dans ce

cas possible d'associer une substitution estrogénique mais par voie extra-digestive (ESTRODOSE® par exemple) sauf en cas de lupus.

L'administration intermittente d'estrogènes intra-vaginaux (COLPOTROPHINE® par exemple) est possible même au cours du lupus. Il est habituel de prescrire l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) en première intention lors d'une poussée lupique relayée par l'acétate de chlormadinone (LUTERAN®) au bout d'un an ou en cas d'intolérance (métrorragies) (75,78).

- Madame CONARD J. a démontré depuis 1980, que l'acétate de chlormadinone (LUTERAN®) n'avait pas d'impact sur les facteurs de la coagulation, ne modifiant ni l'antithrombine, ni la protéine C et S (79).

Depuis la même période, le LUTERAN® a été utilisé à titre contraceptif avec une tolérance jugée satisfaisante chez des femmes à hauts risques vasculaires et métaboliques (transplantées rénales, hémodyalisées, hypertendues, cardiaques, hyperlipémiques, antécédents ou risques thrombotiques).

Chez ces patientes a été observée une stabilité de tous les paramètres biologiques (47, 48, 80).

Une étude consacrée à la contraception par LUTERAN®, chez des femmes sélectionnées spécifiquement sur leur risque élevé de MTEV, a permis à Mme CONARD en 2004 de confirmer que « la contraception par progestatif seul utilisant le LUTERAN® n'a pas été associée à un risque de MTEV chez cette série de femmes à haut risque » (69).

L'étude ESTHER (Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group) publiée en 2005 (81, 82) a été réalisée dans un contexte différent de la contraception orale mais elle conforte l'absence d'effets délétères du LUTERAN® chez les femmes ménopausées, recevant des estrogènes par

voie transdermique. En 2007, les résultats actualisés (83) confirment l'absence de risque de thrombose chez les utilisatrices de progestérone micronisée avec un odd ratio de 0,7 et des dérivés prégnanes (Lutéran®, Androcur®) avec un odd ratio de 0,9. Par contre, l'utilisation des norprégnanes (Lutenyl®, Surogestone®) multiplie par 4 le risque de thrombose veineuse (odd ratio = 3,9).

-4-

LES PERSPECTIVES

L'ESTRADIOL A LA PLACE DE L'ETHINYL-ESTRADIOL

Dans un proche avenir, devraient être commercialisées des pilules associant de l'estradiol (estrogène naturel) à un progestatif de 3^{ème} génération. L'absence du radical éthynyl doit en principe minimiser les effets métaboliques délétères provoqués par l'éthinyl-estradiol (estrogène de synthèse), présent dans toutes les pilules actuellement disponibles.

Toutefois, l'extrapolation des données, concernant le traitement hormonal substitutif de la ménopause, n'autorisera probablement pas la prescription de ces nouvelles pilules chez les femmes à risque de MTEV.

Une étude randomisée (84) comparant la voie orale et la voie transdermique ne retrouve aucune modification du PAI, du t-PA antigène, de l'antithrombine et des fragments 1 et 2 de la prothrombine quand les estrogènes naturels sont administrés par voie cutanée, alors que ces facteurs sont modifiés pour la voie orale. L'étude ESTHER (81, 82, 83) confirme ces données, démontrant, pour le risque de MTEV, l'innocuité des estrogènes naturels transcutanés versus les mêmes estrogènes administrés par voie orale.

L'ESTETROL (E4) A LA PLACE DE L'ETHINYL-ESTRADIOL

Au X^e Congrès de la Société Européenne de Contraception à Prague, en mai 2008, plusieurs communications ont concerné l'Estetrol (E4). C'est un estrogène naturel produit par le foie foetal humain uniquement durant la grossesse. Découvert en 1965, son rôle chez le foetus est inconnu. Une étude néerlandaise (85) a démontré l'inhibition de l'ovulation par l'administration de 20 mg d'estetrol associé à 150 µg de désogestrel. Les avantages de l'E4 par rapport à l'éthinyl-estradiol seraient essentiellement une augmentation très faible de la SHBC, avec un effet minime sur la fonction hépatique, sur les facteurs de coagulation, le système cardio-vasculaire, la sécrétion biliaire et peut-être un effet préventif sur le cancer du sein. Si ces données se confirment, l'estetrol pourrait remplacer l'éthinyl-estradiol dans les pilules et peut-être, après d'autres études, permettre leur prescription chez les femmes à risque de MTEV.

**ENQUETE PRATIQUE,
RETROSPECTIVE AU CENTRE DE
PLANIFICATION ET
D'EDUCATION FAMILIALE (CPEF)
DE LA MATERNITE REGIONALE
DE NANCY**

- 1) Population étudiée
- 2) Eléments ayant permis d'identifier les patientes à risque thromboembolique veineux
- 3) Bilan demandé
- 4) Anomalies mises en évidence lors du bilan
- 5) Contraception proposée
- 6) Patientes perdues de vue
- 7) Commentaires

Les Centres de Planification et d'Education Familiale (CPEF) ont été mis en place depuis la loi Neuwirth du 28 décembre 1967 pour informer les jeunes de façon individuelle et collective sur les méthodes de régulation des naissances et pour délivrer une contraception, anonymement et gratuitement aux mineurs et aux non-assurés sociaux. Les mineurs, qui consultent au CPEF, sont ceux qui ne souhaitent pas que leurs parents soient au courant de leur démarche. Leur dossier médical est ouvert sous un numéro de secret, respectant ainsi leur anonymat.

