

Contraception hormonale chez l'adolescente avec thrombophilie biologique.

Jean-Marc Minon ^{1,4}, Myriam Vasbien ¹, Marie-Françoise Dresse ^{2,4}, Axelle Pintiaux ³

¹ Service de biologie clinique, Unité de thrombose-hémostase et consultations, CHR de la Citadelle

² Département de pédiatrie, service d'onco-hématologie, Université de Liège, CHR de la Citadelle

³ Département de gynécologie obstétrique, Université de Liège, CHR de la Citadelle

⁴ Centre de référence de l'hémophilie Wallonie-Bruxelles, HEMOWAB

Jean.marc.minon@chrcitadelle.be

Abstract

Venous thromboembolism among pill users is rare but is a serious complication. Women with inherited thrombophilia are at increased risk when taking combined oral contraceptives. It is also true for the contraceptive patch and vaginal ring. Hence, the adolescents with a known biological thrombophilia should not take this type of hormonal contraception. However, some of these thrombophilia should not preclude use of estrogen containing contraception. Actually, if thrombophilia testing can be justified in asymptomatic patient at high risk, it is sometimes performed as screening in adolescent before estrogen-containing contraception use (no recommended). In these situations and considering the venous thrombosis as a multicausal disease, the choice of contraceptive methods is argued on the base of family history and other personal risk factors of venous thrombosis.

Keywords

Adolescent, Thrombophilia, Venous Thromboembolism, Contraception.

Abbreviations:

AT	Antithrombine
COP	Contraception oestro-progestative
DIU	Dispositif intra-utérin
EE2	Ethinylestradiol
ETE	Evènement thromboembolique veineux
FIIG20210A	Mutation G20210A du gène de la prothrombine
FVL	Mutation Leiden du facteur V
IMC	Indice de masse corporelle
MTEV	Maladie thromboembolique veineux
PC	Protéine C
PS	Protéine S
RR	Risque relatif
RPCA	Résistance à la protéine C activée

Introduction

La contraception œstro-progestative (COP) est utilisée par approximativement 60% des femmes sexuellement actives. La majorité d'entre elles la débute à l'adolescence, certes comme méthode contraceptive mais aussi pour le traitement d'affections médicales telles que l'hirsutisme, l'acné, les ménorragies, les irrégularités menstruelles, les dysménorrhées, les kystes ovariens fonctionnels récidivants... Un des effets secondaires graves mais rares de la COP est l'augmentation du risque de survenue d'évènement thromboembolique veineux (ETE). Ce risque est majoré en présence d'une thrombophilie biologique.

La demande d'un avis spécialisé face à une adolescente porteuse d'une thrombophilie biologique, désireuse d'une COP, est fréquente. La connaissance d'une thrombophilie chez l'adolescente provient soit d'une recherche ciblée en présence d'antécédents personnels ou familiaux de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) soit d'une recherche systématique. Nous envisagerons le choix d'une contraception hormonale dans ces situations à l'exception de l'adolescente aux antécédents personnels de MTEV. En effet dans cette situation, il existe une contre-indication absolue à l'utilisation d'une COP.

Contraception hormonale et risque d'EVEV

De larges études épidémiologiques ont permis de définir le risque thrombotique de la contraception hormonale. Dans la tranche des femmes entre 15-19 ans, le risque global, toute COP confondue est de 4.2 pour 10.000 années femme exposée contre 0.7 pour les non utilisatrices de COP¹. Ce risque est lié à l'association d'éthinylestradiol (EE2) avec un progestatif. Il varie avec le type de progestatifs utilisés et la dose d'EE2. Néanmoins, le risque d'EVEV est faible ainsi que la mortalité liée à l'utilisation des COP (1.5/100.000 années femme) en regard des risques liés à la grossesse (12/100.000 années femme)^{2,3}.

A dose équivalente d'EE2, le risque d'EVEV est doublé pour les pilules de 3^{ème} génération contenant des progestatifs dont l'androgénicité est réduite tel le désogestrel, gestodène, pour celles contenant la drospérone et l'acétate de cyprotérone (progestatifs aux propriétés antiandrogéniques) par rapport aux pilules de 2^{ème} génération au lévonorgestrel, norgestimate ou noréthistérone⁴.

