

La contraception en question ! Le risque de MTEV et d'accidents cardio vasculaires

Jean Pierre Laroche
Médecin Vasculaire
CHU Montpellier/Avignon



CO Février 2013



Conflit d'intérêts

- Actelion France
- Aloka /Hitachi Europe
- Astra Zeneca
- Atys Médical
- Bayer HealthCare
- BMS
- Daiichi sankyo
- GSK
- Léo-Pharma
- Pierre Fabre
- Sanofi Aventis
- Toni Pharm



Glossaire

RISQUE ABSOLU : *probabilité qu'un événement se produise.*

RISQUE RELATIF : *risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre*

Spécificité d'un signe pour une maladie : *probabilité que le signe soit absent si un sujet n'est pas atteint*

Sensibilité d'un signe pour une maladie : *probabilité que le signe soit présent si le sujet est atteint de la maladie considérée*

INCIDENCE : *nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée*

BENEFICE/RISQUE : *le bénéfice doit toujours être supérieur au risque en médecine*

CO EP Risque absolu FAIBLE +++++



Position HAS : Novembre 2012

- Les contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) sont parmi les moyens les plus efficaces (indice de Pearl < 1) pour la prévention des grossesses non désirées.
- L'efficacité des différents types de COEP est du même ordre.
- Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thromboembolique artériel ou veineux. Avant leur prescription, il est indispensable de rechercher des facteurs de risque thromboembolique personnels ou familiaux. Chez les femmes ayant des facteurs de risque constituant une contre-indication, un autre mode de contraception devra être proposé.
- Les COEP dits de 3^e génération (C3G, contenant du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate) exposent les femmes à un surrisque d'accident thromboembolique veineux par rapport aux COEP dits de 1^{re} ou 2^e génération (C1G ou C2G).
- Aucune étude n'a démontré que les C3G apportaient un bénéfice supplémentaire par rapport aux C1G/C2G sur les effets indésirables comme l'acné, la prise de poids, les nausées, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrhée et les méno-métrorragies.
- Du fait de leur moindre risque thromboembolique veineux pour une efficacité comparable, la HAS considère que les contraceptifs oraux de 1^{re} ou de 2^e génération doivent être préférés à ceux de 3^e génération.

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CO Février 2013





PILULE, les actrices et les acteurs

CO Février 2013





Les femmes

CO Février 2013





Collège National des Gynécologues-Obstétriciens



CNOM



AVEP

Association des victimes
d'embolie pulmonaire



Fédération des Collèges de Gynécologie Médicale



Groupe d'Etude Hémostase et Thrombose



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE MÉDECINE VASCULAIRE



*Les syndicats généraux
CSMF, FMF, SML, SNMG....*

ET





Voir aussi le site :

Les risques de la
PILULE



ASSOCIATION DES VICTIMES D'EMBOLIE PULMONAIRE

En France, **7 millions de femmes** utilisent les contraceptifs oraux.

Ceci représente entre **140 et 560 cas de décès par an** pour des personnes sans prédisposition particulière.

Si on considère que les 10 % de femmes utilisatrices de contraceptifs oraux sont porteuses d'anomalies d'**hypercoagulabilité** de l'hémostase (cette mutation est plus fréquente en **Alsace de l'ordre 15 à 20 %**) au même titre que la population générale, alors **au moins 700 000** de ces utilisatrices **ne devraient jamais utiliser la pilule** car c'est cette population qui paye le plus gros tribut (**entre 350 à 600 décès par an**) sans compter les personnes qui survivront avec des handicaps graves.

Le nombre de décès estimé du Médiateur en 33 ans est de 500 à 2000 morts.

En France, le nombre de décès estimé de la contraception orale par embolie pulmonaire est de plus de 1000 morts par ans, sans compter les décès par AVC ou cancers provoqués par la prise de la pilule.

LES DERNIERES ACTUS:

Mot du Président de l'AVEP

Au seuil de cette nouvelle année, je présente mes vœux de santé et courage à toutes celles et ceux qui ont visité notre site ainsi qu'à leur proches.

Je tiens à informer toutes les personnes qui nous ont contactés ces derniers jours qu'en raison de l'absence de certains membres et du grand nombre de message reçus, il nous est difficile de vous répondre à tous rapidement. De ce fait, je vous présente mes excuses pour le délai de traitement de vos messages et vous demande un peu de patience.

Merci à tous.

Pilule : Marion Larat, l'injustice transformée en combat

Retrouvez un deuxième article poignant du Journal Le Monde sur le combat lancé par Marion.

Pilule de 3ème génération : plainte contre Bayer

Données AVEP

1000 morts/an/EP/CO

Lu sur le site
« La CO de 3° génération
Le MEDIATOR du
gouvernement
AYRAULT »

ACCUEIL
L'ASSOCIATION
TÉMOIGNAGES

DOCUMENTATION
RECOURS
REVUE DE PRESSE
REJOIGNEZ-NOUS
CONTACT

LIENS
PHOTOS
CHARTRE DU SITE

Risque Pilule:
RISQUE-PILULE.FR

Nos amis allemands:
RISIKO-PILLE.DE

<http://www.avep-asso.org/>



Les risques de la PILULE

Connaitre les risques avant de prendre la pilule

[Accueil](#)[Partager ce site](#)[FAQ](#)[Revue de Presse](#)[Contact](#)

Accueil

<http://www.risque-pilule.fr/>

En France, **7 millions de femmes** utilisent les contraceptifs oraux.

Ceci représente entre **140 et 560 cas de décès par an** pour des personnes sans prédisposition particulière.

Si on considère que les **10 %** de femmes utilisatrices de contraceptifs oraux sont porteuses d'anomalies d'**hypercoagulabilité** de l'hémostase (cette mutation est plus fréquente en **Alsace de l'ordre 15 à 20 %**) au même titre que la population générale, alors **au moins 700 000** de ces utilisatrices **ne devraient jamais utiliser la pilule** car c'est cette population qui paye le plus gros tribut (**entre 350 à 600 décès par an**) sans compter les personnes qui survivront avec des handicaps graves.

Le nombre de décès estimé du Médiateur en 33 ans est de 500 à 2000 morts.

En France, le nombre de décès estimé de la contraception orale par embolie pulmonaire est de plus de 1000 morts par ans, sans compter les décès par AVC ou cancers provoqués par la prise de la pilule.



AVEP

» VOIR LE SITE AVEP :
Association des victimes
d'embolie pulmonaire

SOMMAIRE DU SITE

[ACCUEIL](#)

[PARTAGER CE SITE](#)

[FAQ](#)

[REVUE DE PRESSE](#)

[CONTACT](#)

ARTICLES RÉCENTS

Pilules contraceptives de
IIIème génération: le Médiateur
du Gouvernement Ayrault?
Effets secondaires de la pilule
Plus de risques avec les
pilules de 3e génération
La pilule est prescrite de

risikoPILLE

Wir sagen Nein!

Zu Antibabypillen mit erhöhter Thrombosegefahr!

Die SDG

Aktuelles

Presseberichte

Zahlen & Fakten

FAQ

Mythos Einzelfall

Seitenaufrufe : 333813

Suchen...

[Eigene\(n\) Bericht schreiben](#)

[Mythos Einzelfall:](#)



Kathrin, 24,
Lungenembolie
...



Sophia, 34,
Lungenembolie
mit Todesfolge
...

Die Selbsthilfegruppe Drospirenon Geschädigter

"Erfolgsbilanz" der drospirenonhaltigen Pillen:

**18 tote Frauen in Deutschland,
190 in den USA und zahlreiche Geschädigte weltweit.***

Wir sagen Nein!

Die Pillen Yasmin, Yasminelle, Yaz, Aida und Petibelle mit dem Wirkstoff [Drospirenon](#) stehen im Verdacht, ein höheres Thromboserisiko zu haben als ältere Pillen der 2. Generation mit dem Wirkstoff [Levonorgestrel](#), wie Studien aus Dänemark, den Niederlanden und den USA belegen.¹ Die Herstellerfirma weist diese Ergebnisse zurück und begründet dies mit eigen finanzierten/initiierten Studien, die kein erhöhtes Thromboserisiko drospirenonhaltiger Pillen aufzeigen.²

Als Betroffene halten wir es für unverantwortlich, dass Pillen mit erhöhtem Thromboserisiko weiterhin bedenkenlos an Frauen verschrieben werden. Wir möchten darauf hinweisen, dass auch andere Pillen mit [anderen Wirkstoffen](#) ein erhöhtes Risiko mit sich bringen können. Sieh nach, ob deine Pille auch dabei ist.

Wir finden, dass jede Anwenderin ausführlich über ihr persönliches Risiko und mögliche Risiken und Nebenwirkungen der Pille aufgeklärt werden sollte.

Für besonders bedenklich halten wir zudem die Marketingstrategie mit der diese Pillen beworben werden. Als Lifestyle-Produkte getarnt, mit angeblichem Zusatznutzen wie

En Allemagne



En France, **7 millions de femmes utilisent les contraceptifs oraux.**

Ceci représente entre **140 et 560 cas de décès par an** pour des personnes sans prédisposition particulière.

Si on considère que les 10 % de femmes utilisatrices de contraceptifs oraux sont porteuses d'anomalies d'hypercoagulabilité de l'hémostase (cette mutation est plus fréquente en Alsace de l'ordre 15 à 20 %) au même titre que la population générale, **alors au moins 700 000 de ces utilisatrices ne devraient jamais utiliser la pilule car c'est cette population qui paye le plus gros tribut (entre 350 à 600 décès par an)** sans compter les personnes qui survivront avec des handicaps graves.

Le nombre de décès estimés du Médiator en 33 ans est de 500 à 2000 morts.

En France, le nombre de décès estimé de la contraception orale par embolie pulmonaire est de plus de 1000 morts par ans, sans compter les décès par AVC ou cancers provoqués par la prise de la pilule





Tous les médias
INTERNET



Les avocats



Consensus

Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : Recommandations de la Société française d'endocrinologie.

Hormonal contraception in women at risk for vascular or metabolic diseases: Guidelines of the French society of endocrinology.

Pierre Gourdy (1)*, Anne Bachelot (2), Sophie Catteau-Jonard (3), Nathalie Chabbert-Buffet (4), Sophie Christin-Maître (5), Jacqueline Conard (6), Alexandre Fredenrich (7) Anne Gompel (8), Françoise Lamiche-Lorenzini (1), Caroline Moreau (9), Geneviève Plu-Bureau (8), Anne Vambergue (10), Bruno Vergès (11), Véronique Kerlan (12)*.

2010, Publication 2012

Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S et al. Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : Recommandations de la Société française d'endocrinologie. Ann Endocrinol. 2012 ; 73 : 469-87.





Déclarer un effet indésirable



ansmactu* la nouvelle newsletter de l'ANSM > Abonnez vous

 Pilules estroprogestatives
et risque thromboembolique veineux

 N° vert : 0 800 636 636
du lundi au samedi - de 9h à 20h
(appel gratuit)

Actualité

17/01/2013 - Ouverture de l'appel à projets de recherche 2013 - Communiqué

17/01/2013 - PRADAXA : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant - Point d'information

11/01/2013 - Tétrazépam (Myolastan et génériques) : des effets indésirables cutanés parfois graves sont susceptibles de remettre en cause le rapport bénéfice/risque de ces spécialités - Point d'information

11/01/2013 - Pilules de 3ème et 4ème générations : l'ANSM a participé à la conférence de presse du ministère des affaires sociales et de la santé

07/01/2013 - Primius Lab Ltd annonce le report au 17 janvier 2013 de la mise à disposition de l'antidépresseur MARSILID - Point d'information

27/12/2012 - Rupture de stock en Ascabiol : conduite à tenir - Point d'information

21/12/2012 - Contrôle de qualité des installations de mammographie numérique - Point d'information

21/12/2012 - Contraceptifs oraux combinés (COC) et risque de thrombose veineuse : Préférer les pilules de deuxième génération contenant du lévonorgestrel - Lettre aux professionnels de santé

Accès direct aux produits de santé

- | | |
|---|--|
| Médicaments | Produits thérapeutiques annexes |
| Médicaments dérivés du sang | Tissus ou organes d'origine humaine ou animale |
| Stupéfiants et psychotropes | Dispositifs médicaux |
| Vaccins | Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro |
| Produits cellulaires à finalité thérapeutique | Produits cosmétiques |
| Médicaments de thérapie génique | Produits de tatouage |
| Produits sanguins labiles | Autres produits et substances |

 Consulter les déclarations
publiques d'intérêts

 Prévention et gestion
des conflits d'intérêts

Répertoire des médicaments

Répertoire des essais cliniques


 Appels
à projets


Agenda


 Dernières
publications

Alertes RSS



23/01/2013 - Sets de pression logique avec système de prélèvement clos hemodraw - Smiths Medical - Information de sécurité

23/01/2013 - PROTAMINE CHOAY 1000 U.A.H./ml, solution injectable (sulfate de protamine) - Rupture de stock

23/01/2013 - ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml, solution injectable (napirélix (acétate de)) - Rupture de stock



Données générales

CO Février 2013



THE LANCET

Volume 346, Issue 8990, 16 December 1995, Pages 1575-1582



Articles

Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study

World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception^{1,2}

CLINICAL OPINION

Third-generation oral contraceptive and deep venous thrombosis: From epidemiologic controversy to new insight in coagulation

Jan P. Vandenbroucke, MD,^a Frans M. Helmerhorst, MD,^b Kitty W.M. Bloemenkamp, MD,^b and Frits R. Rosendaal, MD^{a,*}

Leiden, The Netherlands

Four epidemiologic studies showed a twofold increase in risk of deep venous thrombosis with the use of oral contraceptives containing third-generation progestins, relative to second-generation products. These findings have been strongly debated ever since, and new studies have been added. In the current article we examine whether the findings can be explained by potential biases or other shortcomings of the epidemiologic studies. We conclude that complete certainty cannot exist but that the most rational conclusion from the epidemiologic findings and their discussion is that an increased risk of deep venous thrombosis with third-generation contraceptives is likely, especially in first-time and young users. The controversy has recently led to new insights in coagulation: Women who use third-generation contraceptives acquire a resistance to the blood's own anticoagulation system, similar to the activated protein C resistance that is seen in persons who carry the factor V Leiden mutation but different from that in women using second-generation contraceptives. (*Am J Obstet Gynecol* 1997;177:887-91.)

Key words: Oral contraceptives, venous thromboembolism, thrombosis, gestodene, desogestrel, norgestimate, levonorgestrel, epidemiology, bias, factor V Leiden, activated protein C resistance (APC resistance)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Contraceptifs oraux estroprogestatifs :
préférez les « pilules » de 1^{re} ou 2^e génération

CO Février 2013

1995

« **PILL SCARE** »
Pilule empoisonnée
IVG +15%

12
ans

1997

2009

**Remboursement
3^e génération**

2012

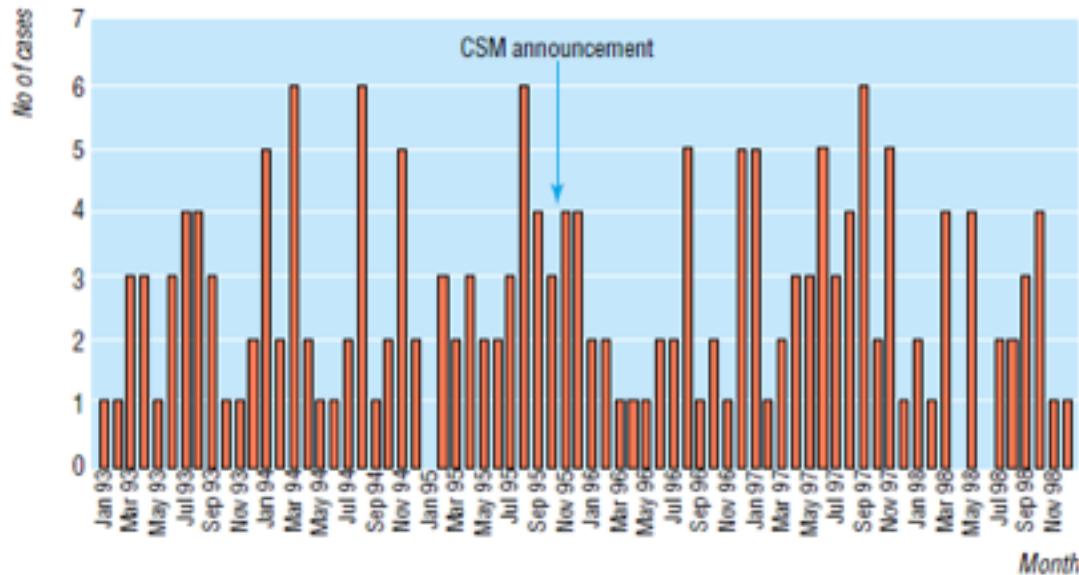


Beaucoup de bruits pour rien.....

Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: analysis of General Practice Research Database

BMJ VOLUME 321 19-26 AUGUST 2000 bmj.com

R D T Farmer, T J Williams, E L Simpson, A L Nightingale



Number of cases of venous thromboembolism by month of occurrence, January 1993-December 1998

What is already known on this topic

Third generation combined oral contraceptives containing desogestrel or gestodene have been reported to carry increased risk of venous thromboembolism

Since this was reported in October 1995, the use of third generation oral contraceptives has fallen from 53% to 14% of total use

What this study adds

The change in patterns of use had no effect on the incidence of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives

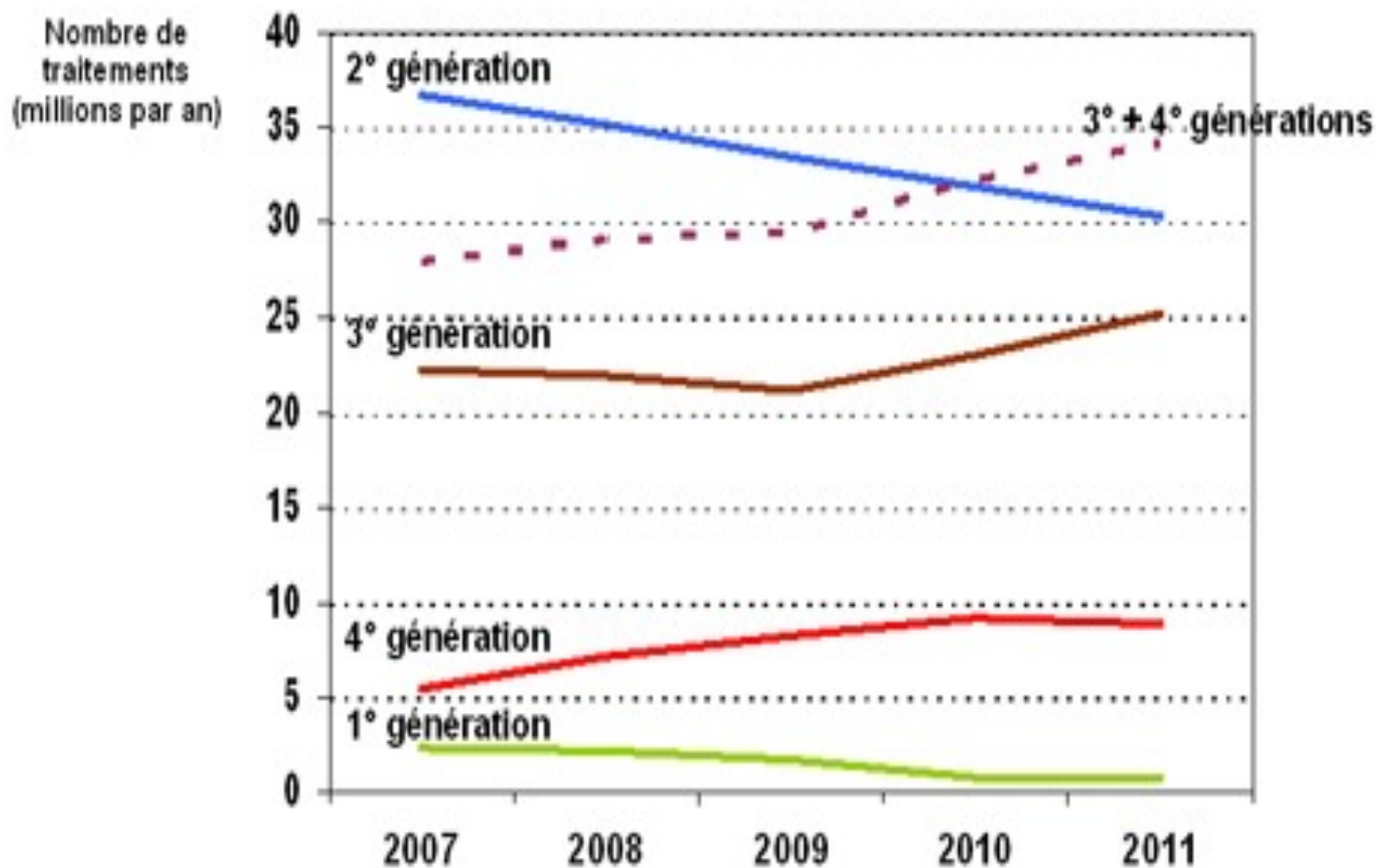
The findings are not consistent with third generation oral contraceptives doubling the risk of venous thromboembolism

Distribution des méthodes de contraception utilisées par les femmes de 15 à 49 ans en France.

Méthode	Nb. d'utilisatrices	% d'utilisatrices
Pilule	6.1 millions	59.2
DIU (levonorgestrel)	0.98 million	9.5
Implant	134 550	1.3
DIU (cuivre)	1.48 millions	14.3
Préservatif	1.17 millions	11.3
Retrait	113 850	1.1
Abstinence Périodique	41,400	0.4
spermicides	72,450	0.7
stérilisation	183,195	1.77

Moreau C, Lydie N, Warzwaski J, Bajos N (2008) Activité sexuelle, infections sexuellement transmissibles, contraception. In: INPES, editor. baromètre Santé 2005.

