

Risque de thrombose associé aux thérapies hormonales : de l'évaluation à la prévention

Comment mieux prévenir les thromboembolies veineuses liées aux oestro-progestatifs?



Quelques données épidémiologiques



- En France, plus de 5 millions de femmes utilisent un contraceptif de type oestroprogestatif (EP) dont près de 86% utilisent un EP de 2nd génération, 14% un EP de 3^{ème} ou 4^{ème} génération.
- Incidence de thromboembolie veineuse (TEV) associée aux EP selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA) :
 - 5-7 cas/10 000 femmes-année pour les 2G
 - 9-12 cas/10 000 femmes-année pour les 3-4G

*Chaque année, en France, **≈ 3000 à 4000 TEV** sont associées à l'usage d'un contraceptif de type EP*

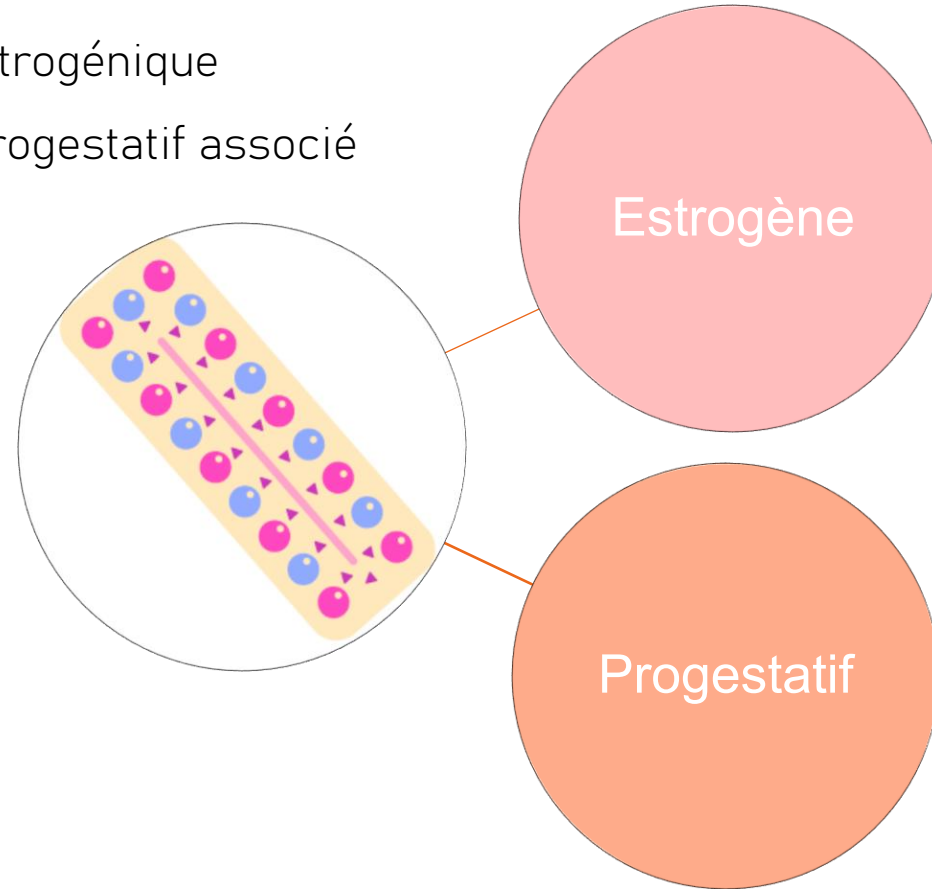


Pourquoi les oestro-progestatifs augmentent-ils le
risque de thrombose ?

La balance oestro-progestative



- Le risque de TEV associé à un EP dépend
 - De la puissance et de la dose du composé estrogénique
 - Est modulée par l'activité androgénique du progestatif associé



