



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS EN SANTÉ PUBLIQUE

# Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée

Date de validation par le collège : juillet 2014

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de santé  
Service documentation – Information des publics  
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# SOMMAIRE

<b>1. Introduction.....</b>	<b>5</b>
1.1 Demandeur et intitulé de la saisine .....	5
1.2 Origine de la saisine .....	5
1.3 Enjeux de la saisine.....	5
<b>2. Méthode de travail .....</b>	<b>6</b>
2.1 Méthode <i>Recommandations en santé publique</i> .....	6
2.2 Gestion des conflits d'intérêt .....	7
2.3 Champ de l'évaluation .....	8
2.3.1 Problématique .....	8
2.3.2 Objectifs et périmètre de l'évaluation .....	8
2.3.1 Cadre d'analyse.....	9
2.4 Revue de la littérature .....	9
<b>3. Argumentaire .....</b>	<b>11</b>
3.1 Description du problème de santé.....	11
3.1.1 Maladie thromboembolique veineuse (MTEV) .....	11
3.1.2 Contraception hormonale œstroprogestative combinée (CHC) et risque de MTEV.....	11
3.1.3 Thrombophilie biologique .....	12
3.2 Dépistage de la thrombophilie.....	15
3.2.1 Tests de dépistage de la thrombophilie.....	15
3.2.2 Validité analytique .....	16
3.2.3 Validité clinique.....	16
3.2.4 Utilité clinique .....	19
3.2.5 Implications psychosociales, éthiques et légales .....	19
3.2.6 Coût-efficacité et implications économiques .....	19
3.3 Règles de prescription de la CHC .....	21
3.4 Recommandations existantes sur le dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de contraception .....	22
3.5 Pratiques actuelles de dépistage de la thrombophilie .....	22
3.6 Questions d'évaluation .....	24
3.6.1 Quelle est l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ? .....	24
3.6.2 Quels sont les effets négatifs du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ? .....	24
3.6.3 Quel est le coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de la CHC ? .....	24
3.7 Conclusions .....	24
<b>4. Synthèse de l'argumentaire .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Recommandations.....</b>	<b>31</b>
<b>6. Perspectives et pistes de recherche .....</b>	<b>33</b>
Listes des tableaux et figures .....	34
Abréviations et acronymes .....	35
Bibliographie .....	36
Participants .....	40
Annexe 1. Lettre de saisine de la DGS.....	43
Annexe 2. Compte-rendu de la réunion avec le demandeur .....	44
Annexe 3. Compte rendu de l'audition de l'AVEP .....	45
Annexe 4. Stratégie de recherche documentaire .....	47

Annexe 5. Tests de dépistage de la thrombophilie remboursables par l'Assurance maladie .....	51
Annexe 6. Résumé des objectifs et méthodes des revues systématiques évaluant le risque de MTEV associé à la thrombophilie chez les utilisatrices de CHC .....	52
Annexe 7. Qualité méthodologique des revues systématiques sur le risque de MTEV associé à la thrombophilie chez les utilisatrices de CHC .....	53
Annexe 8. Recommandations existantes sur le dépistage de la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale œstroprogestative combinée .....	54
Annexe 9. Coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC..	56
Annexe 10. Évaluation des études coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC .....	57
Annexe 11. Estimation du coût annuel total des tests pour un dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC .....	59
Annexe 12. Fiche descriptive.....	60

## 1. Introduction

La thrombophilie désigne un état d'hypercoagulabilité qui augmente le risque de thrombose. Elle peut être soit héréditaire, soit acquise, soit encore résulter d'interactions entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux dont notamment la prise d'œstroprogestatifs.

L'augmentation du risque thromboembolique chez les utilisatrices de contraception hormonale combinée œstroprogestative est connue depuis les années 60. Ce risque, fortement lié à l'âge, reste cependant faible parmi les femmes jeunes. La présence d'une thrombophilie est néanmoins susceptible d'augmenter le risque thromboembolique chez les utilisatrices de contraception œstroprogestative.

### 1.1 Demandeur et intitulé de la saisine

La Direction générale de la santé (DGS) a sollicité la HAS, par un courrier en date du 1<sup>er</sup> mars 2013, sur l'opportunité d'effectuer un dépistage systématique des facteurs d'hypercoagulabilité (thrombophilie), préalablement à la primo-prescription d'une contraception œstroprogestative (Annexe 1).

### 1.2 Origine de la saisine

Cette saisine se situe dans le contexte récent de la « crise de la pilule » qui a suivi la publication dans les médias français de plusieurs cas d'accidents thromboemboliques et d'un cas d'accident vasculaire cérébral survenus chez des jeunes femmes dans les premiers mois de prise de pilule œstroprogestative. Elle répond aux préoccupations formulées par l'Association des victimes de l'embolie pulmonaire (AVEP) auprès du directeur général de la santé. Une réunion de cadrage avec le demandeur a permis de clarifier les enjeux et les attentes du demandeur (voir compte-rendu en Annexe 2).

Cette saisine s'inscrit dans le cadre de l'action du gouvernement pour renforcer l'accès à une contraception adaptée dans le but de faire diminuer le nombre de grossesses non désirées et d'interruptions volontaires de grossesse. Elle fait suite à une saisine plus large de Mme la ministre de la Santé qui a demandé à la HAS en décembre 2012 de produire des référentiels de bonnes pratiques sur les différentes méthodes contraceptives disponibles. En ont résulté les travaux suivants : un document de synthèse sur les méthodes contraceptives jugées très efficaces par l'OMS (1), une série de fiches mémo pour différentes situations cliniques précisant les conseils à donner aux femmes (2-11), et un rapport sur les freins et les leviers pour le choix d'une contraception adaptée (12).

### 1.3 Enjeux de la saisine

Les enjeux de la saisine sont multiples et comprennent :

- des enjeux de santé publique : balances entre les bénéfices potentiels (prévention de la maladie thromboembolique) et les risques potentiels (introduction d'un frein à l'accès à la contraception œstroprogestative pouvant amener à une augmentation des grossesses non désirées et des interruptions volontaires de grossesses) ;
- des enjeux d'organisation des soins/services : volume important de tests à réaliser dans des laboratoires spécialisés ; nécessité de recueillir un consentement écrit pour les tests génétiques ;
- des enjeux économiques pour l'Assurance maladie, l'État et la société : rapport coût-efficacité de l'intervention ; impact budgétaire de l'intervention mais également de la prise en charge des accidents thromboemboliques et séquelles potentiellement évités.

## 2. Méthode de travail

### 2.1 Méthode *Recommandations en santé publique*

L'évaluation des actions de santé publique constitue une aide à la décision publique. Les recommandations en santé publique consistent à réunir les arguments permettant de juger de l'opportunité de mettre en place ces actions et d'en préciser les modalités.

La méthode de travail repose d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature scientifique disponible, et d'autre part, sur l'avis d'un groupe pluridisciplinaire de professionnels et de représentants d'usagers ou de patients concernés par le thème des recommandations.

#### Choix du thème de travail

Les thèmes des recommandations en santé publique sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

#### Cadrage du sujet

Un cadrage du sujet est réalisé par le chef de projet du Service évaluation économique et santé publique afin d'évaluer l'intérêt de la question posée et la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'étude et le calendrier envisagé, de proposer les axes de réponse aux objectifs poursuivis. Une note détaillée est présentée à la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP) puis au Collège de la HAS pour validation.

Concernant la présente évaluation, la CEESP a considéré que les éléments présentés dans la note de cadrage étaient suffisants pour formuler des recommandations et que la note de cadrage constituerait le corps de l'argumentaire de l'évaluation et ne serait dès lors pas publiée.

#### Groupe de travail

Un groupe de travail pluridisciplinaire est habituellement constitué par la HAS. Concernant la présente évaluation, la CEESP a cependant considéré que les éléments présentés dans la note de cadrage étaient suffisants pour formuler des recommandations et qu'il serait dès lors directement fait appel à un groupe de lecture, sans réunion préalable d'un groupe de travail.

#### Groupe de lecture

La méthode de travail repose également sur l'avis d'un groupe de lecture. Son rôle est de donner un avis sur la qualité de l'argumentaire et de sa synthèse (sur le fond et dans la forme) ainsi que sur la pertinence et l'applicabilité des propositions de recommandations.

Les experts du groupe de lecture rendent un avis écrit sur un document de travail intermédiaire. Cet avis est consultatif. La HAS est libre d'en tenir compte ou pas (avis consultatif). Les membres du groupe de lecture s'engagent à respecter le caractère confidentiel des travaux jusqu'à leur publication par la HAS.

Le groupe de lecture est pluridisciplinaire et comprend des professionnels, représentants d'usagers ou de patients et institutions concernés par le thème des recommandations.

S'agissant des présentes recommandations, tous les experts proposés par les collèges professionnels et sociétés savantes ainsi que par les associations de patients ou d'usagers au

moment de la sollicitation initiale ont été invités à participer au groupe de lecture, ainsi que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'Agence de la biomédecine (ABM) et les médecins conseils des trois principaux régimes d'Assurance maladie (CNAMTS, Mutualité sociale agricole [MSA], Régime social des indépendants [RSI]) (voir page 40). Le document a également fait l'objet d'une relecture par les services concernés de la HAS dont les projets en cours entraînent dans le champ de l'évaluation.

Parmi les experts invités par la HAS à participer au groupe de lecture, 57 ont accepté d'en faire partie : 13 sages-femmes, 10 hématologues, 9 gynécologues, 8 médecins spécialistes en médecine vasculaire, 4 médecins généralistes, 3 médecins de santé publique, 1 cardiologue, 1 biologiste médical, 4 représentants de l'AVEP et 4 autres professions.

La phase de consultation du groupe de lecture a eu lieu du 23/12/2013 au 17/01/2014. Le recueil de l'avis des relecteurs s'est effectué par le biais d'un questionnaire en ligne *via* une interface *Web*, sécurisée et accessible à partir du site Internet de la HAS. Quarante-sept experts ont complété le questionnaire de relecture soit un taux de participation de 90 %.

### **Audition des parties prenantes**

À sa demande, l'AVEP a été auditionnée pendant environ 1 heure et demi dans les locaux de la HAS, afin d'exposer son point de vue sur le sujet. Cette audition a fait l'objet d'un compte-rendu (Annexe 3).

### **Argumentaire scientifique, synthèse et recommandations**

L'argumentaire scientifique s'est fondé sur une revue systématique de la littérature sur le thème proposé. Les travaux ont été conduits par un chef de projet du Service évaluation économique et santé publique de la HAS suivant les principes méthodologiques de la HAS.

L'argumentaire scientifique précise les méthodes de travail mises en œuvre : recherche documentaire approfondie effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques, analyse de bases de données (voir Stratégie de recherche documentaire en Annexe 4).

Les recommandations en santé publique de la HAS sont issues des éléments de l'argumentaire scientifique et des commentaires du groupe de lecture et des parties prenantes, ainsi que l'appréciation que la HAS fait de ces éléments. Elles sont rédigées par le chef de projet de la HAS.

### **Version finale des recommandations en santé publique**

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la CEESP. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

### **Validation par le Collège de la HAS**

Sur proposition de la Commission évaluation économique et santé publique, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

### **Diffusion**

La HAS met en ligne sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

## **2.2 Gestion des conflits d'intérêt**

Pour la constitution de chaque groupe de travail, le service concerné analyse les déclarations d'intérêt des experts pressentis pour participer au groupe de travail, effectue une présélection des experts compte tenu des expertises pour lesquelles ils seront sollicités, et établit un tableau

récapitulatif des experts présélectionnés avec mention de leurs liens d'intérêts. Les déclarations d'intérêt sont analysées et prises en compte, et la composition du groupe de travail est validée par le bureau de la CEESP. L'ensemble des déclarations publiques d'intérêt des membres des groupes de travail est consultable sur le site Internet de la HAS.

Les membres des groupes de lecture ne sont pas soumis à déclaration d'intérêt. Ils ne prennent, en effet, pas part directement aux travaux de la HAS mais ont seulement pour mission d'émettre une opinion sur leur cohérence, leur lisibilité et leur acceptabilité par les destinataires. En outre, la composition de ces groupes, marquée par la diversité des origines de leurs membres, les met normalement à l'abri d'une influence dominante.

## 2.3 Champ de l'évaluation

### 2.3.1 Problématique

Au vu de l'augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) liée à la thrombophilie parmi les utilisatrices de contraception hormonale combinée (CHC), de la prévalence importante de l'utilisation de CHC, de la prévalence non négligeable de la thrombophilie dans la population générale et de l'issue potentiellement fatale de l'embolie pulmonaire (EP), la question du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC se pose.

Les objectifs et questions d'évaluation sont repris ci-dessous.

### 2.3.2 Objectifs et périmètre de l'évaluation

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence du dépistage systématique de la thrombophilie en population générale avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée et de produire des recommandations en santé publique concernant un tel dépistage.

Le terme de thrombophilie utilisé dans ce document fait référence à la thrombophilie biologique, c'est-à-dire la présence d'anomalie ou de particularité de la coagulation, identifiable par tests de laboratoire, qui prédisposent à la MTEV.

Les questions relatives au dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée, incluses dans le champ de l'évaluation, sont les suivantes :

- Quelle est l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ?
- Quels sont les effets négatifs du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ?
- Quel est le coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de la contraception CHC ?

Sont exclues du champ de l'évaluation les questions suivantes :

- La pertinence d'un dépistage de la thrombophilie avant une prescription de CHC dans certaines situations cliniques particulières et en particulier en cas d'antécédents familiaux de MTEV. Ces situations cliniques particulières, qui sont à évaluer au cas par cas, ont été précisées dans les fiches mémo de la HAS – [Contraception : prescriptions et conseils aux femmes](#) (2) et [Contraception chez la femme à risque cardio-vasculaire](#) (3, 13).
- Les accidents thromboemboliques artériels. Ces événements sont très peu fréquents chez les femmes jeunes et ne sont généralement pas associés aux thrombophilies héréditaires<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>La CHC augmente également, mais de façon moins importante, le risque d'accidents thromboemboliques artériels (accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde) (14, 15). Ces derniers sont nettement plus rares que les

Il a été décidé de ne pas réaliser de modélisation du coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie dans le contexte français car il a été considéré que les travaux de modélisation existants et notamment l'étude de Wu *et al.* (19) étaient suffisamment convaincants, même si les critères d'efficacité pouvaient être discutés et si la transposabilité du modèle au contexte français n'était pas totalement assurée en termes de coûts.

### 2.3.1 Cadre d'analyse

Le modèle *Analytical Validity, Clinical Validity, Clinical Utility, Ethical, Legal and Social Implications* (ACCE) pour l'évaluation des tests génétiques, développé par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)<sup>2</sup>, fournit un cadre d'analyse utile pour l'évaluation en santé publique de tests de dépistage génétiques mais également pour l'évaluation d'autres types de tests de dépistage. Il inclut les quatre critères suivants qui sont examinés dans la présente analyse : validité analytique, validité clinique, utilité clinique et implications éthiques, légales et sociales associées.

## 2.4 Revue de la littérature

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres du groupe de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. La recherche initiale a porté sur la période de janvier 1990 à mars 2014. Une veille a ensuite été réalisée.

Une revue systématique de la littérature a été effectuée sur les thèmes suivants :

- risques de MTEV associés à la thrombophilie chez les femmes exposées à la CHC (revues systématiques et méta-analyses) ;
- efficacité du dépistage de la thrombophilie avant une prescription de CHC (revues systématiques, méta-analyses et essais contrôlés randomisés) ;
- impact psychosocial du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC (revues systématiques) ;
- coût-efficacité d'un dépistage de la thrombophilie chez les utilisatrices de CHC (études coût-efficacité et coût-utilité).

La recherche visait également à identifier les recommandations en matière de dépistage de la thrombophilie chez les utilisatrices de CHC.

La recherche a porté sur la période de janvier 1990 à mars 2014.

Les sources suivantes ont été interrogées :

---

accidents thromboemboliques veineux parmi les femmes en âge de procréer et ne sont généralement pas associés aux thrombophilies héréditaires (16, 17). Les facteurs de risque, outre l'âge, comprennent le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipémies, la migraine avec aura (18).

<sup>2</sup><http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/>

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la Banque de données en santé publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, réglementation... (selon les thèmes).

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'Annexe 4.

Nombre de références identifiées : 374

Nombres de références analysées : 244

Nombre de références retenues : 75

## 3. Argumentaire

### 3.1 Description du problème de santé

#### 3.1.1 Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

La MTEV est une maladie complexe, multifactorielle, résultant de l'interaction entre des facteurs de risque environnementaux ou des circonstances déclenchantes et des facteurs de risque propres aux malades, y compris des facteurs de risque biologiques (thrombophilie biologique) qui font l'objet principal de cette évaluation.

La MTEV se manifeste principalement sous la forme de deux pathologies : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). La TVP touche principalement les membres inférieurs et en particulier les veines du mollet. Ses complications graves sont l'EP et le syndrome post-thrombotique. L'EP se produit lorsqu'un fragment se détache du thrombus et va obstruer l'artère pulmonaire ou une de ses branches. Une EP survient chez un tiers des patients ayant une TVP (20). La MTEV est fréquemment asymptomatique ou non/mal diagnostiquée (21). La TVP peut être complètement asymptomatique et être découverte devant un tableau clinique d'EP. Environ 90 % des EP surviennent au décours d'une TVP asymptomatique (22). L'EP est fréquemment sous diagnostiquée (23).

La mortalité associée à l'EP est élevée et dépend de l'âge des patients et de l'existence de pathologies associées telles les cancers et les maladies cardio-vasculaires et respiratoires. Si la mortalité toute cause à 1 à 3 mois des patients diagnostiqués avec une EP varie entre 5 à 11 %, la mortalité directement attribuable à l'EP est plus faible, de l'ordre de 1 à 2 % (24).

L'incidence de la MTEV est liée à l'âge. Elle est faible chez les personnes jeunes (estimée à 3 pour 10 000 par an chez les 25-35 ans) et elle augmente rapidement après 45 ans pour atteindre des niveaux de l'ordre de 30 à 50 pour 10 000 par an chez les personnes de 70-79 ans (23). Les risques de complication et surtout d'embolie pulmonaire augmentent également, de manière très importante, avec l'âge. Une étude française a montré qu'en 2010, plus de 120 000 patients avaient été hospitalisés avec une MTEV, soit un taux annuel de 18,7 pour 10 000 (25). Le taux était très fortement associé à l'âge (15-19 ans : 1,5 par an ; 45-49 ans : 11 ; 80 ans et plus : 120). Ces derniers chiffres sous-estiment cependant de manière importante l'incidence de la MTEV car celle-ci est souvent traitée de manière ambulatoire (et dès lors n'apparaît pas dans les statistiques d'hospitalisation), en particulier lorsqu'elle se manifeste sous la forme d'une TVP.

