

Avis d'expert No 35 (Version actualisée le 21.05.2012)**Commission Assurance Qualité**
Prof. Dr Daniel Surbek**Risque thromboembolique sous contraception hormonale.****Auteurs:** G.S. Merki-Feld, J. Bitzer, J. Seydoux, M. Birkhäuser

Le risque thromboembolique sous contraceptif hormonal combiné (CHC) a pu être réduit au cours des 30 dernières années grâce au développement des micropilules ($\leq 35\text{mcg}$ d'éthinylestradiol = EE). Certaines études suggèrent cependant que non seulement l'EE, mais aussi le progestatif peut agir sur l'hémostase et donc jouer un rôle dans le risque thromboembolique (1-3). Ainsi, les pilules contenant un progestatif dit de 3^{ème} génération (gestodène, désogestrel) pourraient, par rapport aux molécules de 2^{ème} génération (Lévonorgestrel = LNG) être associées à un risque thromboembolique légèrement accru (2). Lors de la prise d'une pilule de 3^{ème} génération, plusieurs facteurs (une résistance légèrement accrue à la protéine C activée, une augmentation des taux de prothrombine et du facteur VII, une diminution des taux du facteur V) pourraient induire une susceptibilité augmentée de la coagulabilité (4-5). De nouvelles analyses des mêmes données et de nouvelles études ont toutefois montré que ces petites différences entre profils de risque pourraient être causées par des biais liés à des variations des habitudes de prescriptions pour les CHC (6-7). Les contraceptifs hormonaux combinés avec le progestatif Drospirénone ne sont arrivés sur le marché que 10 ans plus tard (voir ci-dessous).

Données épidémiologiques :

L'incidence des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) :

- Est fonction de l'âge et se situe pour les femmes âgées de 15 à 35 ans à 1 à 2 et pour les femmes âgées de 35 à 44 ans entre 3 et 8 pour 10'000 femmes-années (8-9,29-32)
- Double en moyenne sous CHC et est dépendante de l'âge. Elle se situe entre 5,1 et 10 pour 10'000 femmes-années (3,5 pour 10'000 entre 20 et 24 ans ; 7,2 pour 10'000 entre 30 et 34 ans ; 15,1 pour 10'000 entre 40 et 44 ans (4-5-8 à 14)
- Est augmentée d'un facteur 4-8 chez les femmes enceintes et d'un facteur de 8-10 pour 10'000 femmes dans le post-partum par rapport à une femme en bonne santé, non gravide et n'utilisant pas de CHC.
- Est très fortement déterminée par la prédisposition génétique et par les facteurs de risque personnel de chaque femme.

Le risque de MTEV est surtout accru durant la 1^{ère} année (spécialement durant les 3 premiers mois) chez les femmes utilisant un CHC pour la 1^{ère} fois, ce qui illustre bien l'importance de la prédisposition individuelle. Environ 20% des femmes touchées par une MTEV, développent un syndrome post-thrombotique invalidant et 10% vont souffrir d'une embolie pulmonaire. La mortalité des MTEV est de 2% (15). L'administration non-orale (anneau vaginale, patches) d'une préparation d'un contraceptif hormonal combiné ne réduit pas ce risque (16).

Le risque d'accident thromboembolique veineux (TEV) en fonction des différents progestatifs :

Les résultats des études publiées durant les années 2007 à 2009 concernant les risques de TEV sous CHC, qui comprennent aussi les préparations avec la drospirénone ont été mises en question à cause de différents problèmes méthodologiques de ces études (8, 17, 18,19). Ces résultats montrent une augmentation de risque de thrombose veineuse (risque relatif 1.5-2) avec les préparations contenant des progestatifs de 3^{ème} génération (gestodène, désogestrel) ainsi qu'avec ceux contenant de la drospirénone ou l'acétate de cyprotérone par rapport aux préparations contenant un progestatif de 2^{ème} génération (levonorgestrel).

Cependant, dans certaines de ces études, les problèmes méthodologiques suivants n'ont pas été suffisamment pris en considération :

- Comme le risque de thrombose veineuse est maximum durant la 1^{ère} année d'utilisation, l'analyse doit tenir compte des nouvelles utilisatrices respectivement de la durée d'utilisation.
- Le diagnostic de thrombose doit être prouvé par des méthodes modernes, ou alors l'anamnèse et le dossier médical doivent montrer de manière claire l'utilisation d'un traitement avec une anticoagulation.
- L'année de prescription est importante car les nouvelles méthodes de diagnostic se sont améliorées. De nos jours, plus de thromboses sont diagnostiquées qu'autres fois.

- L'anamnèse familiale doit être prise en compte (aucune des études qu'elles soient anciennes ou nouvelles ne le fait).
- Les patientes avec un status après thrombose, respectivement avec un cancer doivent être exclues. De même l'âge de la patiente et son poids doivent être notés comme importants facteurs de risque indépendants. Les études cas-contrôle doivent être adaptées à ces facteurs.

Nouvelles études :

Durant l'année 2011, 5 nouvelles études ont été publiées dont beaucoup ont tenu compte des facteurs méthodologiques précités et les ont éliminés.

L'évaluation s'est faite sur presque 2'000'000 de femmes-années. On a 2 études cas-contrôle et 3 études de cohorte (14-16-20-22). Dans ces nouvelles études, seules les données, à partir de 2001, ont été prises en compte et seuls les cas avec un événement thromboembolique prouvé (la plupart du temps sur la base d'un traitement d'anticoagulation) ont été inclus. L'évaluation s'est faite globalement mais aussi en séparant de l'ensemble des cas les nouvelles utilisatrices, puisque ces dernières présentent un risque plus élevé (14-16-20-22). Malheureusement l'anamnèse familiale n'a pas pu être prise en compte dans aucune de ces études.