La balance oestro-progestative

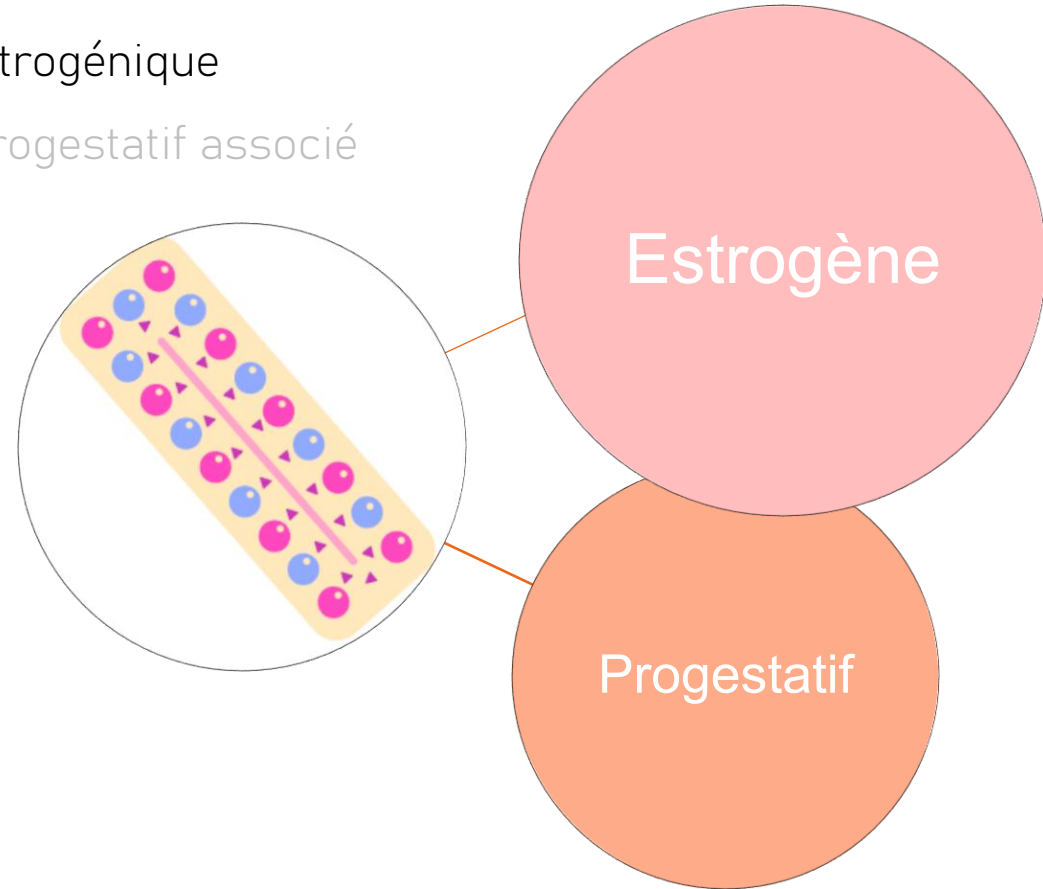


- Le risque de TEV associé à un EP dépend
 - De la puissance et de la dose du composé estrogénique
 - Est modulée par l'activité androgénique du progestatif associé

3 molécules :

- Ethinylestradiol - EE
- Estradiol (valérate) - E2(V)
- Estétrol - E4

L'impact va dépendre de leur activité sur les récepteurs ER α , membranaires ou nucléaires



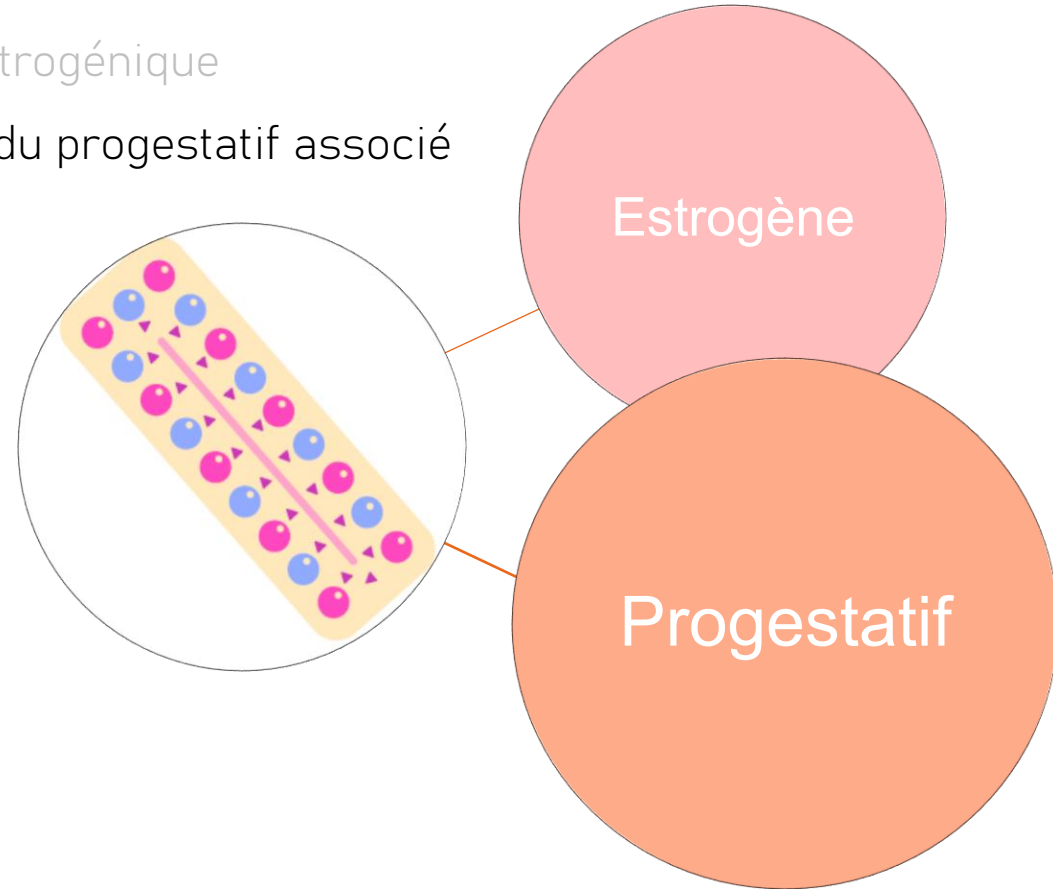
EE	>>	E2	>>	E4
Agoniste puissant		Agoniste modéré		Agoniste (nucléaire) & antagoniste (membranaire)