Les facteurs de risque de la MTEV incluent l'âge, les fractures et les traumatismes, la chirurgie majeure, l'immobilisation, le cancer, l'obésité, la grossesse, le *post-partum*, les longs voyages en avion, le tabagisme et la prise d'œstrogènes (contraception hormonale combinée œstroprogestative et traitement hormonal substitutif de la ménopause par voie orale), ainsi que des facteurs de risque biologiques, héréditaires ou acquis (26-28).

#### 3.1.2 Contraception hormonale œstroprogestative combinée (CHC) et risque de MTEV

La contraception hormonale œstroprogestative combinée (CHC) comprend la pilule œstroprogestative combinée, le patch et l'anneau vaginal. La pilule combinée œstroprogestative est la méthode contraceptive la plus utilisée en France, en particulier par les femmes de 20 à 29 ans dont plus de 60 % l'utilisent (29). On estime qu'environ 4,5 millions de femmes ont utilisé une pilule œstroprogestative en 2012 (12).

La CHC augmente de 2 à 6 fois le risque de MTEV (30). Cette augmentation de risque est connue depuis les années 1960. La MTEV reste cependant un événement rare parmi les utilisatrices de la CHC puisque l'incidence dans cette population est de l'ordre de 5 à 12 pour 10 000 femmes par an (18, 31, 32). En comparaison, l'incidence annuelle de MTEV est d'environ 60 pour 10 000 pendant la grossesse.

Toutes les CHC augmentent le risque de MTEV (30). Le risque dépend du type de CHC et en particulier de la dose d'œstrogène et du type de progestatif utilisé. Les œstrogènes augmentent le risque thrombotique. Une diminution de la dose d'éthinylestradiol contenu dans la CHC, en particulier une diminution de >50 µg à 30 µg, a fait diminuer le risque de MTEV. Les progestatifs contenus dans les CHC contrecarrent l'effet prothrombotique des œstrogènes, avec un impact différent selon le type de progestatif utilisé (30). En conséquence, les différents progestatifs contenus dans les CHC sont associés à différents niveaux de risque de MTEV. En particulier, le risque est deux fois plus élevé avec les pilules combinées à base de désogestrel ou de gestodène (3<sup>e</sup> génération) ou à base de drospirénone (parfois appelé 4<sup>e</sup> génération) qu'avec celles à base de lévonorgestrel (2<sup>e</sup> génération) (30, 33).

Chaque année en France, environ 2 500 cas de MTEV dont 850 cas d'embolie pulmonaire et 20 décès subséquents sont attribuables à l'utilisation de CHC (34).

À la demande de la France, l'Agence européenne du médicament (EMA) a entrepris en 2013 une réévaluation du rapport bénéfice/risque des différents types de CHC, en particulier du risque de MTEV associé à leur utilisation (32). Cette évaluation a permis de mieux quantifier le risque de MTEV associé aux CHC (voir Tableau 1). Elle a également permis de confirmer que le rapport bénéfice/risque des CHC restait favorable.

**Tableau 1. Risque de MTEV associé aux CHC, adapté de l'EMA (32) et de l'ANSM (35)**

Population de femmes		Risque annuel de MTEV pour 10 000 femmes	Risque relatif vs lévonorgestrel
Femme n'utilisant pas de CHC (pilule, patch, implant) et non enceinte		2	-
Femme utilisant une CHC contenant du	Lévonorgestrel	5-7	Référence
	Norethistérone ou norgestimate	5-7	1,0
	Étonorgestrel ou norelgestromine	6-12	1,0 – 2,0
	Dropistérone, gestodène ou désogestrel	9-12	1,5 – 2,0
	Chlormadinone, diénogest ou Nomégestrol	À confirmer*	À confirmer*
* Des études supplémentaires sont en cours ou planifiées pour collecter des données suffisantes afin d'estimer le risque de ces spécialités			

L'incidence de la MTEV est plus élevée au cours des premiers mois d'utilisation et chez les femmes qui utilisent la CHC pour la première fois que chez celles qui l'utilisent depuis longtemps (36). Ce fait s'explique, du moins partiellement, par un biais d'attrition des sujets susceptibles, mécanisme par lequel les femmes les plus à risque de MTEV arrêtent de manière préférentielle d'utiliser la CHC au cours du temps, soit parce qu'elles ont développé une MTEV, soit pour une autre raison (37).

Il est à rappeler que les progestatifs seuls, utilisés chez les femmes à risque ayant une contre-indication à la prise d'œstrogènes, n'augmentent pas le risque thromboembolique (38-40).

### 3.1.3 Thrombophilie biologique

Le terme de thrombophilie biologique regroupe les anomalies ou particularités de la coagulation, identifiables par tests de laboratoire, qui prédisposent à la MTEV. Ces anomalies ou particularités, encore appelées facteurs de risque biologiques de la MTEV, peuvent être héréditaires (génétiques) ou acquises.

Le terme de thrombophilie utilisée dans ce rapport fait référence à la thrombophilie biologique.

La coagulation est un phénomène complexe comportant une succession de réactions enzymatiques aboutissant à la formation d'un réseau de fibrine. Elle a lieu à la surface des plaquettes activées. Elle fait intervenir des facteurs de la coagulation qui circulent sous forme inactive. Lorsqu'ils sont activés, ils participent à une réaction en chaîne qui aboutit à l'activation de la prothrombine en thrombine. La thrombine est l'enzyme clef de la coagulation qui va permettre la transformation du fibrinogène en caillot de fibrine insoluble qui consolide le thrombus plaquettaire. La coagulation est régulée par des inhibiteurs physiologiques qui limitent cette coagulation.

Les thrombophilies héréditaires résultent soit d'un gain de fonction des facteurs de la coagulation soit d'une perte de fonction des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Les mutations ou polymorphismes des facteurs V (facteur V Leiden, FVL) et II (mutation G20210A du gène de la prothrombine, FIIG20210A) constituent les thrombophilies héréditaires connues les plus fréquentes. Leur prévalence parmi les populations d'origine caucasienne est estimée respectivement à 2–7 % et à 2 % (39) (Tableau 2). Ces anomalies résultent de polymorphismes ponctuels. Les autres thrombophilies héréditaires, résultant d'un déficit en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (déficits en antithrombine [AT], en protéine C [PC] et en protéine S [PS]), sont beaucoup plus rares puisqu'elles ne touchent que 0,02 % à 0,3 % de la population. Il existe de très nombreuses mutations différentes pouvant entraîner chacun de ces déficits dont l'expression est très hétérogène. Plusieurs thrombophilies héréditaires peuvent être présentes chez une même personne.

Toutes les thrombophilies héréditaires ne confèrent pas le même risque de thrombose (voir Tableau 2). Le risque au cours de la vie le plus faible est attribué aux FVL et FIIG20210A et le risque le plus élevé aux déficits en PC, en PS et surtout en AT, ainsi que l'homozygotie pour le FVL ou le FIIG2010A et la double hétérozygotie (Tableau 2).

Les thrombophilies acquises peuvent être associées à certaines maladies comme le lupus, le cancer, le syndrome néphrotique. Les marqueurs biologiques associés aux thrombophilies acquises comprennent le syndrome des antiphospholipides (SAPL), l'élévation du facteur VIII et l'hyperhomocystéinémie (22). Le SAPL est une maladie auto-immune systémique caractérisée par la présence d'anticorps sériques antiphospholipides (APL) chez des patients ayant des événements thrombotiques et/ou des complications obstétricales récurrentes. Les APL retrouvés sont l'anticoagulant lupique, les anticorps anti-cardiolipines et les anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine 1. Dans la majorité des cas, le SAPL n'est pas associé à une pathologie sous-jacente. La présence d'anticorps APL a été retrouvée chez 1 à 5 % d'individus jeunes et apparemment en bonne santé dans certaines études (41).

Il existe vraisemblablement plus de thrombophilies que celles identifiées à ce jour et il est probable que le nombre d'anomalies biologiques connues associées à la thrombophilie augmente en parallèle avec le développement et la sophistication des analyses de laboratoire. Ainsi, par exemple, huit mutations thrombogènes ont été identifiées au cours des cinq dernières années grâce au développement de technologies de génotypage à haut débit (43). Il est donc plus pertinent de parler d'individus sans thrombophilie identifiable que d'individus sans thrombophilie.

Bien que le mode de transmission des thrombophilies héréditaires soit décrit comme étant autosomique dominant, l'expression de ces mutations est variable et dépend de la présence de facteurs de risque environnementaux ou d'autres facteurs génétiques. Pour un type de thrombophilie donnée, la pénétrance<sup>3</sup>, bien que plus élevée chez les homozygotes que chez les hétérozygotes, n'est pratiquement jamais complète.

Les antécédants familiaux de MTEV constituent un facteur de risque important de MTEV, indépendamment de la présence d'une thrombophilie héréditaire identifiable connue à ce jour (44). Ceci suggère que d'autres facteurs familiaux –facteurs génétiques non connus à ce jour ou facteurs environnementaux– jouent un rôle important dans le développement de la MTEV.

<sup>3</sup> La pénétrance se définit comme la probabilité qu'un individu qui possède le génotype (la mutation) développe la maladie. La pénétrance inclut un élément de temporalité et se définit habituellement en termes de pénétrance au cours de la vie.

**Tableau 2. Prévalence des thrombophilies biologiques dans la population générale et risque relatif de 1<sup>er</sup> épisode de MTEV**

Thrombophilie biologique	Prévalence dans la population, %	Risque relatif de 1 <sup>er</sup> épisode de MTEV*
FVL, hétérozygote	2,0 – 7,0 (39)	3 – 5 (16)
FVL, homozygote	0,2 – 0,5 (39)	80 (42)
FIIG20210A, hétérozygote	2,0 (39)	2 – 3 (16)
FIIG20210A, homozygote	Très rare (39)	
Déficit en AT	<0,01 – 0,6 (39)	5 – 10 (16)
Déficit en PC	0,2– 0,3 (39)	4 – 6,5 (16)
Déficit en PS	<0,1 (39)	(16)
Anticorps antiphospholipides	1,0 – 5,0 (41)	
Anticoagulant lupique † (persistant)	Pas de données cohérentes (39)	3 – 10 (16)

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; FVL : facteur V Leiden ; FIIG20210A : mutation G20210A du gène de la prothrombine ; AT : antithrombine ; PC : protéine C ; PS : protéine S

\* risque relatif, estimé dans des études familiales, par rapport aux membres de la famille sans thrombophilie

† le risque est plus élevé pour l'anticoagulant lupique que pour les anticorps anti-cardiolipines et les anticorps anti-β2-glycoprotéine 1. Il existe peu de données.

La thrombophilie n'est pas une maladie en soi. La plupart des thrombophilies sont considérées comme n'étant ni une condition nécessaire ni une condition suffisante de thrombose (22). Des individus atteints de thrombophilie peuvent ne jamais développer de MTEV en particulier s'ils n'ont jamais été exposés à des facteurs de risque environnementaux et inversement, la MTEV peut se manifester chez des individus n'ayant pas de thrombophilie connue. Une proportion relativement importante de la population générale est porteuse d'une thrombophilie biologique identifiable, mais la plupart de ces individus ne développent une MTEV qu'en présence d'un facteur de risque supplémentaire (45).

## POINTS-CLÉS

### ► Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

- La MTEV se manifeste principalement sous la forme de deux pathologies : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). La MTEV est une maladie liée à l'âge. Son incidence chez les personnes jeunes est faible (~ 3 pour 10 000 par an chez les 25-35 ans) et elle augmente rapidement après 45 ans. La MTEV est une maladie complexe, multifactorielle, résultant de l'interaction de multiples facteurs de risque génétiques et environnementaux. Outre l'âge, les facteurs de risque incluent la chirurgie, les fractures et les traumatismes, l'immobilisation, le cancer, l'obésité, la grossesse, le *post-partum*, des facteurs génétiques, les longs voyages en avion, le tabagisme, la contraception hormonale œstroprogestative combinée (CHC) et le traitement hormonal substitutif de la ménopause par voie orale. Les antécédents familiaux constituent un facteur de risque de MTEV, indépendamment de la présence d'une thrombophilie héréditaire identifiable connue à ce jour.
- La mortalité de l'EP est élevée et dépend de l'âge des patients et de la présence de pathologies associées.

► **Contraception hormonale œstroprogestative combinée (CHC) et MTEV**

- La CHC augmente de 2 à 6 fois le risque de MTEV. Cependant, la MTEV étant un événement rare chez les personnes jeunes, l'incidence de la MTEV chez les femmes exposées à la CHC reste faible, de l'ordre de 5 à 12 pour 10 000 femmes par an, selon le type de CHC utilisé. L'incidence de la MTEV est plus élevée au cours des premiers mois d'utilisation et chez les femmes qui utilisent la CHC pour la première fois que chez celles qui l'utilisent depuis longtemps.
- Toutes les CHC augmentent le risque de MTEV. Le risque dépend du type de CHC et en particulier de la dose d'œstrogène et du type de progestatif utilisé.
- Il est rappelé que les progestatifs seuls, utilisés chez les femmes à risque ayant une contre-indication à la prise d'estrogènes, n'augmentent pas le risque thromboembolique.
- Chaque année en France, environ 2 500 cas de MTEV dont 850 cas d'embolie pulmonaire et 20 décès subséquents sont attribuables à l'utilisation de COC.

► **Thrombophilie biologique**

- Le terme de thrombophilie biologique regroupe les anomalies ou particularités de la coagulation, identifiables par tests de laboratoire, qui prédisposent à la MTEV. Ces anomalies ou particularités, encore appelées facteurs de risque biologiques de la MTEV, peuvent être héréditaires (génétiques) ou acquises.
- Les thrombophilies héréditaires résultent soit d'un gain de fonction des facteurs de la coagulation (facteur V Leiden, FVL ; mutation G20210A du gène de la prothrombine, FIIG20210A), soit d'une perte de fonction des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (déficits en antithrombine [AT], en protéine C [PC] et en protéine S [PS]). Plusieurs thrombophilies héréditaires peuvent être présentes chez une même personne.
- Une proportion relativement importante de la population générale est porteuse d'une thrombophilie biologique. Le FVL et le FIIG20210A sont les thrombophilies héréditaires connues les plus fréquentes dans les populations d'origine caucasienne, avec des prévalences de 3-7 % et 2-4 % respectivement. Les autres thrombophilies héréditaires –déficits en AT, en PC et en PS– sont beaucoup plus rares puisqu'elles ne touchent que 0,02 % à 0,3 % de la population.
- Le risque au cours de la vie le plus faible est attribué aux FVL et FIIG20210A, et le risque le plus élevé aux déficits en PC, en PS et surtout en AT, ainsi que l'homozygotie pour le FVL ou le FIIG20210A et la double hétérozygotie.
- La thrombophilie biologique ne constitue pas une maladie en soi. La plupart des individus porteurs d'une thrombophilie biologique identifiable ne développent une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) qu'en présence d'un facteur de risque supplémentaire.

## 3.2 Dépistage de la thrombophilie

### 3.2.1 Tests de dépistage de la thrombophilie

La recherche des polymorphismes FVL et FIIG20210A fait intervenir des tests de biologie moléculaire qui visent à analyser les caractéristiques génétiques d'une personne (tests génétiques) alors que la recherche des autres thrombophilies héréditaires fait appel à des tests fonctionnels<sup>4</sup>. La recherche du FVL peut également se faire par le test de résistance à la protéine

<sup>4</sup> Tests visant à déterminer si l'activité fonctionnelle de la protéine étudiée (notamment protéine C, protéine S, anti-thrombine) est normale ou non.

C activée (RPCA), un test non génétique dont les sensibilité et spécificité sont inférieures à celles du test génétique. Lorsque le test RPCA est positif, un test génétique est réalisé pour confirmer la présence du FVL. Le service attendu du test de RPCA avait cependant été jugé insuffisant par la HAS en 2006 (46). Ce test n'est actuellement pas remboursable par l'Assurance maladie.

La recherche de déficit en AT, PC et PS est fondée essentiellement sur un test fonctionnel évaluant l'activité biologique dans le plasma. Dans un 2<sup>e</sup> temps, un dosage immunologique permet de confirmer le diagnostic et de différencier les déficits quantitatifs (les plus fréquents) des déficits qualitatifs.

Les tests biologiques de recherche de thrombophilie remboursables par l'Assurance maladie ainsi que leurs conditions de prescription et de prise en charge et tarifs sont listés dans l'Annexe 5. Ces tests doivent être obligatoirement prescrits, et leur prescription est encadrée par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (47). En particulier, les recherches des facteurs de risque biologiques de thrombose doivent s'inscrire dans une approche pluridisciplinaire et être prescrites selon les recommandations en vigueur en matière de thrombophilie acquise et constitutionnelle. Le contexte clinico-biologique de ces recherches doit être précisé par le prescripteur incluant les antécédents personnels et familiaux et un éventuel traitement anticoagulant en cours.

Par ailleurs, les tests de biologie moléculaire sont soumis à la législation en vigueur en France sur l'examen des caractéristiques génétiques. Les conditions de prescription et de réalisation de ces tests requièrent notamment : le recueil par un médecin du consentement écrit de la personne ou s'il s'agit d'un mineur de l'un des titulaires de l'autorité parentale ou de son représentant légal ; la réalisation des tests par des laboratoires autorisés ; la communication des résultats par le médecin prescripteur à la personne ou dans le cas d'un mineur aux titulaires de l'autorité parentale ou son représentant légal.

Le taux de remboursement des tests de dépistage de la thrombophilie remboursables par l'Assurance maladie est de 60 %<sup>5</sup>. Le coût unitaire total pour l'ensemble des tests de dépistage de la thrombophilie est de 78 € pour la recherche de thrombophilie héréditaire seule et de 132 € pour la recherche de thrombophilie héréditaire et acquise (voir Annexe 5). Avec un taux de remboursement de 60 %, les restes à charge pour l'assurée sont de 31,2 € et de 52,8 € (selon qu'on inclut ou non les thrombophilies acquises).

### 3.2.2 Validité analytique

La validité analytique fait référence à la capacité du test à mesurer de manière précise et fiable ce que le test est censé mesurer (dans le cas d'un test génétique, le génotype d'intérêt).