Evolution du nombre de traitements entre 2007 et 2012 par génération



ansm 2013

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

CO Février 2013





Les chiffres

Incidence MTEV pour les femmes non utilisatrices de CO : 0,5 à 1 femme /10 000

Incidence MTEV pour les femmes utilisatrices de CO 2° génération : 2 femmes / 10 000

Incidence MTEV pour les femmes utilisatrices de CO 3° génération : 3 à 4 femmes / 10 000

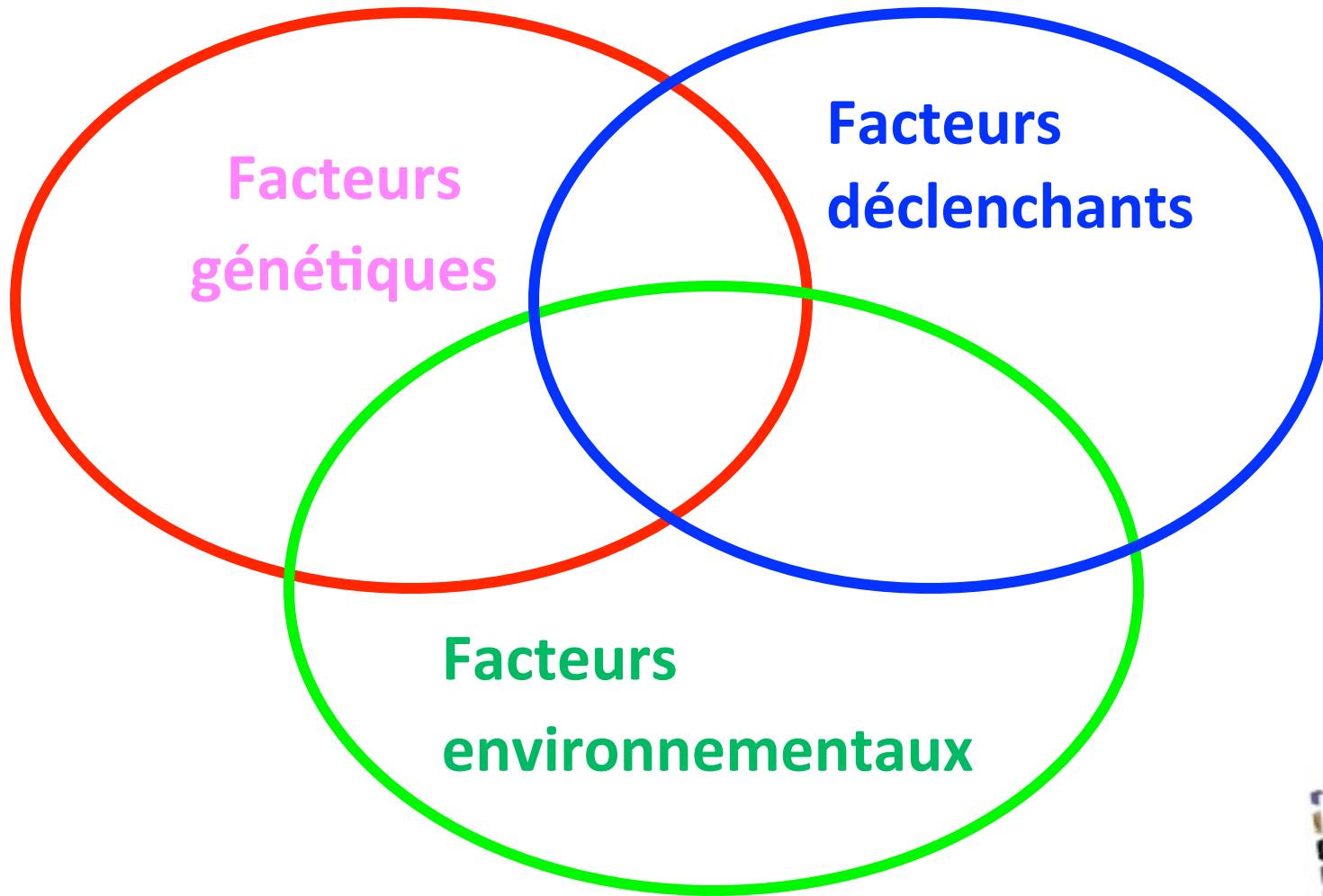
2% des cas d'accidents dus à la CO sont fatals

Incidence MTEV et Grossesse : 6 / 10 000

Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S et al. Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : Recommandations de la Société française d'endocrinologie. Ann Endocrinol. 2012 ; 73 : 469-87.

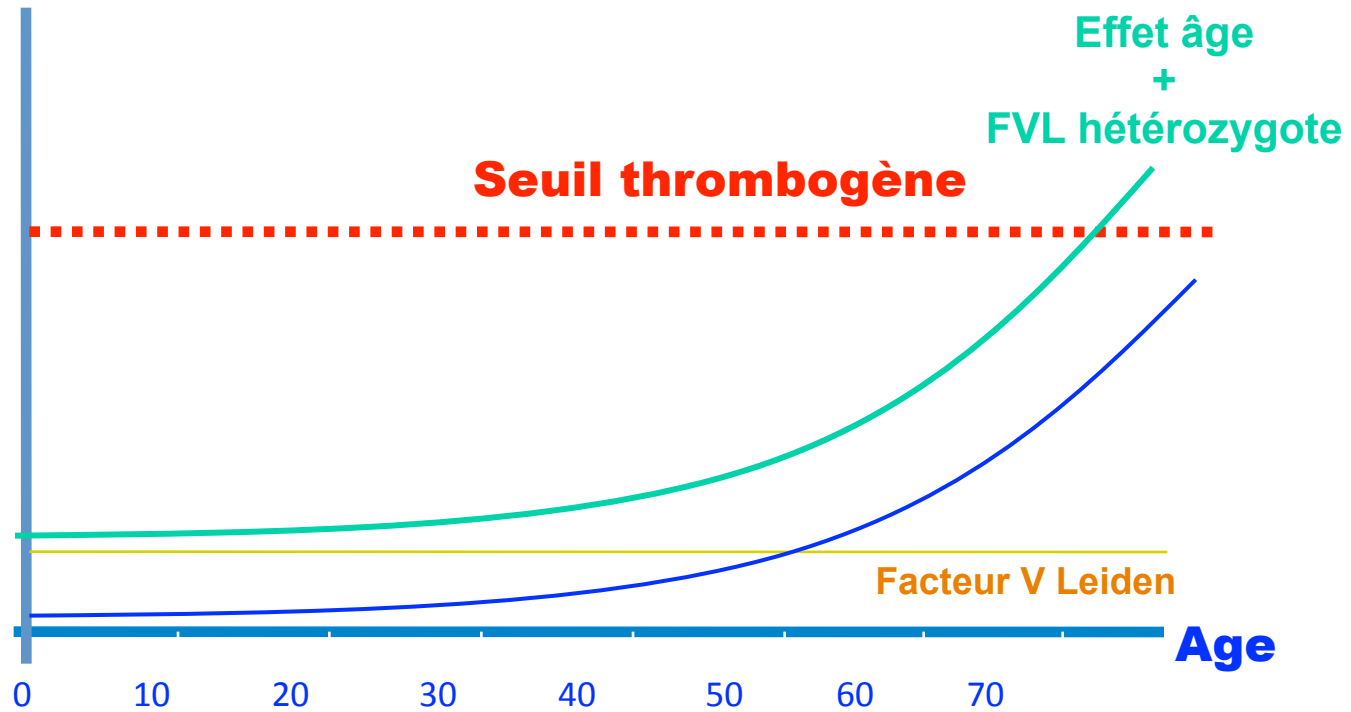


Maladie Thrombo-embolique Veineuse Maladie multifactorielle



La MTEV = une maladie complexe

Potentiel thrombotique



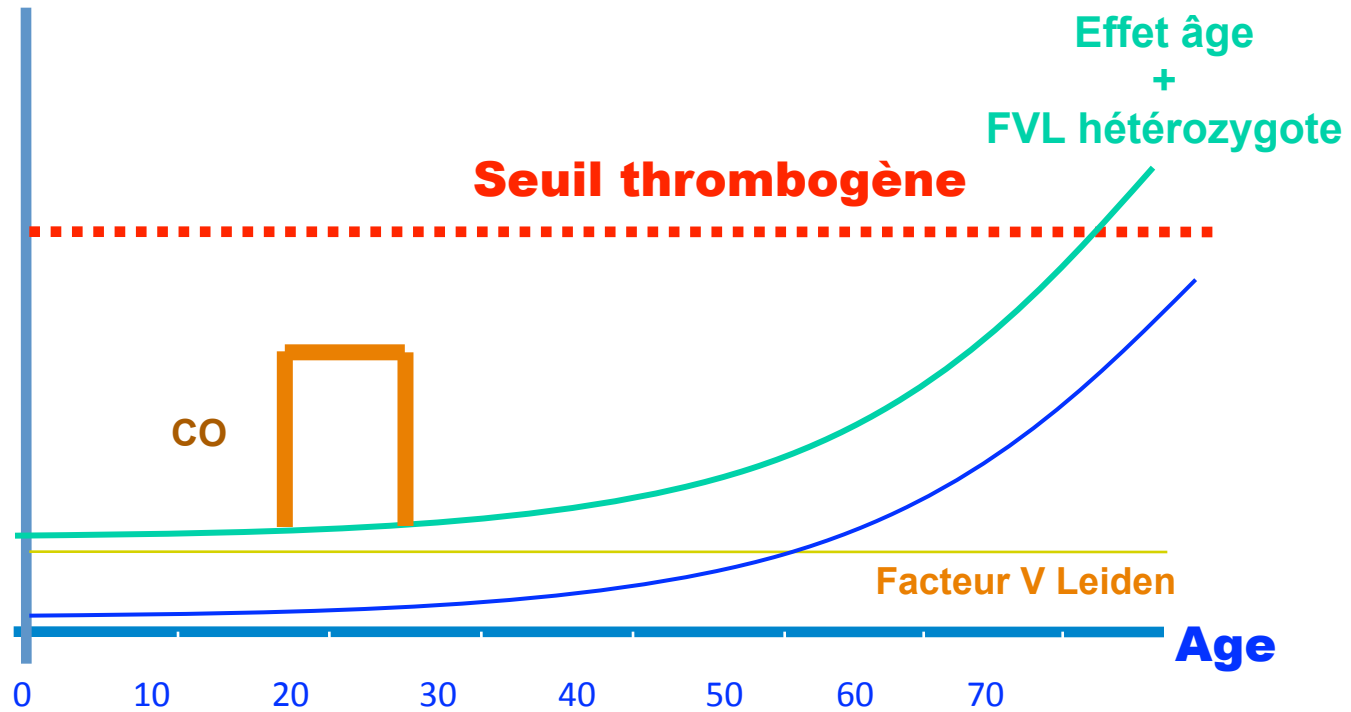
Rosendaal Lancet 1999

CO Février 2013



La MTEV = une maladie complexe

Potentiel thrombotique



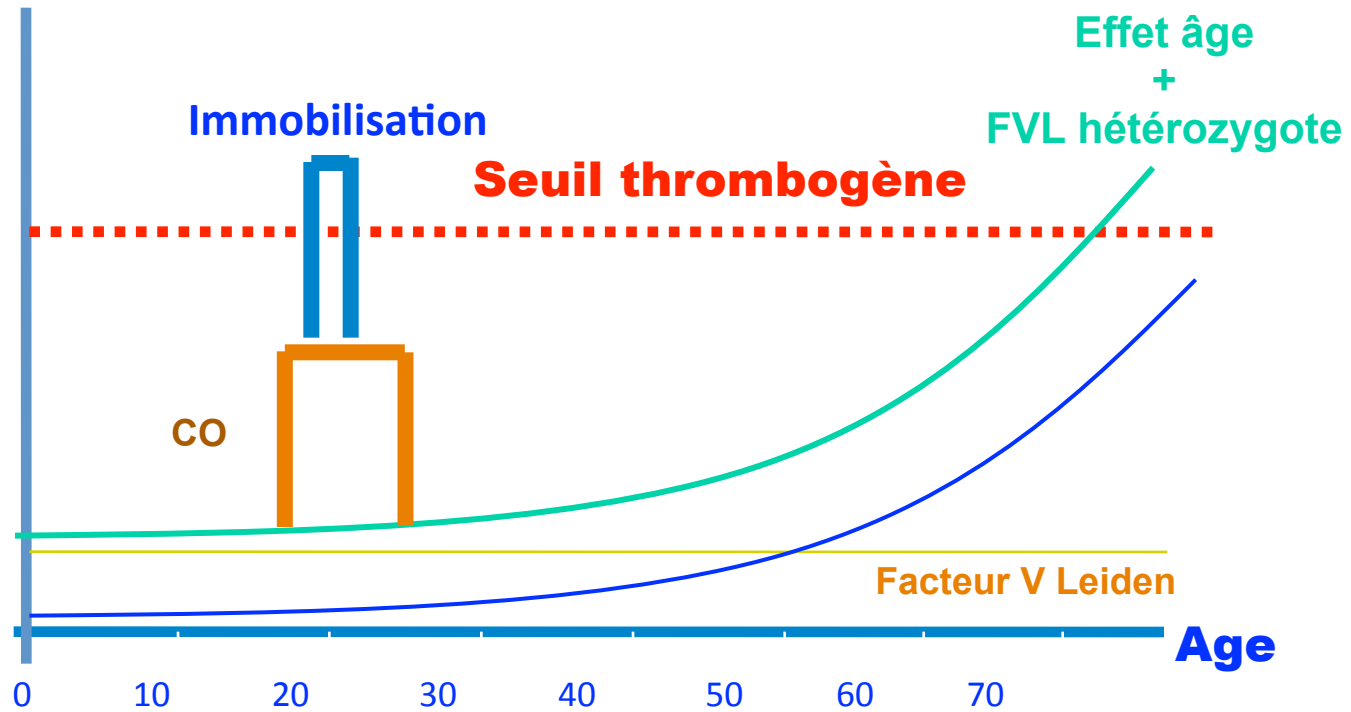
Rosendaal Lancet 1999

CO Février 2013



La MTEV = une maladie complexe

Potentiel thrombotique

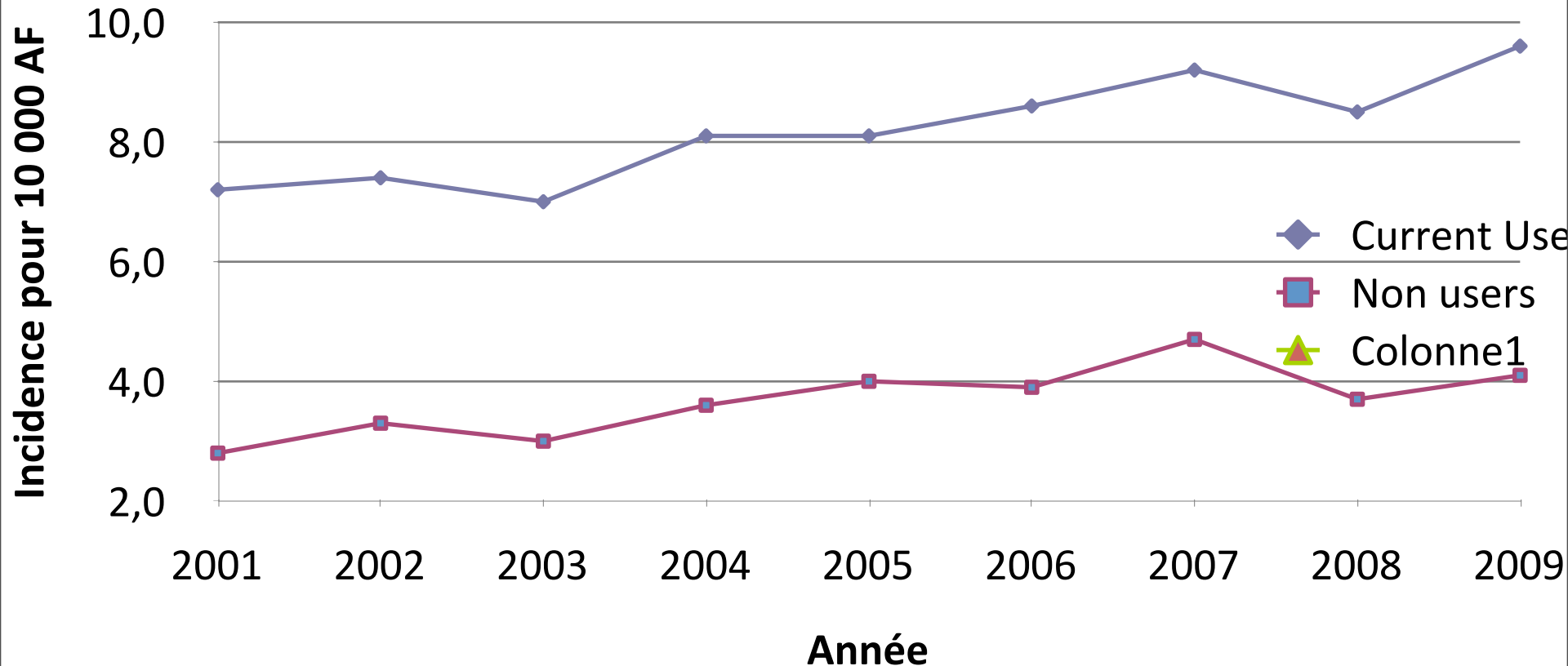


Rosendaal Lancet 1999

CO Février 2013



Risque de Thrombose veineuse CO



Lidegaard O, BMJ 2011 on line
CO Février 2013



Les effets de la CO EP sur la coagulation

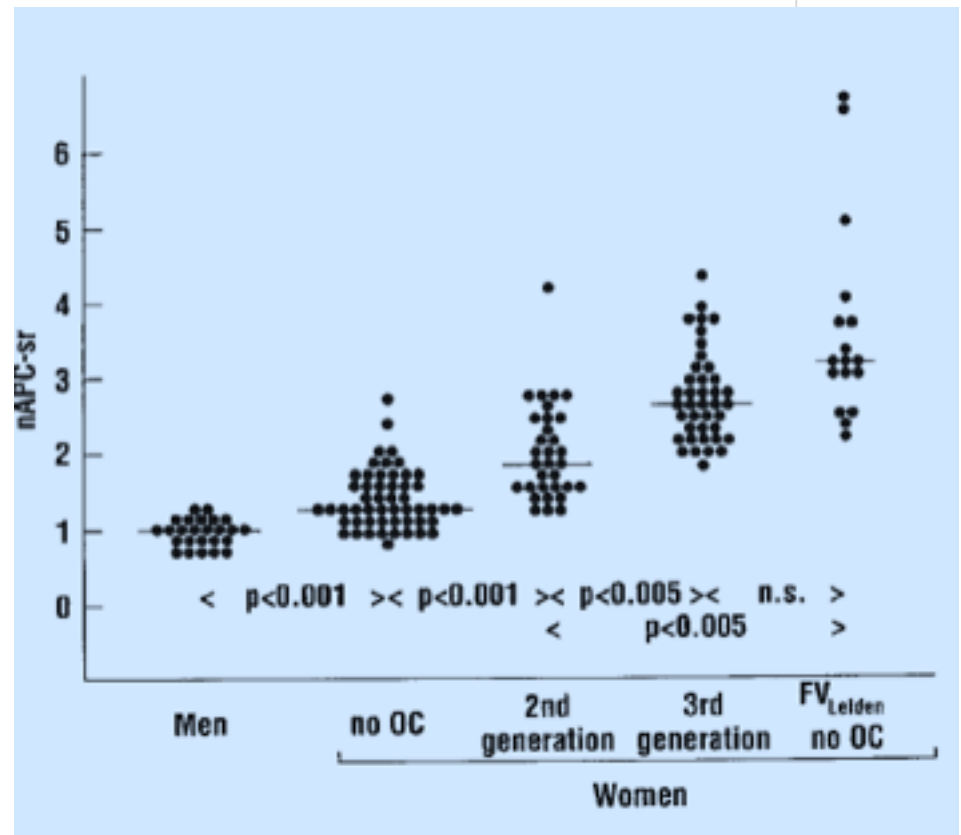
Effects of oral contraceptives on hemostasis and thrombosis

Jan Rosing, PhD, and Guido Tans, PhD
Maastricht, The Netherlands

(Am J Obstet Gynecol 1999;180:S375-82.)

Table II. Effects of OCs on hemostatic parameters

Direction of change	Prothrombotic	Antithrombotic
Elevation	Fibrinogen Prothrombin Factors VII, VIII, IX, X, and XI	Protein C α_1 -Antitrypsin Plasminogen
Decrease	Antithrombin III Protein S	



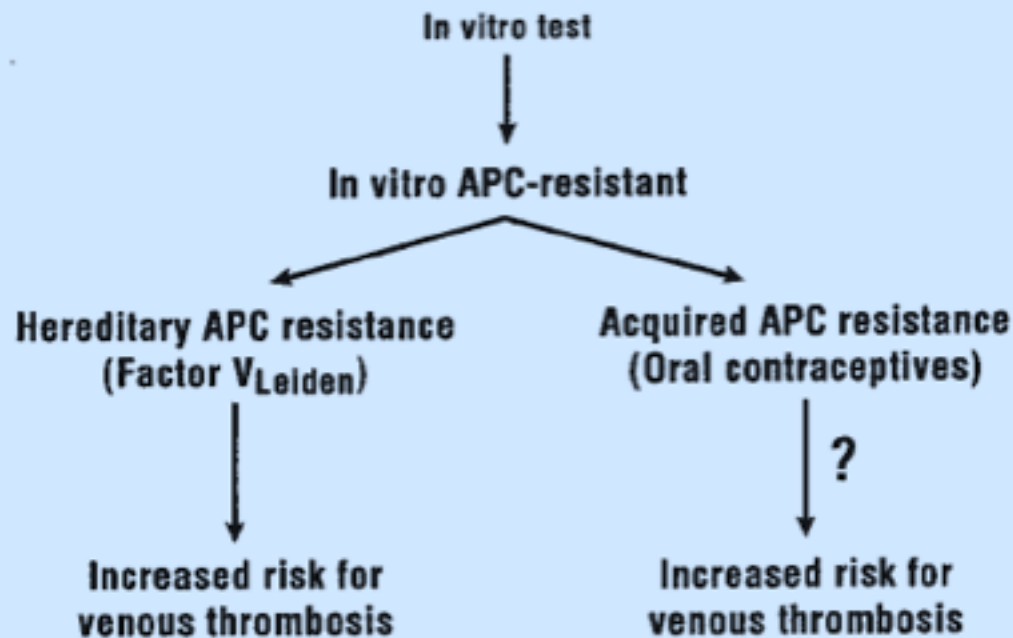


Fig 7. Clinical implications of in vitro activated protein C (APC) resistance test.