La balance oestro-progestative

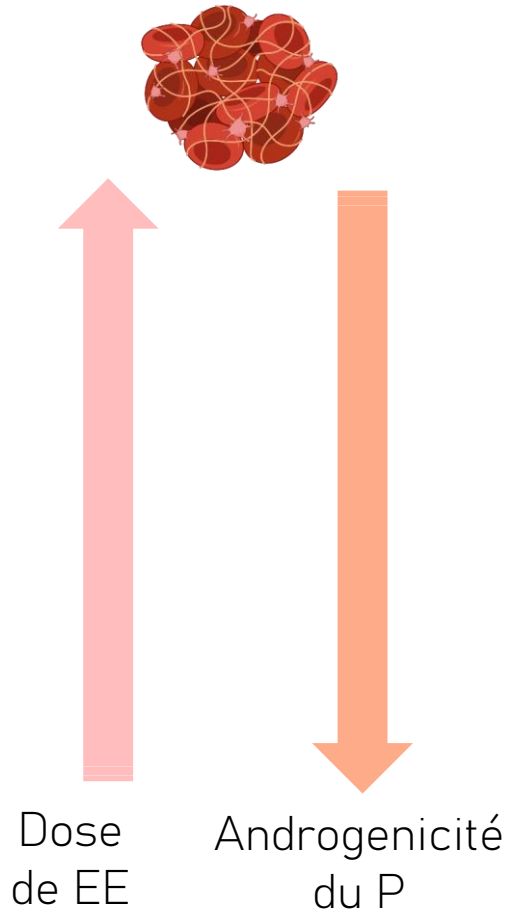


- Le risque de TEV associé à un EP dépend
 - De la puissance et de la dose du composé estrogénique
 - De la modulation par l'activité androgénique du progestatif associé

Progestatifs	Androgénique	Anti-androgénique
Lévonorgestrel (LNG)	+++	
Désogestrel (DSG)	+	
Gestodène (GSD)	+	
Cyprotérone acétate (CPA)		+
Drospirénone (DRSP)		+
Chlormadinone acétate (CMA)		+
Nomégestrol acétate (NOMAC)		+
Diénogest (DNG)		+



Risque de TEV en fonction des EP



		Risque relatif de TEV
(de Bastos et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014; Lidegaard et al. BMJ 2011)		
Non-utilisatrice		1
EE 20/30/50 µg	+ Lévonorgestrel	2.2 / 2.2-2.4 / 3.5-5.2
EE 20/30 µg	+ Gestodène	2.2-3.5 / 3.7-4.2
EE 20/30 µg	+ Désogestrel	3.2-3.4 / 4.2-4.3
EE 30 µg	+ Drospirénone	3.9-4.5
EE 35 µg	+ Cyprotérone (acétate)	3.9-5.1



Les guidelines actuelles
sont-elles suffisantes ?

Recommandations – première prescription



Guidelines CNGOF 2015, DGGG, OEGG et SGGG 2020, FSRH 2019

- En 1^{ère} intention, contraception EP de type **EE + lévonorgestrel** ou **norgestimate** (= les pilules de « 2ème génération »)
- Si haut risque vasculaire veineux, contraception progestative seule (minipilules)
 - Age >35 ans + autre facteur de risque veineux
 - Surpoids-obésité + autre facteur de risque veineux
 - **Thrombophilie biologique connue**
 - **Antécédents familiaux** au 1^{er} degré de MVTE avant 50 ans

Recommandations – première prescription



Guidelines CNGOF 2015, DGGG, OEGG et SGGG 2020, FSRH 2019

- En 1^{ère} intention, contraception EP de type **EE + lévonorgestrel** ou **norgestimate** (= les pilules de « 2ème génération »)
- Si haut risque vasculaire veineux, contraception EP à base d'estrogènes naturels seule (minipilules)
 - Age >35 ans + autre facteur de risque veineux
 - Surpoids-obésité + autre facteur de risque veineux
 - **Thrombophilie biologique connue**
 - **Antécédents familiaux** au 1^{er} degré de MVTa avant 50 ans