Les consultations, les bilans biologiques de surveillance classique et la délivrance des contraceptifs sont gratuits. Leur prise en charge relève du Conseil Général du département où est implanté le CPEF.

Le CPEF accueille également les jeunes majeurs, avec la démarche habituelle d'ouverture d'un dossier à leur nom et de prise en charge des frais par leur Caisse d'Assurance Maladie. La majorité des consultants sont des filles. Exceptionnellement des garçons consultent pour une demande de préservatifs.

-1-

POPULATION ETUDIEE

A) NOMBRE TOTAL DE PATIENTES RECUES EN CONSULTATION AU CENTRE DE PLANIFICATION ET D'EDUCATION FAMILIALE (CPEF)

Entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 juillet 2006, 5 015 jeunes filles ont été reçues en consultation au CPEF de la Maternité Régionale Universitaire pour une demande de contraception.

La pilule estroprogestative étant le plus souvent la méthode à laquelle pensent à la fois la patiente et le médecin, il est important d'en rechercher la moindre contre-indication. Pour être systématique, n'oublier aucun élément dans l'interrogatoire et avoir une trace médico-légale, un questionnaire pré-imprimé est rempli pour chaque patiente et conservé dans son dossier (cf modèle page suivante).

C'est à partir de ce questionnaire qu'ont été individualisées les patientes à risque thromboembolique veineux.

PRE-DOSSIER CONTRACEPTION

Absence d'un signe = 0 - Présence = entourer et détailler

Age : _____ Poids : _____

A.T.C.D. FAMILIAUX : Préciser le degré de parenté (père, mère, oncle, tante)

Cardiovasculaires :

- angine de poitrine
- infarctus
- accidents vasculaires cérébraux
- H.T.A.
- phlébites

Métaboliques :

- diabète (ID ou NID)
- hypercholestérolémie

Seins :

- mastopathies bénignes (nodule, kyste, mastodynies).
- cancer

A.T.C.D. PERSONNELS :

Chirurgicaux : type d'intervention
date approximative

Médicaux :

- Maladies particulières : hépatite grave, H.T.A. de la grossesse, allergies, phlébites, infarctus.
- Maladies actuelles : H.T.A. diabète, cardiaque, neurologique (épilepsie), digestive, sein (nodule, galactorrhée, mastodynies).
- Traitements en cours : notamment somnifères, calmants, antibiotiques, anti-dépresseurs.
- Tabagisme

GYNECOLOGIQUES :

- premières règles :
- cycles spontanés (fourchette) :
- règles : durée abon. dysm. synd.pré-mens. D/N signe(s) prédominant(s) :
- contraception : durée : année : types : tolérance

orale	:	:	:	:	:
D.I.U	:	:	:	:	:
autre	:	:	:	:	:
- Infections :
 - . vaginales
 - . endométrite
 - . salpingite
- chirurgie :
 - . curetage
 - . cœlioscopie
 - . autre

OBSTETRICAUX :

- * Nombre d'enfants : : année : mois : Ac. nor. : Ac. path. : S. de C. : allt.

.....	:	:	:	:	:	:	:
.....	:	:	:	:	:	:	:
.....	:	:	:	:	:	:	:
- * Nombre de fausses couches : année : terme : suites

.....	:	:	:
.....	:	:	:
.....	:	:	:
- * Nombre d' I.V.G. : : année : terme : suites

.....	:	:	:
.....	:	:	:

Modèle du questionnaire rempli pour chaque patiente

B) PATIENTES A RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX

Les antécédents personnels et/ou familiaux trouvés à l'interrogatoire ont permis d'identifier 53 patientes à risque thromboembolique veineux parmi les 5 015 patientes venues consulter entre le 01/01/2002 et le 31/07/2006.

Lors de la première consultation : elles avaient entre 12 et 20 ans avec une moyenne d'âge de 15,7

- 32 fumaient, en moyenne 9 cigarettes/jour avec des extrêmes de 2 cigarettes à 1 paquet/jour.
- Leur poids était normal avec un IMC variant de 17 à 26 et une moyenne de 21.
- 8 patientes avaient déjà eu une contraception : 6 avaient déjà pris des estroprogestatifs et 2 des progestatifs seuls (un implant et Cérazette).
- 1 seule jeune femme avait déjà eu 2 enfants : les grossesses s'étaient déroulées sans problème et elle n'avait pas eu de contraception.
- 1 seule patiente avait fait une interruption volontaire de grossesse avant de venir consulter

-2-

ELEMENTS AYANT PERMIS D'IDENTIFIER LES PATIENTES A RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX

Parmi les 53 patientes présumées à risque thromboembolique veineux, l'interrogatoire avait trouvé :

- 2 antécédents personnels de phlébite du membre inférieur, confirmée par échodoppler veineux, l'une étant survenue à l'âge de 12 ans lors d'une immobilisation plâtrée, l'autre à l'âge de 14 ans à la suite d'une sclérose de varices.
- Chez une jeune femme de 20 ans, qui prenait des estroprogestatifs depuis 2 ans, un tableau clinique évocateur d'embolie pulmonaire, non confirmé par la scintigraphie pulmonaire.