La validité analytique des tests de recherche des polymorphismes FVL et FIIG20210A est excellente (48). La concordance entre les résultats de ces tests et la technique de référence (séquençage bidirectionnel) est de l'ordre de 100 % (49). Ces tests apportent une quasi-certitude quant au statut d'un individu vis-à-vis de la mutation recherchée (50).

L'interprétation de tests fonctionnels pour dépister les autres types de thrombophilie (déficits en protéine C, protéine S et antithrombine) est difficile (51). La validité analytique de ces tests fonctionnels n'a pas été établie (19). La sensibilité et la spécificité de ces tests ont chacune été estimées à 80 % par un panel d'experts britanniques (19).

### 3.2.3 Validité clinique

La validité clinique d'un test définit sa capacité à détecter ou prédire la présence ou l'absence de manifestations cliniques de la maladie (dans le cas d'un test génétique, le phénotype) ou une prédisposition à la maladie. Elle doit être évaluée pour une population donnée et pour un objectif donné. Dans le cas présent, la validité clinique fait référence à la capacité du dépistage de la thrombophilie à prédire le risque de MTEV chez les femmes exposées à la CHC.

<sup>5</sup> Site de l'Assurance maladie : taux de remboursement : <http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/combien-serez-vous-rembourser/releve-et-taux-de-remboursement/les-taux-de-remboursement.php>

Une des difficultés à étudier les thrombophilies biologiques réside dans la rareté de certaines des anomalies (déficit en PC, PS et AT).

Trois revues systématiques de la littérature, incluant chacune une méta-analyse, ont évalué le risque de MTEV associé à la thrombophilie chez les femmes exposées à la CHC (19, 52, 53) (voir Annexe 6). La majorité des études incluses dans les méta-analyses étaient des études cas-témoins. Les conclusions de la méta-analyse de Wu *et al.* sont reprises ci-dessous. En effet, cette méta-analyse a été considérée comme celle présentant la meilleure qualité méthodologique (Annexe 7) ; aucune étude supplémentaire publiée depuis n'était incluse dans les deux autres méta-analyses qui par ailleurs n'apportaient pas d'informations additionnelles pertinentes pour la présente évaluation. La méta-analyse de Wu *et al.* faisait partie d'une étude plus large, l'étude TREATS<sup>6</sup> incluant également une modélisation économique (voir 3.2.6).

### **Méta-analyse de Wu *et al.* 2006 (19)**

Au total, sept études cas-témoins et une étude de cohorte rétrospective ont été incluses. Ces études ont été conduites en Allemagne (54), au Danemark (55), en Espagne (56), en Italie (57, 58) et aux Pays-Bas (59, 60). La méta-analyse a utilisé un modèle aléatoire. Le risque de MTEV associé à la thrombophilie parmi les utilisatrices de CHC variait fortement selon le type de thrombophilie mais également selon les études pour le même type de thrombophilie. Le risque le plus élevé était observé chez les femmes porteuses de la mutation FVL (odds ratio [OR] : 15,62) (Tableau 3). Les déficits en AT (OR : 12,60), PC (OR : 6,33) et PS (OR : 4,48), ainsi que l'élévation du facteur VIIIc (OR : 8,80) et la présence combinée des FVL et FIIG20210A (OR : 7,85) étaient également associés de manière significative au risque de MTEV chez les utilisatrices de CHC. Par contre, le FIIG20210A seul n'augmentait pas ce risque de manière statistiquement significative.

L'association du FVL et de la CHC avait un effet synergique (*i.e.* supra-additif) sur le risque de MTEV (OR : 15,62) puisque celui-ci était cinq fois supérieur à celui chez les utilisatrices de CHC sans FVL (OR : 3,10) et quatre fois supérieur chez les non utilisatrices de CHC ayant le FVL (OR : 3,78).

Il faut souligner le faible nombre d'études (deux) concernant les déficits en PC, PS et AT, la prévalence de ces déficits, en particulier du déficit en AT, étant très faible dans la population générale. L'intervalle de confiance autour du l'OR de MTEV associé au déficit en AT chez les utilisatrices de CHC était particulièrement large (1,4 – 115,8), ce qui indique une incertitude importance attachée à cette estimation.

### **Autres études identifiées, postérieures à la méta-analyse de Wu**

Une étude, par Van Vlijmen *et al.* (61), sur le risque de MTEV associé à la thrombophilie et à la CHC publiée après la méta-analyse de Wu a été identifiée. Cette étude de cohorte rétrospective parmi des familles atteintes de déficits en PC, PS ou AT a montré que le risque de MTEV était 12 fois plus élevé chez les femmes avec un déficit que chez celles sans déficit. Parmi les utilisatrices actuelles de CHC, le risque de MTEV était 10 fois supérieur (9,7, CI : 3,0 – 42,4) chez les femmes avec un déficit en PC, PS ou AT que chez celles sans déficit. Le risque de MTEV chez les utilisatrices de CHC ayant un déficit était fortement augmenté par la présence d'autres thrombophilies héréditaires comme le FVL ou le FIIG20210A. Les risques de MTEV associés aux déficits en PC, PS et AT retrouvés dans cette étude étaient substantiellement supérieurs à ceux estimés dans la méta-analyse de Wu *et al.*

### **Risques absolus et différences de risques de MTEV chez les femmes en âge de procréer en fonction du type de thrombophilie et en fonction de l'utilisation de CHC**

Les risques absolus de MTEV en fonction de l'utilisation de la CHC et de la présence d'une thrombophilie, ainsi que les différences de risques absolus sont présentés dans le Tableau 3. Ces

---

<sup>6</sup> *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study*. Cette étude a évalué les risques de MTEV liée à la thrombophilie et le coût-efficacité du dépistage de la thrombophilie dans quatre situations à haut risque : CHC, traitement hormonal substitutif de la ménopause par voie orale, grossesse et chirurgie.

risques absolus ont été calculés à partir des OR de la méta-analyse de Wu *et al.* et du risque de base de MTEV dans la population de femmes en âge de procréer non utilisatrices de CHC, sans thrombophilie, soit 2 pour 10 000 par an. Il a en effet été fait l'hypothèse conservatrice que l'incidence de la MTEV chez les jeunes femmes non utilisatrices de CHC et ne présentant pas de thrombophilie connue était identique à celle de l'ensemble des jeunes femmes non utilisatrices de CHC, tel qu'estimée par l'EMA et l'ANSM (voir Tableau 1).

**Tableau 3. Risques relatifs et risques absolus et différences de risques de MTEV chez les femmes en âge de procréer en fonction du type de thrombophilie et en fonction de l'utilisation de CHC**

Thrombo- philie	Risque relatif de MTEV (résultats de la méta-analyse de Wu <i>et al.</i> 2006 (19))				Nb études	Risque absolu (RA) de MTEV pour 10 000 femmes par an			
	Non utilisatrices de CHC		Utilisatrices de CHC			Non utilisatrices de CHC		Utilisatrices de CHC	
	OR	(IC à 95 %)	OR	(IC à 95 %)		RA	(IC à 95 %)	RA	(IC à 95 %)
Pas de thrombo- philie connue	1		3,1	(2,2 – 4,4)	7	2		6,2	(4,3 – 8,8)
FVL	3,8	(2,2 – 6,4)	15,6	(8,7 – 28,1)	6	7,6	(4,4 – 12,8)	31,2	(17,3 – 56,3)
FIIG20210A	1,3	(0,8 – 2,2)	6,1	(0,8 – 45,6)	3	2,7	(1,6– 4,5)	12,2	(1,6 – 91,3)
Déficit en AT	3,2	(0,3 – 12,3)	12,6	(1,4 – 115,8)	2	6,4	(0,6 – 24,6)	25,2	(2,7 – 231,6)
Déficit en PC	2,4	(1,2 – 5,1)	6,3	(1,7 – 23,9)	2	4,9	(2,3 – 10,2)	12,7	(3,4 – 47,7)
Déficit en PS	5,3	(2,5 – 11,4)	4,5	(1,4 – 17,1)	2	10,6	(5,0– 22,7)	9,0	(2,8 – 34,2)
FVL et FIIG20210A	4,0	(1,0 – 16,0)	7,8	(1,6 – 37,4)	2	8,1	(2,0 – 32,0)	15,7	(3,3 – 74,8)

CHC : contraception hormonale combinée œstroprogestative ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; FVL : facteur V Leiden ; FIIG20210A : mutation G20210A du gène de la prothrombine ; AT : antithrombine ; PC : protéine C ; PS : protéine S ; RR: risque relatif ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance

OR calculés en prenant comme référence la population de femmes sans thrombophilie connue et non utilisatrices de CHC.

Risques absolus calculés à partir des OR de la méta-analyse de Wu et du risque annuel absolu de MTEV chez les non utilisatrices de CHC sans thrombophilie. Il a été fait l'hypothèse conservatrice que ce risque annuel absolu était égal à celui parmi l'ensemble des jeunes femmes non utilisatrices de CHC, soit 2 pour 10 000 par an (voir Tableau 1). Les risques relatifs ont été considérés comme étant égaux aux OR. Les intervalles de confiance autour des différents risques annuels absolus ont été calculés sous l'hypothèse que, en l'absence d'IC pour ce paramètre, l'estimation du risque de MTEV chez les non utilisatrices de CHC sans thrombophilie n'était pas entachée d'incertitude.

La majorité des femmes qui développent une MTEV n'ont pas de thrombophilie identifiable. Dans les études incluses dans la méta-analyse de Wu, entre 18 et 45 %, des utilisatrices de CHC ayant développé une MTEV étaient positives pour une ou plusieurs des thrombophilies dépistées (54, 55, 57-59, 62). Autrement dit, parmi les utilisatrices de la CHC, la sensibilité des tests de dépistage de la thrombophilie est inférieure à 50 %.

Par ailleurs, un dépistage négatif n'exclut pas nécessairement tout type de thrombophilie génétique dans la mesure où il existe vraisemblablement plus de mutations conférant une thrombophilie que celles connues à ce jour. Comme indiqué en 3.1.3 ci-dessus, les antécédants familiaux de MTEV constituent un facteur de risque important, indépendamment de la présence d'une thrombophilie biologique identifiable. En outre, un test effectué à un moment donné ne garantit pas l'absence d'une apparition ultérieure d'anticoagulants circulants (anticorps antiphospholipides).

### 3.2.4 Utilité clinique

L'utilité clinique d'un test diagnostique ou d'un test de dépistage fait référence à la probabilité que le test se traduise par une amélioration des résultats de santé.

Aucune étude empirique (ni essai contrôlé randomisé [ECR], ni étude observationnelle) évaluant l'impact du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC, tant en termes d'efficacité que d'effets négatifs, n'a été retrouvée dans la littérature.

En l'absence d'étude empirique, l'utilité clinique du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC a néanmoins été modélisée dans le cadre d'études coût-efficacité (voir 3.2.6). Notamment, une étude britannique (19) indique qu'un tel dépistage permettrait d'éviter trois cas de MTEV pour 10 000 femmes dépistées. Ce chiffre, rapporté au nombre de femmes à qui est prescrite une CHC pour la première fois chaque année en France (~ 315 000, voir Annexe 11), implique qu'un dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC permettrait d'éviter environ 95 cas de MTEV ( $315\,000 \times 3/10\,000 = 95$ ) chaque année. Cette estimation fournit un ordre de grandeur et n'est qu'indicative.

### 3.2.5 Implications psychosociales, éthiques et légales

Théoriquement, il est possible que la connaissance du fait que l'on soit porteur d'un facteur de risque génétique puisse influencer le bien-être de manière négative. Un résultat de test positif pour la thrombophilie pourrait en outre causer des problèmes d'assurance ou de prêts bancaires. Par ailleurs, un résultat de test négatif est susceptible d'être indûment rassurant dans la mesure où l'absence de thrombophilie biologique détectée ne signifie pas l'absence de facteurs de risque de MTEV. Cependant, d'après une revue systématique de la littérature incluant six études chez des femmes ayant été dépistées, aucune conclusion valide quant à l'impact psychosocial d'un tel dépistage ne peut être tirée des études disponibles (63).

On pourrait craindre qu'un dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription d'une primo-prescription de CHC puisse engendrer des freins à l'accès à la contraception. Ces freins potentiels incluent : le reste à charge financier éventuel des tests de dépistage ; le délai entre la réalisation des tests et le rendu des résultats ; la nécessité pour les mineures de recueil du consentement écrit de l'un des titulaires de l'autorité parentale ou de son représentant légal. Aucun élément relatif à ces aspects n'a cependant été retrouvé dans la littérature.

Il faut souligner l'asymétrie entre la législation qui autorise la prescription ou l'administration de contraceptifs aux mineures sans le consentement des titulaires de l'autorité parentale ou du représentant légal<sup>7</sup>, et la législation relative aux tests génétiques qui, dans le cas de mineurs, nécessite le consentement écrit de l'un des titulaires de l'autorité parentale ou de son représentant légal<sup>8</sup>. Dans le cas particulier où une recherche de thrombophilie est envisagée chez une mineure, cette asymétrie des législations peut constituer un frein à l'accès à la contraception orale.

### 3.2.6 Coût-efficacité et implications économiques

Trois études coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription d'une contraception hormonale ont été identifiées : une étude américaine (64), une étude italienne (65), et une étude britannique (19) (Annexe 9). Dans ces études, l'efficacité du dépistage a été modélisée à partir des risques relatifs de MTEV (TVP et EP) pour les différents types de thrombophilie en fonction de l'utilisation ou non de la CHC, sous l'hypothèse que la CHC n'était pas utilisée si une thrombophilie était diagnostiquée.

Seule l'étude britannique (19) a été retenue car elle était l'étude dont la qualité méthodologique a été jugée satisfaisante (voir évaluation de la qualité méthodologique en Annexe 10). Les objectifs et résultats des deux autres études sont néanmoins fournis pour information dans l'Annexe 9.

---

<sup>7</sup> Loi n° 74 - 1026 du 4 décembre 1974 et loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001

<sup>8</sup> Article R1131-4 du Code de la santé publique

L'analyse coût-efficacité britannique de Wu *et al.* (incluse dans l'étude TREATS, voir 3.2.3) a modélisé le coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant la prescription d'une contraception orale œstroprogestative. Le dépistage comprenait la détection des thrombophilies biologiques suivantes : FVL et FIIG20210A ; déficits en protéine S, protéine C et antithrombine ; anticoagulant lupique et anticorps anti-cardiolipines. Les résultats de santé étaient exprimés en MTEV évitées. Appliqué à une cohorte hypothétique de 10 000 femmes, le dépistage systématique, comparé à l'absence de dépistage, permettrait d'éviter trois cas de MTEV. Le ratio coût-efficacité différentiel (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER<sup>9</sup>) du dépistage systématique était de 200 402 £ (~309 000 €<sup>10</sup>) par MTEV évitée. Cette même étude a également comparé le dépistage ciblé chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de MTEV par rapport à l'absence de dépistage ; dans ce cas, l'ICER était de 79 085 £ (~122 000 €) par MTEV évitée. Cette étude n'a pas évalué le dépistage systématique de la thrombophilie chez les femmes n'ayant pas d'antécédents personnels ou familiaux de MTEV par rapport à l'absence de dépistage.

Le résultat de cette étude, exprimé en termes monétaires par MTEV évitée, pose des difficultés d'interprétation car il ne peut pas être directement comparé au coût-efficacité d'autres interventions de santé. En outre, en raison de différence dans l'organisation du système de santé, de pratiques professionnelles et de coûts unitaires, les résultats d'analyses coût-efficacité sont rarement généralisables à d'autres contextes et pays que ceux pour lesquels elles ont été réalisées. Néanmoins, cette étude indique que le rapport coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie est très élevé.

Étant donné qu'il n'existe pas de données démontrant l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC, la présente évaluation n'a pas inclus la réalisation d'un modèle coût-efficacité. Pour la même raison, l'impact budgétaire d'un tel dépistage qui nécessiterait de prendre en compte non seulement le coût des tests de dépistage mais également l'impact de ce dépistage sur la consommation de ressources médicales n'a pas été modélisé. Le coût annuel des tests dans le cas d'une mise en place d'un dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription d'une prescription de CHC a néanmoins été estimé à titre indicatif : il s'élèverait à environ 25 millions d'euros pour une recherche de thrombophilie héréditaire seule et à 48 millions d'euros pour une recherche de thrombophilie héréditaire et de thrombophilie acquise (voir Annexe 11 pour le détail des calculs).

## POINTS-CLÉS

### ► Tests de recherche de la thrombophilie

- La recherche des mutations du FVL et du FIIG20210A fait intervenir des tests de biologie moléculaire dont la réalisation requiert le recueil par un médecin du consentement écrit, la réalisation des tests par des laboratoires autorisés et la communication des résultats par le médecin prescripteur. Ces tests sont remboursables par l'Assurance maladie depuis juillet 2013.
- Les tests de recherche du FVL et du FIIG20210A apportent une quasi-certitude vis-à-vis de la mutation recherchée. Par contre, la validité analytique des tests utilisés pour dépister les autres thrombophilies n'a pas été établie.

### ► Dépistage de la thrombophilie et CHC

- Le risque de MTEV associé à la thrombophilie parmi les utilisatrices de CHC varie fortement selon le type de thrombophilie. D'après une méta-analyse, le

<sup>9</sup> Le ratio coût-efficacité différentiel (ICER) est le rapport entre la différence estimée entre le coût de deux interventions et la différence estimée de ces deux interventions en termes de résultats de santé. Dans le cas présent, les deux interventions comparées sont le dépistage systématique de la thrombophilie et l'absence de dépistage systématique.

<sup>10</sup> Pour faciliter l'interprétation, les coûts ont été convertis en euros 2012 en utilisant les parités de pouvoir d'achat et en tenant compte de l'inflation, en utilisant l'application disponible sur : <http://epi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx> (voir aussi Annexe 9).

risque le plus élevé est observé chez les femmes porteuses du FVL. L'association du FVL et de la CHC a un effet synergique (supra-additif) sur le risque de MTEV puisque le risque de MTEV est cinq fois supérieur au risque chez les utilisatrices de CHC sans FVL, et quatre fois supérieur au risque chez les non utilisatrices de CHC ayant le FVL. Il faut cependant souligner qu'il existe très peu d'études sur le risque de MTEV en fonction de l'utilisation de la CHC, associé aux thrombophilies plus rares comme les déficits en protéine C, protéine S et antithrombine.