*Quid des EP à base
d'estrogènes
naturels?*

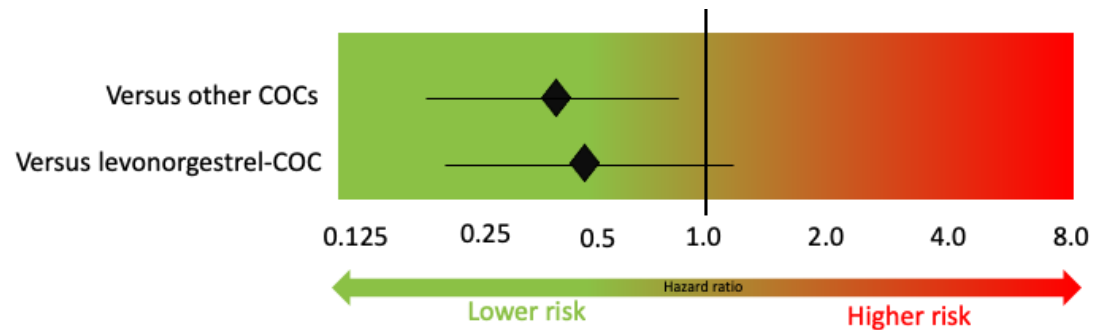
EE-LNG, toujours le gold standard ?



- Sur base des études épidémiologiques: **E2 << EE-LNG**

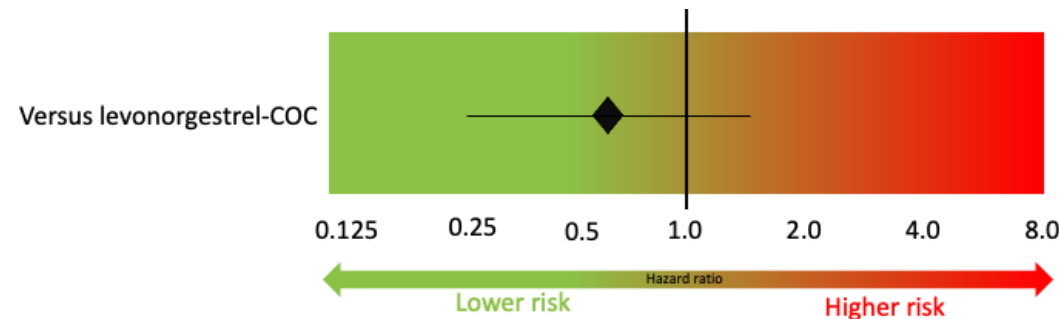
PASS Study

Risque ajusté*



International Active Surveillance Study « Safety of Contraceptives: Role of Estrogens » (INAS-Score)

Dinger, et al. 2020



Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing NOMAC (2.5mg) and 17b-E2 (1.5mg) (PRO-E2)

Reed, et al. 2021

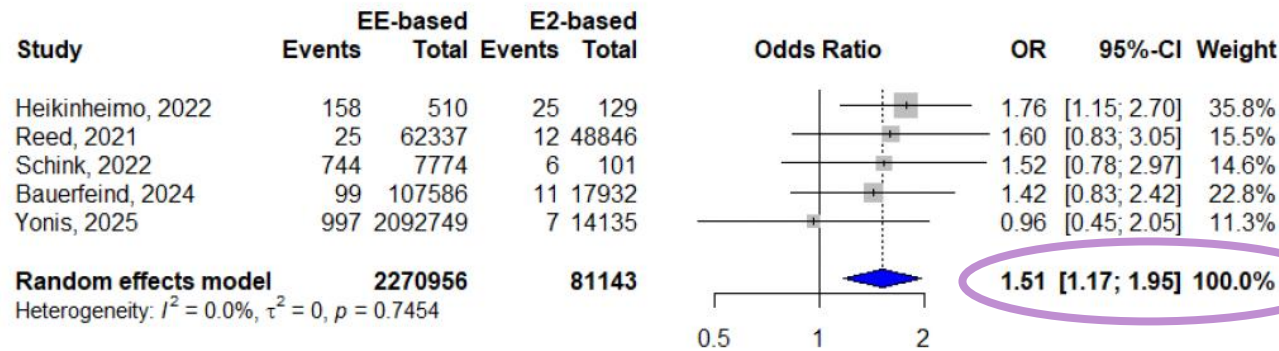
*Ajusté selon l'âge, le BMI, la durée d'utilisation et antécédents familiaux de TEV

EE-LNG, toujours le gold standard ?