CONCLUSION: Acquired activated protein C resistance may explain the increased risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives reported in epidemiologic studies and the higher risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives with third- versus second-generation progestogens. (Am J Obstet Gynecol 1999;180:S375-82.)

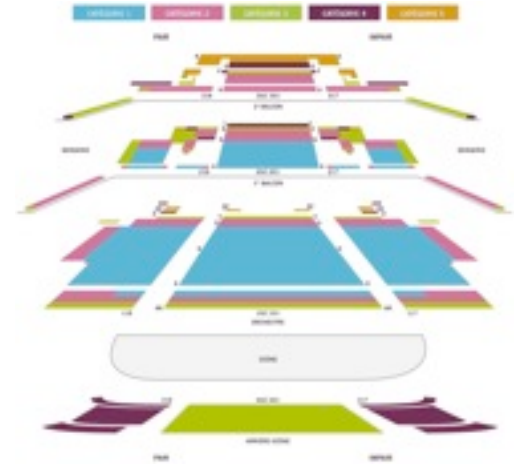
Effects of oral contraceptives on hemostasis and thrombosis

Jan Rosing, PhD, and Guido Tans, PhD
Maastricht, The Netherlands

(Am J Obstet Gynecol 1999;180:S375-82.)



Plan



- **Maladie thrombo-embolique**
 - Définitions et facteurs de risque
 - Thrombophilie
- **Contraception orale et risque thrombotique**
- **Evaluation avant l'introduction d'une CO (CHECK LIST)**
 - Importance de l'anamnèse
 - Place du bilan de thrombophilie
- **Recommandations**

*D'après H ROBERT-EBADI
Service d'Angiologie et d'hémostase
HUG*



Plan

■ Maladie thrombo-embolique

- Définitions et facteurs de risque
- Thrombophilie

■ Contraception orale et risque thrombotique

■ Evaluation avant l'introduction d'une CO (CHECK LIST)

- Importance de l'anamnèse
- Place du bilan de thrombophilie

■ Recommandations



MTE

■ **Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)**

- *Thrombose Veineuse Profonde (TVP), territoires habituels (MI) et inhabituels (TVC, TV mésentérique etc.)*

- *Thrombose Veineuse Superficielle (TVS)*

* Veines variqueuses (« par phlébite »)

* Veines non variqueuses, saines

- *Embolie Pulmonaire (EP)*

■ **Thromboses artérielles**

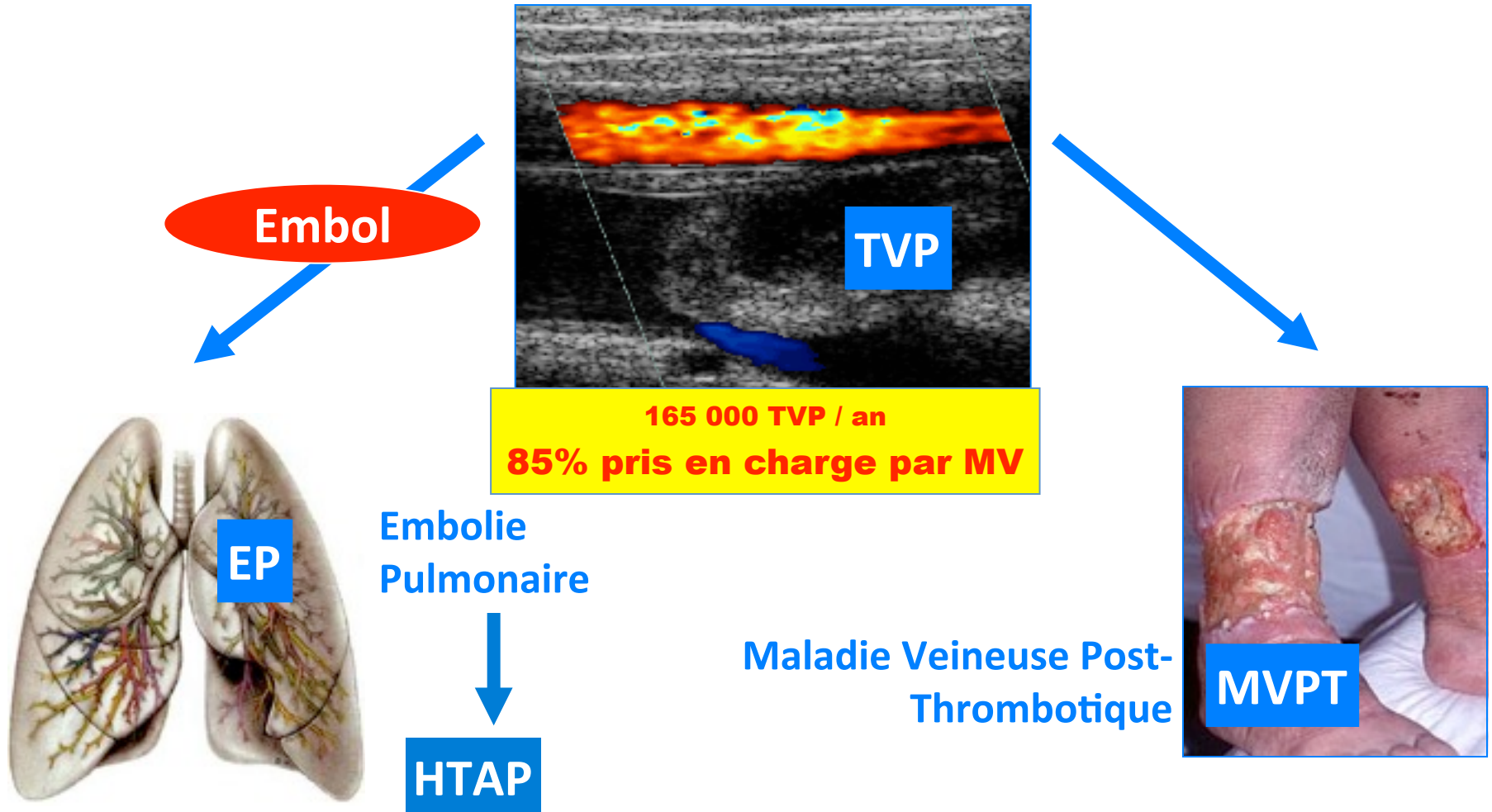
- *Embolisation paradoxale (FOP)*

- *Maladies artérielles pures (rare)*



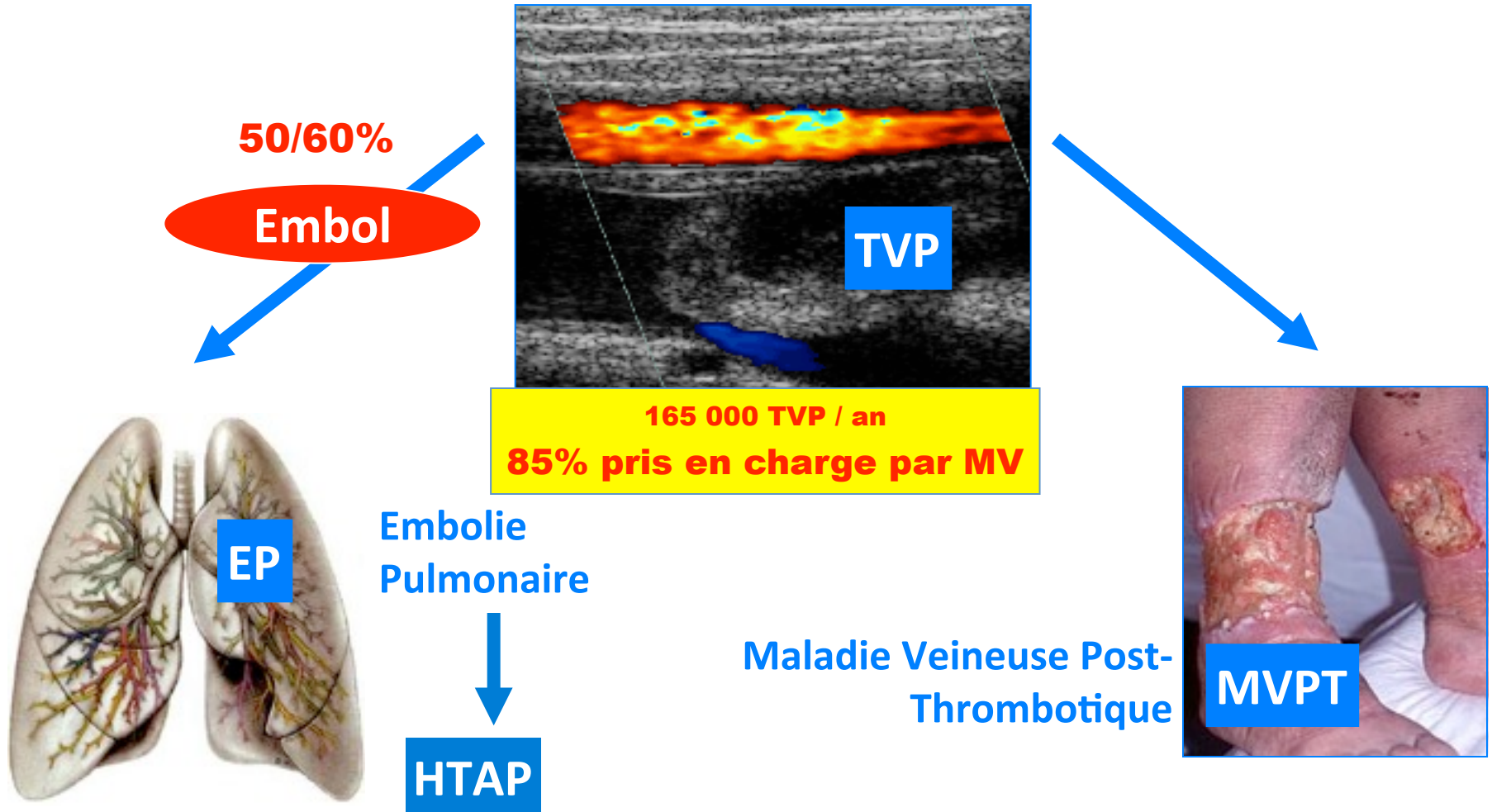
La Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

1 entité clinique, 4 expressions



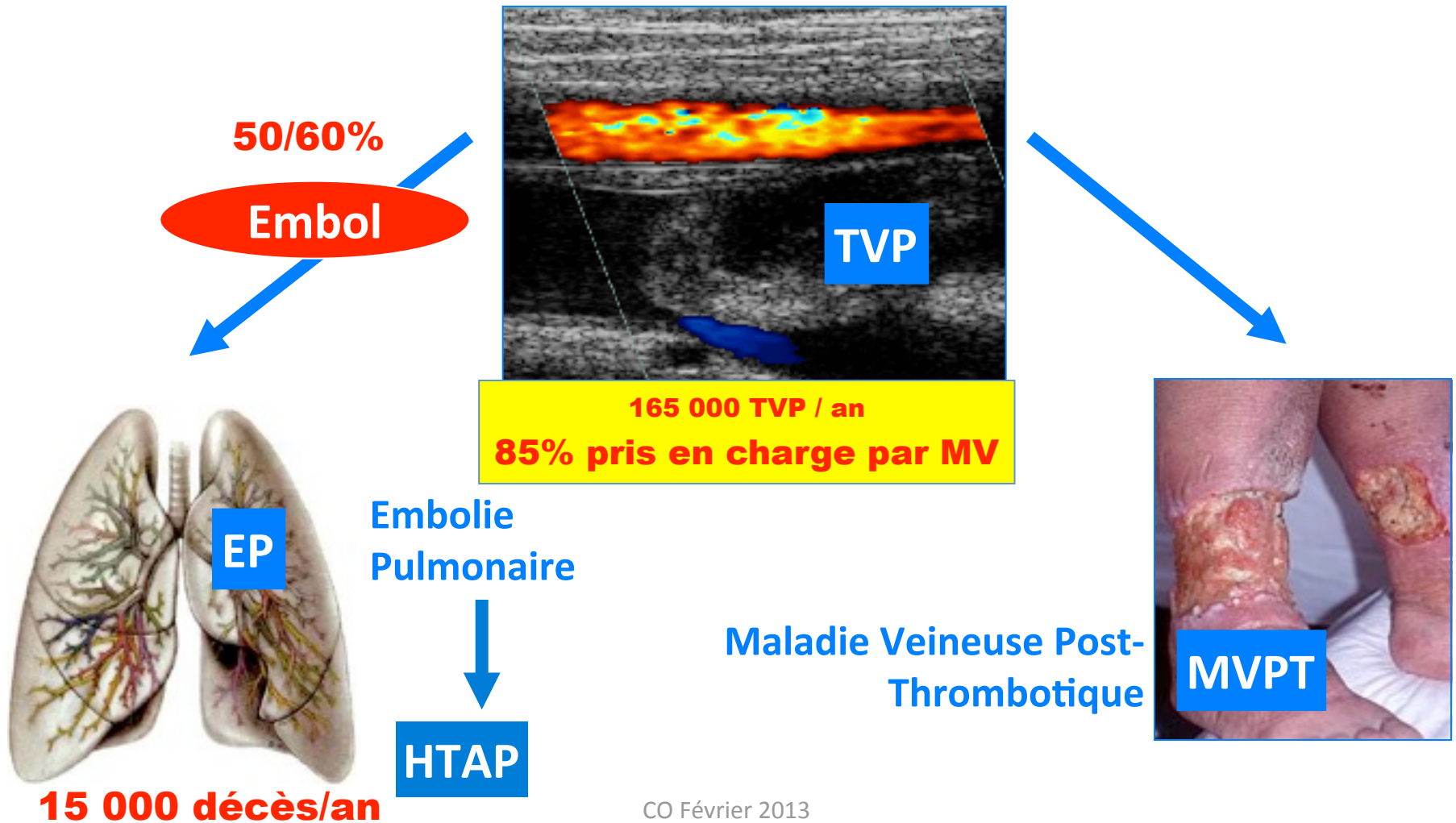
La Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

1 entité clinique, 4 expressions



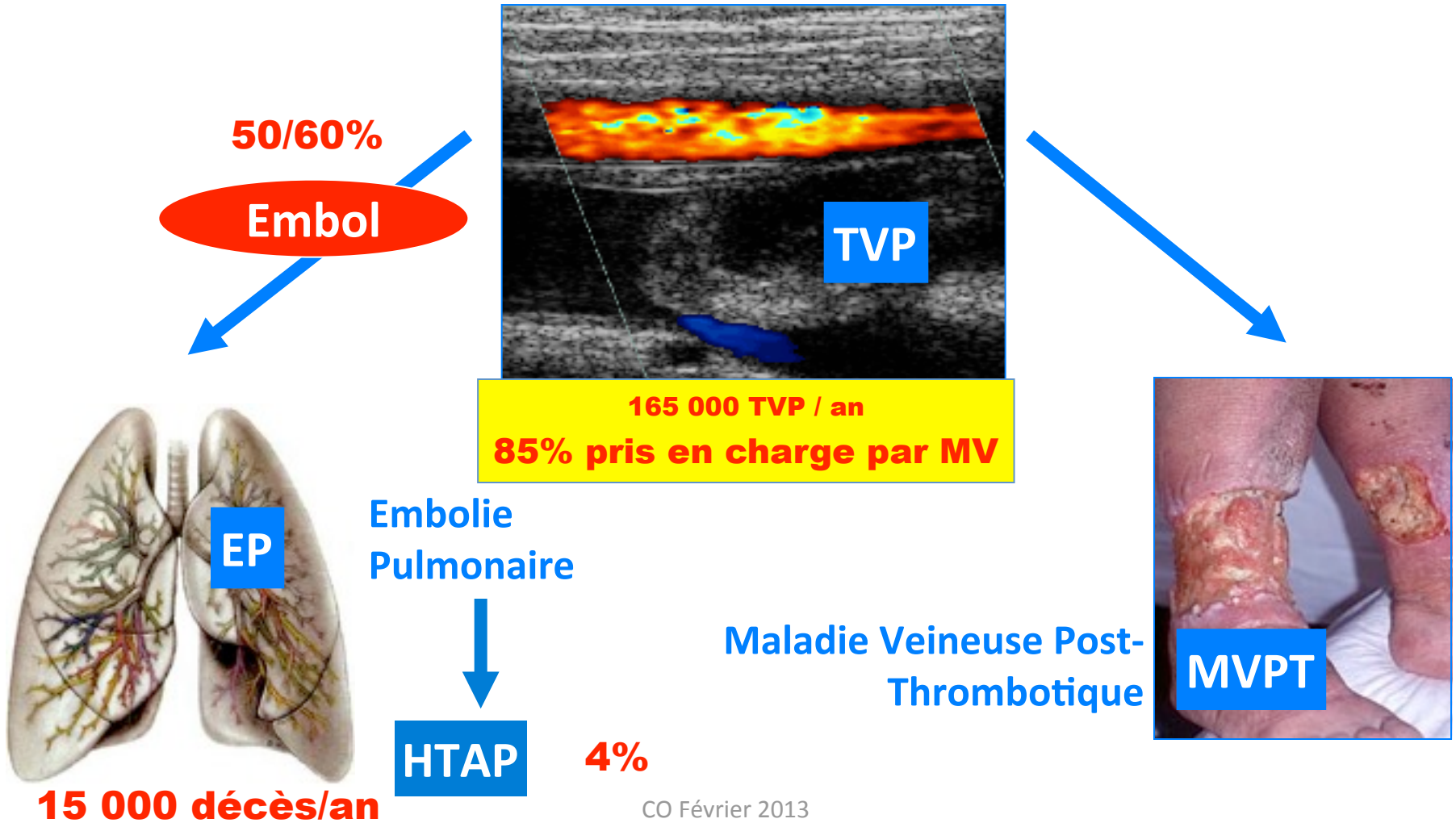
La Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

1 entité clinique, 4 expressions



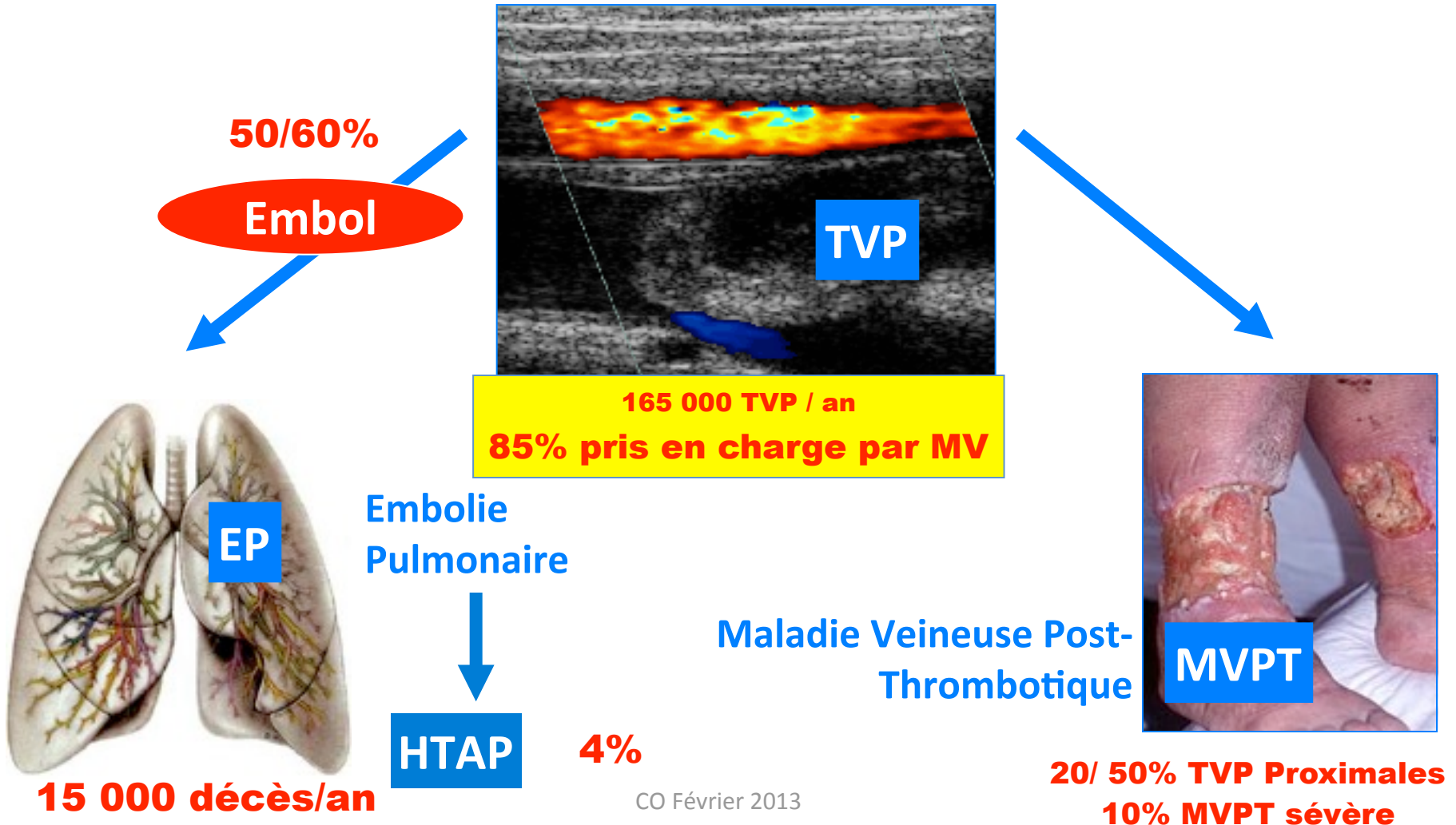
La Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