- Chez une patiente de 15 ans, qui prenait des estroprogestatifs depuis 1 an ½, un tableau clinique évocateur d'accident vasculaire cérébral, non confirmé par le scanner cérébral.

- 5 antécédents familiaux connus de thrombophilie :
 - 3 mutations Leyden du facteur V
 - diagnostic effectué chez la grand-mère et une tante maternelles après une phlébite,
 - diagnostic effectué chez la mère après une phlébite,
 - diagnostic effectué chez le père après une embolie pulmonaire.

 - 1 déficit en antithrombine diagnostiqué chez son frère après une embolie pulmonaire.

 - 1 patiente sait que sa sœur et sa mère ont une thrombophilie mais elle ne peut en préciser le type. Le bilan avait été réalisé après une phlébite avec embolie pulmonaire chez la mère.

- 44 antécédents familiaux de thrombose veineuse profonde dont :
 - 25 phlébites du membre inférieur chez un parent du 1^{er} degré,
 - 2 embolies pulmonaires chez un parent du 1^{er} degré,
 - 1 thrombose veineuse cérébrale chez un parent du 1^{er} degré,
 - 8 thromboses veineuses profondes chez un parent à la fois du 1^{er} et du 2^{ème} degré,
 - 7 phlébites du membre inférieur chez un parent du 2^{ème} degré,
 - 1 embolie pulmonaire chez un parent du 2^{ème} degré.

-3-

BILAN DEMANDE

- ➡ Toutes les patientes ont eu le bilan biologique classique réalisé au CPEF : exploration des anomalies lipidiques (cholestérol total, triglycérides, HDL, LDL) et la glycémie à jeun.

- ➡ Toutes les patientes ont eu par ailleurs le même bilan adressé à l'Etablissement Français du Sang (EFS) : antithrombine, protéine C (activité amidolytique), protéine S (activité anticoagulante), temps de Quick, temps de céphaline activé (TCA), recherche de la résistance à la PCa.
Chez 7 patientes, ce bilan a été complété par le dosage du fibrinogène.

- ➡ Si ce bilan d'hémostase de base était perturbé ou si l'antécédent personnel ou familial des patientes était particulièrement sévère, une consultation auprès d'un spécialiste de l'hémostase a été demandée. Au cours de cette consultation, le bilan a été complété par :
 - temps de thrombine + TCA (PTT-LA) avec un réactif pour recherche d'anticoagulants circulants (ACC) + index de Rosner (recherche d'ACC) + recherche d'anticorps anti-phospholipides (par technique ELISA) chez une patiente dont la mère présente une maladie de Behçet.

- temps de thrombine, fibrinogène, facteur anti-hémophilique A (facteur VIII), test au venin de vipère de Russel (recherche d'ACC), anticorps anti-cardiolipide, homocystéine chez une patiente ayant présenté un tableau évocateur d'accident vasculaire cérébral.
- Fibrinogène, temps de thrombine, protéine C antigène, proconvertine (F VII), homocystéine, protéine S total antigène, protéine S libre antigène chez une patiente présentant au premier bilan une diminution de la concentration en protéine C (activité amidolytique) à 64 % pour une valeur normale supérieure à 70 %.
- Recherche d'anticorps anticardiolipide + test au venin de vipère de Russel (recherche d'ACC) chez une patiente dont la mère avait présenté une phlébite compliquée d'une embolie pulmonaire.
- Protéine S totale antigène + protéine S libre antigène chez 2 patientes présentant une diminution de la concentration en protéine S (activité anticoagulante).

-4-

ANOMALIES MISES EN EVIDENCE LORS DU BILAN

Les investigations ont permis de mettre en évidence des anomalies chez 9 patientes :

- 2 cas de résistance à la PCa
- 2 cas de déficit en antithrombine
- 3 cas de déficit en protéine S
- 2 suspicions de déficit en protéine C n'ayant pu être confirmées car les patientes ont été perdues de vue.

Chez 2 patientes, il a été trouvé la même anomalie que celle connue dans leur parenté :

- 1 mutation Leyden du facteur V chez une patiente dont le père présente aussi la mutation,
- 1 déficit en antithrombine chez une patiente dont le frère présente le même déficit.

Il n'a pas été retrouvé d'anomalie chez 2 patientes qui avaient des antécédents familiaux de thrombophilie :

- Chez l'une, le père avait une résistance à la PCa
- Chez la seconde, la grand-mère et la tante maternelles étaient porteuses d'une mutation Leyden du facteur V.

-5-

CONTRACEPTION PROPOSEE



Dans l'attente des résultats, chez les patientes présumées à risque thrombo-embolique veineux, il a été prescrit une contraception microprogestative orale.

Après les résultats des explorations de l'hémostase :



Chez les patientes indemnes de toute anomalie, il a été prescrit un estroprogestatif oral mini-dosé (37 patientes), un microprogestatif (6 patientes) ou 1 stérilet au cuivre (1 patiente).



Les 9 patientes, chez lesquelles a été trouvée une anomalie de l'hémostase, ont poursuivi leur contraception microprogestative.