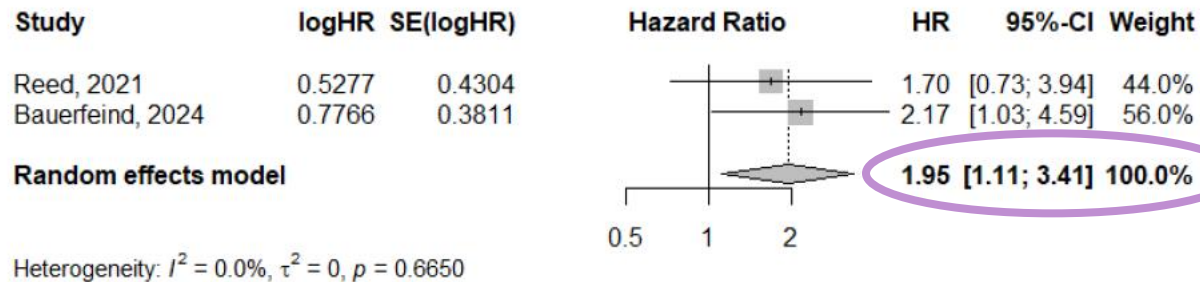


- Sur base des études épidémiologiques: **E2 << EE-LNG**

Updated systematic review and meta-analysis



Augmentation significative de 51 % du risque de TEV chez les utilisatrices d'EP à base EE VS E2.



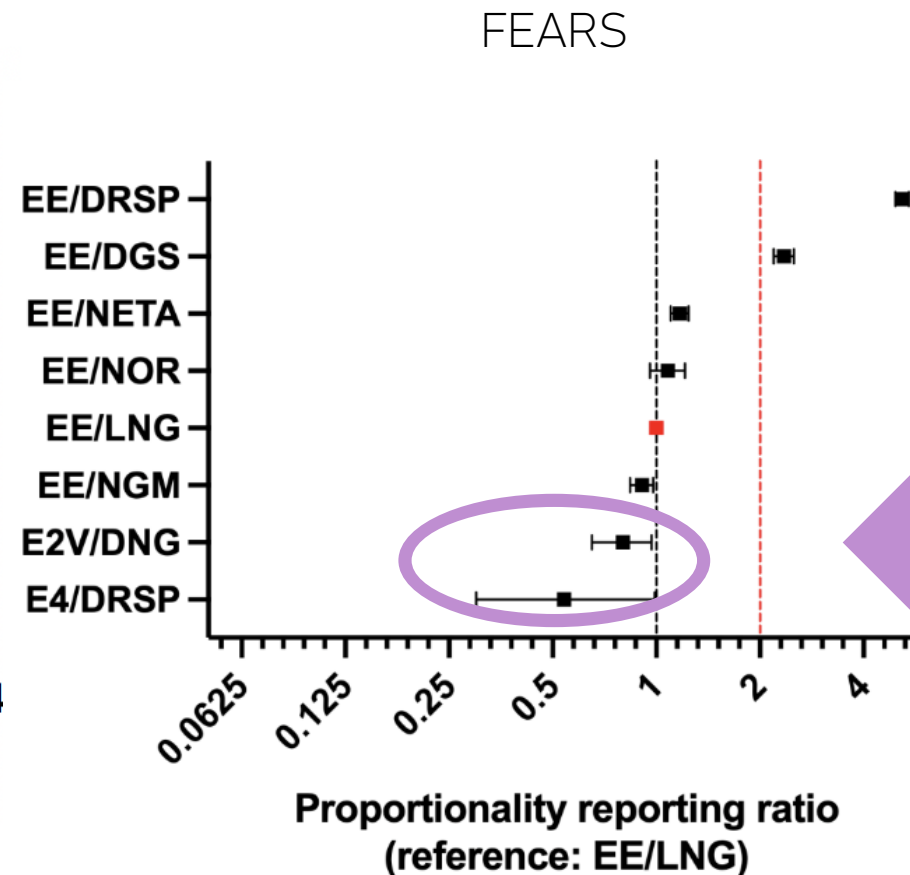
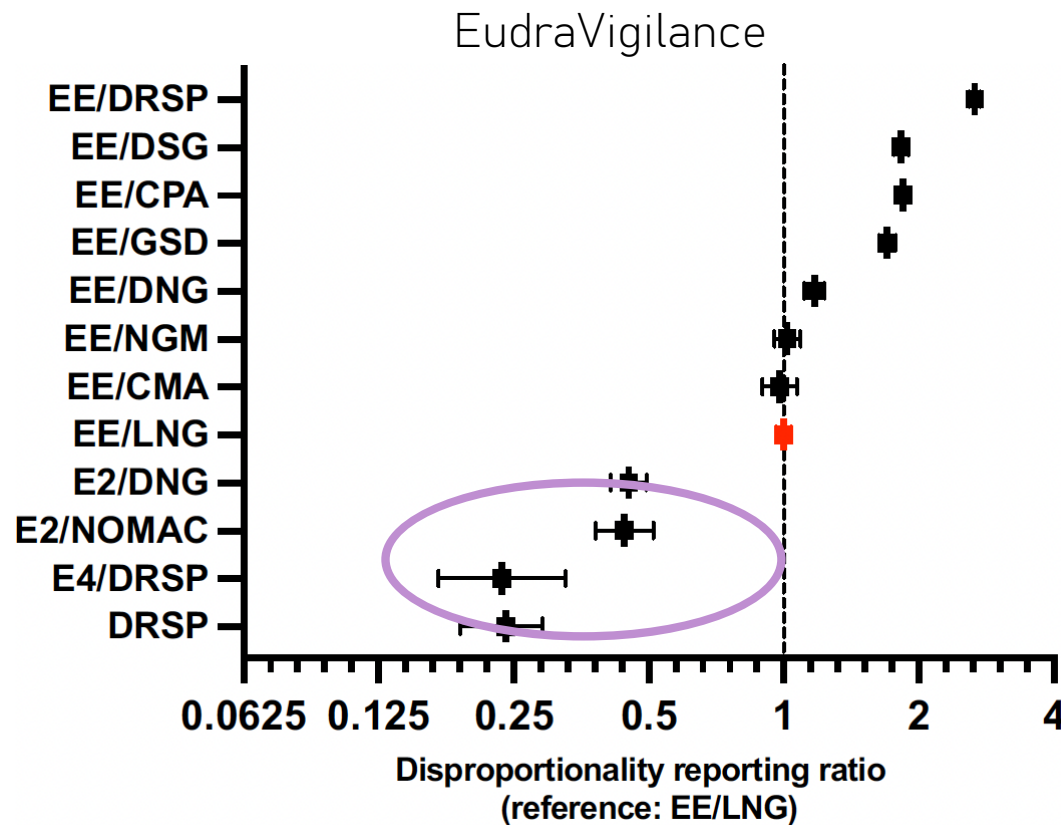
Augmentation significative de 95 % du risque de TEV chez les utilisatrices d'EP à base EE-LNG VS E2.