- La majorité des femmes qui développent une MTEV n'ont pas de thrombophilie identifiable. Un dépistage négatif n'exclut pas nécessairement tout type de thrombophilie génétique car il existe vraisemblablement plus de mutations conférant une thrombophilie que celles connues à ce jour. En outre, un test effectué à un moment donné ne garantit pas l'absence d'une apparition ultérieure d'une thrombophilie biologique acquise (anticorps antiphospholipides).
- Aucune étude (ni essai contrôlé randomisé, ni étude observationnelle comparative) n'a évalué l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC.
- Les études disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions valides sur l'impact psychosocial du dépistage de la thrombophilie.
- Les études de modélisation économique disponibles indiquent que le rapport coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC est très élevé.

### 3.3 Règles de prescription de la CHC

Le respect des règles de prescription représente la condition la plus importante pour maintenir un accès à la contraception en réduisant les risques et notamment le risque de MTEV (18, 32).

La HAS a élaboré une série de [fiches mémo](#) d'aide à la prescription de contraception à l'attention des professionnels de santé<sup>11</sup>. Elle recommande qu'une femme qui consulte pour une première demande contraceptive bénéficie d'une consultation dédiée (2). Cette consultation vise notamment à conseiller ou prescrire la méthode choisie par la personne, la plus adaptée et acceptable en fonction de ses préférences, de son état de santé, du rapport bénéfice/risque des différentes méthodes, et de la possibilité pour elle d'adhérer à la méthode en fonction de sa situation et de ses habitudes de vie.

La consultation contraceptive comprend un interrogatoire rigoureux visant notamment à identifier des facteurs de risque cardio-vasculaire dont les antécédents de MTEV qui constituent des contre-indications à l'utilisation de la CHC (2, 3). La HAS recommande de ne jamais utiliser de CHC en présence d'antécédents personnels documentés de TVP ou d'EP (3). Elle recommande en outre de ne pas utiliser la CHC en présence d'antécédents familiaux de TVP/EP chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré (parents, frères et sœurs ou enfants), survenues avant l'âge de 50-60 ans sauf dans les cas où aucune autre méthode appropriée n'est acceptable ou disponible. Dans ces cas, un suivi rigoureux est nécessaire. Les thrombophilies héréditaires (FVL, FIIG20210A, déficit en PC, déficit en PS, déficit en AT) ou acquises (anticoagulant lupique et anticorps anti-cardiolipine notamment), diagnostiquées dans le cadre d'antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré de MTEV survenue avant 50-60 ans, constituent des contre-indications définitives à la CHC.

Dans le cas d'une prescription de CHC, la HAS recommande de pratiquer un bilan biologique (2). Ce bilan<sup>12</sup> n'inclut pas la recherche systématique de la thrombophilie. En cas d'antécédent familial de maladie thromboembolique survenue chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré avant l'âge de 50-60 ans,

<sup>11</sup> Disponibles sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1369193/fr/contraception-fiches-memo](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1369193/fr/contraception-fiches-memo)

<sup>12</sup> Prise de sang qui comprend le dosage du cholestérol total et des triglycérides et la glycémie à jeun.

un bilan d'hémostase (dosages d'antithrombine, protéine C, protéine S, ou recherche des mutations FVL et FIIG20210A) est toutefois à envisager (13, 28).

Lorsqu'une pilule œstroprogestative est prescrite, il est recommandé de privilégier systématiquement la prescription aux patientes de pilules de première ou deuxième génération (pilules contenant de la noréthistérone ou du lévonorgestrel et contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol).

Suite à la réévaluation récente du rapport bénéfice/risque des CHC par l'EMA (voir 3.1.2 ci-dessus) et en accord avec les autorités européennes de santé, l'ANSM a élaboré une lettre à l'attention des professionnels de santé (35) rappelant que lors de la prescription d'un CHC, une attention particulière doit être portée aux facteurs de risque individuels actuels de chaque patiente, en particulier ceux relatifs à la MTEV et à la différence de risque de MTEV entre les CHC. Il est aussi rappelé que face à une patiente présentant des symptômes de MTEV, la possibilité d'une thrombose induite par une CHC doit toujours être envisagée. Une check-list d'aide à la prescription de CHC a également été produite par l'ANSM (66). Cette check-list rappelle au prescripteur la nécessité de rechercher la présence de facteurs de risque pouvant remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'un CHC à chaque consultation étant donné que les facteurs de risque peuvent évoluer dans le temps.

Une brochure à l'attention des femmes a récemment été élaborée par l'ANSM en collaboration avec la HAS (67). Cette brochure fournit des informations sur les effets indésirables et notamment le risque thromboembolique des CHC, sur les précautions à respecter en cas de prise de CHC, ainsi que sur les signes évocateurs de thrombose veineuse et d'autres signes nécessitant une prise en charge en urgence (embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde). La reconnaissance précoce par la femme des signes de TVP et d'EP est un élément majeur de la sécurisation du recours à la CHC.

### **3.4 Recommandations existantes sur le dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de contraception**

Cinq recommandations en français ou en anglais abordant la question d'un dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC ont été identifiées : une recommandation internationale (OMS), une recommandation française (Société française d'endocrinologie), deux recommandations britanniques (*Royal College of Obstetricians and Gynecologists* et *Faculty of Sexual and Reproductive Health*) et une recommandation des États-Unis (*Centers for Disease Control and Prevention*) (68-72) (voir Annexe 8).

Ces recommandations se prononcent toutes contre un dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de la CHC. La raison avancée pour argumenter cette recommandation a trait à l'efficacité : rareté des événements potentiellement évitables et coût élevé du dépistage. C'est l'étude britannique de Wu *et al.* (voir 3.2.6) qui est citée par l'OMS ainsi que par les institutions britanniques pour argumenter la non pertinence du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de contraception œstroprogestative.

Une recommandation française a abordé la question du dépistage de la thrombophilie avant prescription de CHC chez des femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de MTEV, mais pas celle du dépistage systématique (28). Les points principaux sont détaillés dans l'Annexe 8 pour information même si la question d'un dépistage de la thrombophilie avant une prescription de CHC dans certaines situations cliniques particulières ne fait pas partie du présent travail d'évaluation.

### **3.5 Pratiques actuelles de dépistage de la thrombophilie**

Les tests de recherche de FVL et FIIG20210A n'ayant été que très récemment (juillet 2013) inscrits sur la liste des actes de biologie médicale remboursables par l'Assurance maladie, une

analyse des tests de dépistage de thrombophilie réalisés n'a pas pu être conduite à partir des bases de données de l'Assurance maladie. Cependant, les tests génétiques réalisés devant être déclarés à l'Agence de biomédecine, les tests de recherche du FVL et du FIIG20210A ont pu être comptabilisés à partir des données déclarées à l'Agence de biomédecine. En 2012, environ 50 000 tests de recherche du FVL (50 612 tests) et du FIIG20210A (51 288 tests) ont été déclarés ; ces tests ont été réalisés dans 66 laboratoires autorisés. L'information sur la raison pour laquelle ces tests ont été réalisés n'a pas été fournie par les laboratoires dans la majorité des cas.

## POINTS-CLÉS

### ► Règles de prescription de la CHC

- Le respect des règles de prescription représente la condition la plus importante pour maintenir un accès à la contraception en réduisant les risques et notamment le risque thromboembolique. Ces règles ont été précisées dans les fiches mémo de la HAS sur la contraception.
- La consultation contraceptive comprend un interrogatoire rigoureux visant notamment à identifier des risques cardio-vasculaires. Lors de la prescription d'un CHC, une attention particulière doit être portée aux facteurs de risque individuels actuels de chaque patiente, en particulier ceux relatifs à la MTEV et à la différence de risque de MTEV entre les CHC. La présence de facteurs de risque pouvant remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'une CHC doit être réévaluée à chaque consultation étant donné que les facteurs de risque peuvent évoluer dans le temps.
- La CHC ne doit jamais être utilisée en cas d'antécédents personnels de MTEV. De manière générale, elle n'est pas recommandée en cas d'antécédents familiaux de MTEV chez des apparentés au 1<sup>er</sup> degré (parents, frères et sœurs ou enfants) survenues avant l'âge de 50-60 ans, à moins qu'aucune autre méthode appropriée ne soit disponible ou acceptable, et dans ce cas, elle nécessite un suivi rigoureux.
- Les thrombophilies avérées, déjà diagnostiquées dans le cadre d'antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré de MTEV survenues avant 50-60 ans, constituent une contre-indication à la prescription de CHC.
- Lorsqu'une pilule œstroprogestative est prescrite, il est recommandé de prescrire en première intention une pilule de première ou deuxième génération (pilules contenant de la noréthistérone ou du lévonorgestrel et contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol).
- Face à une patiente présentant des symptômes de MTEV, la possibilité d'une thrombose induite par une CHC doit toujours être envisagée.
- Les femmes doivent être informées des effets indésirables et notamment du risque thromboembolique des CHC, des précautions à respecter en cas de prise de CHC, ainsi que des signes évocateurs de thrombose veineuse et d'autres signes nécessitant une prise en charge en urgence (embolie pulmonaire notamment).

### ► Dépistage de la thrombophilie avant primo-prescription de CHC

- Aucune des cinq recommandations existantes identifiées traitant de ce sujet ne préconise de dépister systématiquement la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale combinée. Ces recommandations sont fondées sur avis d'experts et modélisation économique.
- Les recommandations françaises existantes indiquent qu'en cas d'antécédent familial de MTEV survenue chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré avant l'âge de 50-60 ans, un bilan d'hémostase est à envisager au cas par cas.

## 3.6 Questions d'évaluation

### 3.6.1 Quelle est l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ?

Aucune étude empirique (ni ECR ni étude observationnelle comparative) n'a évalué l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale combinée.

Des études de modélisation économique indiquent que le dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ne permettrait d'éviter qu'un faible nombre de MTEV.

### 3.6.2 Quels sont les effets négatifs du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ?

Les bénéfices potentiels du dépistage systématique de la thrombophilie doivent être soigneusement pesés contre les effets négatifs potentiels de ce dépistage.

Un test positif pourrait générer de l'anxiété chez des femmes qui n'auraient jamais développé de MTEV ou rendre difficile l'obtention d'une assurance ou d'un prêt. Un test négatif pourrait indûment rassurer des femmes à risque de MTEV par ailleurs. Un dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription d'une primo-prescription de CHC pourrait engendrer des freins, notamment financiers et organisationnels, à l'accès à la contraception.

Cependant, aucune étude comparative n'a évalué les effets négatifs du dépistage de la thrombophilie avant une prescription de CHC. Les études disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions valides sur l'impact psychosocial du dépistage de la thrombophilie.

### 3.6.3 Quel est le coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de la CHC ?

Les études de modélisation disponibles indiquent que le rapport coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC est très élevé.

Il n'existe pas d'étude française sur le coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de la CHC. Il a été décidé de ne pas réaliser une telle étude car il a été considéré que les travaux de modélisation existants et notamment l'étude britannique de Wu *et al.* étaient suffisamment convaincants, même si les critères d'efficacité pouvaient être discutés et si la transposabilité du modèle au contexte français n'était pas totalement assurée en termes de coûts.

## 3.7 Conclusions

La CHC augmente de deux à six fois le risque de MTEV. Ce risque est encore augmenté chez les femmes qui ont une thrombophilie. Il varie fortement selon le type de thrombophilie et est le plus élevé chez les utilisatrices de CHC porteuses du FVL qui ont un risque de MTEV 16 fois supérieur à celui observé chez les non utilisatrices de CHC sans thrombophilie identifiée.

La majorité des femmes qui développent une MTEV n'ont pas de thrombophilie identifiable.

Il n'existe aucune étude empirique comparative (ni ECR, ni étude observationnelle) portant sur l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC. Aucune étude comparative n'a évalué les effets indésirables, et les études disponibles, chez des femmes dépistées, ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'impact psychosocial d'un tel dépistage.

Les études de modélisation économique disponibles suggèrent que le rapport coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC est très élevé. Compte tenu de la faible incidence de la MTEV chez les femmes jeunes et de la prévalence de la thrombophilie,

un dépistage systématique de la thrombophilie avant primo-prescription de CHC ne permettrait d'éviter qu'un faible nombre de MTEV, pour un coût très élevé.

Toutes les recommandations existantes ayant abordé cette question, fondées sur avis d'experts et modélisation économique, s'accordent sur le fait de ne pas recommander de dépister la thrombophilie de façon systématique avant de prescrire une CHC.

## 4. Synthèse de l'argumentaire

### Introduction

La thrombophilie désigne un état d'hypercoagulabilité qui augmente le risque de thrombose. Elle peut être soit héréditaire, soit acquise, soit encore résulter d'interactions entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux dont notamment la prise d'œstroprogestatifs.

L'augmentation du risque thromboembolique chez les utilisatrices de contraception hormonale combinée œstroprogestative est connue depuis les années 1960. Ce risque, fortement lié à l'âge, reste cependant faible parmi les femmes jeunes. La présence d'une thrombophilie est néanmoins susceptible d'augmenter le risque thromboembolique chez les utilisatrices de contraception œstroprogestative.

### Saisine

La Direction générale de la santé (DGS) a sollicité la HAS, par un courrier en date du 1<sup>er</sup> mars 2013, sur l'opportunité d'effectuer un dépistage systématique des facteurs d'hypercoagulabilité (thrombophilie), préalablement à la primo-prescription d'une contraception œstroprogestative.

Cette saisine s'inscrit dans le cadre de l'action du gouvernement pour renforcer l'accès à une contraception adaptée dans le but de faire diminuer le nombre de grossesses non désirées et d'interruptions volontaires de grossesse. Elle fait suite à une saisine plus large de Madame la Ministre de la Santé qui a demandé à la HAS en décembre 2012 de produire des référentiels de bonnes pratiques sur les différentes méthodes contraceptives disponibles. En ont résulté les travaux suivants : un document de synthèse sur les méthodes contraceptives jugées très efficaces par l'OMS, une série de fiches mémo pour différentes situations cliniques précisant les conseils à donner aux femmes, et un rapport sur les freins et les leviers pour le choix d'une contraception adaptée.

### Méthode et déroulement des travaux

L'évaluation des actions de santé publique constitue une aide à la décision publique. Les recommandations en santé publique consistent à réunir les arguments permettant de juger de l'opportunité de mettre en place ces actions et d'en préciser les modalités.

La présente évaluation s'est fondée sur une revue systématique de la littérature. L'argumentaire et les recommandations de la HAS élaborées ont été soumis à un groupe de lecture pluridisciplinaire qui s'est prononcé sur la qualité de l'argumentaire sur le fond et dans la forme et sur la pertinence et l'applicabilité des recommandations.

### Objectifs des recommandations

L'objectif de cette évaluation était de répondre à la question de la pertinence du dépistage systématique de la thrombophilie en population générale avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée (CHC) et de produire des recommandations en santé publique concernant un tel dépistage.

Le terme de thrombophilie utilisé dans ce document fait référence à la thrombophilie biologique, c'est-à-dire la présence d'anomalie ou de particularité de la coagulation, identifiable par tests de laboratoire, qui prédispose à la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quelle est l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ?
- Quels sont les effets négatifs du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ?

- Quel est le coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de la contraception CHC ?

Sont exclues du champ de l'évaluation les questions suivantes :

- La pertinence d'un dépistage de la thrombophilie avant une prescription de CHC dans certaines situations cliniques particulières et en particulier les antécédents familiaux de MTEV. Ces situations cliniques particulières, qui sont à évaluer au cas par cas, ont été précisées dans les fiches mémo de la HAS – [Contraception : prescriptions et conseils aux femmes](#) et [Contraception chez la femme à risque cardio-vasculaire](#).
- Les accidents thromboemboliques artériels. Ces événements sont très peu fréquents chez les femmes jeunes et ne sont généralement pas associés aux thrombophilies héréditaires.
- Il a été décidé de ne pas réaliser de modélisation du coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie dans le contexte français car il a été considéré que les travaux de modélisation existants étaient suffisamment convaincants, même si les critères d'efficacité pouvaient être discutés et si la transposabilité du modèle au contexte français n'était pas totalement assurée en termes de coûts.

## Description du problème de santé

### ► Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

La MTEV se manifeste principalement sous la forme de deux pathologies : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). La MTEV est une maladie liée à l'âge. Son incidence chez les personnes jeunes est faible (~ 3 pour 10 000 par an chez les 25-35 ans) et elle augmente rapidement après 45 ans.

La MTEV est une maladie complexe, multifactorielle, résultant de l'interaction de multiples facteurs de risque génétiques et environnementaux. Outre l'âge, les facteurs de risque incluent la chirurgie, les fractures et les traumatismes, l'immobilisation, le cancer, l'obésité, la grossesse, le *post-partum*, des facteurs génétiques, les longs voyages en avion, la contraception hormonale œstroprogestative combinée (CHC) et le traitement hormonal substitutif de la ménopause par voie orale. Les antécédents familiaux constituent un facteur de risque de MTEV, indépendamment de la présence d'une thrombophilie héréditaire identifiable connue à ce jour.

La mortalité de l'EP est élevée et dépend de l'âge des patients et de la présence de pathologies associées.

### ► Contraception hormonale œstroprogestative combinée (CHC) et MTEV

La CHC augmente de deux à six fois le risque de MTEV. Cependant, la MTEV étant un événement rare chez les personnes jeunes, l'incidence de la MTEV chez les femmes exposées à la CHC reste faible, de l'ordre de 5 à 12 pour 10 000 femmes par an, selon le type de CHC utilisé. L'incidence de la MTEV est plus élevée au cours des premiers mois d'utilisation et chez les femmes qui utilisent la CHC pour la première fois que chez celles qui l'utilisent depuis longtemps.

Toutes les CHC augmentent le risque de MTEV. Le risque dépend du type de CHC et en particulier de la dose d'œstrogène et du type de progestatif utilisé.

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

Il est rappelé que les progestatifs seuls, utilisés chez les femmes à risque ayant une contre-indication à la prise d'œstrogènes, n'augmentent pas le risque thromboembolique.

### ► Thrombophilie biologique

Le terme de thrombophilie biologique regroupe les anomalies ou particularités de la coagulation, identifiables par tests de laboratoire, qui prédisposent à la MTEV. Ces anomalies ou particularités,

encore appelées facteurs de risque biologiques de la MTEV, peuvent être héréditaires (génétiques) ou acquises.