La réduction du risque d'EVEV est parallèle à celle de la dose d'EE2. Cette réduction de risque est faible, voisine de 20% lorsque l'on passe de 30 µg à 20 µg pour une COP par voie orale de 3^{ème} génération⁵. Cette variation du risque était plus importante pour des concentrations plus élevées d'EE2 utilisés antérieurement dans les pilules de 1^{ère} génération. Cette variation n'est pas observée entre les pilules de 2^{ème} génération de 20 ou 30 µg d'EE2. Récemment, des pilules utilisant un œstrogène naturel (œstradiol, œstradiol valérate) ont été introduites. Si ces nouvelles COP montrent une réduction du niveau des marqueurs biologiques de thrombogénicité, l'incidence d'EVEV et la réduction éventuelle du risque d'EVEV par rapport à la COP avec EE2 sont actuellement inconnus⁶.

Élément important et souvent méconnu, le risque de survenue d'un EVEV ne se limite pas à la COP par voie orale mais concerne aussi la COP par anneau vaginal (Nuvaring[®]) ou par patch transdermique (Evr[®]). Il est estimé au moins égal à celui des COP par voie orale de 3^{ème} génération car l'œstrogène contenu dans ces dispositifs est l'EE2 qui garde sa puissance et ses effets sur les synthèses hépatiques quel que soit sa voie d'administration⁷.

Si une COP est proposée, la recommandation officielle de l'agence européenne du médicament privilégie donc l'utilisation d'une pilule de 2^{ème} génération en première intention.

Le risque de thrombose veineuse est le plus élevé au cours de la première année de traitement⁸. Il en est de même lors de la reprise après arrêt de traitement. Une augmentation du risque persiste ensuite chez les femmes tant qu'elles sont utilisatrices de COP. Ce sur-risque à l'initiation de la COP semble être attribuable à la présence d'un profil pro-thrombotique préexistant chez les utilisatrices révélés par la prise de cette COP.

La contraception hormonale par progestatifs oraux (« minipilule »), par dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre ou hormonal (Mirena[®], Jaydess[®]) et implant (Implanon[®]) ne majore pas le risque d'EVEV, même chez la femme ayant un sur-risque comme un antécédent d'EVEV ou une thrombophilie biologique. En revanche, la contraception par injection de médorprogestérone présente un risque d'EVEV^{1,7}.

Cependant, si le risque de survenue d'un EVEV, potentiellement grave, est bien réel lors de l'utilisation d'une contraception oestro-progestative, il reste en valeur absolue rare chez les adolescentes. Ce risque peut toutefois être majoré de manière significative en cas de prédisposition à la maladie thromboembolique veineuse. Elle peut être héréditaire voire acquise (thrombophilie biologique) ou liée au terrain (thrombophilie clinique).

Thrombophilie biologique

Le bilan de thrombophilie biologique consiste à rechercher par des examens de laboratoire une tendance à l'hypercoagulation, l'une des trois composantes de la triade de Virchow favorisant la thrombose veineuse.

La recherche du syndrome des antiphospholipides, thrombophilie biologique acquise, ne sera pas prise en considération car elle concerne des adolescentes avec antécédents personnels de MTEV. Nous nous limiterons donc aux facteurs génétiquement déterminés que peuvent être les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine [AT], protéine C [PC], protéine S [PS]), et que sont la mutation Leiden du facteur V (FVL) et la mutation G20210A du gène de la prothrombine (FIG20210A). La nomenclature belge des actes médicaux nous impose de rechercher une résistance à la protéine C activée (RPCA), test de coagulation, préalablement au test de génétique du FVL, ce dernier étant la principale cause de RPCA.

Une catégorisation du risque selon la thrombophilie constitutionnelle est proposée: risque élevé en présence d'un déficit en AT, PC, PS avec un risque annuel de 1^{er} EVEV de 1.52 à 1.90%, risque intermédiaire pour les mutations FVL et FIG20210A homozygotes ou double hétérozygote avec un risque annuel de 1^{er} EVEV de 0.48 à 1.30%, et risque faible de 0.34 à 0.49% pour le FVL et le FIG20210A hétérozygote. Les thrombophilies sont dites mineures en présence du FVL et du FIG20210A hétérozygote et majeures pour les autres citées. La prévalence dans la population du FVL et du FIG20210A à l'état hétérozygote est respectivement de 5 et 2%. Compte tenu de l'incidence même de la MTEV, les risques pour ces deux facteurs, en valeur absolue, sont modestes. L'incidence d'EVEV tout âge confondu dans la population générale étant de 1/1000, le risque relatif (RR) est x 15 à 19, x 5 à 13 et x 3 à 5 respectivement selon la catégorie de la thrombophilie observée. L'âge médian de survenue des thromboses est de 28 ans pour les déficits en AT, PC et PS dont l'analyse des antécédents familiaux retrouvait plus de 20% d'apparentés symptomatiques. Concernant les autres types de thrombophilies, l'âge médian de 1^{er} EVEV est de 35 ans avec une prévalence d'histoire familiale positive de 8%. La prévalence d'histoire familiale positive dans le groupe témoin était de 4%^{9,10}.