EE-LNG, toujours le gold standard ?



- Sur base de données de pharmacovigilance: **E2 et E4 << EE-LNG**

Real world data (EudraVigilance – FEARS)



Taux de reporting
significativement
plus faible

EE-LNG, toujours le gold standard ?

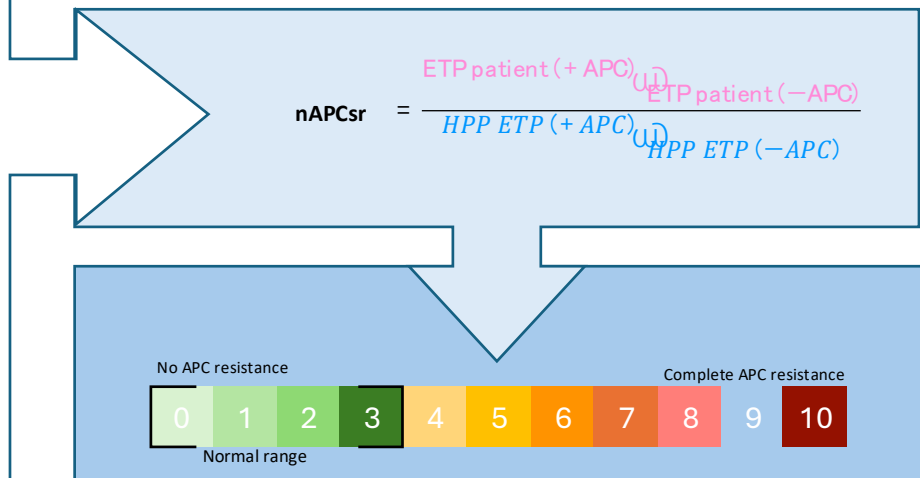
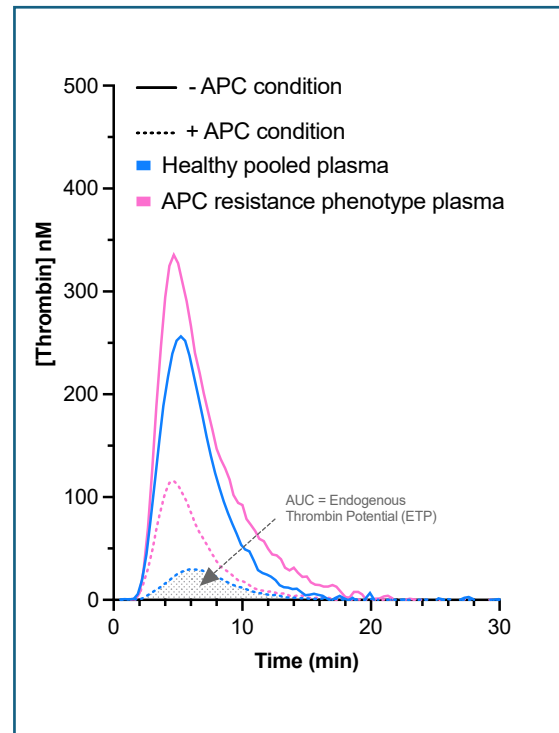