Les thrombophilies héréditaires résultent soit d'un gain de fonction des facteurs de la coagulation (facteur V Leiden, FVL ; mutation G20210A du gène de la prothrombine, FIIG20210A) soit d'une perte de fonction des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (déficits en antithrombine [AT], en protéine C [PC] et en protéine S [PS]). Plusieurs thrombophilies héréditaires peuvent être présentes chez une même personne.

Une proportion relativement importante de la population générale est porteuse d'une thrombophilie biologique. Le FVL et le FIIG20210A sont les thrombophilies héréditaires connues les plus fréquentes dans les populations d'origine caucasienne, avec des prévalences de 3-7 % et 2-4 % respectivement. Les autres thrombophilies héréditaires –déficits en AT, en PC et en PS– sont beaucoup plus rares puisqu'elles ne touchent que 0,02 % à 0,3 % de la population.

Le risque au cours de la vie le plus faible est attribué aux FVL et FIIG20210A et le risque le plus élevé aux déficits en PC, en PS et surtout en AT, ainsi que l'homozygotie pour le FVL ou le FIIG2010A et la double hétérozygotie.

La thrombophilie biologique ne constitue pas une maladie en soi. La plupart des individus porteurs d'une thrombophilie biologique identifiable ne développent une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) qu'en présence d'un facteur de risque supplémentaire. En outre, un test effectué à un moment donné ne garantit pas l'absence d'une apparition ultérieure d'une thrombophilie biologique acquise (anticorps antiphospholipides).

## Dépistage de la thrombophilie

### ► Tests de recherche de thrombophilie

Les tests de recherche du FVL et du FIIG20210A apportent une quasi-certitude vis-à-vis de la mutation recherchée. Par contre, la validité analytique des tests utilisés pour dépister les autres thrombophilies n'a pas été établie.

La recherche des mutations du FVL et du FIIG20210A fait intervenir des tests de biologie moléculaire dont la réalisation requiert le recueil par un médecin du consentement écrit, la réalisation des tests par des laboratoires autorisés, et la communication des résultats par le médecin prescripteur.

### ► Dépistage de la thrombophilie et CHC

Le risque de MTEV associé à la thrombophilie parmi les utilisatrices de CHC varie fortement selon le type de thrombophilie. D'après une méta-analyse, le risque le plus élevé est observé chez les femmes porteuses du FVL. L'association du FVL et de la CHC a un effet synergique (supra-additif) sur le risque de MTEV puisque le risque de MTEV est cinq fois supérieur au risque chez les utilisatrices de CHC sans FVL et quatre fois supérieur au risque chez les non utilisatrices de CHC ayant le FVL. Il faut cependant souligner qu'il existe très peu d'études sur le risque de MTEV en fonction de l'utilisation de la CHC, associé aux thrombophilies plus rares comme les déficits en protéine C, protéine S et antithrombine.

La majorité des femmes qui développent une MTEV n'ont pas de thrombophilie identifiable. Un dépistage négatif n'exclut pas nécessairement tout type de thrombophilie génétique car il existe vraisemblablement plus de mutations conférant une thrombophilie que celles connues à ce jour.

Aucune étude empirique (ni essai contrôlé randomisé, ni étude observationnelle comparative) n'a évalué l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC.

Les études disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions valides sur l'impact psychosocial du dépistage de la thrombophilie.

Les études de modélisation économique disponibles indiquent que le rapport coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC est très élevé.

## Règles de prescription de la CHC

Le respect des règles de prescription représente la condition la plus importante pour maintenir un accès à la contraception en réduisant les risques et notamment le risque thromboembolique. Ces règles ont été précisées dans les fiches mémo de la HAS sur la contraception.

La consultation contraceptive comprend un interrogatoire rigoureux visant notamment à identifier des risques cardio-vasculaires. Lors de la prescription d'une CHC, une attention particulière doit être portée aux facteurs de risque individuels actuels de chaque patiente, en particulier ceux relatifs à la MTEV et à la différence de risque de MTEV entre les CHC. La présence de facteurs de risque pouvant remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'une CHC doit être réévaluée à chaque consultation, étant donné que les facteurs de risque peuvent évoluer dans le temps.

La CHC ne doit jamais être utilisée en cas d'antécédents personnels de MTEV. De manière générale, elle n'est pas recommandée en cas d'antécédents familiaux de MTEV chez des apparentés au 1<sup>er</sup> degré (parents, frères et sœurs ou enfants) survenues avant l'âge de 50-60 ans, à moins qu'aucune autre méthode appropriée ne soit disponible ou acceptable, et dans ce cas, elle nécessite un suivi rigoureux.

Les thrombophilies avérées, déjà diagnostiquées dans le cadre d'antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré de MTEV survenues avant 50-60 ans, constituent une contre-indication à la prescription de CHC.

Lorsqu'une pilule œstroprogestative est prescrite, il est recommandé de prescrire en première intention une pilule de première ou deuxième génération (pilules contenant de la noréthistérone ou du lévonorgestrel et contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol).

Face à une patiente présentant des symptômes de MTEV, la possibilité d'une thrombose induite par une CHC doit toujours être envisagée.

### ► Information des femmes

Les femmes doivent être informées des effets indésirables et notamment du risque thromboembolique des CHC, des précautions à respecter en cas de prise de CHC, ainsi que des signes évocateurs de thrombose veineuse et d'autres signes nécessitant une prise en charge en urgence (embolie pulmonaire notamment).

## Recommandations existantes portant sur le dépistage de la thrombophilie avant primo-prescription de CHC

Aucune des cinq recommandations existantes identifiées traitant de ce sujet ne préconise de dépister systématiquement la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale combinée. Ces recommandations sont fondées sur avis d'experts et modélisation économique.

Les recommandations françaises existantes indiquent qu'en cas d'antécédent familial de MTEV survenue chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré avant l'âge de 50-60 ans, un bilan d'hémostase est à envisager au cas par cas.

## Questions d'évaluation

### ► Quelle est l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ?

Aucune étude empirique (ni essai contrôlé randomisé [ECR] ni étude observationnelle comparative) n'a évalué l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale combinée.

Des études de modélisation économique indiquent que le dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ne permettrait d'éviter qu'un faible nombre de MTEV.

► **Quels sont les effets négatifs du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC ?**

Les bénéfices potentiels du dépistage systématique de la thrombophilie doivent être soigneusement pesés contre les effets négatifs potentiels de ce dépistage.

Aucune étude comparative n'a évalué les effets négatifs du dépistage de la thrombophilie avant une prescription de CHC. Les études disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions valides sur l'impact psychosocial du dépistage de la thrombophilie.

► **Quel est le coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de la contraception CHC ?**

Les études de modélisation économique disponibles indiquent que le rapport coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC est très élevé.

## **Conclusions**

La CHC augmente de deux à six fois le risque de MTEV.

Ce risque est encore augmenté chez les femmes qui ont une thrombophilie. Peu d'études, de faible niveau de preuve, ont cependant évalué le risque de MTEV associé à la thrombophilie chez les utilisatrices de CHC. D'après une méta-analyse des études disponibles, le risque le plus élevé est observé chez les utilisatrices de CHC porteuses du FVL ; celles-ci ont un risque de MTEV 16 fois supérieur à celui observé chez les non utilisatrices de CHC sans thrombophilie identifiée. La majorité des femmes qui développent une MTEV n'ont pas de thrombophilie identifiable.

Il n'existe aucune étude empirique comparative (ni ECR, ni étude observationnelle) portant sur l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC. Aucune étude comparative n'a évalué les effets indésirables, et les études disponibles, chez des femmes dépistées, ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'impact psychosocial d'un tel dépistage.

Les études de modélisation économique disponibles suggèrent que le rapport coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC est très élevé. Compte tenu de la faible incidence de la MTEV chez les femmes jeunes et de la prévalence de la thrombophilie, un dépistage systématique de la thrombophilie avant primo-prescription de CHC ne permettrait d'éviter qu'un faible nombre de MTEV, pour un coût très élevé.

Toutes les recommandations existantes ayant abordé cette question, fondées sur avis d'experts et modélisation économique, s'accordent sur le fait de ne pas recommander de dépister la thrombophilie de façon systématique avant de prescrire une CHC.

## 5. Recommandations

Ces recommandations en santé publique ont été produites dans l'objectif de répondre à la question posée par la Direction générale de la santé concernant la pertinence du dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée (CHC).

Elles sont destinées au décideur public mais concernent également tous les professionnels de santé ainsi que les associations d'usagers impliqués dans les questions de contraception, de médecine vasculaire et de prévention.

Ces recommandations sont fondées sur une revue critique de la littérature. Elles ont été soumises à un groupe de lecture pluriprofessionnel et pluridisciplinaire.

La pertinence du dépistage dans le cas d'antécédents familiaux de maladie thromboembolique n'a pas été évaluée, cette question ayant été traitée dans les fiches mémo sur la contraception produites par la HAS. Les recommandations formulées dans les fiches mémo sont néanmoins reprises ici.

### **La HAS ne recommande pas de dépister systématiquement la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale combinée (CHC)**

### **La HAS ne recommande pas le dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC.**

En effet, il n'existe aucune étude comparative, ni essai contrôlé randomisé ni étude observationnelle, portant sur l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC. Les études de modélisation disponibles indiquent que, compte tenu de la faible incidence de la MTEV chez les femmes jeunes et de la prévalence de la thrombophilie, un dépistage systématique de la thrombophilie avant primo-prescription de CHC ne permettrait d'éviter qu'un faible nombre de MTEV pour un coût très élevé.

**En cas d'antécédents familiaux de MTEV chez des apparentés au 1<sup>er</sup> degré (parents, frères et sœurs ou enfants) survenus avant l'âge de 50-60 ans, une recherche de thrombophilie avant une prescription de CHC peut être envisagée au cas par cas** (fiche mémo sur la contraception chez la femme à risque cardio-vasculaire).

La HAS souligne l'asymétrie entre la législation qui autorise la prescription ou l'administration de contraceptifs aux mineurs sans le consentement des titulaires de l'autorité parentale ou du représentant légal et la législation relative aux tests génétiques qui nécessite le consentement écrit de l'un des titulaires de l'autorité parentale ou de son représentant légal. Dans le cas particulier où une recherche de thrombophilie est envisagée chez une mineure, cette asymétrie des législations peut constituer un frein à l'accès à la contraception orale. **La HAS souligne l'intérêt d'une réflexion sur une mise en cohérence de ces législations ou sur les moyens de pallier les conséquences de cette asymétrie.**

### **La HAS rappelle les conditions de prescription de la CHC**

La HAS rappelle que toutes les contraceptions hormonales œstroprogestatives combinées (CHC) entraînent une augmentation, de deux à six fois, du risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Le risque absolu de MTEV reste néanmoins faible, de l'ordre de 5 à 12 pour 10 000 femmes par an selon le contraceptif utilisé, et le rapport bénéfice/risque de la CHC reste positif.

La HAS rappelle l'importance de respecter les conditions de prescription de la CHC telles que précisées dans les fiches mémos qu'elle a produites, et notamment de tenir compte des habitudes de vie dont le tabagisme.

Lors de la prescription d'une CHC, une attention particulière doit être portée aux facteurs de risque individuels actuels de chaque patiente, en particulier ceux relatifs à la MTEV et à la différence de

risque de MTEV entre les CHC. La présence de facteurs de risque pouvant remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'une CHC doit être réévaluée à chaque consultation, étant donné que les facteurs de risque peuvent évoluer dans le temps.

En particulier, la CHC ne doit jamais être utilisée en cas d'antécédents personnels de MTEV. De manière générale, elle n'est pas recommandée en cas d'antécédents familiaux de MTEV chez des apparentés au 1<sup>er</sup> degré survenues avant l'âge de 50-60 ans, à moins qu'aucune autre méthode appropriée ne soit disponible ou acceptable, et dans ce cas, elle nécessite un suivi rigoureux. Les thrombophilies avérées, déjà diagnostiquées dans le cadre d'antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré de MTEV survenues avant 50-60 ans, constituent une contre-indication à la prescription de CHC.

Lorsqu'une pilule œstroprogestative est prescrite, il est recommandé de prescrire en première intention une pilule de première ou deuxième génération (pilule contenant de la noréthistérone ou du lévonorgestrel et contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol).

Face à une patiente présentant des symptômes de MTEV, la possibilité d'une thrombose induite par une CHC doit toujours être envisagée.

### **La HAS rappelle l'importance de fournir aux femmes une information claire sur les effets indésirables et les précautions d'emploi des CHC**

La HAS rappelle que la méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie par elle et avec elle, en fonction de sa réalité quotidienne et des éventuelles contre-indications.

Elle souligne l'importance d'informer les femmes des effets indésirables et notamment du risque thromboembolique des CHC, et des précautions à respecter en cas de prise de CHC. Les femmes doivent aussi être informées de la nécessité de signaler au médecin traitant, gynécologue, sage-femme ou pharmacien la présence de facteurs de risque existants, ainsi que l'apparition de nouveaux facteurs de risque tels que décrits dans les fiches mémos de la HAS.

La HAS rappelle enfin l'importance d'informer les femmes des signes évocateurs de thrombose veineuse et d'autres signes (d'embolie pulmonaire notamment) nécessitant une prise en charge en urgence, tel que décrit dans la brochure d'information produite par l'ANSM en collaboration avec la HAS.

## 6. Perspectives et pistes de recherche

Il y a besoin de mieux connaître le risque de MTEV associé à la thrombophilie biologique chez les utilisatrices de CHC. Les études existantes évaluant cette question sont peu nombreuses et sont en grande majorité des études cas-témoins (de faible niveau de preuve). Des études prospectives de grande taille sont nécessaires, étant donné le risque absolu faible de MTEV chez les jeunes femmes. La mise en commun de données à l'échelle européenne serait utile dans cette perspective.

Il faut souligner que la réalisation d'une étude pilote visant à évaluer l'utilité clinique d'un dépistage systématique de la thrombophilie avant primo-prescription de contraception hormonale combinée, telle que préconisée par l'AVEP, nécessiterait une taille d'échantillon considérable (plus de 100 000 femmes suivies pendant un an dans chacun des deux bras de l'étude) et ne serait pas faisable en pratique<sup>13</sup>.

Il y a besoin de disposer de données permettant de suivre les pratiques de dépistage de la thrombophilie en France.

---

<sup>13</sup> Dans l'hypothèse d'un risque annuel de MTEV de 4 pour 10 000 femmes dans le groupe de femmes dépistées et de 7 pour 10 000 femmes dans le groupe de femmes non dépistées, tel que modélisé par Wu et al. (19), et considérant un risque alfa de 0,05 et une puissance de 0,8, une taille d'échantillon de 102 436 patientes dans chacun des deux bras est nécessaire pour mettre en évidence une telle différence de risque de MTEV.

## Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Risque de MTEV associé aux CHC, adapté de l'EMA (32) et de l'ANSM (35).....	12
Tableau 2. Prévalence des thrombophilies biologiques dans la population générale et risque relatif de 1 <sup>er</sup> épisode de MTEV .....	14
Tableau 3. Risques relatifs et risques absolus et différences de risques de MTEV chez les femmes en âge de procréer en fonction du type de thrombophilie et en fonction de l'utilisation de CHC.....	18
Tableau 4. Stratégie de recherche dans la base de données Medline .....	47
Tableau 5. Qualité méthodologique des revues systématiques sur le risque de MTEV associé à la thrombophilie chez les utilisatrices de CHC selon la grille AMSTAR .....	53
Tableau 6. Recommandations existantes en français ou en anglais traitant du dépistage de la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale.....	54
Tableau 7. Études coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale combinée .....	56
Tableau 8. Grille d'évaluation des études économiques, adaptée de Drummond <i>et al.</i> (75) .....	57

## Abréviations et acronymes

<b>ACCE</b> .....	<i>Analytical validity, Clinical validity, Clinical utility, Ethical, legal and social implications</i>
<b>ABM</b> .....	Agence de la biomédecine
<b>ANSM</b> .....	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>APL</b> .....	Anticorps antiphospholipide
<b>AT</b> .....	Antithrombine
<b>AVEP</b> .....	Association des victimes de l'embolie pulmonaire
<b>CDC</b> .....	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CHC</b> .....	Contraception hormonale combinée œstroprogestative
<b>DGS</b> .....	Direction générale de la santé
<b>ECR</b> .....	Essai contrôlé randomisé
<b>EP</b> .....	Embolie pulmonaire
<b>FIIG20210A</b>	Mutation G20210A du gène du facteur II
<b>FVL</b> .....	Facteur V Leiden
<b>GEHT</b> .....	Groupe d'étude hémostase et thrombose
<b>IC</b> .....	Intervalle de confiance
<b>ICER</b> .....	Ratio coût-efficacité différentiel ( <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>MTEV</b> .....	Maladie thromboembolique veineuse
<b>OR</b> .....	<i>Odds ratio</i>
<b>OMS</b> .....	Organisation mondiale de la santé
<b>PC</b> .....	Protéine C
<b>PS</b> .....	Protéine S
<b>RPCA</b> .....	Résistance à la protéine C activée
<b>SAPL</b> .....	Syndrome des antiphospholipides
<b>SFE</b> .....	Société française d'endocrinologie
<b>TVP</b> .....	Thrombose veineuse profonde
<b>USPSTF</b> .....	<i>United States Prevention Services Task Force</i>

## Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé Méthodes contraceptives . Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese\\_methodes\\_contraceptives\\_format2clics.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf)
2. Haute Autorité de Santé Contraception : prescriptions et conseils aux femmes. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/fiche\\_contraception\\_conditions\\_prescription.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/fiche_contraception_conditions_prescription.pdf)
3. Haute Autorité de Santé Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/13e\\_version\\_contraception\\_cardiop1-220713.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/13e_version_contraception_cardiop1-220713.pdf)
4. Haute Autorité de Santé Contraception chez la femme en *post-partum*. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-postpartum.pdf>
5. Haute Autorité de Santé Contraception chez l'adolescente. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-adolescente.pdf>
6. Haute Autorité de Santé Contraception chez l'homme. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-homme.pdf>
7. Haute Autorité de Santé Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors *post-partum* et *post-IVG*). Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-femme-adulte.pdf>
8. Haute Autorité de Santé Contraception chez la femme après une interruption volontaire de grossesse (IVG). Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-post-ivg.pdf>
9. Haute Autorité de Santé Contraception d'urgence. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-urgence.pdf>
10. Haute Autorité de Santé Efficacité des méthodes contraceptives. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/efficacite-methodes-contraceptives.pdf>
11. Haute Autorité de Santé Stérilisation à visée contraceptive chez l'homme et chez la femme. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-sterilisation.pdf>
12. Haute Autorité de Santé État des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/contraception\\_freins\\_reco2clics-5.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/contraception_freins_reco2clics-5.pdf)
13. Haute Autorité de Santé. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. Fiche mémo. Annexe. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/contraception\\_chez\\_la\\_femme\\_a\\_risque\\_cardiovasculaire\\_-\\_annexe.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/contraception_chez_la_femme_a_risque_cardiovasculaire_-_annexe.pdf)
14. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Wessel Skovlund C, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366(24):2257-66.
15. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(1):35-45.