-6-

PATIENTES PERDUES DE VUE



Sur 44 patientes ne présentant pas d'anomalie de l'hémostase, 18 n'ont pas été revues au CPEF depuis la communication de leurs résultats.



Sur les 9 patientes porteuses d'une anomalie :

- seulement 3 ont été suivies régulièrement au CPEF
- les 6 autres ne sont jamais revenues depuis l'annonce de leurs résultats :

dont : 2 déficits en antithrombine,

- 1 déficit en protéine S
- 1 suspicion de déficit en protéine S
- 1 suspicion de déficit en protéine C
- 1 résistance à la PCa

-7-

COMMENTAIRES

Parmi les 5 015 des jeunes filles venues consulter au CPEF de janvier 2002 à juillet 2006 pour demander une contraception, 53 étaient présumées à risque thromboembolique veineux d'après leur anamnèse, soit 1,07 % des patientes.

Au terme d'une exploration de l'hémostase, 9 jeunes filles présentaient des anomalies contre-indiquant une pilule contenant de l'éthinyl-estradiol, ce qui représente 17 % des patientes présumées à risque.

Seules 9 thrombophilies ont été dépistées parmi les 5 015 patientes mais cela a permis d'éviter a priori 9 accidents thromboemboliques veineux en quatre années et demi.

- Un des premiers obstacles au dépistage est la difficulté quelquefois de compréhension de la part des patientes des antécédents familiaux que l'on recherche : confusion entre phlébites et varices, phlébites profondes et superficielles, plaies variqueuses...

Il est nécessaire de définir simplement les pathologies recherchées et de faire préciser ce qu'elles connaissent de leur histoire familiale.

Le second obstacle est l'ignorance fréquente, surtout chez les très jeunes, des antécédents, même de leurs proches parents.

Il est important de les sensibiliser à la recherche de renseignement auprès de leur entourage, en toute discrétion, si elles souhaitent tenir secrète leur contraception.

Pour toutes ces raisons, entre autres, le premier entretien avant prescription d'une contraception, demande beaucoup de disponibilité.

- Après l'annonce d'une anomalie de l'hémostase et la prescription d'un microprogestatif, seules 2 patientes sur 9 ont été revues au CPEF. Que sont-elles devenues ? Comme elles ont consulté au secret, il est impossible de les joindre. Ont-elles fait part de leur anomalie au médecin qui a pris le relais de la prescription de contraception ? N'ont-elles pas caché leurs antécédents familiaux pour qu'on leur prescrive ailleurs une pilule estroprogestative, mieux tolérée que les microprogestatifs ?

Ceci nous incite à sensibiliser au maximum les jeunes filles, au moment de la mise en évidence d'un facteur de risque, sur l'importance de toujours le signaler.

Les résultats écrits de l'exploration de l'hémostase ne sont pas communiqués aux jeunes filles puisqu'elles consultent de façon anonyme. Elles sont informées toutefois qu'elles peuvent, à tout moment, lever le secret et venir chercher elles-mêmes les résultats pour les communiquer au médecin de leur choix.

- Le CPEF s'est heurté à la difficulté de la prise en charge financière des explorations de l'hémostase puisqu'elles ne font pas partie des bilans classiques gratuits pour les mineurs et les non-assurés sociaux. Une collaboration étroite avec le Professeur LECOMPTE et ses collaborateurs a permis de mettre au point depuis 2002 un cheminement administratif qui évite aux jeunes filles de recevoir des factures chez leurs parents et permet une totale gratuité.

La prise en charge anonyme et gratuite des bilans au CPEF peut être une aide aux médecins généralistes pour la prescription d'une contraception chez les mineurs et les non-assurés sociaux, en particulier s'ils dépistent un contexte à risque, nécessitant un bilan d'hémostase. Mais en connaissent-ils toujours l'existence et le mode de fonctionnement ?

- Peu d'anomalies ont été retrouvées chez les jeunes filles présumées à risque thromboembolique veineux. Les critères d'identification du risque sont restés inchangés jusqu'en juillet 2008 et l'on observe toujours la même proportion de thrombophilies dépistées (17 %). Ne pourrait-on pas affiner nos critères de sélection ? Nous essayons de recueillir le maximum d'éléments quant à l'âge et aux circonstances de survenue des accidents thromboemboliques veineux familiaux en nous rapprochant le plus possible des critères de la Conférence de consensus de l'ANAES en mars 2003 pour le diagnostic de thrombophilie :

- « Une histoire personnelle et/ou familiale documentée de MTEV avec :
 - thrombose récidivantes, ou
 - survenant avant 45 ans, ou
 - à localisations inhabituelles (en dehors des membres inférieurs) »

Mais le recueil d'une histoire « documentée » sera toujours difficile à obtenir chez les jeunes filles consultant au Centre de Planification.

CONCLUSION

CONCLUSION

La contraception estroprogestative par voie orale majore 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 un traitement destiné à des femmes jeunes et en bonne santé.

Pour autant, la recherche systématique de facteurs génétiques de risque, avant une prescription de contraception estroprogestative, n'écarte pas totalement le risque de survenue d'un accident thrombotique et n'est pas envisageable sur le plan économique.