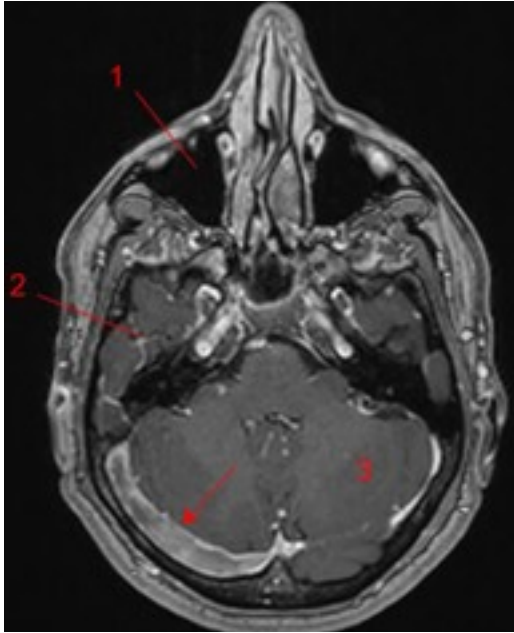
1 entité clinique, 4 expressions



La Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

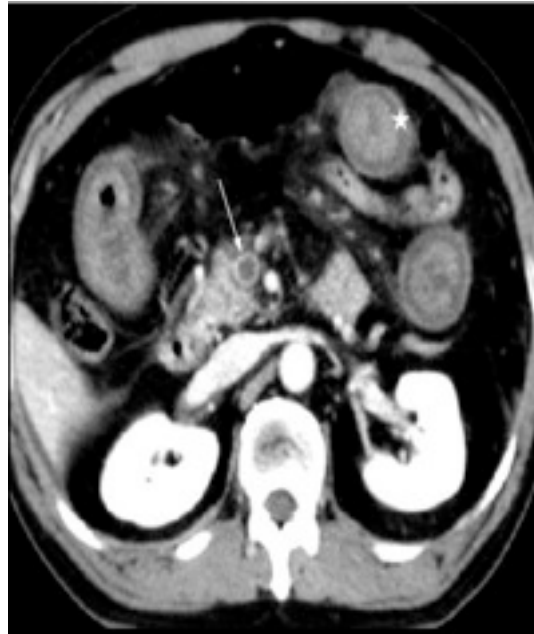
1 entité clinique, 4 expressions



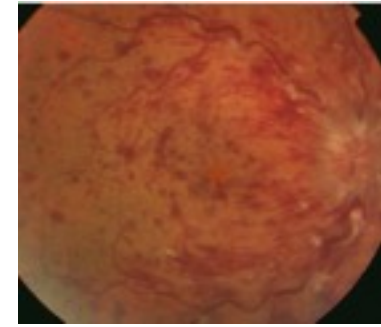


Thrombus situé dans le sinus sagittal supérieur

TV CEREBRALE



TV MÉSENTERIQUE



Occlusion veineuse rétinienne



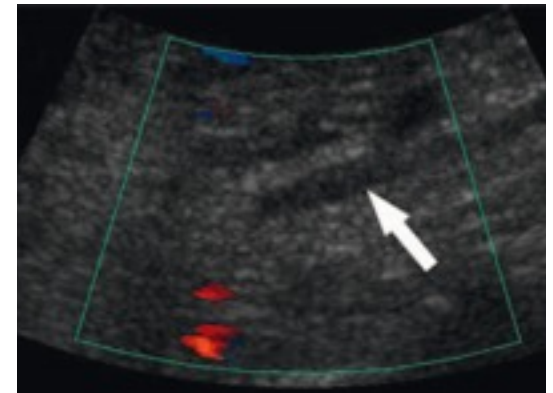
TV JUGULAIRE



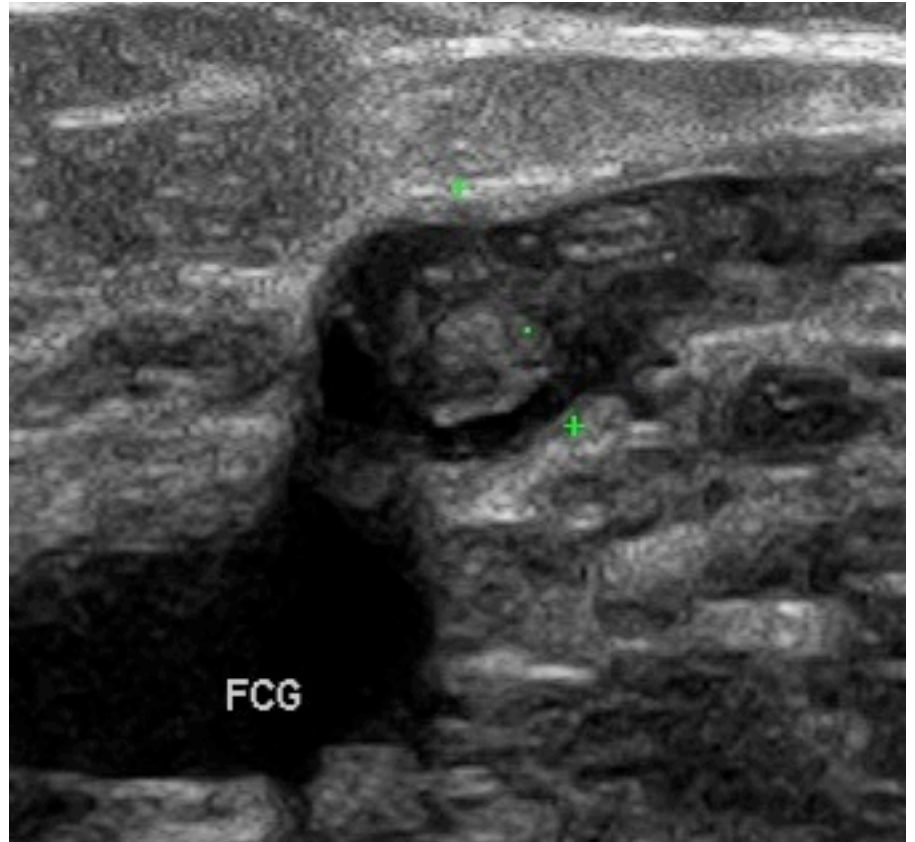
Maladie de MONDOR



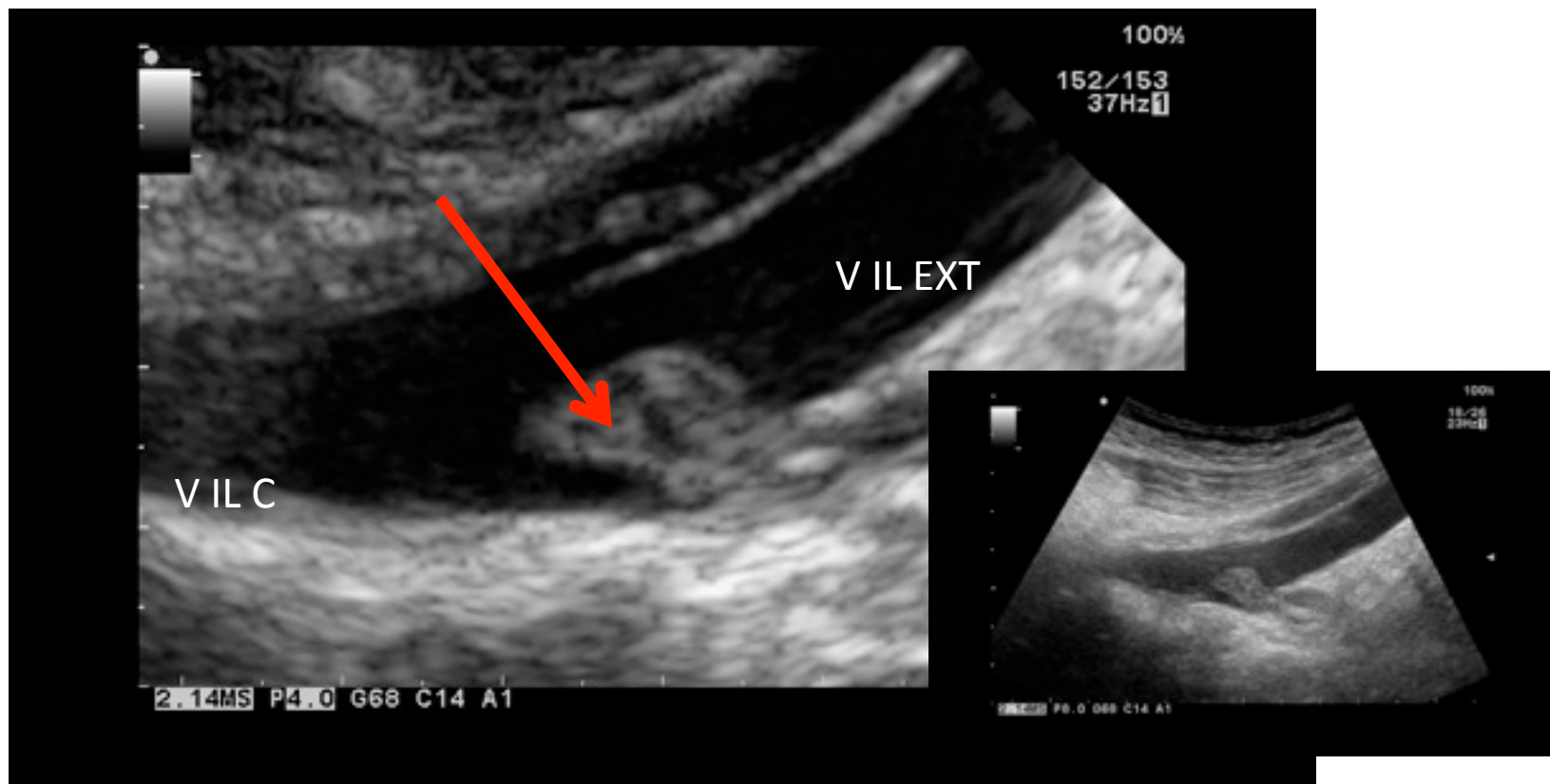
TV RÉNALE



TV OVARIENNE



Cas particulier, suspicion MTEV(EP) au décours CO



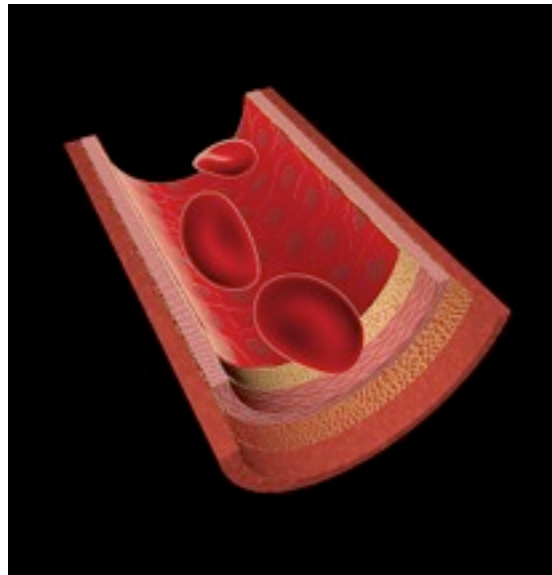
Isolated iliac deep venous thrombosis. Study of 48 cases seen in 7 years among 18,297 echo-Doppler evaluations of the lower limbs], Barrellier MT, JMV 2001



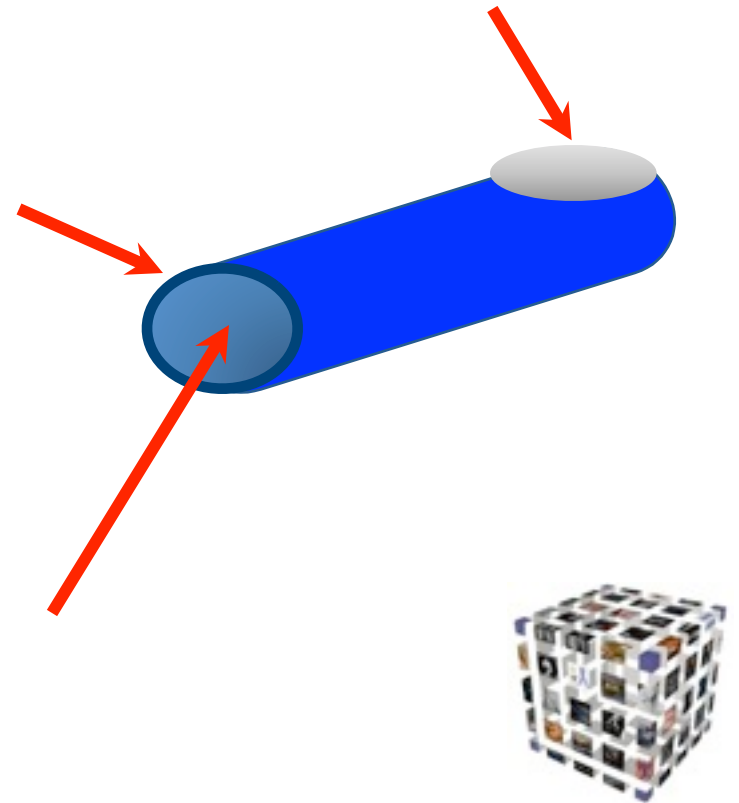
Thromboses artérielles

■ Selon le site :

- *Coronaire : infarctus myocarde*
- *Carotide et circulation intra cérébrale : AVC*
- *Artères MI ou autres : ischémie*



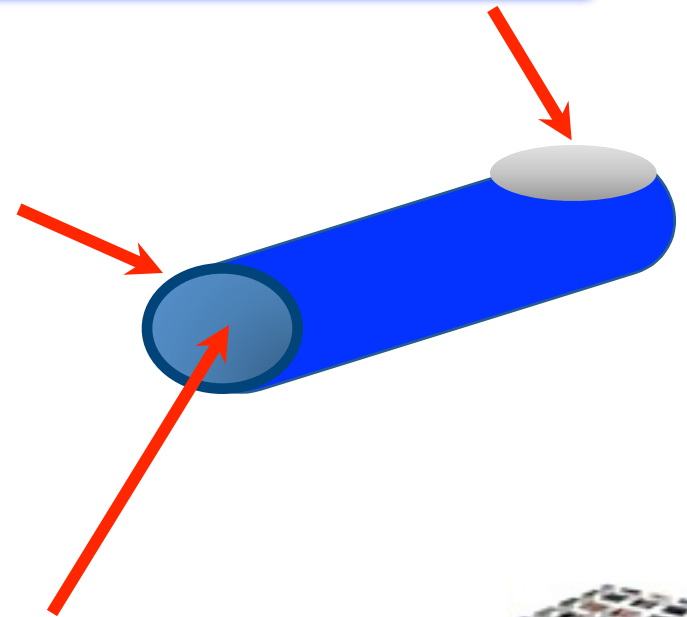
MTEV : Triade de Virchow (1856)



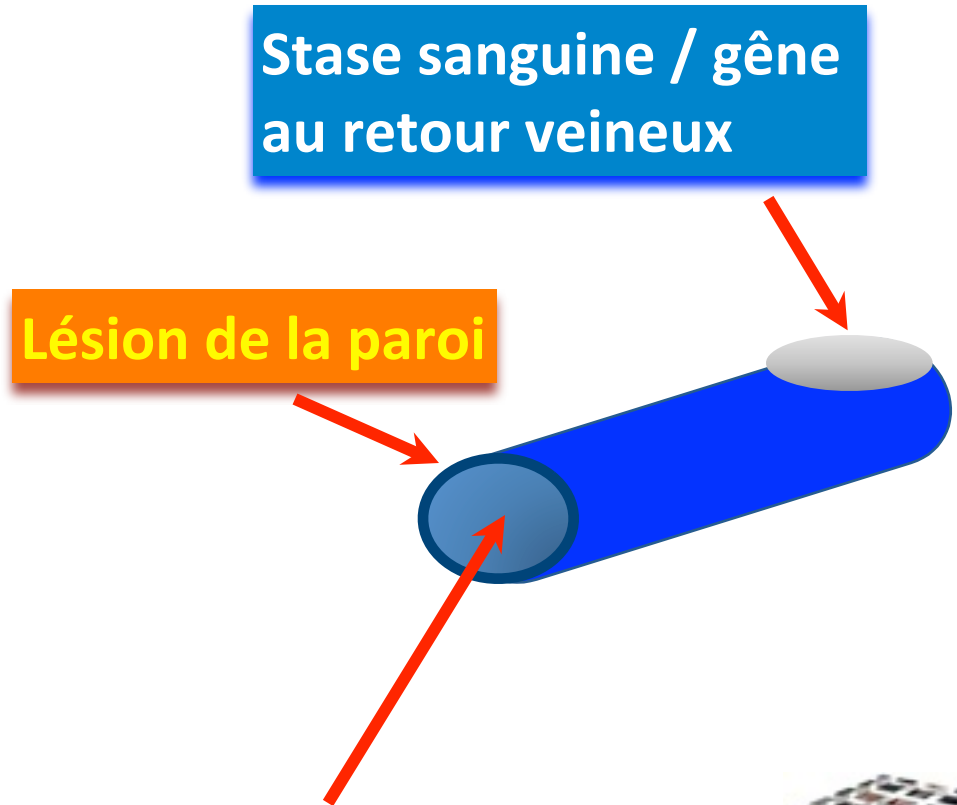
MTEV : Triade de Virchow (1856)



Stase sanguine / gêne
au retour veineux



MTEV : Triade de Virchow (1856)



MTEV : Triade de Virchow (1856)

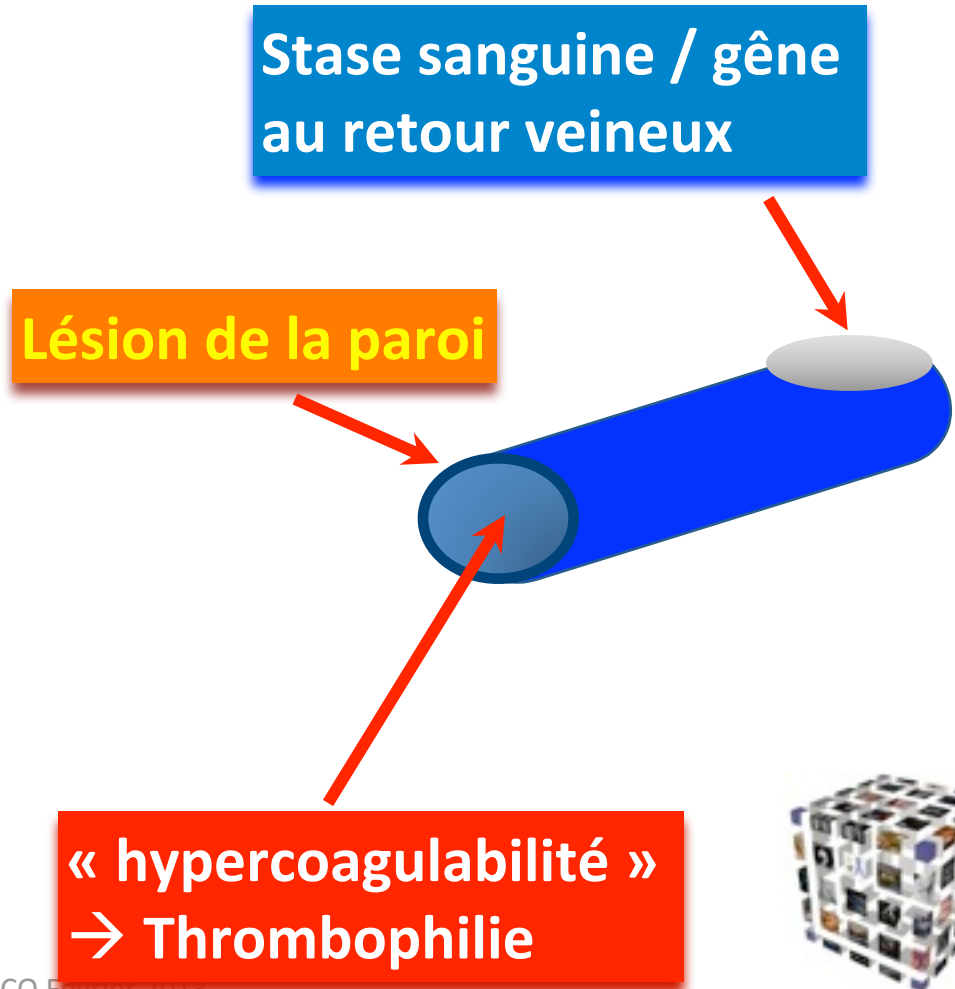


Table 1

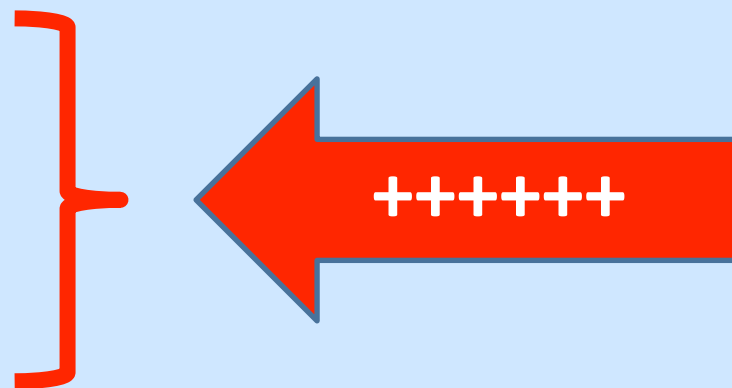
Major and minor risk factors for deep vein thrombosis. Modified from [31].