- Sur base d'un marqueur phénotypique du risque global de TEV: **E2 et E4 << EE-LNG**

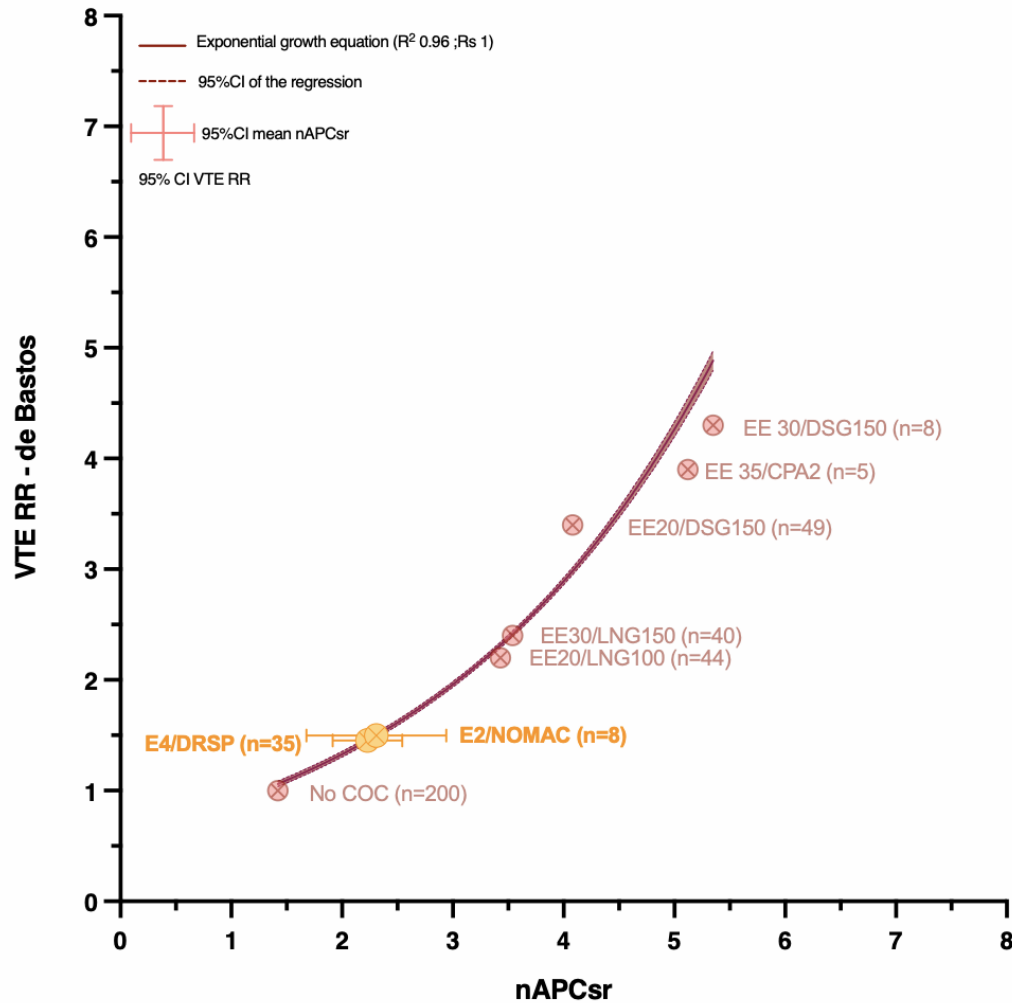
Le **nAPCsr** = un biomarqueur mesurant la résistance à la protéine C activée, basée sur le potentiel de thrombine endogène (i.e. *ETP-base APC resistance assay*).

Les EP induisent ↑ facteurs procoagulants et ↓ facteurs anticoagulants (protéine S, TFPI)

► **Résistance acquise à l'APC**



nAPCsr et prédiction du risque de TEV



Risque relatif intrapolé :

- **1.50** (95%CI 1.47-1.52) pour E2
1.5mg-nomegestrol acetate 2.5mg
- **1.45** (95%CI 1.43-1.48) pour E4
15mg-drospirenone 3mg

VS

Subgroups	Mean nAPCsr	Thrombotic risk (de Bastos et al. 2014)
EE 20µg + levonorgestrel 100µg	3.53	2.40
EE 30µg + levonorgestrel 150µg	3.60	2.20

CI, confidence interval; DNG, dienogest; DRSP, drospirenone; E2, estradiol; E4, estetrol; EE, ethinylestradiol; ; nAPCsr, normalized activated protein C sensitivity ratio; RR, relative risk; VTE, venous thromboembolism

Vers un changement de paradigme



- White Paper ESCONEC : **œstrogènes** au cœur de la contraception combinée
- Objectif : un **consensus** clair pour guider la prescription
- Première présentation: FIGO, 7 octobre