La première prévention, avant toute prescription d'estroprogestatif, consiste à sélectionner les femmes à risque accru de thrombose veineuse sur la base d'antécédents personnels ou familiaux de MTEV. Un interrogatoire précis lors de la première consultation est donc primordial. Les jeunes patientes ne connaissent toutefois pas toujours leurs antécédents familiaux. Le « médecin de famille », qui connaît l'histoire de leurs parents et de leurs ascendants a ici toute sa valeur.

En présence de facteurs de risque, une exploration de base de l'hémostase doit être réalisée. Elle peut être pratiquée par de nombreux laboratoires ayant une certaine expérience de l'hémostase, en ville comme à l'hôpital. Toutes ces analyses, sauf la recherche de la RPCa, de la mutation du facteur II et du facteur V, sont inscrites à la nomenclature des analyses biologiques, donc remboursables.

En cas d'anomalie sur ce premier bilan, une consultation spécialisée d'hémostase est souhaitable afin de vérifier l'anomalie sur un second prélèvement, de la typer et de rechercher d'autres anomalies nécessitant une compétence ou des réactifs plus spécifiques.

Il faut garder présent à l'esprit qu'il existe certainement des anomalies constitutionnelles de l'hémostase qui ne sont pas encore identifiées et que le bilan reste négatif dans environ 50 % des cas explorés, même lorsque l'on explore des sujets qui présentent une thrombophilie familiale cliniquement marquée voire impressionnante.

En conséquence, un bilan négatif ne doit pas faire conclure hâtivement à une absence de risque. C'est le spécialiste qui donnera une interprétation des résultats et qui aidera le clinicien dans la prise en charge du patient.

Une thrombophilie confirmée est une contre-indication formelle aux estroprogestatifs. L'éthinyl-estradiol (EE) est le principal facteur de risque impliqué dans la survenue des accidents thromboemboliques veineux. La réduction des doses et les nouvelles voies d'administration permettent l'amélioration de la tolérance sans pour autant réduire les complications vasculaires qui restent identiques pour tous les contraceptifs contenant de l'EE et ne permettent pas d'enfreindre les contre-indications.

Le type de progestatif influencerait aussi le risque thromboembolique veineux notamment lorsqu'il a une activité androgénique et d'autant plus qu'il est associé à l'EE.

En cas de contre-indication formelle aux estroprogestatifs en raison d'un risque thromboembolique veineux, l'attitude actuelle est de choisir chaque fois que possible une contraception mécanique par stérilet ou un microprogestatif par voie orale ou par implant. Les macroprogestatifs qui ont l'AMM entraînent trop d'effets indésirables pour être utilisés en pratique courante. Les dérivés prégnanes ont une efficacité contraceptive démontrée, sont dénués d'effet délétère sur l'hémostase mais n'ont pas l'AMM et leur prescription relève de la responsabilité propre du prescripteur.

La mise en évidence d'une thrombophilie doit donner lieu à une information orale et écrite à la patiente sur la nature de l'anomalie, les risques qu'elle comporte et les recommandations à respecter dans la vie quotidienne notamment en cas de longs voyages en avion et autres immobilisations prolongées (immobilisation plâtrée, intervention chirurgicale) ainsi qu'au cours d'une future grossesse. Elle devra signaler cette « anomalie » aux médecins et aux chirurgiens qui auront à la prendre en charge. Une étude familiale sera systématiquement proposée de façon à ce que les membres de la famille, présentant la même anomalie, puissent bénéficier de mesures de prévention primaire ou de recommandations comme l'abstention d'estroprogestatifs notamment chez les sœurs, les cousines...

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- (1) GUILLIN MC, BEZEAUD Annie. En quoi la physiologie de l'hémostase éclaire la physiopathologie de la thrombose veineuse. *in* : AIACH M, GUILLIN MC, ed. La thrombose veineuse et ses traitements. John LIBBEY eurotext, 1999 : 9
- (2) VANDER A, SCHERMAN J, LUCIANO D, BRIERE R. Physiologie humaine. Montréal : CHENELIERE MC GRAW-HILL, 1995 : 715
- (3) HOWARD MR, HAMILTON PJ, CORBERAND JX. Hématologie. Paris : Elsevier, 2004 : 12-13
- (4) HOWARD MR, HAMILTON PJ, CORBERAND JX. Hématologie. Paris : Elsevier 2004 : 78-79
- (5) JUDE B. Quand et comment faut-il prescrire un bilan biologique à la recherche de l'étiologie d'une thrombose ? *in* : AIACH M, GUILLIN MC, ed. La thrombose veineuse et ses traitements. Paris : John LIBBEY eurotext, 1999 : 58-67
- (6) VOSSEN CY, CONARD J, FONTCUBERTA J. et al. Familial thrombophilia and life-time risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 1526-1532
- (7) EMMERICH J. Le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde. *In* : AIACH M, GUILLIN MC, ed. La thrombose veineuse et ses traitements. Paris : John LIBBEY eurotext, 1999 : 49-50

