

Avis d'experts N° 72 (remplace N° 35)

Commission Assurance Qualité

Président Prof. Dr Daniel Surbek

Risque thromboembolique sous contraception hormonale

Auteurs: G. S. Merki-Feld, S. Tschudin, B. Imthurn, P. Stute, D. Wunder

Contact: gabriele.merki@usz.ch

Le présent avis d'experts a été discuté avec Swissmedic

Contexte et informations pour la compréhension des résultats des études	Niveau de preuve
<p>Le risque thromboembolique sous contraceptifs hormonaux combinés (CHC) a été réduit au cours des 30 dernières années grâce au développement de CHC faiblement dosés (micropilule) ($\leq 35 \mu\text{g}$ d'éthinylestradiol (EE)). Le risque faiblement élevé de thromboembolie par rapport aux non-utilisatrices varie également dans le groupe des préparations à faible dose, en fonction du progestatif utilisé. Les CHC contenant des progestatifs de troisième et de quatrième génération (gestodène, désogestrel, drospirénone), ainsi que les CHC à base d'acétate de cyprotérone (CPA) sont associés à un risque thromboembolique faiblement accru par rapport aux progestatifs de seconde génération, tels que le lévonorgestrel (LNG) par exemple. Lors de la prise de pilules de troisième génération, une résistance légèrement augmentée à la protéine C activée, une élévation de la prothrombine et du facteur VII et une diminution du facteur V pourraient induire un accroissement de la coagulabilité. Le risque thromboembolique sous micropilule n'étant généralement que faiblement accru chez les femmes jeunes et en bonne santé, seules des études portant sur des collectifs très importants révèlent une différence du risque de thromboembolies veineuses (TEV) entre les CHC contenant différents progestatifs. Il est important de considérer cet aspect lors de l'interprétation des résultats d'études en général, mais également lors de la lecture d'études portant sur des produits qui ne sont pas encore commercialisés depuis longtemps et qui ne sont donc représentés que par un petit nombre de femmes-années dans les essais comparatifs et les bases de données. Parmi ces derniers figurent actuellement des CHC à base d'estradiol et de valérate d'estradiol et des préparations contenant le progestatif diénogest. Les données d'études sur le risque de TEV se sont améliorées au cours des 20 dernières années, car il y a davantage d'essais qui recrutent exclusivement des utilisatrices de micropilules, qui procèdent à des sous-analyses différenciées pour chaque composant progestatif et pour les divers modes d'administration et qui, pour l'appréciation du risque, tiennent compte à présent des risques spécifiques de TEV reconnus chez les utilisatrices de CHC.</p> <p>Aspects n'ayant pas été pris en considération, ou seulement de manière isolée, dans les études antérieures à 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les nouvelles utilisatrices présentent un risque plus élevé • L'âge augmente le risque de TEV • L'IMC augmente le risque de TEV • Des antécédents familiaux positifs augmentent significativement le risque de TEV • Confirmation du diagnostic de thrombose: inclusion exclusive d'études basées sur un traitement anticoagulant documenté ou sur une phlébographie pour les participantes. • Les patientes atteintes de maladies cancéreuses ou avec des antécédents de TEV doivent être exclues. <p>L'amélioration du diagnostic et une meilleure prise de conscience pour les événements cardiovasculaires associés aux CHC ont conduit dans l'ensemble à diagnostiquer davantage d'événements que dans les études plus anciennes.</p>	
<p>Données épidémiologiques</p> <p>L'incidence des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV)</p> <ul style="list-style-type: none"> • est fonction de l'âge et, sans CHC, se situe chez les femmes âgées de 15 à 34 ans entre 1 et 2 et chez les femmes âgées de 35 à 44 ans entre 3 et 5 pour 10'000 femmes-années • est en moyenne 2 à 5 fois plus élevée lors de la prise de CHC et se situe, suivant l'âge, en moyenne entre 5,5 et 12 pour 10 000 femmes-années lors de la prise de contraceptifs hormonaux combinés faiblement dosés • est, suivant l'âge, augmentée d'un facteur 4 à 8 chez les femmes enceintes et pendant le post-partum par rapport aux femmes en bonne santé, non enceintes, sans CHC et se situe entre 8 et 30 événements pour 10'000 grossesses • est très fortement déterminée par la prédisposition génétique et les facteurs de risque individuel de chaque femme <p>Le risque de MTEV est augmenté surtout chez les femmes utilisant un CHC pour la première fois («nouvelles utilisatrices») et pendant la première année d'utilisation (spécialement pendant les 3 premiers mois), ce qui souligne</p>	<p>EL IIa</p> <p>EL IIa</p> <p>EL III</p> <p>EL IIa</p>

l'importance de la prédisposition individuelle. Environ 20% des femmes atteintes développent un syndrome post-thrombotique invalidant et près de 10% souffrent d'une embolie pulmonaire. La létalité des MTEV est estimée à 1-2%. L'administration non orale (anneaux vaginaux, patches) d'une combinaison d'EE avec un progestatif ne diminue pas ce risque. D'après les connaissances actuelles l'abaissement de la dose de 30 µg à 20 µg d'EE n'apporte pas de réduction supplémentaire du risque de MTEV.