16. Middeldorp S, Van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008;143(3):321-35.
17. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke* 2010;41(12):2985-90.
18. Académie nationale de médecine, Bouchard P, Spira A, Ville Y, Conard J, Sitruk-Ware R. Contraception orale et risque vasculaire. Paris: Académie nationale de médecine; 2013.  
<http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/07/contraception-et-risque-vasculaire-27-02-131.pdf>
19. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, *et al.* Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006;10(11).
20. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010;376(9757):2032-9.
21. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, *et al.* Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756-64.
22. Simpson EL, Stevenson MD, Rawdin A, Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2009;13(2).
23. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
24. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379(9828):1835-46.
25. Olié V, Chin F, Lamarche-Vadel A, de Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. *BEH* 2013(33-34):417-24.
26. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44(2):62-9.
27. Plu-Bureau G, Horellou MH, Gompel A, Conard J. Contraception hormonale et risque thromboembolique veineux : quand demander une étude de l'hémostase ? Et laquelle ? *Gynécol Obstét Fertil* 2008;36(4):448-54.
28. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, *et al.* Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc* 2009;34(3):156-203.
29. Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? *Pop Soc* 2012(492).
30. Van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 2011;9(2):257-66.
31. Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007;75(5):328-36.
32. European Medicines Agency. Les bénéfices des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) restent supérieurs aux risques. London: EMA; 2014.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Referrals\\_document/Combined\\_homonal\\_contraceptives/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC50016027\\_7.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Combined_homonal_contraceptives/European_Commission_final_decision/WC50016027_7.pdf)
33. Lidegaard O, Nielsen LH, Wessel Skovlund C, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
34. Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M. Estimate of venous thromboembolism and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in France. *PLoS One* 2014;9(4):e93792.
35. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques. Lettre aux professionnels de santé. Saint-Denis: ANSM; 2014.  
[http://ansm.sante.fr/content/download/58857/758575/version/1/file/DHPC\\_140212\\_COC.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/58857/758575/version/1/file/DHPC_140212_COC.pdf)
36. Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1997;56(3):141-6.
37. Farley TM, Meirik O, Collins J. Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: reviewing

the evidence and balancing the risks. *Hum Reprod Update* 1999;5(6):721-35.

38. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.

39. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? *J Thromb Haemost* 2013;11 (Suppl 1):180-91.

40. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(1):25-34.

41. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346(10):752-63.

42. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85(6):1504-8.

43. Morange PE, Trégouët DA. Current knowledge on the genetics of incident venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013;11 (Suppl 1):111-21.

44. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2014;11(3):140-56.

45. Heit JA. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology* 2007:127-35.

46. Haute Autorité de Santé. Test de résistance à la protéine C activée. Recherche de la mutation Facteur V Leiden. Recherche de la mutation G.20210G>A de la prothrombine. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_recherche\\_mutations\\_fv\\_leiden\\_et\\_fii\\_20210.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_recherche_mutations_fv_leiden_et_fii_20210.pdf)

47. Décision du 11 février 2013 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. *Journal Officiel* 2013;11 juin 2013.

48. Haute Autorité de Santé Biologie des anomalies de l'hémostase. Tome VII : recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V (facteur de Leiden) et de la mutation G20210A du gène du facteur II. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.

<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011->

[08/biologie\\_anomalie\\_hemostase\\_t7\\_mutations\\_fii\\_et\\_fv - rapport devaluation 2011-08-10\\_14-55-5\\_348.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08-10_14-55-5_348.pdf)

49. Agency for Healthcare Research and Quality, Segal JB, Brotman DJ, Emadi A, Necochea AJ, Samal L, *et al.* Outcomes of genetic testing in adults with a history of venous thromboembolism. Rockville: AHRQ; 2009.

<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/fvl-evidence-report.pdf>

50. Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse: état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thromb Vaiss* 2009;21(Suppl):12-39.

51. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, *et al.* Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149(2):209-20.

52. 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(2):166-78.

53. Dayan N, Holcroft CA, Tagalakakis V. The risk of venous thrombosis, including cerebral vein thrombosis, among women with thrombophilia and oral contraceptive use: a meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(6):E141-E52.

54. Spannagl M, Heinemann LA, Schramm W. Are factor V Leiden carriers who use oral contraceptives at extreme risk for venous thromboembolism? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5(2):105-12.

55. Andersen BS, Olsen J, Nielsen GL, Steffensen FH, Sørensen HT, Baech J, *et al.* Third generation oral contraceptives and heritable thrombophilia as risk factors of non-fatal venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;79(1):28-31.

56. Santamaria A, Mateo J, Oliver A, Menéndez B, Souto JC, Borrell M, *et al.* Risk of thrombosis associated with oral contraceptives of women from 97 families with inherited thrombophilia: high risk of thrombosis in carriers of the G20210A mutation of the prothrombin gene. *Haematologica* 2001;86(9):965-71.

57. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(3):700-3.

58. Legnani C, Palareti G, Guazzaloca G, Cosmi B, Lunghi B, Bernardi F, *et al.* Venous thromboembolism in young women; role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *Eur Heart J* 2002;23(12):984-90.
59. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344(8935):1453-7.
60. Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb Haemost* 1999;82(3):1024-7.
61. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007;167(3):282-9.
62. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Canas I, Riera A, Valdés M, *et al.* Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;101(3):478-82.
63. Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, De Borgie CA, Middeldorp S. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2008;6(7):1099-104.
64. Creinin MD, Lisman R, Strickler RC. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertil Steril* 1999;72(4):646-51.
65. Palareti G, Legnani C, Frascaro M, Flamigni C, Gammi L, Gola G, *et al.* Screening for activated protein C resistance before oral contraceptive treatment: a pilot study. *Contraception* 1999;59(5):293-9.
66. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Document d'aide à la prescription. Contraceptifs hormonaux combinés. Saint-Denis: ANSM; 2014.  
[http://ansm.sante.fr/content/download/58859/758589/version/1/file/DHPC\\_140212\\_COC\\_AidePrescription.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/58859/758589/version/1/file/DHPC_140212_COC_AidePrescription.pdf)
67. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Haute Autorité de Santé. Vous et... vos contraceptifs oestroprogestatifs. Saint-Denis: ANSM; 2014.  
[http://ansm.sante.fr/content/download/57575/739471/version/2/file/COC\\_Vous-et-vos-contraceptifs\\_Janvier2014.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/57575/739471/version/2/file/COC_Vous-et-vos-contraceptifs_Janvier2014.pdf)
68. Organisation mondiale de la santé Critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives. Guide essentiel OMS de planification familiale. 4ème édition. Genève: OMS; 2009.  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242563887\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242563887_fre.pdf)
69. Société française d'endocrinologie, Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maitre S, *et al.* Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique. Paris: SFE; 2010.  
[http://www.sfendocrino.org/images/mediatheque/articles/pdf/recommandations/2010%20consensus\\_sfe\\_2010\\_contraception\\_hormonale\\_vd.pdf](http://www.sfendocrino.org/images/mediatheque/articles/pdf/recommandations/2010%20consensus_sfe_2010_contraception_hormonale_vd.pdf)
70. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Venous thromboembolism and hormonal contraception. Green-top Guideline n°40. London: RCOG; 2010.  
<http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG40VenousThromboEmbolicism0910.pdf>
71. Centers for Disease Control and Prevention U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. Adapted from the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(RR4).
72. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Combined hormonal contraception. Clinical effectiveness unit. London: FSRH; 2012.  
<http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf>
73. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
74. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maître S, Conard J, *et al.* Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73(5):469-87.
75. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.

## Participants

### ► L'équipe

Ce travail a été coordonné dans le Service évaluation économique et santé publique (SEESP) par le Dr Françoise F. Hamers, sous la direction du Dr Olivier Scemama et de Mme Catherine Rumeau-Pichon.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées à la HAS par Mme Sophie Despeyroux, documentaliste et Mme Renée Cardoso, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été assuré par Mme Sabrina Missouri.

Les institutions publiques, sociétés savantes, associations professionnelles et associations de patients et d'usagers suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations

- Agence de biomédecine (ABM)
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
- Société française de biologie (SFB)
- Société française de médecine vasculaire (SFMV)
- Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF)
- Société française de gynécologie
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale
- Collège de médecine générale (CMG)
- Collège national des sages-femmes
- Groupe d'étude hémostase et thrombose (GEHT)
- Société française de santé publique (SFSP)
- Association des épidémiologistes de langue française (ADELF)
- Société française d'hématologie (SFH)
- Société française de cardiologie (SFC)
- Collège des économistes de la santé
- Société française des économistes de la santé
- Association française pour la contraception (AFC)
- Association nationale des centres d'interruption de grossesse et de contraception (ANCIC)
- Confédération nationale du mouvement français pour le planning familial (MFPF)
- Association des victimes d'embolie pulmonaire (AVEP)

► **Groupe de lecture**

Pr Nadine Ajzenberg, hématologie, Paris	Dr Martine Alhenc-Gelas, biologie médicale, Paris
Dr Annick Ankri, hématologie biologique, Paris	Dr Elisabeth Aubeny, gynécologie médicale, Paris
Mme Agnès Bazaga-Benito, sage-femme, Niort	Dr Thierry Bertin, membre de l'AVEP, Tilly sur Seulles
Mme Sophie Blanchard, Service bonnes pratiques professionnelles, HAS	Dr Christophe Bonnin, médecine vasculaire, Nice
Pr Alessandra Bura-Rivière, médecine vasculaire, Toulouse	Mme Caroline Comte, membre de l'AVEP, Paris
Dr Jacqueline Conard, hématologie, Paris	Dr Suzanne Dat, gynécologie médicale, Moissac
Dr Marie de Crecy, gynécologie médicale, Sainte Geneviève des Bois	Dr Pia de Reilhac, gynécologie médicale, Nantes
Dr Jean Derrien, gynécologie obstétrique, Lyon	Pr Joseph Emmerich, Direction cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, ANSM
Dr Sophie Eyraud, médecine générale, Le Plessis Robinson	Dr Nicolas Falvo, médecine vasculaire, Dijon
Dr Laurence Fond-Harmant, sociologie –santé publique, Luxembourg	Mme Marlène Fraschini, sage-femme, Vernaison
Mme Céline Glorie, sage-femme, Paris	Dr Alban Godon, hématologie, Angers
M. Sylvain Gony, sage-femme, Clermont-Ferrand	Mme Marjorie Gonzalez, membre de l'AVEP, Fresnes
Dr Claire Granon, santé publique, Nice	Pr Yves Gruel, hématologie, Chambray les Tours
M. Julien Guermont, sage-femme, Dzaoudzi, Mayotte	Dr Danielle Hassoun, gynécologie obstétrique, Paris
Dr Marie-Hélène Horellou, hématologie biologique, Paris	Dr Evelyne Joubert, Service évaluation des médicaments, HAS
Dr Joëlle Laffont, médecine vasculaire, Castanet Tolosan	Dr Christophe Lamotte, médecine interne, Lille
Mme Carole Leconte, sage-femme, Thonon Les Bains	Mme Léonore Leger, sage-femme, Nancy
Pr Marie-France Le Goaziou, médecine générale, Lyon	Mme Nathalie Leloux, sage-femme, Reims
Dr Emmanuelle Lhomme, médecine générale, Colombes	Dr François Manoukian, Paris
M. Pierre Markarian, président de l'AVEP, Saint-Chamond	Dr Mario Maufus, médecine vasculaire, Grenoble
Pr Emmanuel Messas, médecine vasculaire, Paris	Pr Pierre Morange, hématologie, Marseille
Dr Françoise Moustéou, gynécologie médicale, Cagnes-Sur-Mer	Mme Aurélie Pacull, Service Évaluation des Dispositifs, HAS
Dr Clara Péliissier-Langbort, gynécologie médicale, Paris	Pr Gilles Pernod, médecine vasculaire, Grenoble
Dr Fabienne Pineau-Vincent, hématologie, Le Mans	Mme Delphine Ricros, sage-femme, Bordeaux
Mme Jocelyne Rivat-Krisner, sage-femme Saint-Dié-des-Vosges	Mme Claudie Soumaille, sage-femme, Saint Priest
Dr Muriel Sprynger, cardiologie, Liège, Belgique	Dr Catherine Ternisien, hématologie biologique, Nantes
Mme Julie Tort, sage-femme - épidémiologie, Paris	Dr Françoise Tourmen, gynécologie médicale, Angers

Dr Nathalie Trillot, hématologie, Lille  
Mme Michèle Zanardi-Braillon, sage-femme, Reims

Dr Gwenaëlle Vidal-Trecan, santé publique, Paris

► **Remerciements**

La HAS tient à remercier les Drs Laurent Gerbaud et Claude Martineaux, membres de la Commission évaluation économique et santé publique de la HAS, pour leur relecture attentive de l'argumentaire et des recommandations.

## Annexe 1. Lettre de saisine de la DGS

DEMESP Courrier arrivé le	 LIBERTÉ - ÉGALITÉ - FRATERNITÉ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE	PRESIDENCE Courrier reçu le, 5 MARS 2013 Enrgt n° 154
N°: 2013.41 Transmis à: JPS	MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ	
Direction générale de la Santé		
Sous direction <i>Politique des produits de santé et qualité des pratiques et des soins</i> Bureau Médicament DGS/PP2	Paris, le 31 MARS 2013	
Personne chargée du dossier : Gaëlle Gemigon Tel : 01.40.56.56.83 Fax : 01.40.56.47.92 Mail : gaelle.gemigon@sante.gouv.fr		
N° Mercure : PP2-DGS/D/2013/46		

Monsieur le Président,

La Ministre chargée de la santé vous a saisi, par lettre du 19 décembre 2012, d'une demande d'élaboration d'un référentiel de bonnes pratiques relatives à la contraception, à l'attention des professionnels de santé. Dans le cadre de la mission qui vous a été confiée, et dans un objectif de minimisation du risque d'événements thrombo-emboliques veineux chez les femmes exposées aux contraceptifs oestroprogestatifs, je souhaite que la HAS puisse considérer l'opportunité d'effectuer un dépistage systématique des facteurs d'hypercoagulabilité, préalablement à la primo-prescription d'une contraception oestroprogestative.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma sincère considération.

*Le Directeur Général de la Santé,*

  
Dr Jean-Yves GRALL

Monsieur Le Professeur Jean-Luc Harousseau,  
Président du Collège de la Haute Autorité de Santé  
2, avenue du stade de France  
93 218 Saint-Denis La Plaine

14, avenue Duquesne - 75 350 Paris 07 SP  
Tél. : 01 40 56 60 00 - Télécopie : 01 40 56 40 56 - [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) - [www.sante.fr](http://www.sante.fr)

## Annexe 2. Compte-rendu de la réunion avec le demandeur

<b>SEESP</b>	Françoise Hamers, chef de projet Olivier Scemama, adjoint à la chef de service
<b>Saisine n° :</b>	2013/067
<b>Intitulé de la demande :</b>	Opportunité d'un dépistage systématique des facteurs d'hypercoagulabilité, préalablement à la primo-prescription d'une contraception œstroprogestative
<b>Demandeur(s) :</b>	Direction générale de la santé
<b>Réunion</b>	Réunion téléphonique, 03/09/2013
<b>Synthèse de l'entretien</b>	<p>Les objectifs de cette réunion étaient de préciser l'origine de la saisine, d'identifier les éventuels groupes de pression et de clarifier les attentes de la DGS.</p> <p>Cette saisine, datée de mars 2013, a pour origine une demande faite par l'Association des victimes de l'embolie pulmonaire (AVEP) auprès du directeur général de la santé lors d'une réunion à la DGS en septembre 2012. L'AVEP soulignait l'importance d'informer les femmes sur le risque thromboembolique et invoquait un accès inégal au dépistage des troubles de la coagulation avant une prescription de pilule. Cette saisine fait suite à une saisine plus large de la HAS par la ministre de la Santé (décembre 2012) sur la production de référentiels de bonnes pratiques sur les différentes méthodes contraceptives disponibles.</p> <p>D'après une revue préliminaire des recommandations existantes sur le sujet, il semble se dégager un consensus à l'échelle internationale sur le fait qu'il n'est pas opportun de pratiquer un tel dépistage. Ces recommandations s'appuient principalement sur des considérations économiques, en particulier sur la rareté des événements potentiellement évitables et sur le coût important du dépistage.</p> <p>La DGS reconnaît l'importance des enjeux économiques dans un tel dossier.</p> <p>La HAS prévoit de produire des recommandations en santé publique sur la question. Le rendu du travail est prévu pour le premier trimestre 2014.</p> <p>Étant donné l'importance de la dimension économique d'un tel dépistage, il paraît approprié d'inclure une évaluation coût-efficacité dans ce travail : évaluation de la transposabilité, et au besoin, adaptation au contexte français des modèles coût-efficacité étrangers existants.</p>

## Annexe 3. Compte rendu de l'audition de l'AVEP

### Point de vue de l'AVEP sur le dépistage systématique de la thrombophilie avant primo-prescription de CHC

Compte rendu 07/03/2014 010h00 – 11h30 HAS Siège

<b>PARTICIPANTS</b>	<b>Représentants de l'AVEP</b> Thierry Bertin Pierre Markarian (Président) Marjorie Gonzalez Caroline Leconte
	<b>Représentants de la HAS</b> Alexandre Biosse-Duplan Françoise F. Hamers Catherine Rumeau-Pichon Olivier Scemama

#### Contexte et objectifs de la réunion

Cette réunion a été organisée à la demande de l'AVEP afin que celle-ci puisse exposer son point de vue sur l'évaluation conduite par la HAS sur la pertinence d'effectuer un dépistage systématique de la thrombophilie avant primo-prescription de contraception hormonale œstroprogestative combinée (CHC). L'AVEP est à l'origine de la demande par la Direction générale de la santé à la HAS de conduire une évaluation de la pertinence d'un dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC et elle a été sollicitée par la HAS pour faire partie du groupe de lecture relatif à cette évaluation.