Dans le cadre de l'étude familiale, l'appréciation du risque chez les apparentés doit prendre en compte le caractère informatif de la famille, défini comme deux apparentés de premier degré avec EVEV. Le nombre d'individus atteints, l'âge de survenue des EVEV, la sévérité, et leurs caractères provoqués ou non contribueront à cette évaluation. La présence d'une histoire familiale positive confère déjà un risque augmenté de MTEV aux apparentés asymptomatiques non porteurs de thrombophilie biologique¹¹.

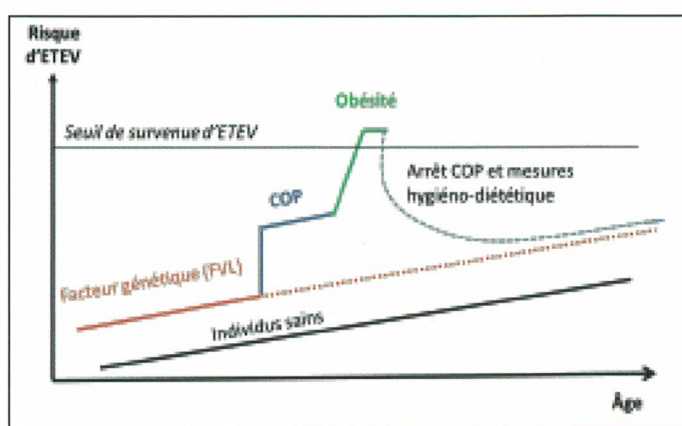
Nous rencontrons lors de nos consultations deux situations où la recherche d'une thrombophilie biologique a été prescrite chez une adolescente, sans antécédents personnels de MTEV, avant la première prise d'une COP. La première situation concerne la présence d'antécédents familiaux de MTEV chez les apparentés au 1^{er} degré avant l'âge de 55 ans. Elle a d'autant plus d'intérêt lorsque les événements thrombotiques initiaux sont survenus sans causes apparentes (caractère idiopathique). La recherche de thrombophilie biologique a comme objectif de permettre une prévention plus efficace de la MTEV chez les membres de la famille qui sont porteurs de l'anomalie biologique. La seconde situation correspond à la recherche systématique d'une thrombophilie lors du « bilan pré pilule ». Celle-ci n'est pas recommandée. En effet, l'absence de thrombophilie biologique n'exclut pas le risque thrombotique. De plus, la balance risque/bénéfice et coût/bénéfice n'est pas en faveur d'une telle attitude. En effet, considérons la thrombophilie mineure la plus fréquente: le FVL. L'action combinée de l'utilisation d'une COP et du FVL donne un RR d'EVEV voisin de 30, alors que séparément, rappelons-le, il est de 5 pour le FVL et de 4.2 pour la COP. En valeur absolue, pour une patiente

âgée de moins de 40 ans, le risque absolu d'EVEV est de 30/10.000 patientes exposées. Ce dépistage systématique conduirait donc à priver 330 femmes d'une COP pour éviter la survenue d'un EVEV.

La MTEV, affection multifactorielle

La MTEV est une affection qui résulte de l'interaction de nombreux facteurs de risque¹². La présence d'une thrombophilie seule est souvent insuffisante pour expliquer la survenue d'un EVEV. D'autres facteurs de risque se surajoutent. Ils peuvent être liés soit à la présence d'une pathologie médicale prothrombogène, appelé aussi thrombophilie clinique, réversible ou non, soit à la présence de circonstances déclenchantes comme la chirurgie, l'alitement, l'immobilisation plâtrée, ... et bien entendu la prise d'une contraception œstro-progestative. La présence de plusieurs facteurs de risque majore le risque global de manière multiplicative et non simplement additive, signe d'une synergie entre ces facteurs (figure 1).