Les conclusions de ces différentes études sont les suivantes :

- Le taux de thrombose est le plus élevé durant la 1^{ère} année d'utilisation d'un CHC.
- Le risque de thrombose augmente avec l'âge. Il est 2 fois plus élevé chez les femmes de 30-35 ans par rapport à des femmes de 20 ans (6-10 pour 10'000 femmes-année) et il est multiplié par 4 chez les femmes de plus de 40 ans (14, 16,22).
- Les CHC avec le désogestrel, le gestodène, l'acétate de cyprotérone et la drospirénone montrent un risque d'événements thromboemboliques multipliés par 2 par rapport aux CHC avec le levonorgestrel (14-16-20-22). Ceci est aussi valable pour l'application transdermique et vaginale des CHC.
- Un BMI supérieur à 30kg/m² double le risque thromboembolique (14).
- Plusieurs facteurs de risque montrent un effet cumulatif sur le risque d'événements thromboemboliques veineux.
- Le désogestrel en monothérapie ainsi que le stérilet à hormones n'augmentent absolument pas le risque de MTEV.

Risques artériels:

Le risque de thrombose artérielle pour les CHC avec un progestatif de 3^{ème} génération est inférieur à celui des préparations de 2^{ème} génération dans les anciennes études (23-25). Les nouvelles études comprenant aussi la drospirénone ne montrent en fait aucune différence de risque artériel entre les différentes préparations par rapport au type de progestatifs.

Les femmes les plus à risque sont : les femmes âgées de plus de 35 ans qui débutent avec les CHC, les fumeuses, mais aussi les patientes, dans cette même catégorie d'âge de plus de 35 ans, qui prennent ces préparations depuis de nombreuses années (16,26).

Signification clinique de ces résultats :

La prescription de CHC augmente le risque d'événements thromboemboliques veineux, mais aussi artériels. Les facteurs de risque tels que l'âge supérieur à 35 ans, le surpoids, le tabagisme, une anamnèse familiale positive doivent être pris en compte lors de la discussions et des conseils que l'on donne à la patiente concernant la contraception. Les CHC n'ont pas que des risques, ils présentent aussi des effets bénéfiques importants pour la femme sur différents organes comme l'os, les ovaires, l'endomètre ou le bien-être général. Il en résulte les conséquences suivantes :

1. Les MTEV représentent un des effets secondaires potentiellement grave mais rare de l'utilisation des CHC. Les CHC de 2^{ème} génération avec le levonorgestrel (LNG) présente moins de risque de MTEV que les préparations avec le désogestrel, le gestodène, la drospirénone ou l'acétate de cyprotérone. La patiente doit en être informée (27). Lors d'une première prescription, il faut évaluer si les bénéfices potentiels d'une préparation avec un risque augmenté de MTEV sont justifiés. Sous ces conditions et, après une information détaillée, ces mêmes préparations peuvent être prescrites à toute patiente qui veut commencer la pilule.
2. Avant chaque prescription de CHC, il est essentiel de faire une anamnèse familiale et personnelle afin de découvrir d'éventuels facteurs de risque connus comme les MTEV, les accidents cardiaques ou vasculaires cérébraux, l'hypertension artérielle, les migraines, le tabagisme, l'hyperlipidémie ou la présence de tumeur oestrogéno-dépendante (voir la check-list de la SSGO). Ces facteurs de risque doivent être réévalués régulièrement. L'âge est un facteur de risque important à ne pas oublier (voir nouvelles études). Pour les patientes qui présentent des

facteurs de risque augmentés, il est important de discuter et de proposer des alternatives aux CHC comme les préparations en monothérapie progestative, respectivement les stérilets.

3. Les patientes de plus de 35 ans qui prennent la pilule doivent être informées de l'augmentation de leurs risques de MTEV, respectivement leurs risques artériels et doivent connaître les alternatives contraceptives (14-16).
4. Lors de la prescription d'un CHC sur indication médicale, il est important de toujours évaluer les risques et les bénéfices.
5. Chez les patientes qui ne présentent aucun facteur de risque et qui prennent déjà un CHC avec un progestatif de 3^{ème} génération, respectivement avec la drospirénone ou l'acétate de cyprotérone et qui se sentent bien avec ce type de préparation ne doivent pas changer pour une 2^{ème} génération (27).
6. Par rapport au risque de MTEV, la dose d'estrogène d'un CHC, pour autant qu'il s'agisse de « micropilules », chez une jeune femme qui voudrait commencer ce type de contraception, ne semble pas jouer un rôle important. De plus, chez les adolescentes et chez les jeunes femmes qui pourraient présenter une production endogène oestrogénique insuffisante, la dose optimale d'oestrogène pour garantir le développement de la Peak Bone Mass n'est, de nos jours, pas encore définie.
7. Le risque de MTEV lors de la prescription de CHC non-oral (patches, anneau vaginal) est le même que lors de la prescription de CHC par voie orale (16-28).
8. Il n'y a actuellement aucune donnée épidémiologique concernant les nouvelles préparations avec l'Estradiol et le valérate d'Estradiol. Pour cette raison, les recommandations pour ces nouvelles préparations sont les mêmes que pour les préparations classiques contenant l'Ethinyl-Estradiol (EE).
9. En présence de facteurs de risque ou en cas de suspicion de thrombophilie, il faut proposer des préparations progestatives en monothérapie, respectivement les stérilets.

Littérature

Chez les auteurs