#### Point de vue de l'AVEP

L'AVEP regrette que la HAS ne demande pas la mise en place d'études françaises pour décider de la pertinence du dépistage des facteurs d'hypercoagulabilité. Elle indique que la HAS s'appuie sur des études obsolètes (études du risque thromboembolique lié à la thrombophilie chez les utilisatrices de CHC – datant de la fin des années 1990 et début des années 2000) pour faire ses recommandations.

Elle indique que la présente évaluation se limite à la question de l'utilisation des CHC alors que le dépistage de la thrombophilie accompagnera la femme tout au long de sa vie : lors de sa grossesse, lors des opérations chirurgicales, en cas d'entorse, de long voyages en avion, de plongée sous-marine, etc. Elle indique en outre que l'évaluation de la HAS ne tient pas compte des AVC ayant pour facteur déclenchant la pilule et l'hypercoagulabilité, ce qui représente un coût très important.

L'AVEP regrette qu'il n'y ait pas d'évaluation économique française et indique que les recommandations de la HAS se fondent sur des études économiques étrangères dont les résultats ne sont pas transposables à la France.

Elle considère que la HAS justifie le fait de ne pas recommander de dépistage systématique de thrombophilie par un coût élevé du dépistage. Elle constate cependant que ce coût est, à l'unité, moins élevé que celui d'autres stratégies de santé publique recommandées en France (vaccin anti-HPV, campagnes de vaccination H1N1). Elle signale par ailleurs que les coûts évités liés à la prévention des accidents thromboemboliques qui résulteraient d'un dépistage de la thrombophilie ne sont pas pris en compte dans l'évaluation de la HAS.

L'AVEP souligne que les thrombophilies avérées, déjà diagnostiquées, sont une contre-indication à la prescription de CHC et se demande comment ce facteur de risque peut être connu si un dépistage n'est pas réalisé.

Elle considère que les femmes devraient au moins avoir la possibilité de se faire dépister à leurs frais. Or ceci n'est pas possible. Au contraire, elle souligne que des obstacles au dépistage sont créés. Les conditions de prescription du dépistage de la thrombophilie sont très encadrées et, en pratique, selon l'AVEP, les médecins généralistes et les gynécologues refusent de prescrire le dépistage en dehors des conditions prévues par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie même si les femmes le demandent.

L'AVEP mentionne que la HAS fait état d'inconvénients potentiels du dépistage de la thrombophilie, et notamment de la connaissance du fait d'être porteur d'une mutation génétique. L'AVEP indique que la thrombophilie n'est pas une maladie et qu'une telle connaissance n'a pas d'influence négative sur le bien-être. Au contraire, il s'agit d'une information importante à prendre en compte dans certaines situations (chirurgie, grossesse...).

Faisant référence à la loi Aubry, qui a supprimé le consentement des titulaires de l'autorité parentale pour la prescription de la pilule et de tout autre moyen contraceptif hormonal aux mineurs, l'AVEP signale qu'il est de la responsabilité de l'État de prendre toutes les mesures nécessaires à la protection des mineurs concernant leur intégrité physique et morale et leur santé, dès lors que l'État a décidé de soustraire les mineurs à l'autorité parentale. Elle indique que tous les moyens doivent être mis en œuvre pour protéger ces mineurs. Elle pose la question de savoir à qui, du point de vue juridique, incomberait la responsabilité d'un effet indésirable grave lié à l'utilisation de CHC chez une mineure à qui la pilule aurait été prescrite sans l'autorisation parentale.

De manière générale, l'AVEP regrette le manque de données françaises sur la thrombophilie et sur les risques associés à la thrombophilie et l'utilisation de CHC. Elle souligne l'intérêt de mettre en place une étude afin d'évaluer l'impact du dépistage systématique de la thrombophilie dans deux régions pilotes.

L'AVEP constate que les recommandations en vigueur sur la contraception ne prévoient pas un suivi sérieux lors de la 1<sup>ère</sup> année d'utilisation de CHC alors que les risques de thromboembolie sont les plus élevés pendant cette période.

Elle mentionne plusieurs cas d'effets indésirables graves de la pilule survenus chez des femmes à qui une pilule avait été prescrite par un médecin alors que ces femmes avaient des facteurs de risque connus. Elle souligne l'importance de rappeler aux cliniciens l'attention particulière à apporter aux facteurs de risque lors d'une prescription de CHC. Elle souligne également l'importance de mieux informer les femmes sur les risques liés à la CHC.

L'AVEP affirme que depuis 50 ans, les autorités sanitaires françaises n'ont eu cesse de minimiser le nombre de décès et d'accidents thromboemboliques sous CHC. Sans l'AVEP et les plaintes déposées au pénal, rien n'aurait bougé.

L'AVEP considère que ne pas proposer ce dépistage de manière systématique pour la primo-prescription de CHC, c'est assumer le choix de condamner des femmes en bonne santé pour des raisons faussement économiques et documentées par des projections fondées sur des données empiriques.

Elle est en désaccord avec les recommandations de la HAS quant au refus du dépistage systématique des facteurs d'hypercoagulabilité avant la primo-prescription de CHC.

## Annexe 4. Stratégie de recherche documentaire

### ■ Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le Tableau 4 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

**Tableau 4. Stratégie de recherche dans la base de données Medline**

Type d'étude / sujet	Période	Nombre de références
<b>Termes utilisés</b>		
<b>Contraception hormonale et problèmes de coagulation sanguine</b>		
<b>Recommandations</b>	01/1990 – 06/2013	<b>17</b>
Étape 1 (Contraceptives, Oral! OR Contraceptive Agents, Female! OR Luteolytic Agents OR Ovulation Inhibition)/de OR Contraceptive Agents, Female/pharmacological action OR hormonal contracepti*/ti,ab		
ET		
Étape 2 Blood Coagulation Disorders! OR Embolism and Thrombosis!)/de OR (blood coagulation* OR thrombosis OR thromboembolism* OR embolism*)/ti,ab		
ET		
Étape 3 (Health Planning Guidelines/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR OR Consensus Development Conference, NIH)/pt OR (recommandation* OR guideline*)/ti		
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>	01/1990 – 06/2013	<b>23</b>
Étape 1 ET Étape 2		
ET		
Étape 4 Meta-Analysis/pt OR (metaanalysis OR meta-analysis)/ti OR (systematic review OR systematic overview OR systematic literature review)/ti,ab OR cochrane database syst rev/ta		
<b>Dépistage de la thrombophilie</b>		
<b>Recommandations</b>	01/1990 – 03/2014	<b>15</b>
Étape 5 (Thrombophilia!/deOR Thromboembolism/de OR (thrombophilia* OR hypercoagulabilit*)/ti,ab) AND ((Mass Screening! OR Genetic Testing OR Genetic Predisposition to Disease!)/de OR screen* OR genetic test*)/ti,ab		
OR Thrombophilia/diagnosis OR thrombophilia test*/ti,ab OR (thrombophilia*/ti AND test*/ti)		
ET		
Étape 3		
<b>Méta-analyses et revues systématiques</b>	01/1990 – 03/2014	<b>14</b>
Étape 5 ET Étape 4		
<b>Autres types d'études</b>	01/1990 – 03/2014	<b>87</b>
Étape 5		
ET		
Étape 6 (Contraceptives, Oral! OR Contraceptive Agents, Female! OR Luteolytic Agents OR Ovulation Inhibition)/de OR Contraceptive Agents, Female/pharmacological action OR hormonal contracepti*/ti,ab		
SAUF Étape 3 OR Étape 4		
<b>Contraception hormonale, thromboembolisme et thrombophilie</b>		
<b>Tous types d'études</b>	01/2003 – 03/2014	<b>89</b>
Étape 7 (Contraceptives, Oral! OR Contraceptive Agents, Female! OR Luteolytic Agents OR Ovulation Inhibition)/de OR Contraceptive Agents, Female/Pharmacological Action OR hormonal contracepti*/ti		

ET			
Étape 8	Embolism and Thrombosis!/de OR (thrombosis OR thromboembolism* OR embolism*)/ti,ab		
ET			
Étape 9	(Blood Coagulation Disorders! OR Thrombophilia!)/de OR (blood coagulation* OR thrombophilia* OR hypercoagulabilit*)/ti,ab		
<b>Données économiques sur le dépistage de la thrombophilie</b>			
<b>Tous types d'études</b>		01/1990 – 01/2014	<b>17</b>
Étape 5			
ET			
Étape 10	(Cost Allocation OR Cost-Benefit Analysis OR Costs and Cost Analysis! OR Cost Control! OR Cost Savings OR Cost of Illness OR Health Care Costs! OR Economics, Medical! OR Social Security OR Insurance, Health! OR Length of Stay OR Models, Economic!)/de OR economics/subheading OR (cost* OR economic*)/ti OR (cost of illness OR burden of disease)/ti,ab		
<b>Prévalence et incidence de la thrombophilie en France</b>			
<b>Tous types d'études</b>		01/1990 – 07/2013	<b>9</b>
Étape 11	((Thrombophilia!/de OR (thrombophilia* OR hypercoagulabilit*)/ti) AND ((Prevalence OR Incidence)/de OR (prevalence OR incidence OR epidemiolog*)/ti)) OR Thrombophilia!/epidemiology/de		
ET			
Étape 12	France/de OR France/affiliation OR (french OR france)/ti,ab		
<b>Prévalence et incidence de la thrombophilie dans les autres pays occidentaux</b>			
<b>Tous types d'études</b>		01/1990 – 07/2013	<b>44</b>
Étape 11			
OU			
Étape 13	((Prevalence OR Incidence)/de OR (prevalence OR incidence OR epidemiolog*)/ti) AND (Thrombophilia!/de OR (thrombophilia* OR hypercoagulabilit*)/ti) OR Thrombophilia!/epidemiology/de AND (healthy OR normal OR general population)/ti,ab		
SAUF	Étape 12		
<b>Conséquences psychologiques d'un diagnostic de thrombophilie</b>			
<b>Tous types d'études</b>		01/1990 – 07/2013	<b>49</b>
Étape 14	Thrombophilia!/psychology/de OR ((thrombophilia* OR hypercoagulabilit*)/ti,ab AND (psycholog* OR social OR emotion*)/ti,ab) OR ((Genetic Predisposition to Disease/psychology OR Genetic Testing/psychology OR Genetic Testing/ethics OR Genetic Counselling/ethics OR Genetic Counselling/psychology)/de AND (Thrombophilia!/de OR (thrombophilia* OR hypercoagulabilit*)/ti,ab))		
<b>Conséquences d'un diagnostic de thrombophilie sur la qualité de vie</b>			
<b>Tous types d'études</b>		01/1990 – 07/2013	<b>9</b>
Étape 15	(Thrombophilia/de OR (thrombophilia* OR hypercoagulabilit*)/ti,ab) AND ((quality of life OR QALY OR qol OR employment)/ti,ab OR (Quality of Life OR Quality-Adjusted Life Years)/de)		

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; ! : explosion du descripteur générique

## ■ Sites consultés

**Dernière date de consultation : mars 2014**

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM  
 Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux – ANAP  
 Base CODECS  
 Bibliothèque médicale Lemanissier  
 Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF  
 Collège des économistes de la santé  
 Collège national des gynécologues et obstétriciens français – CNGOF  
 Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT  
 Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – DREES

Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD

Expertise collective INSERM

Haut conseil de la santé publique – HCSP

Institut national de prévention et d'éducation pour la santé – INPES

Institut de recherche et documentation en économie de la santé – IRDES

Institut de veille sanitaire – InVS

Ministère des Affaires sociales et de la Santé

Société française d'hématologie

Société française de médecine générale – SFMG

*Adelaide Health Technology Assessment – AHTA*

*Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*

*Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR*

*Alberta Medical Association*

*American Association for Clinical Chemistry*

*American Association Of Clinical Endocrinologists*

*American College of Physicians – ACP*

*American Society of Hematology*

*Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIPS*

*Blue Cross Blue Shield Association – BCBS - Technology Evaluation Center*

*BMJ Clinical Evidence*

*British Society for Haematology*

*California Technology Assessment Forum – CTAF*

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*

*Canadian Task Force on Preventive Health Care*

*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*

*Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE*

*Centre for Clinical Effectiveness – CCE*

*Centre for Reviews and Dissemination databases*

*Clinical Practice Guidelines Portal*

*CMA Infobase*

*Cochrane Library*

*College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA*

*Conseil Supérieur de la Santé (Belgique)*

*Department of Health (United Kingdom)*

*Economics Search Engine*

*Euroscan*

*Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*

*Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare*

*Guideline Advisory Committee – GAC*

*Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC*

*Guidelines International Network – GIN*

*Health and Safety Executive Horizon Scanning*

*Health Economics Resource Centre - University of York*

*Health Services Technology Assessment Text – HSTAT*

*Horizon Scanning*

*IDEAS Economics and Finance Research*

*Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal*

*Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES*

*Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI*

*Institute for Health Economics Alberta – IHE*

*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS*

*Institut national de santé publique du Québec – INSPQ*

*MSAC*

*Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (jusqu'à 2002) – HTAC*

*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA*

*National Guideline Clearinghouse – NGC*

*National Health and Medical Research Council – NHMRC*

*National Health Services – NHS*

*National Health Services Evidence*  
*National Health Services Economic Evaluation Database*  
*National Health Services Scotland*  
*National Horizon Scanning Centre – NHSC*  
*National Institutes of Health – NIH*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE - Costing tools*  
*New Zealand Guidelines Group – NZGG*  
*New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA*  
*Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC*  
*Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines*  
*Santé Canada*  
*Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN*  
*Singapore Ministry of Health*  
*Social Care Institute*  
*Thrombosis Canada*  
*Tripdatabase*  
*U.S. Preventive Services Task Force*  
*Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*  
*West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA*

## Annexe 5. Tests de dépistage de la thrombophilie remboursables par l'Assurance maladie

Les recherches des facteurs de risque biologiques de thrombose doivent s'inscrire dans une approche pluridisciplinaire et être prescrites selon les recommandations en vigueur en matière de thrombophilie acquise (acte 1020) et constitutionnelle (actes 0189, 0190, 0191, 1029, 1030 et 1031). Ils devront donc être obligatoirement prescrits. Le contexte clinico-biologique de ces recherches devra être précisé par le prescripteur incluant les antécédents personnels et familiaux et un éventuel traitement anticoagulant en cours.

	Test	Cotation*	Tarif (€)†	Remarques
<b>Thrombophilie héréditaire</b>				
0189	Dosage fonctionnel de l'antithrombine (inhibiteur physiologique de la coagulation) en vue du diagnostic d'un déficit	B40	10,80	
0190	Dosage fonctionnel de la protéine S en vue du diagnostic d'un déficit	B50	13,50	Ce dosage est difficilement interprétable en cas de grossesse ou de traitement œstroprogestatif.
0191	Dosage fonctionnel de la protéine C en vue du diagnostic d'un déficit	B50	13,50	
1029 ‡	Recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V (facteur V Leiden)	B100	27,00	Les tests génétiques relèvent de la législation sur l'examen des caractéristiques génétiques, identification génétique et recherche génétique (articles L. 1131-1 à L. 1131-7 du Code de la santé publique). Des décrets en Conseil d'État fixent les conditions de prescription et de réalisation de ces actes (décret N°2008-321 du 4 avril 2008, relatif à l'examen génétique d'une personne paru au JO du 6 avril 2008). Seuls les laboratoires autorisés et les praticiens agréés sont habilités à exécuter ces actes.  Les cotations des actes 1029, 1030 et 1031 ne sont pas cumulables entre elles.
1030 ‡	recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine	B100	27,00	
1031	Recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V (facteur V Leiden) et recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine	B150	40,50	
<b>Total ‡</b>			<b>78,30</b>	
<b>Thrombophilie acquise</b>				
1020	Recherche et identification d'un anticoagulant de type lupique (ou antiphospholipide par une technique de coagulation, anciennement « antiprothrombinase »).	B200	54,00	L'acte 1020 doit s'inscrire dans une approche pluridisciplinaire et être prescrit selon les recommandations en vigueur en matière de thrombophilie acquise ou bien de pathologies auto-immunes.  Il devra donc être obligatoirement prescrit. Le contexte clinico-biologique de cette recherche devra être précisé par le prescripteur incluant, dans le cas d'une thrombose, les antécédents personnels et familiaux et un éventuel traitement anticoagulant en cours.
1460	Anticorps anti-cardiolipines	B70	18,90	
<b>Total thrombophilie héréditaire et acquise ‡</b>			<b>151,20</b>	
Extrait de la Table nationale de biologie, version 39.				
* Tarif lettre B, France métropolitaine : 0,27 €, Antilles : 0,31 €, Guyane et Réunion : 0,33 €				
<a href="http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/votre-convention/les-tarifs-conventionnels.php">http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/votre-convention/les-tarifs-conventionnels.php</a>				
† Les tarifs sont ceux pour la France métropolitaine ; pour les départements d'Outre-mer, il faut appliquer le tarif lettre B correspondant				
‡ Dans le calcul des totaux, seul l'acte 1031 a été inclus et pas les actes 1029 et 1030				

## Annexe 6. Résumé des objectifs et méthodes des revues systématiques évaluant le risque de MTEV associé à la thrombophilie chez les utilisatrices de CHC

Auteurs	Objectifs de la revue (tels que formulés par les auteurs)	Bases de données et date de recherche	Critères d'inclusion	Remarques
Wu <i>et al.</i> 2006 (19)	Évaluer le risque de complications cliniques associées à la thrombophilie chez les femmes à qui on a prescrit une contraception orale œstro-progestative (voir remarques).	MEDLINE 1966 à juin 2003 ; EMBASE 1980 à juin 2003 ; CINAHL 1982 à juin 2003 ; Cochrane database 1998 à juin 2003 ; DARE 1995 à juin 2003	Types d'étude : toute étude comparative prospective ou rétrospective sur la thrombophilie chez des femmes prenant une contraception orale contenant des œstrogènes. Participants : femmes sous contraception orale contenant des œstrogènes Thrombophilie établie par des tests validés : FVL, FIIG20210A, déficits en antithrombine, protéine C et protéine S, anticorps anti-lupus et anti-cardiolipines Résultats cliniques : MTEV	Cette revue a été réalisée dans le cadre d'une étude plus large, incluant une analyse coût-efficacité, sur l'évaluation du dépistage de la thrombophilie dans quatre situations à risque : contraception œstroprogestative, traitement hormonal substitutif de la ménopause, grossesse, chirurgie orthopédique.
Mohllajee <i>et al.</i> , 2006 (52)	Déterminer si la contraception hormonale augmente le risque de MTEV chez les femmes ayant une mutation thrombogénique (FVL, mutation du gène de la prothrombine, et déficits en protéine C, S ou antithrombine).	MEDLINE et EMBASE 1966 à 2004	Type d'étude : non précisé Participants : non précisé Thrombophilie : non précisé Critères cliniques : MTEV	Cette revue a été conduite dans le cadre du développement par l'OMS des critères de recevabilité des méthodes contraceptives
Dayan <i>et al.</i> 2011 (53)	Fournir une estimation mise à jour de l'association entre la thrombose veineuse (y compris les localisations peu habituelles de thrombose), la contraception orale et la thrombophilie et évaluer l'effet combiné de la contraception orale et de la thrombophilie	MEDLINE, EMBASE, CINAHL et Cochrane database 1950 à 2008	Type d'étude : étude cas-témoin et étude de cohorte Participants : femme de 13-44 ans sous contraception orale Thrombophilie établie par des tests validés : FVL, FIIG20210A, déficits en antithrombine, protéine C et protéine S Résultats cliniques : TVP, EP, thrombose veineuse cérébrale, TVP des membres supérieurs.	