Figure 1. La MTEV : maladie multifactorielle



L'âge est le 1^{er} facteur de risque thrombotique. Il conduira à réévaluer l'indication de la COP régulièrement au cours de la vie.

L'obésité est sans doute la thrombophilie clinique la plus fréquemment rencontrée chez l'adolescente. Il existe une relation linéaire entre la survenue d'un EVEV et l'indice de masse corporelle (IMC) et cela dès la présence d'une surcharge pondérale (IMC de 25 à 30 kg/m²)¹³. Un IMC de 25-30 ou supérieur à 30, signe d'obésité, multiplie le risque d'EVEV respectivement par 1.7 et 2.4. Chez les femmes prenant une COP, le RR de survenue d'un EVEV double pour un IMC de 25 à 30 et sextuple pour un IMC supérieur à 30 par rapport à la patiente non obèse sous COP. L'effet combiné de l'obésité et d'une thrombophilie biologique est également décrit pour le FVL (RR x 7.9) et pour le FIG20210A (RR x 6.6) par rapport aux patientes non obèses sans thrombophilie¹⁴.

Le tabagisme actif est un facteur de risque modéré (x 1.4) mais significatif de survenue d'un EVEV. Ce risque est déjà présent pour moins de 10 cigarettes par jour. Combiné à une COP, ce risque est augmenté (x 8.8) par rapport aux patientes non fumeuses sans COP. Une augmentation du risque est aussi observée en présence du FVL ou du FIG20210A¹⁵.

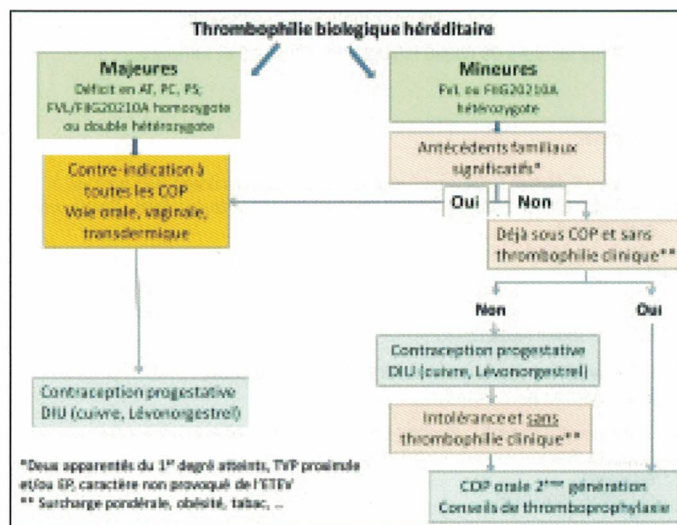
Différentes pathologies médicales sont susceptibles de majorer le risque thrombotique. Les maladies inflammatoires chroniques tel que le Lupus, les entéropathies inflammatoires sont en tête de liste chez l'adolescente.

La connaissance du groupe sanguin doit faire partie de l'évaluation du risque de MTEV car les individus de groupe sanguin O sont moins à risque de développer une MTEV que ceux des groupes A, B, AB. Ceci peut expliquer la pénétrance variable au sein d'une même famille d'une thrombophilie constitutionnelle¹⁶.

Quelle contraception pour une adolescente avec une thrombophilie biologique ?

En théorie, toutes les COP, quel que soit le mode d'administration, sont contre-indiquées chez l'adolescente ayant une thrombophilie biologique¹⁷. Toutefois, en présence d'une thrombophilie mineure caractérisée par le FVL ou le FIG20210A hétérozygote, cette approche peut être discutable en l'absence d'histoire familiale significative¹⁸ (figure 2).

Figure 2. Algorithme décisionnel du choix de contraception chez l'adolescente avec thrombophilie



En effet, si le risque absolu d'EVEV est significativement augmenté lors de la prise d'une COP en présence d'une thrombophilie biologique mineure (30/10.000), le risque absolu durant la grossesse et le post-partum est bien plus élevé (100/10.000). Or le souhait de grossesse ne justifie pas la réalisation d'un bilan de thrombophilie en routine. Deux autres éléments seront également pris en considération dans l'étude de la balance risque/bénéfice de la COP : d'une part la présence d'une ou plusieurs thrombophilie clinique (ex. obésité) et d'autre part le fait que la patiente prend déjà depuis un certain temps une COP avec satisfaction.