Major risk factors

Active malignancy
Recent major surgery or trauma
Recent hospitalization
Prolonged immobilization
Pregnancy and puerperium
Hormonal therapy
Positive family history
Known thrombophilic factor
Previous venous thromboembolism

Minor risk factors

Obesity
Smoking
Long distance flights



Chest, ACCP 2012

Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study

M. T. SEVERINSEN,* S. R. KRISTENSEN,^{1,2} S. P. JOHNSEN,* C. DETHLEPSEN,^{1,5} A. TIGNNELAND⁶ and K. OVERVAD*^{1,5}

*Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Aarhus; ¹Department of Clinical Biochemistry, Aarhus Hospital, Aarhus University Hospital, Aarhus; ²Center for Cardiovascular Research, Aarhus Hospital, Aarhus University Hospital, Aarhus; ³Department of Cardiology, Aarhus Hospital, Aarhus University Hospital, Aarhus; and ⁴Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark

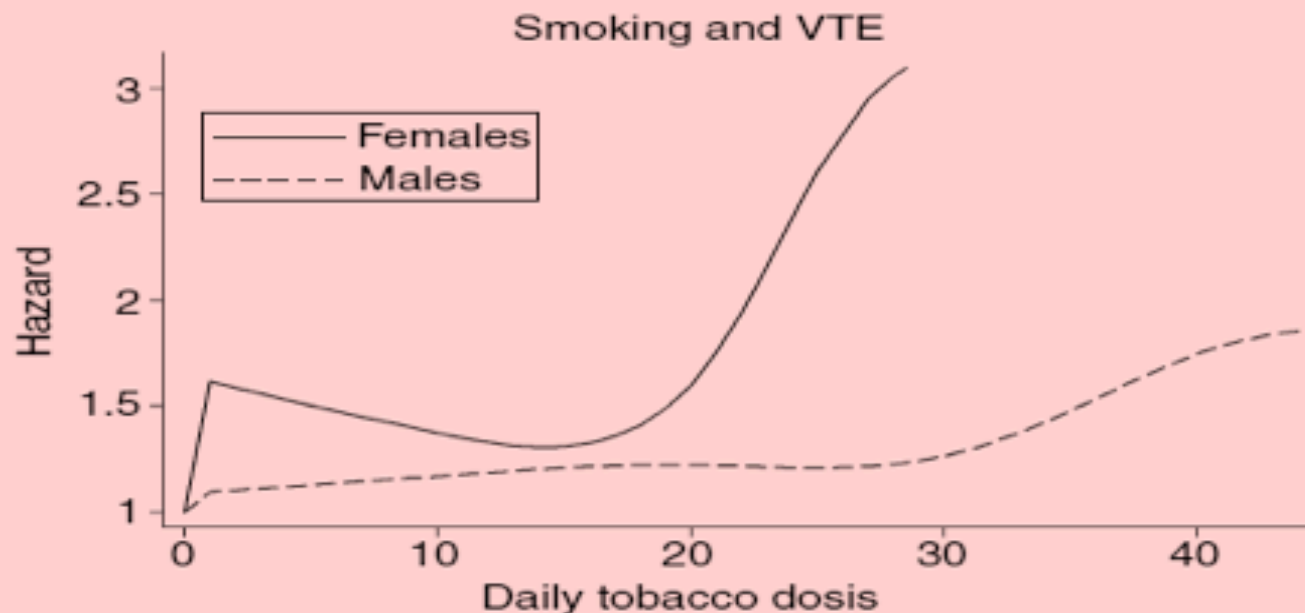


Fig. 2. Hazard ratio of VTE according to daily tobacco dose in g/day modelled as a restricted cubic spline. Non-smokers are used as reference. Adjusted for BMI, alcohol and HRT (women only).



Facteurs de risque

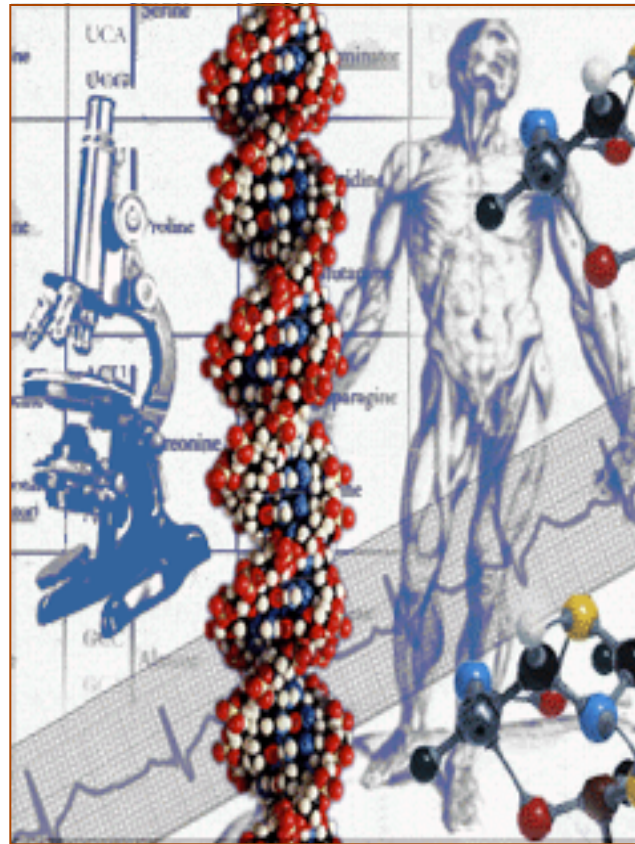
- ATCD de MTEV OR = 16-35
- Chirurgie 6-22
- Traumatisme 13
- Cancer 6
- **CO oestro-progestative 3-4**
- THS œstrogène voie orale 2-3
- Obésité 2-4
- Long voyage 2-4

Immobilisation > 3/4j

Doc J Conard 2012

Février 2013





Les THROMBOPHILIES

Acquises

Constitutionnelles

CO Février 2013





Maladie thromboembolique veineuse

Facteurs de risque biologiques



Maladie thromboembolique veineuse

Facteurs de risque biologiques



Déficits en anticoagulants

Excès d'activités

Autres

Maladie thromboembolique veineuse

Facteurs de risque biologiques

■ Constitutionnels

- **Antithrombine**

- **Protéine C**

- **Protéine S**

- *Résistance à la protéine C
activée*

 - *Mutation V Leiden*

- **Excès de facteur II**

 - *Allèle 20210A gène F II*



Déficits en anticoagulants

Excès d'activités

Autres

Maladie thromboembolique veineuse

Facteurs de risque biologiques

■ Constitutionnels

- Antithrombine
- Protéine C
- Protéine S
- *Résistance à la protéine C activée*
 - *Mutation V Leiden*
- Excès de facteur II
 - *Allèle 20210A gène F II*

■ Mixtes, acquis

■ Excès de facteurs

- *VIII, IX, XI*

■ Homocystéine

■ Anticorps

antiphospholipides

- *Anticoagulant lupique*
- *Anticardiolipine*
- *Anti- β 2-glycoprotéine 1*

Déficits en anticoagulants

Excès d'activités

Autres

Maladie thromboembolique veineuse

Facteurs de risque biologiques

■ Constitutionnels

- Antithrombine
- Protéine C
- Protéine S
- *Résistance à la protéine C activée*
 - *Mutation V Leiden*
- Excès de facteur II
 - *Allèle 20210A gène F II*

■ Mixtes, acquis

- Excès de facteurs



- Anticorps antiphospholipides
 - *Anticoagulant lupique*
 - *Anticardiolipine*
 - *Anti- β 2-glycoprotéine 1*

Déficits en anticoagulants

Excès d'activités

Autres

Symptomatologie

Risque relatif

Adulte

FII 20210A Hz

FV Leiden Hz

Def PC Hz

Def PS Hz

3-5

Adulte jeune

Def AT Hz

FV Leiden Ho

FV Leiden Hz + FII 20210A Hz

FV Leiden Hz + Def PC ou PS Hz

10-20

Nouveau-né

Def PC Ho

Def PS Ho

Def AT Ho*

>100

EMC



Thrombophilie	Population générale	Patients avec MTEV	RR
Facteur V Leiden	5%	20%	8
Facteur II Leiden	3%	7%	3
Protéine C	0,2 - 0,5%	3%	10
Protéine S	0,2 - 0,5 %	3%	10
AT	0,02%	1%	5
APL	2%	5 - 15%	9



Interaction thrombophilie / contraception orale

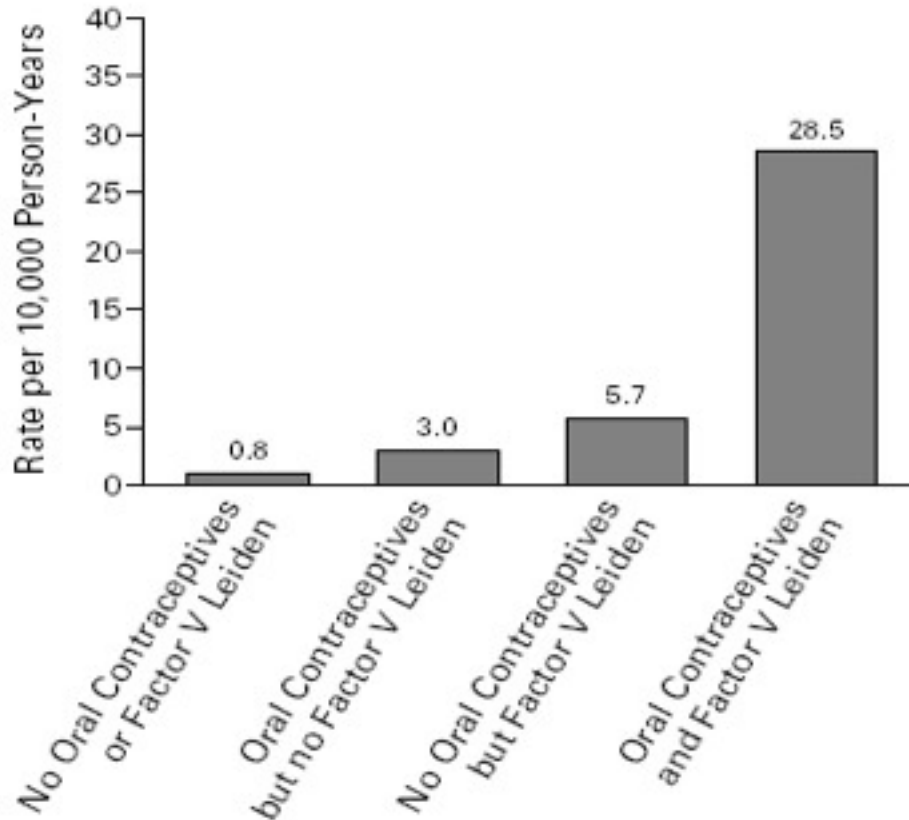


Figure 1. Cases of Deep-Vein Thrombosis per 10,000 Person-Years, According to the Use of Oral Contraceptives and the Presence of Factor V Leiden.





**Il ne faut RIEN rechercher
d'autre (GEHT)**



THE  TIMES

Quand faut il effectuer un bilan de thrombophilie ?





Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES



Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French consensus guideline

Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse

G. Pernod^{a,*}, C. Biron-Andreani^b, P.-E. Morange^c, F. Boehlen^d, J. Constans^e, F. Couturaud^f, L. Drouet^g, B. Jude^h, T. Lecompteⁱ, G. Le Gal^j, N. Trillot^h, D. Wahl^k, for the French group on haemostasis and thrombosis and the French Society of vascular medicine



Quand faut-il effectuer un bilan de thrombophilie ?

- 1° épisode de TVP proximale et ou distale et ou EP **NON PROVOQUEE ou PROVOQUEE** avant 50 ans chez une femme
- Evénements **récidivants** y compris les TVS sur veines saines
- Femmes en âge de procréer**, que l'épisode soit provoqué oui non (impact potentiel sur la prise en charge de la grossesse)
- En cas de thrombophilie connue déjà détectée chez un membre de la famille** de la patiente pour laquelle une contraception est envisagée
- Siège inhabituel de la thrombose** (veine cérébrale, digestive, membre supérieur – jugulaire-)
- MTEV survenant au décours de la **grossesse ou sous oestro progestatifs.**

*Pernod G et al, Recommandations GEHT SFMV, STV 2009;21:5-11
Plu Bureau G, Gyéco Obst et Fertilité 2008,36:118-454*



Bilan de Thrombophilie (FBR) en 2013

■ AT, PC , PS

■ Mutation Facteur V (RPCA) et II (Mutation 20210 du gène de la prothrombine)

*Trois types de tests pour évaluer
la présence d'anticorps antiphospholipides*

■ **SAPL**

- Recherche de l'anticardiolipine
- Recherche de l'anticoagulant circulant ou lupique
- Recherche de l'anti β_2 -glycoprotéine-1

■ *Ont disparu : Facteur VIII et Homocystéine*



Bilan de Thrombophilie (FBR) en 2013

■ AT, PC , PS

Si propositus
asymptomatique

■ Mutation Facteur V (RPCA) et II (Mutation 20210 du gène de la prothrombine)

*Trois types de tests pour évaluer
la présence d'anticorps antiphospholipides*

■ **SAPL**

- Recherche de l'anticardiolipine
- Recherche de l'anticoagulant circulant ou lupique
- Recherche de l'anti β_2 -glycoprotéine-1

■ *Ont disparu : Facteur VIII et Homocystéine*



Bilan de Thrombophilie (FBR) en 2013

■ AT, PC, PS

Si propositus
asymptomatique

■ Mutation Facteur V (RPCA) et II (Mutation 20210 du gène de la prothrombine)

*Trois types de tests pour évaluer
la présence d'anticorps antiphospholipides*

■ **SAPL**

- Recherche de l'anticardiolipine
- Recherche de l'anticoagulant circulant ou lupique
- Recherche de l'anti β_2 -glycoprotéine-1

Si propositus symptomatique

■ *Ont disparu : Facteur VIII et Homocystéine*



Bilan de Thrombophilie (FBR) en 2013

■ AT, PC , PS

Si propositus
asymptomatique

■ Mutation Facteur V (RPCA) et II (Mutation 20210 du gène de la prothrombine)

*Trois types de tests pour évaluer
la présence d'anticorps antiphospholipides*

■ **SAPL**

- Recherche de l'anticardiolipine
- Recherche de l'anticoagulant circulant ou lupique
- Recherche de l'anti β_2 -glycoprotéine-1

Si propositus symptomatique

■ *Ont disparu : Facteur VIII et Homocystéine*

Les examens génétiques nécessitent l'accord signé du patient . De plus rédaction d'une attestation de consultation





**Pour interpréter un bilan de
Thrombophilie il faut toujours tenir
compte de la clinique et des
traitements en cours**



Déficits AT, PC, PS

Interprétation

	AT	PC	PS
➤ Episode thrombotique proche	↘	↘	↘
➤ Thérapeutique			
HNF	↘	.	.
HBPM	↘	.	.
AVK	.	↘	↘
Oestrogènes	↘	.	↘
➤ Variations physiologiques			
Grossesse	↘	↗	↘ ↘
➤ Pathologies			
Ins. Hépatique	↘	↘ ↘	↘
CIVD	↘	↘	↘



Déficits AT, PC, PS

Interprétation

	AT	PC	PS
➤ Episode thrombotique proche	↘	↘	↘
➤ Thérapeutique			
HNF	↗	.	.
HBPM	↘	.	.
AVK	.	↘	↘
Oestrogènes	↘	.	↘
➤ Variations physiologiques			
Grossesse	↘	↗	↘↘
➤ Pathologies			
Ins. Hépatique	↗	↘↘	↘
CIVD	↘	↘	↘



Bilan thrombophilie

J'ai la compétence pour gérer

Je prescris
et je gère



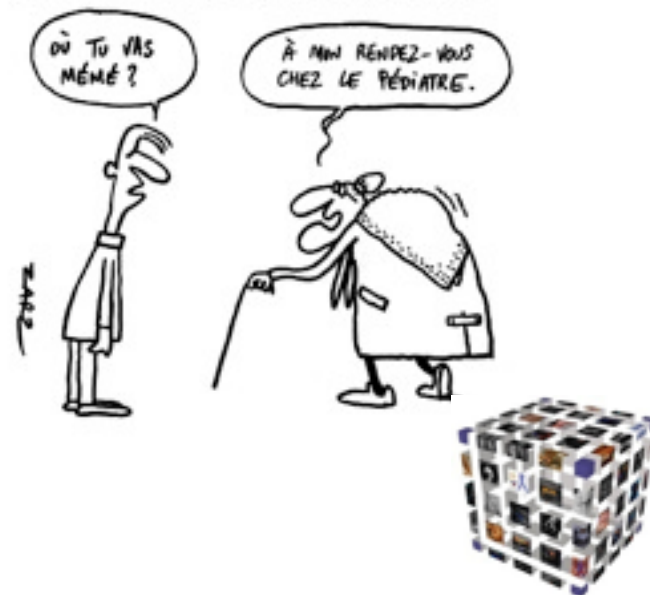
Je n'ai pas la compétence
pour gérer

Je ne
prescris pas
Je passe la
main

DÉLAIS D'ATTENTE POUR OBTENIR
UN RENDEZ-VOUS CHEZ UN SPÉCIALISTE...

OÙ TU VAS
MÉMÉ ?

À MON RENDEZ-VOUS
CHEZ LE PÉDIATRE.



Bilan de thrombophilie le coût en Suisse, en France

Facteurs de risque recherchés	Tests de dépistage	Tests de confirmation	Eviter d'effectuer les tests dans les conditions suivantes	Prix (CHF) pour le dépistage
Déficit en antithrombine	Activité de l'antithrombine	Antithrombine antigénique	Héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée. En outre, le taux d'antithrombine peut être abaissé en cas de syndrome néphrotique	21.–
Déficit en protéine C	Protéine C chromogénique	Mesure de la protéine C par une méthode coagulante et protéine C antigénique	Antivitamines K, carence en vitamine K, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée	52.–
Déficit en protéine S	Protéine S libre	Protéine S totale et mesure de la protéine S par une méthode coagulante	Antivitamines K, carence en vitamine K, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée, grossesse, contraception orale, substitution hormonale	60.–
Facteur V Leiden	Résistance à la protéine C activée	Facteur V Leiden par PCR		31.–
Mutation de la prothrombine G20210A	Recherche de la mutation de la prothrombine par PCR			154.–

**Soit 255 € en Suisse , attention en France écart important
Entre 200 et 700 € (car hors nomenclature)**

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1025-7

CO Février 2013



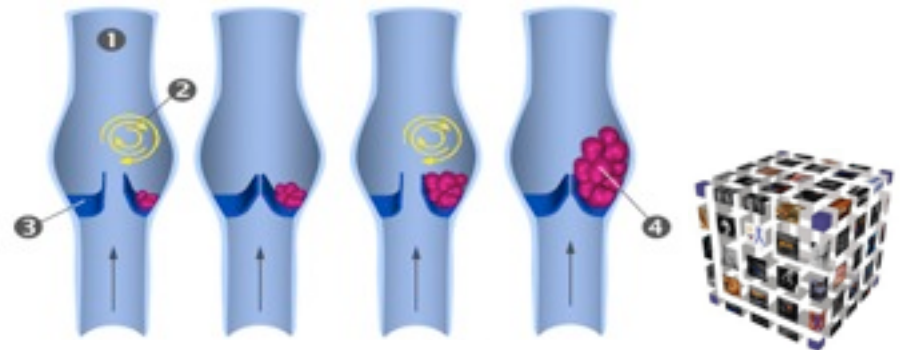
Thrombophilies

Thrombophilies acquises

- Age
- Cancer
- Intervention chirurgicale
- Immobilisation
- Hormonothérapie (CO)
- Grossesse
- Obésité
- Sd myéloprolifératifs
- HPN
- APL

Thrombophilies héréditaires

- AT
- Protéine C
- Protéine S
- Facteur V
- Mutation du gène de la prothrombine



Plan

■ Maladie thrombo-embolique

- Définitions et facteurs de risque
- Thrombophilie

■ Contraception orale et risque thrombotique

■ Evaluation avant l'introduction d'une CO

- Importance de l'anamnèse
- Place du bilan de thrombophilie

■ Recommandations



Contraception OP

Risque global de MTEV

■ **Risque relatif de MTEV 2 -6 X**

■ **Risque absolu**

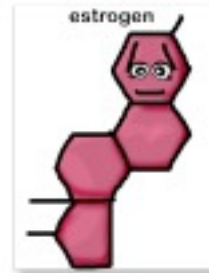
1/10'000 à 2-6 /10'000 femmes 20-35 ans

WHO Collaborative Study. Contraception 1998;57:315
Vandenbroucke et al. NEJM 2001;244:1527



Contraception OP et risque thrombotique

Doses d'oestrogènes



Dose d'EE

20 µg

30 µg

50 µg

RR MTEV

1

1,3 (0,8-2,0)

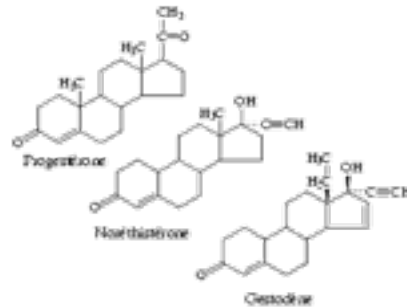
2,4 (1,2-4,9)

Van Hylckama A et al. BMJ 2009;339:b2921



Contraception OP et risque thrombotique

Type de Progestatif



«3 ème génération» versus «2 ème génération»

RR x 2

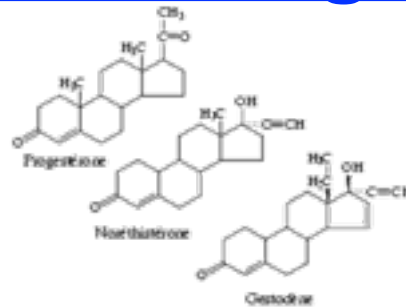
Débat.... différence réelle ou biais méthodologique des études qui sont essentiellement observationnelles

- Biais de prescription?
- Différence de durée de traitement?
- Autres facteurs confondants?