Risque de thromboembolies veineuses sous préparations combinées contenant différents progestatifs

Depuis 2011, 8 autres études ont été publiées, lesquelles ont permis d'éliminer certains des problèmes méthodologiques mentionnés ci-dessus et ont publié des évaluations portant sur plus de 10 millions de femmes-années: 3 études cas-témoin et 4 études de cohortes, de même qu'une méta-analyse de l'OMS. La force de ces études réside d'une part dans le fait que seules des données récentes (depuis 2001) ont été prises en compte et que seuls des cas comportant des TEV prouvées (la plupart du temps sur la base d'un traitement anticoagulant documenté) ont été inclus.

D'autre part on a tenté lors de l'évaluation de traiter séparément les données des nouvelles utilisatrices et de procéder à des analyses en fonction de l'âge. Une limitation de certaines de ces études récentes est liée au fait que les données recueillies pour répertorier les TEV proviennent généralement de bases de données n'enregistrant qu'indirectement la durée d'utilisation et ne comportant pas de diagnostic standardisé applicable à toutes les femmes. De plus, seule une de ces études a tenu compte des antécédents familiaux.

Ces études ont obtenu les résultats suivants:

- Le taux de thrombose est maximum pendant la première année d'utilisation d'un CHC. Au cours des 12 premiers mois d'utilisation il est 2 à 3 fois plus élevé que le risque annuel consécutif.
- Le risque de thrombose sous CHC augmente avec l'âge et est deux fois plus élevé chez les femmes âgées de 30 à 34 ans (6-10/10'000 FA) que chez les femmes de moins de 20 ans (âge > 40 ans, risque multiplié par 4!).
- Les CHC contenant de l'éthinylestradiol et du désogestrel, gestodène, acétate de cyprotérone ou drospirénone sont associés à un risque relatif de TEV 1,5 à 2 fois plus élevé que les CHC contenant du lévonorgestrel. Ceci est également valable pour l'application transdermique et vaginale de ces hormones.
- Les données concernant le risque de TEV pour les CHC à base d'EE/acétate de chlormadinone par rapport aux CHC à base d'EE/LNG ne sont pas suffisantes pour en tirer des conclusions.
- Une méta-analyse non publiée de 4 études observationnelles suggère que le risque de TEV pourrait être accru de moitié environ pour les CHC à base d'EE/diénogest, par rapport aux CHC à base d'EE/LNG. La méta-analyse n'avait pas la puissance statistique permettant de détecter une différence aussi faible du risque, elle avait été conçue pour trouver un risque deux fois plus élevé.
- Aucune donnée n'est disponible à ce jour pour les CHC contenant de l'estradiol. Dans une étude disposant de la puissance statistique pour détecter un risque deux fois plus élevé de la pilule à base de valérate d'estradiol/diénogest par rapport à des préparations à EE/LNG, aucune duplication du risque n'a été mise en évidence. Par conséquent il reste à déterminer si le risque relatif (RR) de développer une thrombose est plus élevé ou comparable au risque sous une pilule à base d'EE/LNG.
- Il n'existe aucune preuve que la réduction de la dose d'EE de 30 µg à 20 µg apporte une réduction supplémentaire du risque de TEV.
- L'obésité (IMC > 30 kg/m²) multiplie par deux le risque de TEV, même chez les femmes jeunes qui ne prennent pas de CHC.
- Plusieurs facteurs de risque ont un effet cumulatif sur le risque de TEV.
- Les pilules contenant uniquement du désogestrel et les dispositifs intra-utérins hormonaux n'entraînent pas d'accroissement du risque de TEV.

EL IIa

EL IIa

EL IIa

EL IIa

EL III

EL IIa

EL IIb

EL IIa

EL IIa

EL III

Risques de thromboembolies artérielles (TEA)

Outre le risque accru de TEV, rappelons que les CHC augmentent également le risque d'événements thromboemboliques artériels, plus rares mais souvent lourds de conséquences, comme l'accident vasculaire cérébral (ischémique) et l'infarctus du myocarde.

Ce risque augmente fortement avec l'âge (événements d'infarctus du myocarde /100'000 femmes-années: 0,7 pour les femmes âgées de 20 à 24 ans; 25,4 de 40 à 44 ans et 38,2 de 45 à 49 ans) (11). Selon les toutes dernières études et une revue de Cochrane de 2018, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne le risque pour les CHC avec un progestatif de 2^e génération et les CHC avec un progestatif de 3^e génération. Les données actuelles ne permettent toujours pas de conclure si le risque d'un CHC contenant de la drospirénone est légèrement accru. En revanche on observe une augmentation du risque de TEA avec l'accroissement de la dose d'œstrogènes. L'application vaginale et transdermique des CHC n'offre pas d'avantages en termes de risque de TEA. Principalement les femmes âgées de > 35 ans, les nouvelles utilisatrices, les fumeuses et les femmes présentant d'autres facteurs de risque artériel constituent des groupes à risque d'ATE.