- (8) FARMER RD, LAWRENSON RA, THOMPSON CR. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997 ; 349 : 83-8
- (9) CIANGURA C, MORAILLON M. La contraception chez la femme obèse. *Diabète et obésité* 2007 ; 2 : 101-105
- (10) SCHREIJER AJ, CANNEGIETER SC, MEIJERS JC, MIDDELDORP S, BULLER HR, ROSENDAAL FR. Activation of coagulation system during air travel : a crossover study. *Lancet* 2006 ; 367 : 832-838
- (11) CICCONE, A GRATTI, A MELIS, M COSSU, G. BONCORAGLIO, G CARRIERO, MR IURBARO, S AGOSTINI. Cigarette smoking and risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users : a case-control study. *Neurological Sciences* 2005 ; 26 : 319-323
- (12) BASDEVANT A. Estrogènes : pharmacologie, indications thérapeutiques. *In* : SERFATY D, ed. *La contraception*. Paris : Doin, 1992 : 56-63
- (13) DRIFE J. Oral contraception and the risk of thromboembolism : what does it mean to clinicians and their patients ? *Drug Safety* 2002 ; 25 (13) : 893-902
- (14) MIDDELDORP S. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Gender Medicine* 2005 ; 2 : 3-9
- (15) GIROLAMI A, SPIEZIA L, ROSSI F, ZANON E. Oral contraceptives and venous thromboembolism : which are the safest preparations available ? *Clinical and applied thrombosis / hemostasis* 2002 ; 8 (2) : 157-162
- (16) ASSOR A, SERFATY D. Les pilules estroprogestatives. *In* : SERFATY D, ed. *La contraception*. Paris : Doin, 1992 : 93-107

- (17) JICK SS, KAYE JA, RUSSMANN S, JICK H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 µg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006 ; 73 (3) : 223-228
- (18) BURKMAN RT. Transdermal hormonal contraception : benefits and risks. *AmJ Obstet Gynecol* 2007 ; 197 : 134-136
- (19) BELLUCI S. Hémostase et contraception orale. *In* : SERFATY D. ed. *La contraception*. Paris : Doin, 1992 : 172-173
- (20) KLUFT C, LANSINK M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997 ; 78 : 315-326
- (21) CONARD J. Hémostase et contraception orale. *In* : SERFATY D, ed. *Contraception*. Paris : Masson, 2002 : 114-123
- (22) TANS G, BOUMA BN, BULLER HR, ROSING J. Changes of hemostatic variables during oral contraceptive use. *Seminars in Vascular Medicine* 2003 ; 3 : 61-68
- (23) DEGUCHI H, BOUMA BN, MIDDELDORP S, LEE YM, GRIFFIN JH. Decreased plasma sensitivity to activated protein C by oral contraceptives is associated with decreases in plasma glucosylceramide. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2005 ; 3 : 935 – 938
- (24) BELLUCCI S. Hémostase et contraception orale. *In* : SERFATY D, ed. *La contraception*. Paris : Doin, 1992 : 174
- (25) CONARD J. Vie génitale et risque de thrombose. *Gynécologie Obstétrique Pratique* 1999 ; 3-4

- (26) JORDAN WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961 ; 2 : 1146-1147
- (27) VESSEY MP, DOLL R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Br Med J* 1968 ; 2 : 199-205
- (28) INMAN WHW, VESSEY MP, WESTERHOLM B, ENGELUNDS A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives : A report to the committee on safety of drugs. *Br Med J* 1970 ; 2 : 203-213
- (29) BOTTIGER LC, BOMAN G, EKLUNG G, WESTERHOLM B. Oral contraceptives and thromboembolic disease : Effects of lowering oestrogen content. *Lancet* 1980 ; 1 : 1097-1101
- (30) MEADE TW, GREENBERG G, THOMPSON SG. Progestogen and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50 and 30 µg preparations. *Br Med J* 1980 ; 280 : 1157-1161
- (31) CHANU B. Les accidents cardiovasculaires de la pilule. In : SERFATY D, ed. *La contraception*. Paris : Doin, 1992 : 183-199
- (32) MARTIN K, MORIDE Y, METGE C, MOORE N, BEGARD B. Potential impact of oral contraceptive choice on myocardial infarction mortality and deep vein thrombosis. *Journal of family planning and reproductive health Care*. 2005 ; 31 : 37-39
- (33) JICK H, JICK SS, GUREWICH V, MYERS MW, VASILAKIS C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestogen components. *Lancet* 1995 ; 46 : 1589-1593

- (34) SPITZER WO, LEWIS MA, HEINEMANN LA, THOROGOOD M, MAC RAE KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders : an international case – control study. Transnational Research Group on oral contraceptives and the health of young women. BMJ 1996 ; 312 : 83-88
- (35) World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroide Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low estrogen oral contraceptives in venous thromboembolic disease. The Lancet 1995 ; 346 : 1582-1588
- (36) Spitzer wo. Bias versus causality : interpreting recent evidence of oral contraceptive studies. Am J Obstet Gynecol 1998 ; 173 ; S 43-50
- (37) CHANU B. Accidents cardiovasculaires et contraception. In : SERFATY D, ed. Contraception. Paris : Masson, 2002 : 134-145
- (38) KAPER RF, NORPOTH T, REKERS H. Third and second-generation oral contraceptives are associated with similar risk estimates for venous thromboembolism. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2000 ; 5 : 1-15
- (39) HENNESSY S, BERLIN JA, KINMAN. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives gestodene and desogestrel versus levonorgestrel : a meta-analyses and formal sensitivity analyses. Contraception 2001 : 64 : 125-133
- (40) KEMMEREN JM, ALGRA A, GROBBEE DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis : meta-analysis. B M J 2001 ; 323 : 131-134