Contraception OP et risque thrombotique

Type de Progestatif



«3 ème génération» versus «2 ème génération»

Méta-analyse 7 études cas-témoins et cohortes avant 1995

* *Overall adjusted OR for 3d vs 2d generation OC*

1.7 (95% CI 1.4-2.0)

* *The biases were not large enough to account for the observed results*

Kemmeren JM et al. BMJ 2001; 323:1-9

CO Février 2013

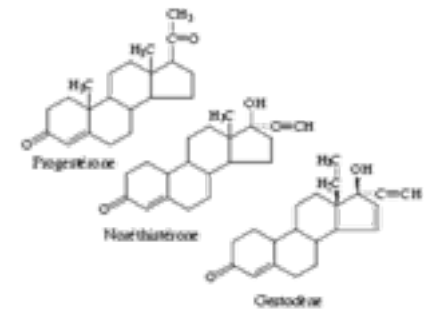


Contraception OP et risque thrombotique

Type de Progestatif

1,2 Mo danoises 15-49 ans, suivi 8 ans, 4307 événements

		RR MTEV
Pas de CO		1
2°	LEVONORGESTREL	2,9 (2,2-3,8)
3°	DESOGESTREL	6,6 (5,6-7,8)
	GESTODENE	6,2 (5,6-7,0)
Anti Androgène DROSPIRENONE		6,4 (5,4-7,5)



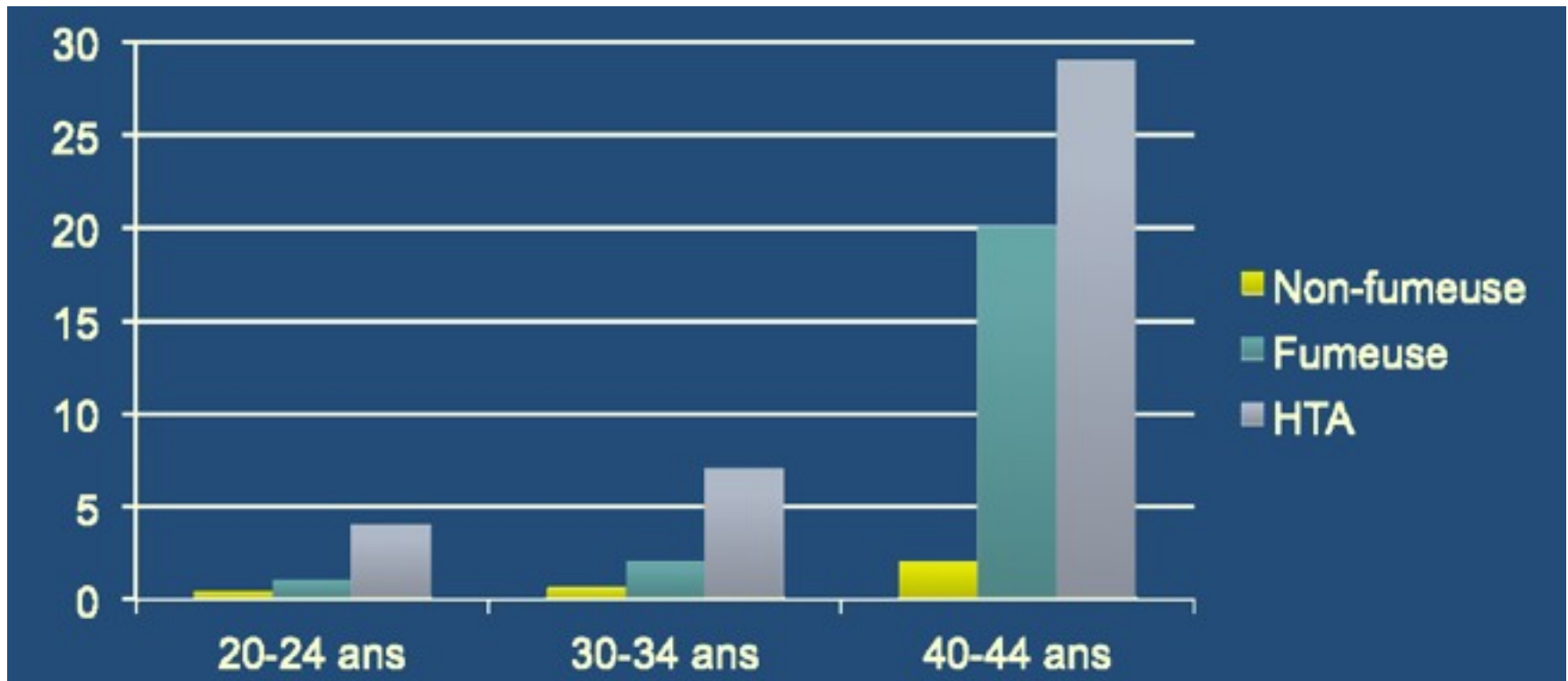
Lidegaard O et al, BMJ 2011;343:d6423



Contraception OP et risque thrombotique

Risque artériel

Nombre de cas supplémentaires d'infarctus du myocarde et d'AVC attribuables à l'utilisation d'une COC par 100'000 femmes-années



Farley TM et al. Contraception 1998;57:211-30



Risque d'infarctus et CO EP

Présence tabac et ou HTA

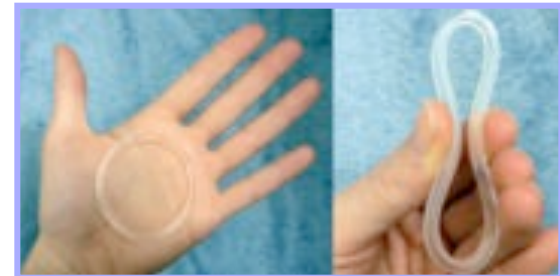
	Odd Ratio (IC 95%) <i>(Infarctus du Myocarde)</i>
Tabac + et HTA +	71.4 (16.5 – 309)
Tabac + et HTA -	26.6 (7.00 – 101)
Tabac - et HTA +	16.4 (3.10 – 87.7)
Tabac - et HTA -	1.10 (0.12 – 9.69)



Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet, 1997, 349: 1202-1209.

Œstroprogestatifs non oraux

Voie	Œstrogène	Progestatif	Exemple
Patch	Ethinylestradiol (15-20 ug/24h)	Norelgestromine	Evra®
Anneau vaginal		Etonogestrel	NuvaRing®



- Manque d'études spécifiques sur le risque
- EE circule dans le sang
- Les considérer comme les OP par voie orale



Contraception OP risque thrombotique

Progestatifs seuls

Méta-analyse de 8 études observationnelles
Utilisatrices versus non-utilisatrices

RR 1.03 (0.76-1.39)

Sous-groupes

Orale	RR 0.9 (0.57-1.45)
DIU	RR 0.61 (0.24-1.53)
Injectable	RR 2.67 (1.29-5.53)

Mantha S et al. BMJ 2012; 345:e4944



Contraception OP risque thrombotique

Durée d'utilisation (Effet STARTER)

- Risque maximal durant la 1^{ère} année d'introduction (surtout les 6 premiers mois)
 - RR 10 x par rapport aux non-utilisatrices
- Après 1an
 - RR 2-5 x par rapport aux non-utilisatrices
- Retour au risque de base 3 mois après l'arrêt

WHO Collaborative Study. Lancet 1995; 346: 1575-82

Suissa S et al. Contraception 1997; 56:141-46

Farley TM et al. Contraception 1998; 57:61-65

Bloemenkamp WM et al. Arch Intern Med 2000; 160:49-52



Contraception OP risque thrombotique

Durée d'utilisation (Effet STARTER)

■ Risque maximal durant la 1^{ère} année d'introduction
(surtout les 6 premiers mois)

- RR 10 x par rapport aux non-utilisatrices

■ Après 1an

- RR 2-5 x par rapport aux non-utilisatrices

■ Retour au risque de base 3 mois après l'arrêt

Au-delà de 1 an avec CO 3^o génération
Risque très diminué voire absent

WHO Collaborative Study. Lancet 1995; 346: 1575-82

Suissa S et al. Contraception 1997; 56:141-46

Farley TM et al. Contraception 1998; 57:61-65

Bloemenkamp WM et al. Arch Intern Med 2000; 160:49-52



Risque de Thrombose veineuse

COP et effet starter

Table 6 | Risk of venous thrombosis associated with duration of use of oral contraceptive. Data are number

Duration of use (months)*	No of thrombosis patients				No of controls	Odds ratio (95% CI)†
	Total	Using levonorgestrel	Using gestodene	Using desogestrel		
≤3	66	32	8	10	15	12.6 (7.1 to 22.4)
>3 and ≤6	49	19	7	9	17	8.3 (4.7 to 14.5)
>6 and ≤12	63	31	4	9	26	7.5 (4.7 to 12.2)
>12 and ≤24	75	35	5	17	46	5.0 (3.4 to 7.4)
>24 and ≤60	141	77	15	31	87	5.0 (3.7 to 6.8)
>60	611	251	68	179	342	5.2 (4.3 to 6.2)
No oral contraceptive (reference)	421	—	—	—	1102	1

*Duration of oral contraceptive use defined as time since start date of last oral contraceptive used before index date for women who used oral contraceptives at the time of the index date. For 221 users (98 patients and 125 controls) duration of use was unknown.

†Odds ratio adjusted for age.

A van Hylckama Vlieg et al BMJ 2009

CO Février 2013



Contraception OP risque thrombotique

Interaction avec thrombophilie

■ **MTEV sous CO 1-12 mois après introduction**

83% de thrombophilie héréditaire

■ **MTEV sous CO après 12 mois**

28% de thrombophilie héréditaire

Bloemenkamp K et al. Arch Intern Med 2000



Contraception OP risque thrombotique

Interaction avec thrombophilie

Sous-population de femmes de 15-49 ans de la Leiden Thrombophilia Study
Etude cas-contrôle n = 160 dans chaque groupe

	Absence FVL	FVL hétéro	FVL homo
Pas de CO	1	5	50
CO	3	30	100

L'effet conjoint CO et FVL est plus qu'additif

Adapté de Vandenbroucke JP et al. Lancet 1994; 344: 1453-57



Contraception OP risque thrombotique

Interaction avec autres facteurs

CO et « obésité »

- Risque de MTEV x 10 si BMI > 25

Abdollahi et al. Thromb Haemost 2003;49:493

CO et voyage (en avion, voiture, bus, train...)

- sans CO OR = 2
- avec CO OR estimé > 20

Cannegieter et al. PLoS Med 2006;3:e307

CO si chirurgie, cancer, immobilisation, etc.

- RR 17 (95% CI 6.5-46.0)

Black et al. J Clin Pharmacol 2002;53:637



Interaction BMI et CO sur le risque de MTEV

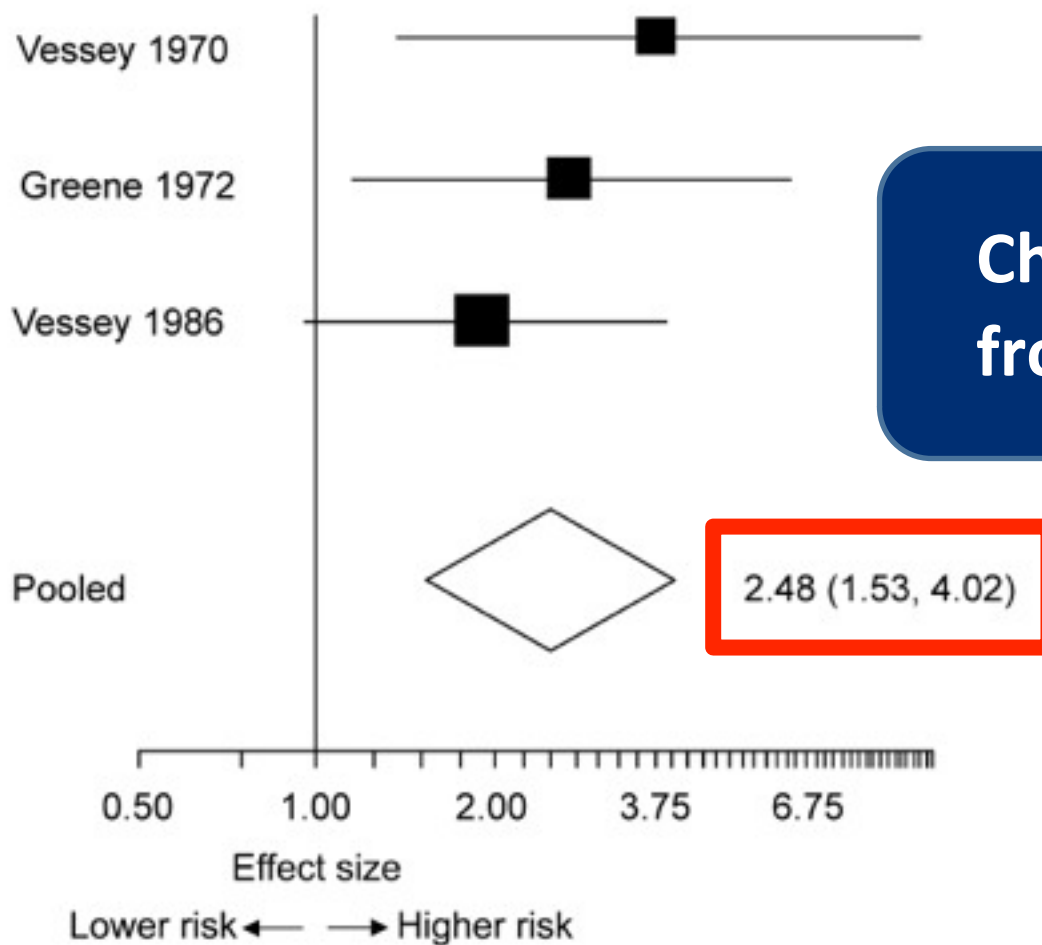
BMI (kg/m ²)	OC use	Patients	Control subjects	OR*	95% CI
<25	No	51	167	1	
≥25 & <30	No	27	34	2.52	1.38–4.57
≥30	No	28	30	3.04	1.66–5.57
<25	Yes	260	233	4.15	2.85–6.03
≥25 & <30	Yes	178	55	11.63	7.46–18.14
≥30	Yes	132	19	23.78	13.35–42.34

Pomp - Brit J Haematol - 2007

CO Février 2013



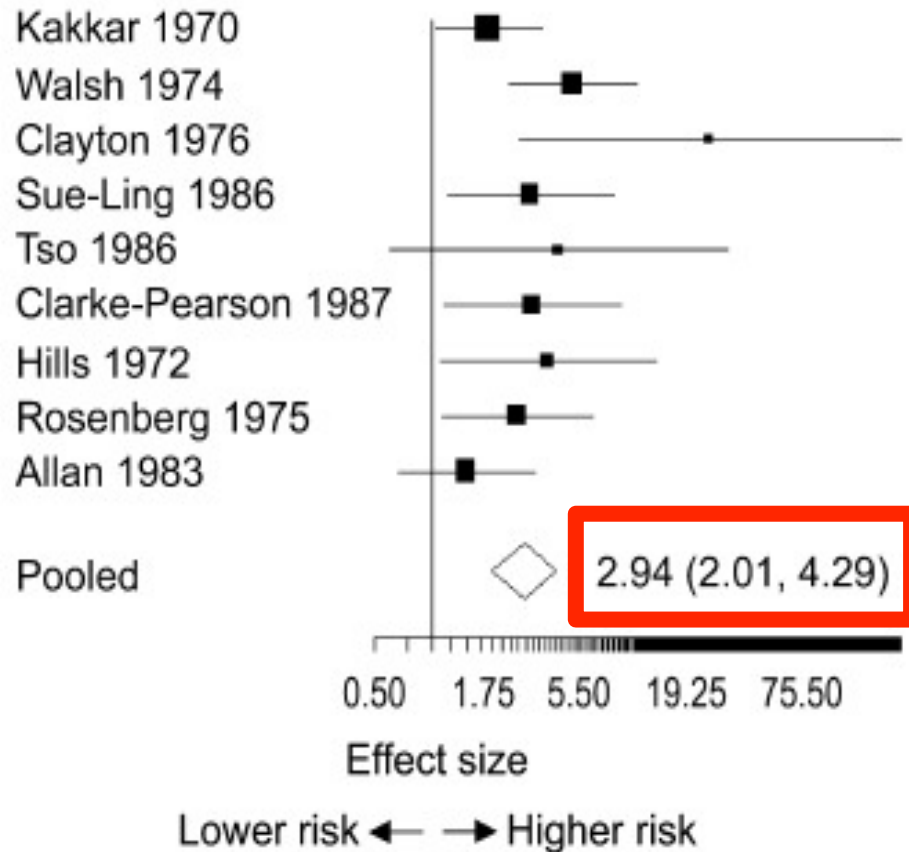
Contraception Orale et risque post opératoire



Edmonds MJR, Anz J Surg 2004



Cancer et risque post opératoire



Cancer target enzyme

Edmonds MJR, Anz J Surg 2004



Plan

- Maladie thrombo-embolique
 - Définitions et facteurs de risque
 - Thrombophilie
- Contraception orale et risque thrombotique
- Evaluation avant l'introduction d'une CO
 - Importance de l'anamnèse
 - Place du bilan de thrombophilie
- Recommandations



Intérêt du dépistage de facteur biologique de risque chez les sujets asymptomatiques?

Aucune situation clinique ne nécessite un dépistage systématique de la thrombophilie

- CO = Potentialisation

FV L	FV N	CO
	FV L hétéroz (x 8)	x 4
	FV L homoz (x 80)	x 30
		x 1003

- Risque estimé de TV fatale chez les FV Leiden HTZ sous contraceptif = 1/90.000.

- Pour prévenir 1 décès, il est nécessaire de tester 1.800.000 femmes (prévalence du FV Leiden de 5%)



Evaluation du risque de MTEV avant introduction d'une CO

Limites du dépistage biologique

■ Tous les patients avec FVL ne sont pas identiques...

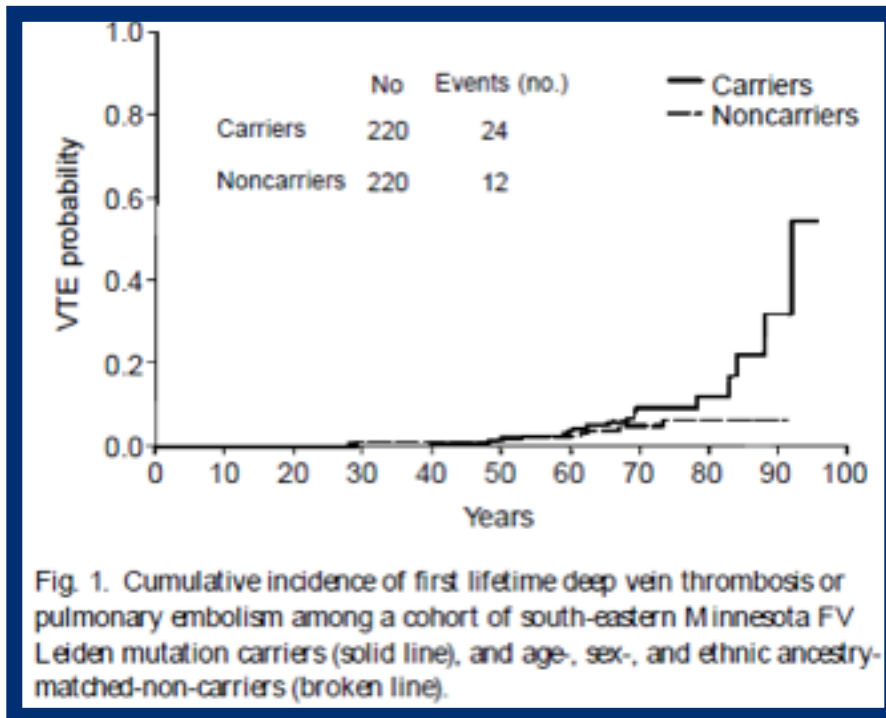


Evaluation du risque de MTEV avant introduction d'une CO

Limites du dépistage biologique

■ Etude populationnelle MINESOTA n=3424

6,7% (n=230) porteurs de mutation FVL

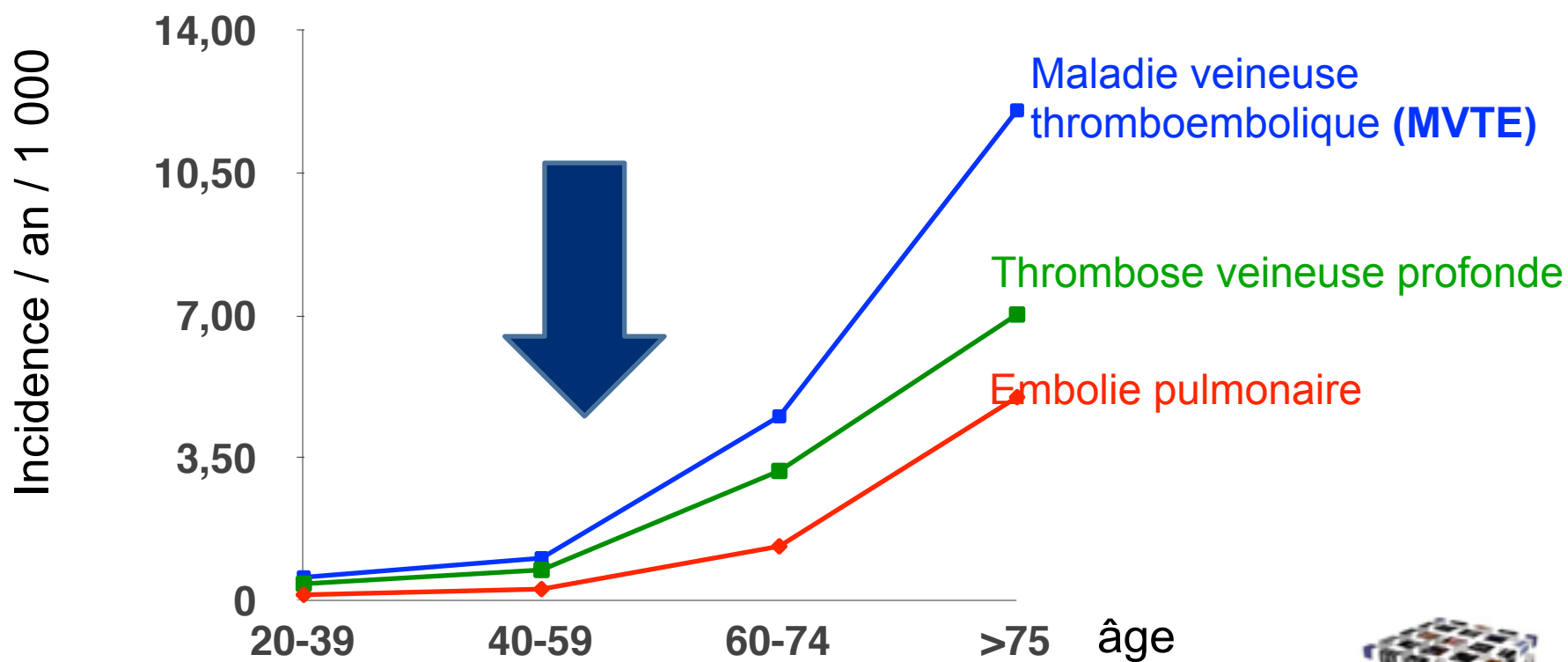


Pas de différence significative
Porteur vs non porteur avant 60 ans

Incidence de MTEV : 1,6/1000



Incidence de la maladie veineuse thromboembolique chez les femmes



Oger, Thromb Haemost, 2000

CO Février 2013



Rôle central de l'anamnèse

■ Anamnèse PERSONNELLE

■ Anamnèse FAMILIALE



Le Dossier
Médical Personnel
un atout pour votre santé.