## Annexe 7. Qualité méthodologique des revues systématiques sur le risque de MTEV associé à la thrombophilie chez les utilisatrices de CHC

La qualité méthodologique des revues systématiques sélectionnées a été évaluée selon la grille AMSTAR (voir Shea et al. 2007 (73) pour des informations complémentaires sur les différentes questions). Chaque question comporte une réponse parmi les suivantes : Oui ; Non ; Ne peut pas répondre (?) ; Non applicable (NA).

**Tableau 5. Qualité méthodologique des revues systématiques sur le risque de MTEV associé à la thrombophilie chez les utilisatrices de CHC selon la grille AMSTAR**

Questions	Wu <i>et al.</i> , 2006 (19)	Mohllajee <i>et al.</i> , 2006 (52)	Dayan <i>et al.</i> , 2011 (53)
1. Un schéma d'étude <i>a priori</i> est-il donné ?	?	?	?
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-elle été effectuées par deux personnes ?	Oui	?	Oui
3. Une recherche exhaustive de la littérature a-t-elle été effectuée ?	Oui	Oui	Oui
4. Le statut des articles en termes de publication (e.g. littérature grise) a-t-il été utilisé comme critère d'inclusion ?	Oui	Oui	Oui
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie ?	Oui	Non	Non
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles fournies ?	Oui	Oui	Oui
7. La qualité scientifique des études a-t-elle été évaluée et documentée ?	Oui	Oui	Non
8. La qualité scientifique des études a-t-elle été prise en compte de façon pertinente dans la formulation des conclusions ?	Oui	Oui	Oui
9. Les méthodes d'agrégation quantitative des résultats des études sont-elles appropriées ?	Oui	NA	Oui
10. La probabilité des biais de publications a-t-elle été évaluée ?	Non	Non	Non
11. Les conflits d'intérêt sont-ils explicites ?	Oui	Non	Oui

## Annexe 8. Recommandations existantes sur le dépistage de la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale œstroprogestative combinée

Tableau 6. Recommandations existantes en français ou en anglais traitant du dépistage de la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale

Titre de la recommandation (référence)	Émise par pays, date	Recommandations spécifiques concernant le dépistage de la thrombophilie (telles que rapportées dans le document)
Critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives (68)	Organisation mondiale de la santé  International, 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les mutations thrombogéniques avérées (par ex. : FVL, FIIIG20210A ; déficit en protéine S, protéine C, ou antithrombine) constituent un risque inacceptable pour la santé en cas d'utilisation de CHC.</li> <li>• <b>Le dépistage systématique n'est pas opportun, compte tenu de la rareté de ces pathologies, et du coût élevé du dépistage.</b></li> <li>• Chez les femmes avec une mutation thrombogénique et utilisatrices de CHC, le risque de thrombose est multiplié par 2 à 20 par rapport aux non utilisatrices.</li> </ul>
Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse (28)*	Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT)  France, 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents personnels de MTEV. La prise d'une CHC, quelle que soit sa galénique est contre-indiquée chez les femmes ayant un antécédent personnel de MTEV, quel que soit leur statut vis-à-vis des principaux facteurs biologiques de risque connus. Ainsi, l'existence (ou non) de facteur biologique de risque (FBR) ne change en rien l'attitude clinique à adopter dans le cadre de la prescription d'une CO chez une patiente ayant un antécédent de MTEV.</li> <li>• Antécédents familiaux de MTEV. En cas d'antécédents familiaux de MTEV chez un parent du 1<sup>er</sup> degré, la recherche de FBR, identifié au préalable chez le cas index, sera envisagée avant la prescription d'une CHC (selon les certaines modalités décrites en détail dans la recommandation). Dans tous les cas, si un FBR génétique est mis en évidence chez le cas index et que la recherche est négative chez l'apparentée asymptomatique, la décision thérapeutique d'utilisation d'une CHC doit être modulée par le caractère informatif de la famille (décrit dans la recommandation) et donc le risque conféré par les antécédents familiaux seuls.</li> </ul> <p>Note : le cas du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC n'a pas été abordé.</p>

Titre de la recommandation (référence)	Émise par pays, date	Recommandations spécifiques concernant le dépistage de la thrombophilie (telles que rapportées dans le document)
Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : recommandations de la Société française d'endocrinologie (74)	Société française d'endocrinologie  France, 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>La contraception œstroprogestative par voie orale ou non orale est définitivement contre-indiquée en cas d'antécédent personnel de maladie thromboembolique ou de thrombophilie biologique authentifiée sans événement clinique.</li> <li><b>La recherche d'une thrombophilie avant prescription d'une contraception hormonale ne se justifie qu'en situation d'antécédent familial de maladie thromboembolique au 1<sup>er</sup> degré et avant 60 ans.</b> Dans ce cas, le bilan comprendra : temps de Quick, TCA, antithrombine, protéines C et S, FVL, FIIG20210A.</li> <li>La contraception œstroprogestative par voie orale ou non orale est définitivement contre-indiquée en cas d'antécédent personnel de maladie thromboembolique ou de thrombophilie biologique authentifiée sans événement clinique.</li> </ul>
Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception. Green-top Guideline No. 40 (70)	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>  Royaume-Uni, 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'utilisation de CHC constitue un risque inacceptable pour la santé pour les femmes chez qui une mutation thrombogénique est connue (grade C)</li> <li><b>Le dépistage systématique de la thrombophilie avant l'utilisation de la contraception hormonale n'est pas recommandé (grade c).</b></li> </ul>
U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010  Adapted from the World Health Organization Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition (71)	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>  États-Unis, 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les mutations thrombogéniques avérées (par ex. : FVL ; FIIG20210A ; déficit en protéine S, protéine C, ou antithrombine) constituent un risque inacceptable pour la santé en cas d'utilisation de CHC.</li> <li><b>Le dépistage systématique n'est pas opportun, compte tenu de la rareté de ces pathologies, et du coût élevé du dépistage.</b></li> <li>Chez les femmes avec une mutation thrombogénique et utilisatrices de CHC, le risque de thrombose est multiplié par 2 à 20 par rapport aux non utilisatrices.</li> </ul>
Combined oral contraception. Clinical guidance (72)	<i>Faculty of sexual and reproductive healthcare</i>  Royaume-Uni, 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Des antécédents de thromboembolie veineuse ou une mutation thrombogénique sont des situations médicales qui représentent un risque inacceptable pour la santé si une CHC est utilisée (grade C).</li> <li>Pour les femmes ayant des antécédents familiaux de thromboembolie veineuse, un dépistage de thrombophilie négatif n'exclut pas nécessairement toutes les mutations thrombogéniques (grade C).</li> <li><b>Un dépistage de thrombophilie n'est pas recommandé de façon systématique avant de prescrire une CHC (grade C) †.</b></li> </ul>
<p>* Cette recommandation aborde le sujet du dépistage de la thrombophilie avant prescription de CHC chez des femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de MTEV mais pas du dépistage systématique. Les points principaux ont été repris dans le tableau par souci de complétude même si la question d'un dépistage de la thrombophilie avant une prescription de CHC dans certaines situations cliniques particulières ne fait pas partie du présent travail d'évaluation.</p> <p>† Grade C : La preuve est limitée, mais la recommandation s'appuie sur des avis d'experts et à l'approbation des autorités reconnues en la matière.</p>		

## Annexe 9. Coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC

Tableau 7. Études coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale combinée

Étude Pays	Stratégies évaluées	Résultats*
Creinin 1999 États-Unis (64)	Dépistage systématique du FVL	1 décès évité pour 92 000 FVL dépistés (> 300 millions \$ [ $>330$ millions €] par décès évités ; 4,8 millions \$ [5,3 millions €] par année de vie gagnée)
Palaretti 1999 Italie (65)	Dépistage systématique de la thrombophilie †	433 \$ (488 € <sub>2012</sub> ) par anomalie du test RPCA dépistée 7 795 (8 719 € <sub>2012</sub> ) par déficit en protéine S diagnostiquée
Wu 2006 Royaume-Uni (19)	Dépistage systématique de la thrombophilie ‡	200 402 £ (309 620 € <sub>2012</sub> ) par MTEV évitée

FVL=facteur V Leiden ; RPCA=résistance à la protéine C activée ; MTEV=maladie thromboembolique veineuse

\* Pour faciliter la comparaison des résultats entre les études, les coûts ont été convertis en € 2012 en utilisant les parités de pouvoir d'achat et en tenant compte de l'inflation <http://epi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx> ; les coûts dans l'étude de Palaretti étaient exprimés en \$ 1998 et dans l'étude de Wu en £ 2002 ; cette information n'était pas fournie pour l'étude de Creinin.

† Déficit en antithrombine, déficit en protéine S, déficit en protéine C, FVL

‡ Déficit en antithrombine, déficit en protéine S, déficit en protéine C, FVL, mutation G20210 A du gène de la prothrombine, anticoagulant lupique. Cette étude a également évalué le coût-efficacité du dépistage ciblé (chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de MTEV) vs l'absence de dépistage et a trouvé un ratio coût-efficacité différentiel de 79 085 £ par MTEV évitée.

## Annexe 10. Évaluation des études coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC

Tableau 8. Grille d'évaluation des études économiques, adaptée de Drummond *et al.* (75)

Questions d'évaluation	Creinin et al. 1999, (64)	Palaretti et al. 1999 (65)	Wu et al., 2006 (19)
<b>A-t-on posé une question précise, à laquelle on puisse répondre ?</b>			
L'étude prend en compte à la fois les coûts et les résultats des interventions	✓	✓	✓
L'étude compare les différentes options	✓	✓	✓
Un point de vue précis est adopté et l'étude se place dans un contexte décisionnel particulier			✓
<b>Les options concurrentes sont-elles décrites de manière détaillée et complète ?</b>			
Aucune option importante n'a été omise	✓	✓	✓
L'option « ne rien faire » est envisagée et étudiée si pertinente	✓	✓	✓
Les éléments descriptifs des options sont présentés (fréquence, population d'analyse, schéma de l'intervention, etc.)	✓	✓	✓
<b>L'efficacité en pratique réelle des interventions est-elle établie ?</b>			
L'efficacité est établie par un essai clinique randomisé et contrôlé, dont le protocole correspond à ce qui adviendrait en pratique courante			
L'efficacité est établie par une synthèse d'études cliniques de bonne qualité méthodologique			
L'efficacité est établie par des données d'observation ou des hypothèses avec une analyse des biais sur les conclusions			✓
<b>Les coûts et les effets sur la santé les plus importants de chaque option sont-ils identifiés ?</b>			
Les différents points de vue pertinents sont examinés, tant pour les coûts que pour les effets sur la santé			✓
Aucun effet sur la santé important n'est omis. Si un effet important n'est pas examiné, ce choix est justifié			✓
Aucun coût important n'est omis. Si un élément de coût important n'est pas examiné, ce choix est justifié			✓
<b>Les coûts et les effets sur la santé sont-ils mesurés correctement avec les unités appropriées ?</b>			
Tous les items de coût et de résultat identifiés sont mesurés			✓
La méthode de quantification des ressources consommées est valide			✓
Les coûts unitaires sont détaillés (tarifs, prix de marché, etc.) et adaptés à la perspective retenue	✓	✓	✓
La mesure des résultats de santé est adaptée à la question posée (année de vie, événement évité, score de préférence, etc.)	✓		✓
La méthode de mesure des résultats est valide		✓	✓
Les sources d'information sont clairement identifiées et la source la plus pertinente est		✓	✓

Questions d'évaluation	Creinin et al. 1999, (64)	Palaretti et al. 1999 (65)	Wu et al., 2006 (19)
privilégiée			
<b>Les coûts et les effets de santé futurs sont-ils ajustés en fonction du temps ?</b>			
Les coûts et les résultats sont actualisés à un même taux			
Le taux d'actualisation est connu et justifié			
<b>A-t-on tenu compte de l'incertitude dans l'estimation des coûts et des résultats de santé ?</b>			
Une analyse de sensibilité est présentée (déterministe ou probabiliste) sur tous les paramètres-clés incertains			✓
En cas d'analyse déterministe, les intervalles de valeurs sont justifiés			✓
En cas d'analyse probabiliste, les analyses statistiques sont adaptées à la nature des paramètres-clés, et les distributions sont présentées et justifiées			
L'incertitude attachée aux conclusions de l'évaluation économique est connue et discutée (intervalles de confiance, ellipses de confiance, courbe d'acceptabilité)			✓
<b>L'interprétation des conclusions de l'évaluation économique recouvre-t-elle toutes les préoccupations des utilisateurs ?</b>			
Une analyse différentielle des coûts et des résultats de santé des options concurrentes est réalisée et présentée			✓
Si un indicateur de synthèse est proposé (ratio coût-efficacité), il est correctement interprété			✓
Les options appartenant à la frontière d'efficacité sont identifiées			
L'étude est transparente sur ses limites			✓
Les conclusions sont comparées de manière critique à celles d'autres études sur le même sujet			✓
L'étude aborde la question de la généralisation des conclusions pour d'autres contextes ou d'autres groupes de patients			✓
L'étude prend en compte d'autres facteurs entrant dans la décision (éthique, financement, organisation et mise en œuvre, etc.)		✓	✓

## Annexe 11. Estimation du coût annuel total des tests pour un dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC

Le coût annuel total des tests de dépistage a été estimé en multipliant le coût unitaire d'un bilan de dépistage de la thrombophilie par le nombre annuel de femmes à qui est prescrite une CHC pour la première fois. Ce nombre annuel de femmes a été estimé en multipliant la taille moyenne d'une cohorte de naissance de femmes âgées de 15 à 29 ans par la proportion de femmes qui utiliseront la CHC au cours de leur vie. Ce dernier chiffre a été estimé à partir des données de l'étude Fecond. En 2010, 92 % des femmes de 25-29 ans avaient utilisé la pilule au cours de la vie ; en 2013, 90 % des pilules utilisées étaient des pilules œstroprogestatives combinées (à noter que les informations recueillies n'étaient pas strictement les mêmes pour ces deux années).

La proportion de femmes qui utiliseront la CHC au cours de la vie a été estimée à 83 % à partir de ces données et des hypothèses suivantes : la proportion de femmes utilisant la pilule au cours de la vie n'augmente plus après 29 ans ; la proportion de femmes ayant utilisé la pilule au cours de la vie n'a pas changé entre 2010 et 2013 ; les contraceptifs oraux représentent tous les CHC. En multipliant cette proportion par la taille moyenne d'une cohorte de naissance de femmes et par le prix unitaire d'un bilan de dépistage, le coût annuel total des tests pour un dépistage systématique de la thrombophilie avant primo-prescription de CHC peut être estimé à environ 25 millions d'euros si le bilan inclut seulement la recherche de thrombophilie héréditaire, et à 48 millions d'euros s'il inclut la recherche de thrombophilie héréditaire et de thrombophilie acquise.

Paramètre	Valeur	Source
Taille moyenne d'une cohorte de naissance de femmes âgées de 15-29 ans	380 000	Insee : Population totale par sexe et âge au 1 <sup>er</sup> janvier 2013, France métropolitaine
Pourcentage de femmes de 25-29 ans ayant utilisé la pilule au cours de la vie	92 %	Étude Fecond 2010 (Bajos, Nathalie [Inserm], communication personnelle, 4 décembre 2013)
Pourcentage de pilules œstroprogestatives parmi l'ensemble des pilules	90 %	Étude Fecond 2013 (Bajos, Nathalie [Inserm], communication personnelle, 4 décembre 2013)
Nombre annuel de femmes recevant une primo-prescription de CHC	314 640	Estimé
Prix unitaire d'un bilan de dépistage de thrombophilie		Assurance maladie (voir Annexe 5)
- Héréditaire	78,30 €	
- Héréditaire et acquise	151,20 €	
<b>Coût annuel total des tests pour un dépistage systématique de la thrombophilie avant primo-prescription de CHC</b>		
- Héréditaire	<b>24 793 632,00 €</b>	<b>Estimé</b>
- Héréditaire et acquise	<b>47 573 568,00 €</b>	

## Annexe 12. Fiche descriptive

Intitulé	
Méthode de travail	Recommandations en santé publique
Date de mise en ligne	25/09/2014
Date d'édition	Uniquement sous format électronique
Objectif(s)	L'objectif est, à partir d'une évaluation de la pertinence d'un dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale œstroprogestative combinée
Professionnel(s) concerné(s)	Gynécologues, médecins généralistes, sages-femmes, spécialistes en médecine vasculaire, cardiologues, intervenants en santé publique et promotion de la santé, décideurs en politique de santé publique
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), Service évaluation économique et santé publique
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Françoise Hamers, Service évaluation économique et santé publique (chef de service : Catherine Rumeau-Pichon), Secrétariat : Sabrina Missour Recherche documentaire : Sophie Despeyroux, avec l'aide de Renée Cardoso (chef de service de documentation : Frédérique Pagès)
Participants	Sociétés savantes, associations, institutions, groupe de lecture (voir liste des participants)
Recherche documentaire	De janvier 1990 à mars 2014 374 articles identifiés, 244 articles analysés dont 75 cités
Auteurs de l'argumentaire	Dr Françoise F. Hamers, HAS, Saint Denis La Plaine
Validation	Avis de la Commission évaluation économique et santé publique du 27/05/2014. Validation par le Collège de la HAS le 09/07/2014.
Autres formats	Argumentaire scientifique et fiche de synthèse. Téléchargeables gratuitement sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur :  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)