

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXV
publié le 6.12.2001**



*VINGT-CINQUIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2001*

Progestatifs et veines

J. CONARD, G. PLU-BUREAU*
(Paris)

Le terme de progestatifs regroupe un grand nombre de molécules ayant des impacts différents sur les organes cibles, et notamment sur les veines. On peut schématiquement séparer ces composés en 4 classes : 1) la progestérone naturelle et son dérivé la rétro-progestérone ; 2) les dérivés pregnanes (médrogestérone, acétate de médroxyprogestérone et acétate de chlormadinone) ; 3) les dérivés nor-pregnanes (acétate de nomégestrol et promégestone) ; 4) les dérivés de la 19-nortestostérone, les norstéroïdes (lévonorgestrel, désogestrel, gestodène, noréthistérone, lynestrénol et acétate de noréthistérone).

Sur le plan épidémiologique, l'utilisation des progestatifs seuls a été peu évaluée. Le risque d'accident veineux associé soit à l'acétate de médroxyprogestérone utilisé à fortes doses dans un but contraceptif soit aux microprogestatifs (norstéroïdes à petites doses utilisées quotidiennement) a été le plus étudié. Dans une étude de l'OMS concernant les progestatifs par voie injectable et

* Unité Hémostase-Thrombose – Hôtel-Dieu - PARIS

les microprogestatifs par voie orale, il n'a pas été observé d'augmentation significative de ce risque (RR 2,19 ; (IC 95 % 0,66-7,26) et 1,82 ; (0,79-4,22) respectivement) (WHO, 1998). Une réanalyse plus récente semble suggérer un risque augmenté si les progestatifs sont administrés dans un but thérapeutique (RR : 5,92 (1,16-30,1)) mais ce risque est calculé sur 6 événements au total (Poulter, 1999). L'étude de Vasilakis (1999) a analysé ce risque en fonction de la dose de progestatifs utilisée au cours du cycle (doses substitutives ou doses antigonadotropes). Cet auteur n'observe pas de modification significative du risque pour les utilisations de progestatifs à doses contraceptives (RR : 1,3 (0,3-6,8)), mais une augmentation significative pour les progestatifs utilisés à doses substitutives (RR : 5,3 (1,5-18,7)). De la même façon que pour l'étude OMS récente, ces calculs sont effectués sur un très petit nombre de sujets. De plus, aucune précision n'est donnée sur le type ou la classe de progestatifs utilisés par ces femmes.

L'action des progestatifs sur l'hémostase a également été peu étudiée (Conard, 1983, Kuhl, 1996). Une diminution de l'anti-thrombine a été observée sous lynestrérol (Bounameaux, 1978), mais cette diminution n'a pas été retrouvée avec la norgestriénone (Conard, 1979), l'acétate de chlormadinone (Pélessier, 1987), la promégestone (Basdevant, 1989), l'acétate de nomégestrol (Basdevant, 1991), le désogestrel ou le gestodène (Kemmeren 2001). De même, aucune diminution significative des protéines C ou S n'a été observée avec ces derniers progestatifs.

Nous avons récemment réalisé une étude de type exposé – non exposé afin d'évaluer la tolérance de l'acétate de chlormadinone utilisé à doses antigonadotropes chez des femmes à risque veineux en raison d'antécédents personnels de thrombose veineuse et/ou d'anomalie biologique congénitale prédisposant aux thromboses veineuses (Plu-Bureau, 2001). Ces femmes utilisatrices (n = 102) ont été comparées à un groupe de femmes ayant le même risque veineux mais n'utilisant pas de traitement hormonal (n = 102). Neuf épisodes de thrombose sont survenus lors du suivi de ces femmes : 3 dans le groupe exposé à l'acétate de chlormadinone, 6 dans le groupe non exposé. Le risque de thrombose n'était pas significativement différent pour les deux groupes de femmes.

Au total, peu de données sont publiées sur l'effet des progestatifs utilisés seuls sur le risque veineux. Il est donc nécessaire et urgent d'évaluer les larges pratiques françaises d'utilisation de progestatifs sur ce risque veineux.

Bibliographie

1. Basdevant A, Conard J, Denis C, Guyene TT, Egloff M, Denys I. Effets métaboliques de l'administration de 1 mg/24h de promégestone (RU 5020). *Gynécologie* 1989; 40: 17-21.
2. Basdevant A, Pélissier C, Conard J, Degrelle H, Guyene TT, Thomas JL. Effects of nomegestrol acetate (5 mg/d) on hormonal, metabolic and hemostatic parameters in premenopausal women. *Contraception* 1991; 44: 599-605.
3. Bounameaux H, Duckert F, Walter M, Bounameaux Y. The determination of antithrombin III. Comparison of six methods. Effect of oral contraceptive therapy. *Thromb Haemost* 1978; 39: 607-6015.
4. Conard J, Samama M, Zorn JR, Neau C. Antithrombin III and oral contraception with progestogen-only preparation. *Lancet* 1979, 1471.
5. Conard J, Samama M. The effects of progestins on coagulation. In: *Progesterone and progestins*. Wayne Bardin C, Milgröm E, Mauvais-Jarvis P. Raven Press, 1983: 447-452.
6. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, Tans G, Bouma BN, Curvers J, Rosing J, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives, but not the respective progestagen, affect the protein C pathway in absence and presence of factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 2001; suppl: OC2338.
7. Kuhl H. Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas* 1996; 24: 1-19.
8. Pelissier C, Basdevant A, Conard J, Egloff M, Husson T, Guyene TT. Contraception progestative par l'acétate de chlormadinone chez des femmes à risque vasculaire (étude gynéco-endocrinienne, métabolique et vasculaire). *Contraception, Fertilité, Stérilité*, 1987; 15: 45-54.
9. Plu-Bureau G, Pelissier C, Bahi N, Horellou MH, Conard J. Venous impact of contraception with chlormadinone acetate in women at risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; suppl: OC2337.
10. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, Meirik O. Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications. *Lancet* 1999; 354: 1610.
11. Vasilakis C, Jick H, Meleromontes M del Mar. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999; 354: 1610-1611.
12. WHO. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptive and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998; 57: 315-324.