→ www.dmp.gouv.fr



Comment interroger la patiente ?

Sensibilité et spécificité pour le diagnostic d'antécédent de MTEV

- Questions :

- *Do you think you ever had venous thromboembolism ?*

JE

Sensibilité 85% Spécificité 88%

- *Has a physician ever diagnosed you with venous thromboembolism ?*

INTERMEDIAIRE

Sensibilité 74% Spécificité 85%

Frezzato M et al, Am J Epidemiol 1996;143:1257-65

CO Février 2013



Evaluation du risque de MTEV avant introduction d'une CO

ANTECEDENT PERSONNEL DE MTEV

OBJECTIFS

- Confirmer qu'il s'agit réellement d'un événement thromboembolique**
- Préciser les caractéristiques de l'événement**
 - Date**
 - Circonstances**
 - Examens réalisés**
 - Traitement instauré, durée**
 - Compression médicale.....**



Evaluation du risque de MTEV avant introduction d'une CO

ANTECEDENT PERSONNEL DE MTEV

Type d'événement ?

1. Type d'événement ?

- TVP des MI : distale , proximale (au dessus, en dessous du genou)
- TVP superficielle (MI/MS)
 - * Veines variqueuses (examen clinique)
 - * Veines saines
- Embolie Pulmonaire (scanner, scintigraphie)
- TVP de siège inhabituel (cérébrale, jugulaire, ovarien, portale, mésentérique, rénale etc.)



Evaluation du risque de MTEV avant introduction d'une CO

ANTECEDENT PERSONNEL DE MTEV

■ 2. Nombre d'événement ?

■ 3. Circonstances de survenue/facteur favorisant

- *Aucun facteur de risque*
- *Post op*
- *Fracture / plâtre*
- *Immobilisation alitement*
- *Long voyage*
- *Grossesse / Post Partum / COP*
- *Cancer...*

Evaluation du risque de MTEV avant introduction d'une CO
ANTECEDENT PERSONNEL DE MTEV

■ 4. Comment le diagnostic avait-il été posé ?

- *Examen clinique seul ?*
- *Imagerie complémentaire ?*
- *Par un spécialiste ?*

■ 5. Quel traitement avait été instauré ?

- *Injections sous cutanées ?*
- *Traitement per os ? Carnet AVK ?*
- *Quelle durée ?*



Evaluation du risque de MTEV avant introduction d'une CO

ABSENCE d'antécédent personnel de MTEV

■ Exposition antérieure à des situations de MTEV ?

- *Prise de CO (type, durée)*
- *Grossesse*
- *Intervention chirurgicale / accident / Immobilisation (durée)*

■ Autres antécédents

- *Maladies systémiques auto immunes, en particulier LUPUS*
- *Pertes fœtales (RCIU; pré éclampsies)*



Evaluation du risque de MTEV avant introduction d'une CO

ANTECEDENT FAMILIAL DE MTEV

■ **Degré de parenté ?**

- *1° degré ? 2° degré ?*

■ **Age au moment de l'événement ?**

■ **Type d'événement ? Modalité diagnostique ?**

- *TVP/ TVS (para phlébite), TVP MS, TV site inhabituel*

■ **Circonstances de survenue ?**

■ **Famille informative ?**



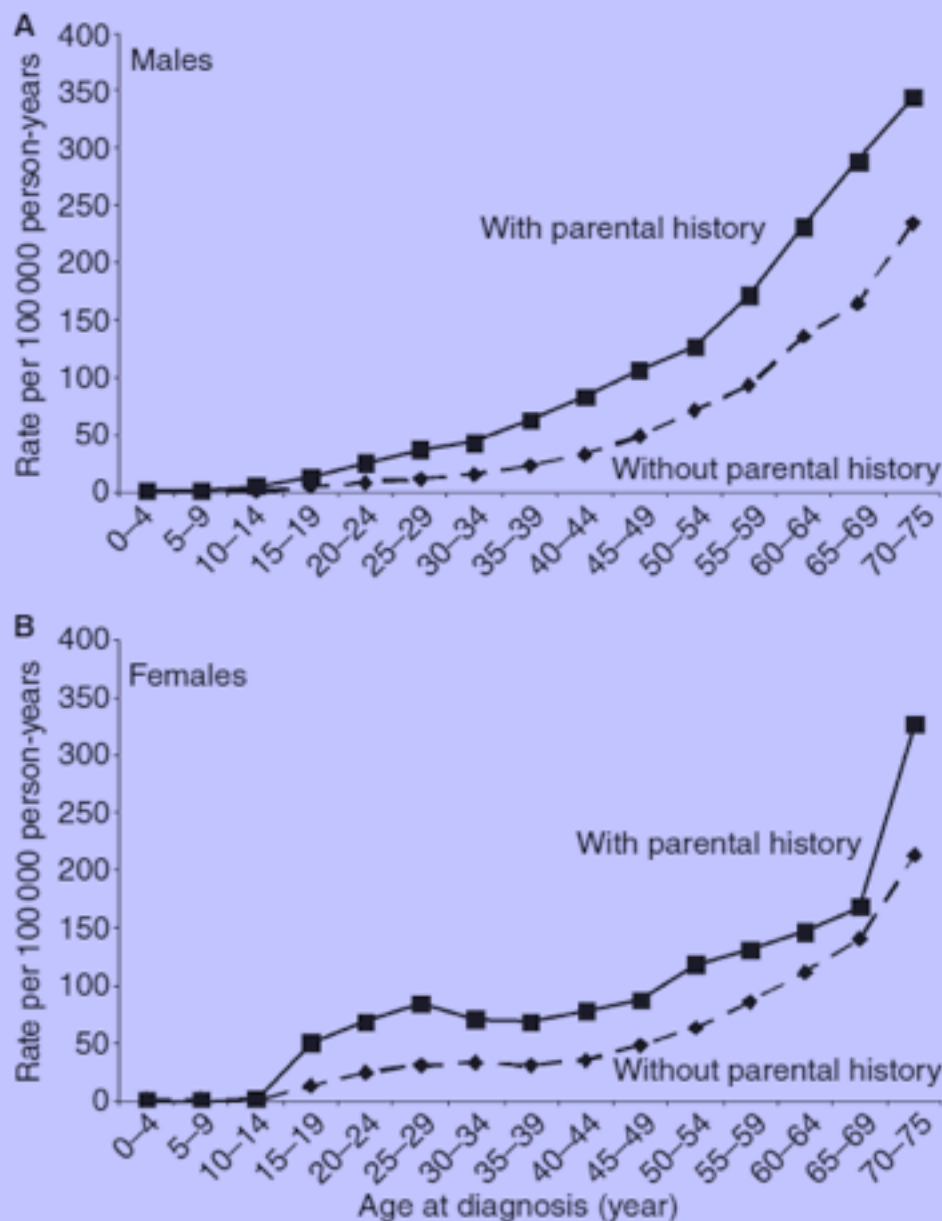


Fig. 1. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism in offspring by parental history.

ORIGINAL ARTICLE

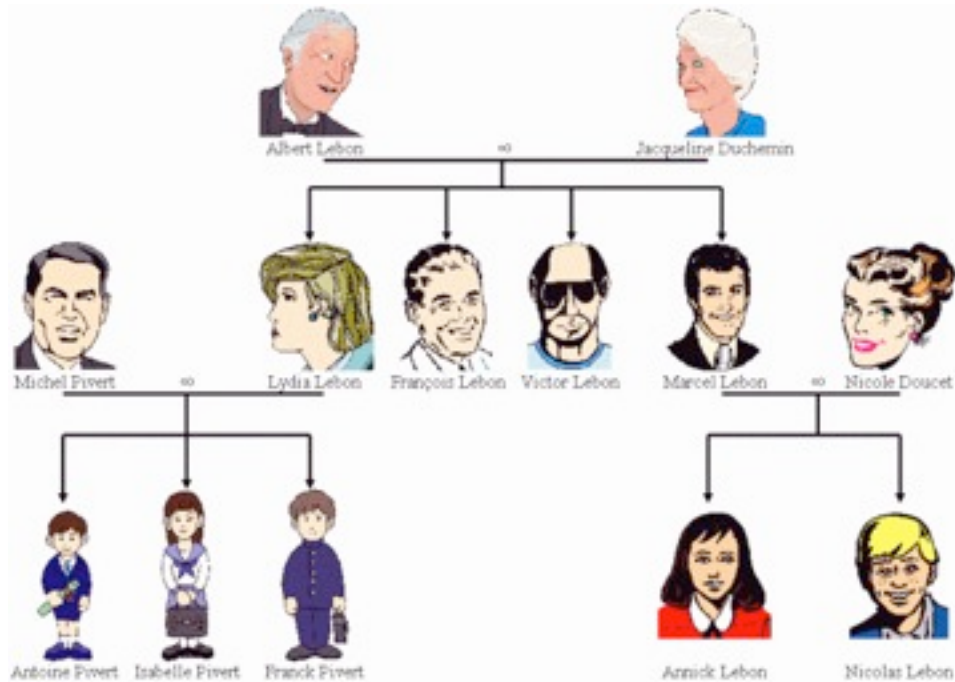
Parental history and venous thromboembolism: a nationwide study of age-specific and sex-specific familial risks in Sweden

B. ZÖLLER,* X. LI,* J. SUNDQUIST† and K. SUNDQUIST*

*Center for Primary Health Care Research, Lund University, Malmö, Sweden; and †Stanford Prevention Research Center, School of Medicine, Stanford, CA, USA

To cite this article: Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Parental history and venous thromboembolism: a nationwide study of age-specific and sex-specific familial risks in Sweden. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 64-70.





Importance des antécédent familiaux (1° degré)

Le Risque Relatif chez les apparentés en matière de MTEV est le même que la contraception et 2 fois > à un FVL hétérozygote



Place du bilan de thrombophilie en cas d'atcd personnel ou maladie associée

■ En cas d'atcd personnel ?

Recommandations GEHT : *bilan chez toute femme en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non car impact potentiel sur la prise en charge de la grossesse*

■ Extrapolation à la CO EP ?

■ Lupus (*Ac Antiphospholipides*)



Place du bilan de thrombophilie en cas d'atcd **FAMILIAL**

■ Atcd documenté de MTEV

- *Idiopathique et ou récidivants*
- *Parents du 1° degré*
- *Avant l'âge de 50 ans*
- *Idéalement obtenir le bilan du parent avec MTEV*

**MAIS ATTENTION AUX FAUSSES REASSURANCES
BILAN NORMAL ET ABSENCE DE FACTEURS DE RISQUE DE
MTEV : C'est pas pareil**

**Des tests négatifs sont faussement rassurants et ne
peuvent pas être utilisés seulement pour se protéger**



Plan

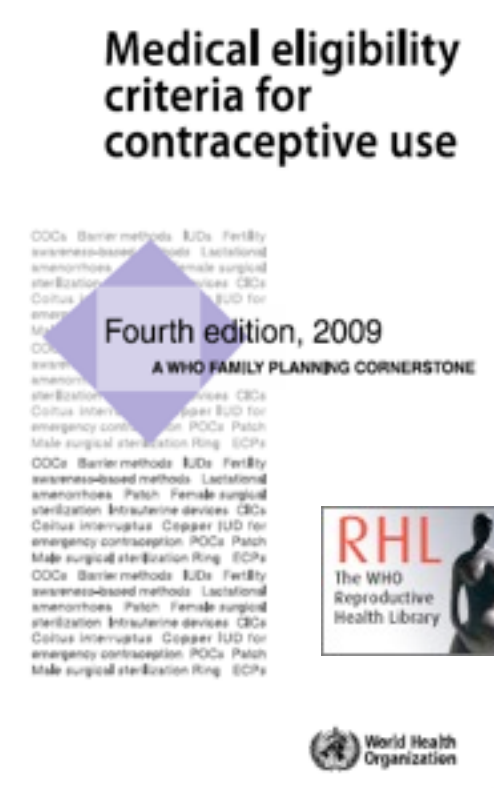
- Maladie thrombo-embolique
 - Définitions et facteurs de risque
 - Thrombophilie
- Contraception orale et risque thrombotique
- Evaluation avant l'introduction d'une CO
 - Importance de l'anamnèse
 - Place du bilan de thrombophilie
- Recommandations



Recommandations de l'OMS

Classification en 4 catégories

- 1. Pas de limitation d'emploi
always usable
- 2. Bénéfices > Risques
broadly usable
- 3. Risques > Bénéfices
use with caution
- 4. Risque inacceptable
do not use



www.who.int/reproductive-health





Quelques exemples concrets



	Œstro-progestatifs	Progestatifs
Atcd de MTEV	RR 4	2
AF de MTEV (1 ^{er} degré)	2	1
TVS		
Varicophlébite (Varices)	1	1
Phlébite superficielle	2	1



Veines Saines



Thrombophilie

	Œstro-progestatifs	Progestatifs
Mutation du FVL et du FII Déficit en AT, PC et PS	RR 4	2



Chirurgie

	Œstro- progestatifs	Progestatifs
Majeure		
Avec immobilisation prolongée	RR 4	2
Sans immobilisation prolongée	2	1
Mineure (sans immobilisation)	1	1



Risque artériel

	Œstro-progestatifs	Progestatifs
Atcd AVC	RR 4	2-3
FRCV	3-4	2-3
Atcd infarctus du myocarde	4	2-3



Age, Tabac, Obésité

	Œstro-progestatifs	Progestatifs
< 35 ans	RR 2	1
≥ 35 ans		
< 15 cig/j	3	1
≥ 15 cig/j	4	1
BMI ≥ 30	2	1



Le problème des migraines

1. La prise de contraceptifs oraux ne comporte pas de risques si la patiente qui présente des *migraines avec aura a moins de 35 ans et que ses auras sont typiques, peu fréquentes, brèves (inférieures à 30 minutes) et uniquement visuelles.*
2. Les contraceptifs oraux ne devraient pas être prescrits aux femmes présentant des *migraines importantes réfractaires aux traitements, un état de mal migraineux (status migrainous) ou des migraines avec aura atypique (complexe, prolongée ou avec symptômes neurologiques focaux autres que visuels).*
3. Les contraceptifs à base de progestatifs uniquement n'augmentent pas le risque ischémique en présence de migraines et peuvent être donnés en toute innocuité.

Le Médecin du Québec, volume 41, numéro 5, mai 2006



Maladies Auto Immunes

Une augmentation du risque de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires a été décrite de très longue date au cours de diverses affections auto-immunes (maladies inflammatoires digestives, syndrome de Behçet, lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Basedow...).

15 000 maladies auto-immunes suivies durant 44 ans !

Pour le groupe dans son ensemble le risque d'EP est apparu multiplié par 6,38 l'année suivant la première hospitalisation pour maladie auto-immune. Ce risque a diminué graduellement les années suivantes : augmentation de 53 % entre 1 et 5 ans, de 15 % entre 5 et 10 ans et de 4 % seulement après 10 ans. Pour certaines pathologies auto-immunes le risque était particulièrement élevé la première année : multiplication par 10,79 pour le purpura thrombocytopénique immunologique, par 13,26 pour la périartérite noueuse, par 16,44 pour la polymyosite et la dermatomyosite, par 10,23 pour le lupus systémique. Pour la polyarthrite rhumatoïde il était multiplié par 5,99 la première année.

Zöller B et coll. : Risk of pulmonary embolism in patients with auto-immune disorders : a nationwide follow-up study from Sweden. Lancet 2011



Le problème du tabac

LA PRISE EN CHARGE

- Tabagisme et critères d'éligibilité des méthodes de contraception d 'après l'OMS :

Tabagisme	COC	CIC	P/R	POP	ETG implants	DIU-cu	DIU-LNG
•Âge < 35 ans							
•Âge ≥ 35 ans							
< 15 cig/j							
≥15 cig/j							

COC :contraceptifs oraux estroprogestatifs;

CIC : contraceptifs estroprogestatifs injectables mensuels

P : patch estroprogestatif

R : anneau vaginalestroprogestatif

POP : micropilules progestatives pures continues

ETG implants: implants à l'étonogestrel

DIU-cu dispositifs intra-utérins au cuivre

DIU-LNG : dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel.

indication

en principe
indication

en principe contre-
indication

contre-indication

Source : Medical eligibility Criteria for contraceptive Use, 4th edition, 2009, World health Organisation, Genève



Le problème du tabac

■ < 35 ans + Tabac

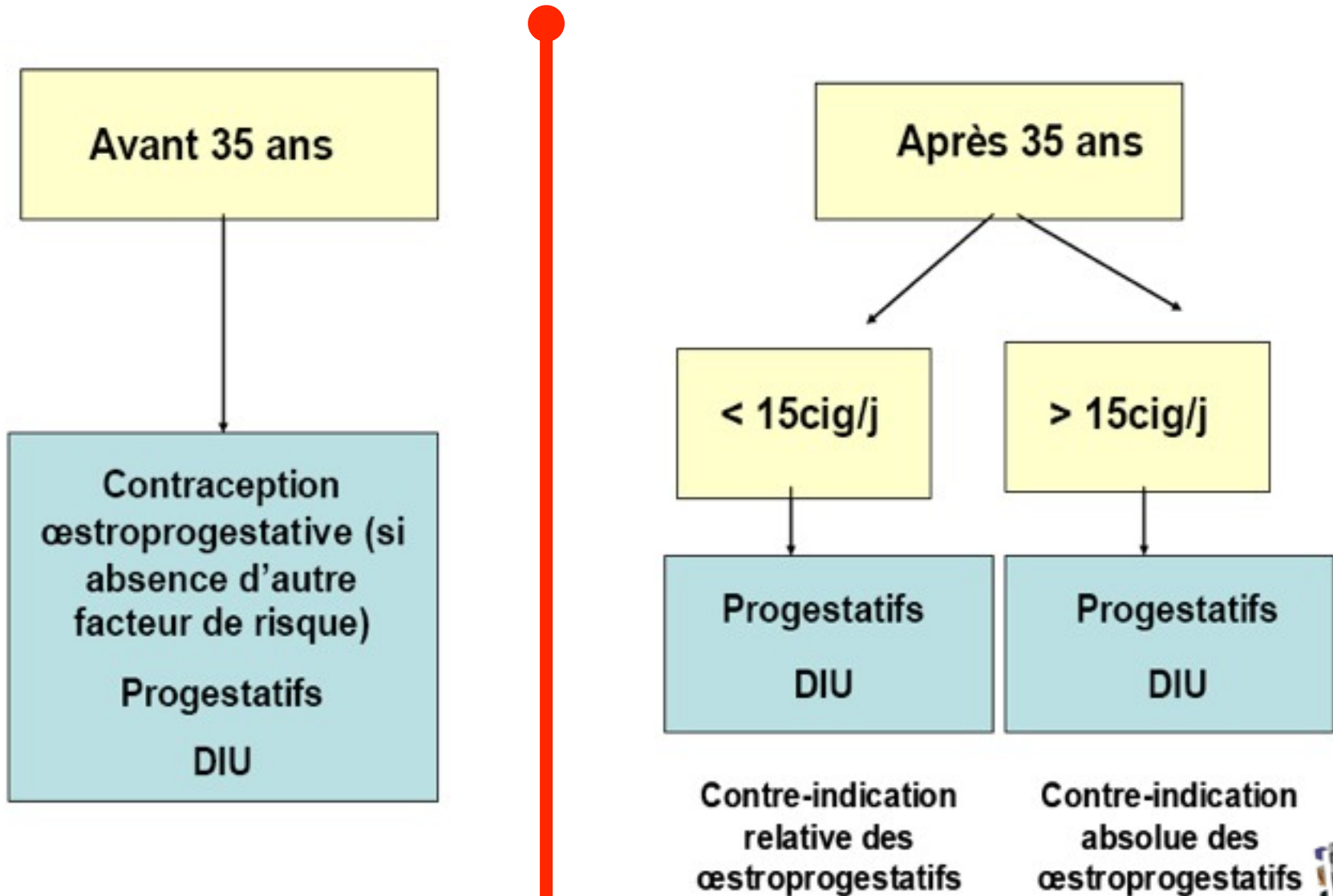
- Possibilité de proposer une CO EP (2° G) selon les atcds de la patiente sous réserve d'un suivi gynécologique régulier

■ > 35 ans et Tabac

- Risque MTEV et ou accidents artériels
- Arrêt tabac
- CO micro progestative



CO chez la fumeuse

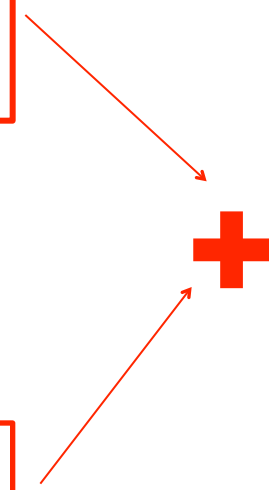


TV Cérébrale +++

Table 1

Risk factors for cerebral sinus and vein thrombosis in adults. The percent estimates are the ranges from single studies [4-6,14,15] and revision papers [13].