Recommandations – première prescription



Guidelines CNGOF 2015, DGGG,OEGG et SGGG 2020, FSRH 2019

- En 1^{ère} intention, contraception EP de type **EE + lévonorgestrel** ou **norgestimate** (= les pilules de « 2ème génération »)
- Si haut risque vasculaire veineux, contraception progestative seule (minipilules)
 - Age >35 ans + autre facteur de risque veineux
 - Surpoids-obésité + autre facteur de risque veineux
 - **Thrombophilie biologique connue**
 - **Antécédents familiaux** au 1^{er} degré de MVTE avant 50 ans

Recommandations – première prescription



Guidelines CNGOF 2015, DGGG, OEGG et SGGG 2020, FSRH 2019

- En 1^{ère} intention, contraception EP de type **EE + lévonorgestrel** ou **norgestimate** (= les pilules de « 2^{ème} génération »)
- Si haut risque, **contraception progestative seule** (minipilules)

Non testée mais
représente 60.7% des
cas de TEV sous EP

- Age >35 ans + autre facteur de risque veineux
- Surpoids-obésité + autre facteur de risque veineux
- **Thrombophilie biologique connue**
- **Antécédents familiaux** au 1^{er} degré > 50 ans

Ne représente
que 15% des
cas de TEV
sous EP

Recommandations – première prescription



Guidelines CNGOF 2015, DGGG, OEGG et SGGG 2020, FSRH 2019

- En 1^{ère} intention, contraception EP de type **EE + lévonorgestrel** ou **norgestimate** (= les pilules de « 2^{ème} génération »)
- Si haut risque thrombotique, contraception progestative seule (minipilules)

Non testée mais
représente 60.7% des
cas de TEV sous EP

Ne représente
que 15% des
cas de TEV
sous EP





Stratégie de screening:
pour qui, quand et comment?

Thrombophilie et EP: où en sommes-nous?



- L'OMS, le CDC, la ASH et la FSRH ne sont pas en faveur d'un screening universel avant la prescription d'un COC.
- En causes :
 - Le rapport coût-efficacité défavorable
 - La faible prévalence des cas de thrombophilie
 - Les conséquences potentielles involontaires

Evaluation du rapport coût-efficacité



Impact populationnel (à l'échelle de l'Union Européenne)

- Nombre de TEV attendue chaque année sans dépistage (uniquement chez les nouvelles utilisatrices): 5M de nouvelles utilisatrices/an x 0,001 (incidence) = **5K cas**
- Mise en place d'une stratégie de screening :
 - Coût du test 50€
 - Coût du screening 250 M € – permet d'identifier 57% des thrombophilies_(60.7% thrombophilies; sensibilité 95%)
 - Nombre de thromboses évitées = 2850
 - Coût estimé d'une thrombose = 87 000€

Si une TEV coûte dans
son ensemble >87K€
→ coût-efficace

Or le coût global d'une TEV, en incorporant la perte de productivité, sur une période de 3 ans, est estimé à **112 456.05€**
Doux fils. Frontiers 2025

Peut-on parler de faible prévalence ?



- Prévalence

- FV Leiden : 5-7% dans la population Caucasienne
- Mutation G20210A de la prothrombine : 2-3%

▶ Total **8-9%** de la population

≈ 1 personne sur
12 → PAS anodin

- Problème majeur : **thrombophilie + EP = effet synergique et amplificateur** (et non additif) :

- ↑ OR à 19.3 et 24.0 si FV Leiden ou G20210A respectivement (Khialani et al. BJH 2020 - Hugon-Rodin et al.

Thromb Haemost 2018)

On passe d'un risque de 5-12/10 000 femmes-année
à un risque de 100/10 000 années → **NON**
négligeable

Conséquences involontaires ?



- Situation actuelle : prise en compte des antécédents familiaux
 - Parmi les patientes qui disent avoir des antécédents familiaux de TEV, seule 6% ont effectivement une thrombophilie (Cosmi et al. Arch Intern Med 2003)
 - ▶ Les EP sont alors contre-indiqués chez des jeunes filles qui n'ont en réalité aucune thrombophilie sous jacente.
 - ▶ Ce climat d'anxiété est déjà **présent**
- Si on allait vers un screening des thrombophilies...
 - On sait que 98% des femmes ayant une thrombophilie, ne thromboseront pas sous EP
 - Mais, cela permettrait de diminuer l'incidence globale de TEV par la mise en place de mesures préventives dans des situations diverses tels que durant la grossesse & le post-partum; en cas de vol long courrier; en cas d'immobilisation à long terme...
 - ▶ L'anxiété serait présente, justifiée mais **maitrisée**



Quelles alternatives
pour demain ?

Vers un screening du profil de coagulation



Passer du dépistage
génétique coûteux



Dépistage phénotypique
accessible



Pour une contraception
hormonale guidée par le
profil de coagulation



Merci pour votre attention

Q&R