- (41) VAN VLIET HA, FROLICH M, CHRISTELLA M, THOMASSEN LG, DOGGEN CJ, ROSENDAAL FR, ROSING J, HELMERHORST FM. 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. *Human Reproduction* 2005 ; 20 : 563-568
- (42) ODLING V, MILSOM I, PERSSON I, VICTOR A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills ? A discussion based on recent recommendations from the european agency for evaluation of medicinal products regarding third generation oral contraceptive pills. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002 ; 81 : 482-490
- (43) LIDEGAARD O, EDSTROM B, KREIMER S. Oral contraceptives and venous thromboembolism : a five-year national case control study. *Contraception* 2002 ; 65 : 187-196
- (44) SERFATY D, GABRIEL R. Contraception hormonale. *In* : SERFATY D, ed. *Contraception*. Paris : Masson , 2002 : 75
- (45) SPITZER WO. Cyproterone acetate with ethinylestradiol as an risk factor for venous thromboembolism : an epidemiological evaluation. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada* 2003 ; 25 : 1011-1018
- (46) HEINEMANN LA, DINGER J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Dug Safety* 2004 ; 27 : 1001-1018
- (47) PELISSIER C, CABY J. Essai d'un dérivé de la 17 alpha-hydroxyprogesterone. *Gynécologie* 1983 ; 34 : 131-134

- (48) GOMPEL A, CARPENTIER S, FRANCES C, PIETTE JC. Risk of venous thromboembolism and oral contraceptives. *Lancet* 2002 ; 359 : 1348
- (49) CONARD J. Une nouvelle pilule à base d'acétate de chlormadinone. *Gynécologie Obstétrique Pratique* 2006 ; 184 : 19-20
- (50) VOORA D, VIJAYAN A. Mesenteric vein thrombosis associated with intravaginal contraceptives : a case report and review of the literature. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2003 ; 15 : 105-108
- (51) QUEREUX C, DEDECKER F, GRAESSLIN O. Peut-on évaluer le risque thromboembolique veineux sous estroprogestatif ? *In* : XXII^{èmes} Journées de Techniques Avancées en Gynécologie Obstétrique. Paris : Eska ed. , 2007 : 95-102
- (52) APPERT-FLORY A, FISCHER F, TOULON P. Contraception orale estroprogestative et thrombophilie. *La Lettre du Gynécologue* 2005 ; 300 : 36-39
- (53) BURKMAN RT. Venous thromboembolism and oral contraceptives : current status and clinical implications. *Treatments in Endocrinology* 2002 ; 1 : 143-147
- (54) TSA : AW. CUSHMAN M, ROSAMOND WD. Cardiovascularish factors and venous thromboembolism incidence : the l'angitudinol investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 1182-1189
- (55) ABDOLLAHI M, CUSHMAN R, ROSENDAAL FR. Obesity : risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use . *Thromb Haemost* 2003 ; 89 : 493-498

- (56) GIROLAMI A, SPIEZA L, VIANELLO F. Proposal of a flow chart for thrombosis free oral contraceptive therapy. *Clin Appl thrombosis/hemostatis* 2003 ; 9 : 33-37
- (57) MARTINELLI I, BATTAGLIOLI T, MANNUCCI PM. Pharmacogenetic aspects of the use of oral contraceptives and the risk of thrombosis. *Pharmacogenetics* 2003 ; 13 : 589-594
- (58) VANDENBROUCKE JP, ROSING J, BLOEMENKAMP K. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1527-1535
- (59) EMMERICH J, AIACH M. Facteurs génétiques de risque de thrombose. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2002 ; 51 : 129-134
- (60) MARTINELLI I, SACCHI E, LANDI G. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of prothombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *New Engl J Med* 1998 ; 338 : 1793-1797
- (61) MOHLLAJEE AP, CURTIS KM, MARTINS SL, PETERSON HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism ? A systematic review. *Contraception* 2006 ; 73 : 166-178
- (62) MARTINELLI I. Pros and cons of thrombophilia testing : pros. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 410-411
- (63) PALARETI G, LAGNANI C, FRASCARO M et al. Screening for activated protein C resistance before oral contraceptive treatment : a pilot study. *Contraception* 1999 ; 59 : 293-299

- (64) MACHIN SJ. Pros and cons of thrombophilia testing : cons. J Thromb Haemost 2003 ; 1 : 412-413
- (65) WALKER I, GREAVES M, PRESTON FE. Guideline : investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001 ; 114 : 512-528
- (66) SAMSIOE G. Coagulation and anticoagulation effects of contraceptive steroids. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 170 : 1523-1527
- (67) RIDKER PM, HENNEKENS CH et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. New Engl J Med 1995 ; 332 : 912-917
- (68) QUEREUX C. Contraception progestative : quand la prescrire ? Genesis 2004 ; 95 : 30-32
- (69) CONARD J, PLU-BUREAU G, BAHI N et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. Contraception 2004 ; 70 : 437-441
- (70) ANAES, AFSSAPS, INPES. Recommandations pour la pratique clinique : stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Dec 2004 ; 1-48
- (71) SITRUK-WARE R. Contraception progestative. In : SERFATY D, ed. Contraception. Paris : Masson, 2002 : 91-97
- (72) VASILAKIS C, JICK H, MELERO-MONTES M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestogens alone. Lancet 1999 ; 354 : 1610-1611