	Cerebral sinus and vein thrombosis
Local risk factors (%)	
Acquired	
Brain tumors	2
Central nervous system infections	2-5
Ear, mouth, face, and neck infections	8-14
Circumstantial	
Head trauma, neurosurgery, lumbar puncture, jugular catheter	1-2
Systemic risk factors (%)	
Inherited	
Antithrombin deficiency	1-7
Protein C deficiency	3-6
Protein S deficiency	3-8
Factor V Leiden	3-12
Prothrombin G20210A	11-21
Acquired	
Cancer	3-10
Myeloproliferative neoplasms	1-3
Antiphospholipid antibodies	4-17
Behcet disease	1
Autoimmune diseases	8
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	1
Hyperhomocysteinemia	4-29
Inflammatory bowel diseases	2-3
L-asparaginase and other drugs	1-2
Circumstantial ^a	
Oral contraceptives	10-77
Hormone replacement therapy	4-7
Pregnancy or puerperium	2-31



^a Percentage calculated on the number of women.



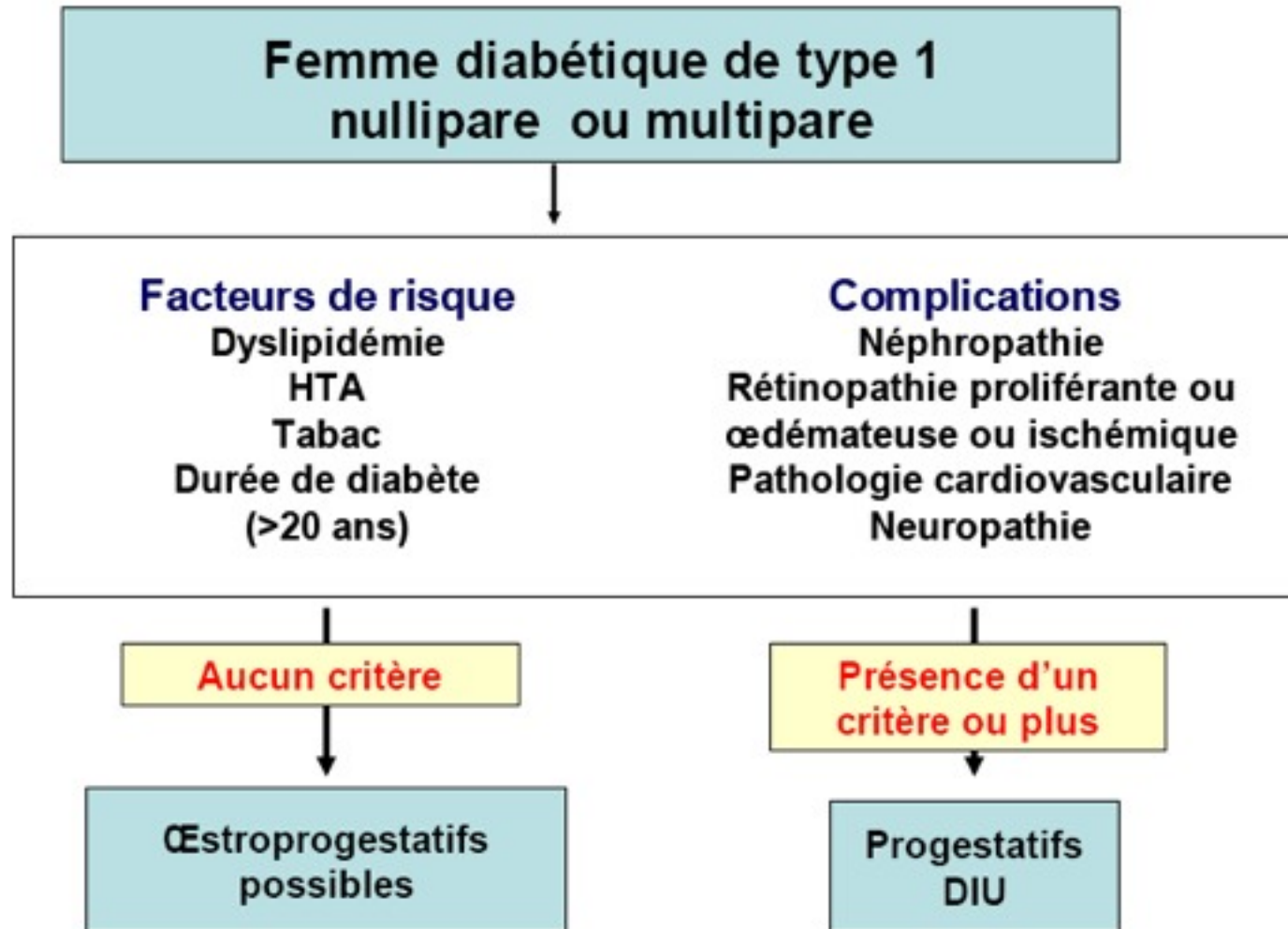
TV mésentérique

Facteurs de risque	Patients ayant une OVPEH (%)
SMP	20-40
Syndrome des antiphospholipides	6-19
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	0-2
Maladie de Behçet	0-31
Mutation du facteur V Leiden	6-32
Mutation du facteur II	14-40
Déficit en protéine C	0-26
Déficit en protéine S	2-30
Déficit en antithrombine	0-26
Déficit en plasminogène	0-6
Grossesse récente	6-40
Contraception orale récente	12
Hyperhomocystéinémie	12-22
TT677 MTHFR génotype	11-50

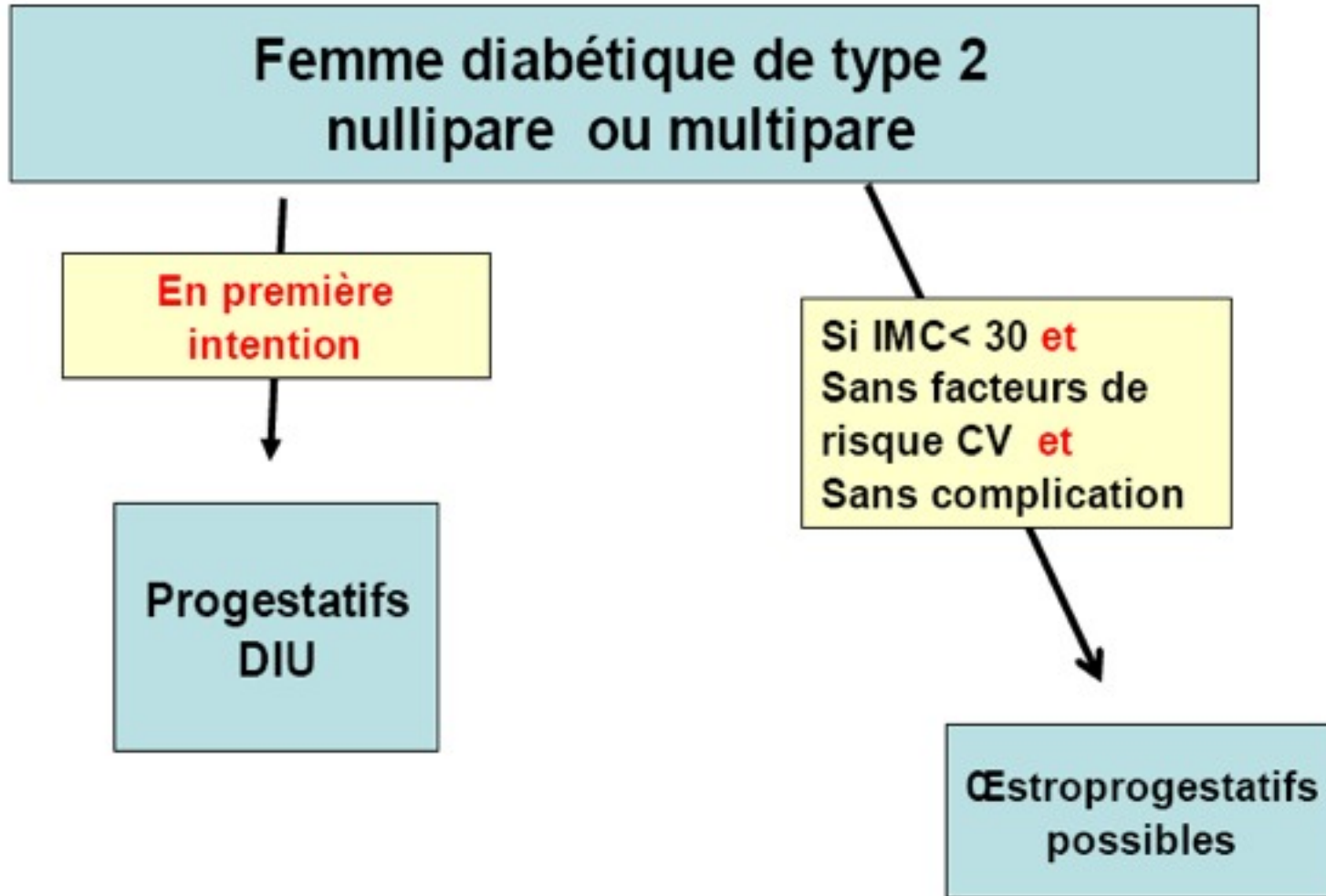
Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ;
CO Février 2013
21, n° 3 : 140-50



CO en cas de Diabète type 1



CO en cas de Diabète type 2



Lipides (1)

Les données récentes indiquent que les contraceptifs oraux à faible dose (moins de 50 µg d'éthinylœstradiol) n'augmentent pas le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral si la femme est en bonne santé et non fumeuse, peu importe son âge.

Les contraceptifs oraux n'ont aucun effet notable sur les taux de lipides chez la plupart des utilisatrices. Toutefois, l'effet peut être marqué chez les patientes ayant des anomalies génétiques.

R E P È R E S

Le Médecin du Québec, volume 37, numéro 1, janvier 2002



Lipides (1)

Bilan lipidique
M3 si nécessaire

Les données récentes indiquent que les contraceptifs oraux à faible dose (moins de 50 µg d'éthinylœstradiol) n'augmentent pas le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral si la femme est en bonne santé et non fumeuse, peu importe son âge.

Les contraceptifs oraux n'ont aucun effet notable sur les taux de lipides chez la plupart des utilisatrices. Toutefois, l'effet peut être marqué chez les patientes ayant des anomalies génétiques.

R E P È R E S

Le Médecin du Québec, volume 37, numéro 1, janvier 2002



Lipides (1)

Bilan lipidique
M3 si nécessaire

Les données récentes indiquent que les contraceptifs oraux à faible dose (moins de 50 µg d'éthinylœstradiol) n'augmentent pas le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral si la femme est en bonne santé et non fumeuse, peu importe son âge.

Les contraceptifs oraux n'ont aucun effet notable sur les taux de lipides chez la plupart des utilisatrices. Toutefois, l'effet peut être marqué chez les patientes ayant des anomalies génétiques.

R E P È R E S

Le Médecin du Québec, volume 37, numéro 1, janvier 2002

ATTENTION
à
l'association
Avec FDRCV
personnels et
familiaux



Lipides (1)

Dans les contraceptifs oraux actuels, l'effet œstrogénique prédomine, ce qui peut aggraver ou rendre apparente une hyperlipidémie familiale mixte ou une hypertriglycéridémie familiale. Un bilan tout à fait normal chez une femme prenant un contraceptif oral rend la présence d'hyperlipidémie familiale très peu probable.

R E P È R E

Le Médecin du Québec, volume 37, numéro 1, janvier 2002





SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE MÉDECINE VASCULAIRE

Données d'OPTIMEV

8256 patients inclus par 300 MV libéraux et 59 hospitaliers en 1 an entre Novembre 2004 et Janvier 2006, 34,7% de MTEV



Caractéristiques	(n=8256)
Age, médiane (95%IC)	62 (49–77)
Femmes, No. (%)	5056 (62)
Patients ambulatoires No. (%)	5187 (62.8)
Facteurs de risques transitoires de MVTE, No. (%)	
Immobilisation <30 jours	2011 (24)
Chirurgie majeure <4 semaines	1216 (14.7)
AVC <4 semaines	432 (5.2)
Insuffisance respiratoire aigue ou décompensation BPCO ou insuffisance cardiaque NYHA classe III ou IV	944 (11.4)
Grossesse	185 (2.2)
Infection aigue	556 (6.7)
Facteurs de risques permanents de MTEV, No. (%)	
ATCD de TVP ou d'EP	2125 (25.7)
Hémiplégie> 4 semaines	90 (1.1)
Cancer	1288 (15.6)
Insuffisance respiratoire chronique ou BPCO	353 (4.3)
Insuffisance cardiaque	501 (6.1)
Insuffisance veineuse avec varices	2356 (28.5)
Traitement hormonal	480 (5.8)
Obésité	1208 (14.6)

Caractéristiques	(n=8256)
Age, médiane (95%IC)	62 (49–77)
Femmes, No. (%)	5056 (62)
Patients ambulatoires No. (%)	5187 (62.8)
Facteurs de risques transitoires de MVTE, No. (%)	
Immobilisation <30 jours	2011 (24)
Chirurgie majeure <4 semaines	1216 (14.7)
AVC <4 semaines	432 (5.2)
Insuffisance respiratoire aigue ou décompensation BPCO ou insuffisance cardiaque NYHA classe III ou IV	944 (11.4)
Grossesse	185 (2.2)
Infection aigue	556 (6.7)
Facteurs de risques permanents de MTEV, No. (%)	
ATCD de TVP ou d'EP	2125 (25.7)
Hémiplégie> 4 semaines	90 (1.1)
Cancer	1288 (15.6)
Insuffisance respiratoire chronique ou BPCO	353 (4.3)
Insuffisance cardiaque	501 (6.1)
Insuffisance veineuse avec varices	2356 (28.5)
Traitement hormonal	480 (5.8)
Obésité	1208 (14.6)

Caractéristiques		(n=8256)
Age, médiane (95%IC)		62 (49–77)
Femmes, No. (%)		5056 (62)
Patients ambulatoires No. (%)		5187 (62.8)
Facteurs de risques transitoires de MVTE, No. (%)		
Immobilisation <30 jours		2011 (24)
Chirurgie majeure	Prévalence TV : 34,7% dont 93 TVP dues à la CO	216 (14.7)
AVC <4 semaines		432 (5.2)
Insuffisance respiratoire cardiaque NYHA c		944 (11.4)
Grossesse		185 (2.2)
Infection aiguë		556 (6.7)
Facteurs de risque		
ATCD de TVP ou d		125 (25.7)
Hémiplégie > 4 sem		90 (1.1)
Cancer		288 (15.6)
Insuffisance respiratoire chronique ou BPCO		353 (4.3)
Insuffisance cardiaque		501 (6.1)
Insuffisance veineuse avec varices		2356 (28.5)
Traitement hormonal		480 (5.8)
Obésité		1208 (14.6)

	TVP Distales	TVP Proximales
Age		
De 50 à 75 ans	1.3	1.3
Plus de 75 ans	1.8	1.1 (NS)
Sexe Masculin	2.5	1.7
ATCD MTE perso	1.9	1.6
ATCD MTE familiaux	1.4	1.3
Varices >c2	NS	NS
Alitement	1.9	1.7
Voyage	2.1	4.1
Plâtre	1.8	5.2
Chirurgie		
<= 10j	NS	2.5
> 10j	NS	1.9
Cancer actif	2.9	1.5
Contraception THM	4 1,8	5 0,9



CHECK LIST : Evaluation du risque thrombo embolique veineux lors de la prescription d'une contraception Oestro Progestative toute génération confondue.

Cette check List a pour but de faire poser les bonnes questions, avant de prescrire une contraception oestro progestative, de rechercher tous les facteurs qui pourraient représenter une contre-indication ou une restriction d'utilisation, de proposer en cas de contre-indication une autre contraception . En étant systématique et exhaustif c'est le meilleur moyen de faire la bonne prescription.

- 1/ Antécédents **PERSONNEL** de TVP (y compris territoires inhabituels) et ou EP (avec ou sans facteur déclenchant), **CI DEFINITIVE**
- 2/ **THROMBOPHILIE** symptomatique et asymptomatique, **CI DEFINITIVE**
- 3/ Antécédents **FAMILIAUX** direct documentés de TVP et ou EP en spécifiant le mode de survenue avec facteur déclenchant ou sans, **CI RELATIVE forte**
- 4/ **TABAC** (consommation régulière)
- 5/ **HTA** non contrôlée
- 6/ **Dyslipidémie** non contrôlée
- 7/ **Migraine** avec aura
- 8/ **Age** > 35 ans
- 9/ **IMC** > 30
- 10/ **Thrombose veineuse superficielle** sur veine non variqueuse (veine saine) sans facteur déclenchant.
- 11/ **Maladies inflammatoires** : SPA, PR, RCUH, Crohn

Les facteurs de 3 à 11 interviennent comme facteurs à prendre en compte, au cas par cas. Ils interviennent dans le choix 2° génération versus 3 et 4° génération ou 2° génération versus progestatif.



"A glorious romantic confection unlike any other in movie history."
WASHINGTON POST


PALME D'OR
WINNER GRAND PRIX
CANNES FILM FESTIVAL



Attention au principe de précaution !

CO Février 2013



Take Home Message



Take Home Message

■ Le risque MTEV est > au risque ARTERIEL associé à la CO EP.



Take Home Message

- Le risque MTEV est $>$ au risque ARTERIEL associé à la CO EP.
- Le risque MTEV est variable en fonction du type de progestatif et de la présence de FDR associés



Take Home Message

- Le risque MTEV est $>$ au risque ARTERIEL associé à la CO EP.
- Le risque MTEV est variable en fonction du type de progestatif et de la présence de FDR associés
- Risque ABSOLU faible



Take Home Message

- Le risque MTEV est $>$ au risque ARTERIEL associé à la CO EP.
- Le risque MTEV est variable en fonction du type de progestatif et de la présence de FDR associés
- Risque ABSOLU faible
- Anamnèse PERSONNELLE et FAMILIALE détaillée essentielle +++



Take Home Message

- Le risque MTEV est > au risque ARTERIEL associé à la CO EP.
- Le risque MTEV est variable en fonction du type de progestatif et de la présence de FDR associés
- Risque ABSOLU faible
- Anamnèse PERSONNELLE et FAMILIALE détaillée essentielle +++
- La contraception progestative est le plus souvent autorisée en cas de CI à la CO EP ++++



Take Home Message

- Le risque MTEV est > au risque ARTERIEL associé à la CO EP.
- Le risque MTEV est variable en fonction du type de progestatif et de la présence de FDR associés
- Risque ABSOLU faible
- Anamnèse PERSONNELLE et FAMILIALE détaillée essentielle +++
- La contraception progestative est le plus souvent autorisée en cas de CI à la CO EP ++++
- Bilan de thrombophilie au cas par cas +++



Take Home Message

- Le risque MTEV est > au risque ARTERIEL associé à la CO EP.
- Le risque MTEV est variable en fonction du type de progestatif et de la présence de FDR associés
- Risque ABSOLU faible
- Anamnèse PERSONNELLE et FAMILIALE détaillée essentielle +++
- La contraception progestative est le plus souvent autorisée en cas de CI à la CO EP ++++
- Bilan de thrombophilie au cas par cas +++
- Approche multidisciplinaire pour les cas complexes



Take Home Message

- Le risque MTEV est > au risque ARTERIEL associé à la CO EP.
- Le risque MTEV est variable en fonction du type de progestatif et de la présence de FDR associés
- Risque ABSOLU faible
- Anamnèse PERSONNELLE et FAMILIALE détaillée essentielle +++
- La contraception progestative est le plus souvent autorisée en cas de CI à la CO EP ++++
- Bilan de thrombophilie au cas par cas +++
- Approche multidisciplinaire pour les cas complexes

Respect des AMM





*« Je suis pour tout ce qui est contre et contre
tout ce qui est pour » Pierre Dac*

Le déremboursement ?

Il faut mettre en balance les bénéfices et les risques individuels

Il ne faut pas diaboliser une pilule par rapport à une autre

Il ne faut pas se priver des 3° et 4° génération en 2° intention

Il ne faut pas les dérembourser

Il faut reconsidérer la consultation de première prescription de pilule (temps, honoraires) et s'accorder donc du temps pour cette prescription

Observance étroite des AMM

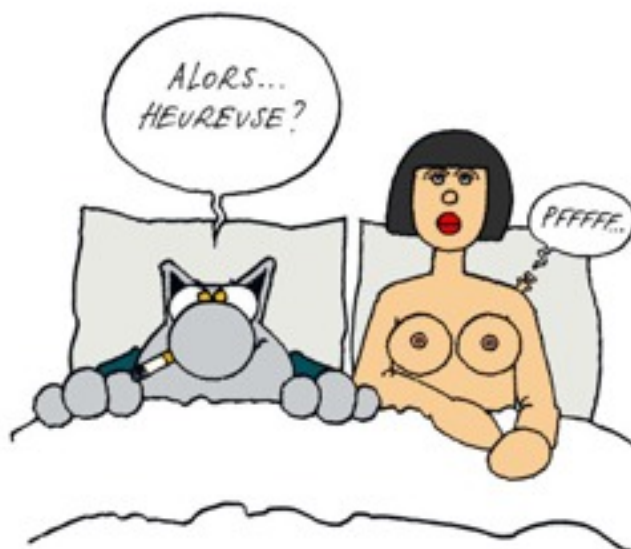
Il ne faut pas que l'IVG devienne une méthode de contraception

Madame la Ministre vous avez tort !

Un mauvais coup pour les femmes !

JP laroche (avis personnel)





La contraception en question ! Le risque de MTEV et d'accidents cardio vasculaires

Jean Pierre Laroche
Médecin Vasculaire
CHU Montpellier/Avignon