En l'absence de facteurs de risques supplémentaires et d'histoire familiale de MTEV, nous ne contre-indiquons pas de façon formelle l'utilisation d'une COP de 2^{ème} génération même si nous privilégions dans un 1^{er} temps une contraception progestative ou un DIU (Cuivre ou lévonorgestrel). De même, s'il s'agit d'une patiente déjà sous une COP depuis plus d'1 an sans prédisposition à la MTEV autre que sa thrombophilie mineure, nous la maintenons habituellement sous COP s'il s'agit d'une 2^{ème} génération. La poursuite d'une COP devra cependant être évaluée régulièrement et évitée au-delà de 35 ans au profit d'autres moyens de contraception dont certains mieux adaptés à cet âge (DIU).

Nous resterons aussi prudents sur le choix d'une contraception chez les adolescentes sans thrombophilie biologique mais avec une histoire familiale significative, en procédant à une intégration globale des divers facteurs de risque d'EVEV susmentionnés.

De toute façon, le choix de la contraception doit être abordé avec la jeune patiente, fréquemment accompagnée de sa mère (afin de connaître au mieux les antécédents familiaux), lors d'une consultation spécialisée, en collaboration avec le gynécologue.

La consultation de thrombose-hémostase sera l'occasion de rappeler les situations à éviter, favorisant la survenue d'EVEV, ainsi que, le cas échéant les mesures générales de prévention de la thrombose veineuse à mettre en œuvre

en cas de facteur de risque transitoire (plâtre, intervention chirurgicale, alitement prolongé, long voyage, grossesse ...). Nous encourageons l'activité physique, la lutte contre le surpoids et conseillons vivement l'arrêt du tabagisme avec aide si nécessaire. Une information sur les signes cliniques d'appel d'ETEV est donnée.

En conclusion :

Dans le cadre d'un bilan pré-pilule, la recherche d'une thrombophilie biologique, si elle est proposée, doit être réservée aux adolescentes présentant une histoire familiale évocatrice. En cas de positivité, la COP sera formellement contre-indiquée en présence d'une thrombophilie à risque élevé ou intermédiaire. Dans les autres situations, la prescription d'une COP, chez une patiente dûment informée, restera prudente et réfléchie en prenant en compte le risque thrombotique veineux global, intégrant les facteurs de risque biologiques, cliniques et familiaux.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Lidegaard O, Nielsen L, Skovlund C et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses : Danish cohort study, 2011-9. *BMJ* 2011; 343:d6423.
2. Trussell J, Guthrie K. Choosing a contraceptive: efficacy, safety, and personal considerations. In: Hatcher R, Trussell J, Nelson A, et al, editors. *Contraceptive technology*. New York: Ardent Media 2011.
3. Callaghan W. Overview of maternal mortality in the United States. *Semin Perinatol* 2012; 36:2-6.
4. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015;350-h2135.
5. Liedegaard O, Lokkegaard E, Svendsen A et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890.
6. O'Brien S. Contraception-related venous thromboembolism in adolescents. *Sem Thromb Hemost* 2014; 40(1):66-71.
7. Lidegaard O, Hougaard Nielsen L, Wessel Skovlund C et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012; 344:e2990.
8. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst F, Vandenbrouck J et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
9. Lijfering W, Brouwer J, Veeger N et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009 ; 113(21):5314-22.
10. Makris M. Thrombophilia: grading the risk. *Blood* 2009;113(21).
11. Bezemer I, Van der Meer F, Eikenboom J et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009; 169(6):610-15.
12. Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. *The Lancet* 1999; 353:1167-73.
13. Braekkan S, Siegerink B, Lijfering W et al. Role of obesity in the etiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: current epidemiological insights. *Sem Thromb Hemost* 2013 ;39 :533-540.
14. Pomp E, Le Cessie S, Rosendaal F, Doggen C. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;39(2):289-96.
15. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008;83 :97-102.
16. Minano A, Ordóñez A, España F et al. ABO blood group and risk of venous or arterial thrombosis in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A polymorphisms. *Haematologica* 2008;93:729-734.
17. World Health Organisation. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 4th ed. Geneva (Switzerland) : WHO;2010.
18. Van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation : a rational approach to contraception. *Blood* 2011;118(8) :2055-2061.