- (73) JAMIN C. Les progestatifs en 2006 : pourquoi ? Pour qui ? Gynécologie Obstétrique Pratique 2006 ; 183 : 20-21
- (74) GROUSSIN-WEYLAND M. Contraception : les classiques et les modernes. In : BLANC B, MONNIER-BARBARINO P, CARBONNE B, ed. Gynécologie et obstétrique pour les médecins généralistes. Paris : Collège National des gynécologues et obstétriciens français, 2004 : 21-40
- (75) DETOEUF M, PLU-BUREAU G. Contraception de l'adolescente. In : THIBAUD E, DRAPIER-FAURE E, ed. Gynécologie de l'adolescente. Paris : Masson, 2005 : 219-234
- (76) VON HERTZEN H, PIAGGIO G, DING J, CHEN J. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception : a WHO multicenter randomised trial. Lancet 2002 ; 360 : 1803-1810
- (77) COUZINET B. Contraception d'urgence (contraception du lendemain). MT endocrinologie 2000 ; 2 : 45-47
- (78) GOMPEL A. Connectivites et contraception. In : SERFATY D, ed. Contraception. Paris : Masson, 2002 : 317-320
- (79) CONARD J, CAZENAVE B, SAMAMA M, HORELLON MH, ZORN JR, LLEAN C. AT III content and antithrombineactivity in estrogen progestogen and progestogen only treated women. Thromb Res 1980 ; 18 : 675-681
- (80) PELISSIER C, BASDEVANT A, CONARD J, EGLOFF M, HUSSON T, GUYENE TT. Contraception progestative par l'acétate de chlormadinone chez des femmes à risque vasculaire (étude gynéco-endocrinienne, métabolique et vasculaire). Contracept Fertil Sex 1987 ; 15 : 45-54

- (81) SCARABIN PY, OGER E, PLU-BUREAU G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. *Lancet* 2003 ; 362 : 428-432
- (82) STRACZEK C, OGER E, BEAU YON DE JONAGE- CANONICO M, PLU-BUREAU G, CONARD J, MEYER G, ALHENC-GELAS M, LEVESQUE H, TRILLOT N, BARRELLIER MT, WAHL D, EMMERICH J, SCARABIN PY. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women : impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005 ; 112 : 3495-3500
- (83) CANONICO M, OGER E, PLU-BUREAU G, CONARD J, MEYER G, LEVESQUE H, TRILLOT N, BARRELLIER MT, WAHL D, EMMERICH J, SCARABIN PY. Study Group Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women : impact of the route of estrogen administration and progestens : the ESTHER Study. *Circulation* 2007 ; 115 : 840-845
- (84) SCARABIN PY, ALHENC-GELAS M, PLU-BUREAU G, TAISNE P, AIACH M. Effects of oral and transdermal estrogen-progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomised controlled trial. *Arterio Scl Thrombos Vasc Biol* 1997 ; 17 : 3071-3078
- (85) VISSER M, COELINGH BENNINK H Estetrol : a new estrogen in the pill ? *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2008 ; 13 (supplement 2) : 17
- (86) ANAES. Conférence de consensus Thrombophilie et Grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels. Version courte. 14 mars 2003

VU

NANCY, le 4 septembre 2008
Le Président de Thèse

Professeur Th. LECOMPTE

NANCY, le 23 septembre 2008
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 25 septembre 2008

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

L'instauration d'une contraception est une pratique courante en médecine générale. La pilule estroprogestative est la plus largement prescrite. Le risque d'accident thromboembolique veineux est faible dans la population générale. Il persiste malgré la diminution des doses d'éthinyl-estradiol (EE) et les nouvelles voies d'administration. Il est majeur lorsque l'effet de l'EE sur les facteurs de la coagulation s'associe à une thrombophilie génétique ou acquise. Economiquement, une exploration systématique de la coagulation n'est pas envisageable avant la prescription d'estroprogestatifs. C'est l'interrogatoire lors de la première consultation qui est primordial afin de sélectionner les femmes à risque sur la base d'antécédents personnels ou familiaux de maladie thromboembolique veineuse. L'expérience d'un centre de planification et d'éducation familiale, ayant reçu 5 015 jeunes filles entre le 01/01/2002 et le 31/07/2006 illustre la démarche clinique, les bilans demandés et le type de contraception choisi en cas de contre-indication formelle aux estroprogestatifs.

TITRE EN ANGLAIS : FIRST CONSULTATION FOR CONTRACEPTION AND PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM WITH ESTROGEN - PROGESTAGEN CONTRACEPTIVES - A FAMILY PLANNING'S EXPERIENCE

THESE DE MEDECINE GENERALE - ANNEE 2008 -

MOTS CLES : CONTRACEPTION - ESTROPROGESTATIFS - HEMOSTASE - PREMIERE CONSULTATION - RISQUES THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX - THROMBOPHILIE

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