Pertinence clinique des résultats

L'utilisation de CHC augmente non seulement le risque de MTEV, mais aussi de TEA. Les facteurs de risque tels qu'un âge > 35 ans, obésité, tabagisme et anamnèse familiale positive doivent être dépistés et inclus dans les conseils délivrés sur la contraception. Il convient pour cela de mener une anamnèse approfondie. Les CHC ne comportent cependant pas que des risques, ils présentent aussi pour de nombreuses femmes des effets bénéfiques sur des organes comme les os,

EL IIa

<p>les ovaires, l'endomètre ou le bien-être général. Les mono-préparations à base de progestatifs sous forme de pilule ou d'implant, les dispositifs intra-utérins et la stérilisation/vasectomie sont des méthodes contraceptives très efficaces qui ne sont pas associés à un risque accru. Il est important d'en tenir compte lors de l'évaluation des risques et des bénéfices. Il en résulte les conséquences suivantes:</p>	EL IIa
<p>1. Les TEV font partie des effets indésirables rares des contraceptifs hormonaux combinés. D'après des études de cohortes récentes et la majorité des études cas-témoin, les CHC contenant du lévonorgestrel sont associés à un risque thromboembolique plus faible que les préparations contenant du désogestrel, gestodène, drospirénone ou CPA. La patiente doit être informée de ces événements avant la prescription. Lors d'une première prescription ou d'un changement de CHC, il faut toujours évaluer si certains bénéfices justifient l'administration d'une préparation comportant un risque de thrombose légèrement plus élevé.</p>	EL III / EL IV
<p>2. Il est indispensable de donner des informations détaillées aux nouvelles utilisatrices. Il convient non seulement de les informer de manière compréhensible du risque de thrombose associé à la préparation prescrite, mais aussi de leur expliquer la raison du choix d'un progestatif particulier. Par ailleurs, il est important d'informer les patientes des symptômes précoces d'une thrombose ou d'une embolie pulmonaire, afin d'assurer un traitement rapide (cf. Information destinée aux patientes).</p>	EL IIa EL IIa EL IV
<p>3. Avant toute prescription d'un CHC, il est essentiel de faire une anamnèse familiale et personnelle à la recherche de tous les facteurs de risque connus, p. ex. antécédents de TEV ou d'évènements cardiovasculaires ou d'accidents vasculaires cérébraux, hypertension artérielle, migraine, tabagisme, obésité, hyperlipidémie ou tumeurs œstrogéno-dépendantes (voir check-list). Ces facteurs de risque doivent être réévalués régulièrement, lors du renouvellement annuel de la prescription. Les préparations progestatives pures, les dispositifs intra-utérins ou, lorsque le planning familial est complet, les méthodes chirurgicales (stérilisation, vasectomie) sont des alternatives sûres aux CHC pour les femmes présentant un risque accru, plusieurs contre-indications relatives ou une contre-indication absolue.</p>	EL IIa
<p>4. Sur la base des données récentes, les femmes âgées de > 35 ans doivent être informées de l'augmentation du risque de TEV ou d'occlusion artérielle avec l'âge et doivent être renseignées sur les méthodes contraceptives alternatives (20, 21, 42). Ceci est valable pour les nouvelles utilisatrices comme pour les utilisatrices de longue date. Lorsqu'il existe une indication médicale à la prescription d'un CHC, il convient d'évaluer les risques et les bénéfices.</p>	EL III
<p>5. En l'absence de nouveaux facteurs de risque médicaux, il n'y a aucune raison de passer à une autre préparation chez les patientes qui utilisent déjà un CHC contenant un progestatif de troisième génération ou une pilule contenant de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone et qui sont satisfaites de cette préparation.</p>	EL IIA
<p>6. Selon l'état actuel des connaissances, la dose d'œstrogènes d'une pilule, pour autant qu'il s'agisse d'une micropilule, semble jouer un rôle moins important en ce qui concerne le risque de TEV lors de la première prescription à de jeunes femmes en bonne santé. En outre, chez les adolescentes et les jeunes femmes avec une production endogène d'œstrogènes insuffisante, la dose d'œstrogènes garantissant le développement optimal de la masse osseuse maximale n'a pas encore été définie.</p>	EL IIa EL IIa
<p>7. Le risque de TEV est le même lors de la prescription de CHC non-oraux (patchs, anneaux vaginaux) que lors de la prescription de contraceptifs oraux combinés.</p>	
<p>8. Les données épidémiologiques sont insuffisantes pour répondre à cette question pour les préparations à base d'estradiol/ acétate de nomégestrol, de même que pour les préparations combinées d'EE/ acétate de chlormadinone. Par conséquent les mêmes précautions que pour les pilules de troisième génération sont valables jusqu'à nouvel avis.</p>	EL III
<p>9. En ce qui concerne la pilule à base de valérate d'estradiol+diénogest, les mêmes précautions que pour les pilules de troisième génération sont valables jusqu'à nouvel avis, les données disponibles n'ayant pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence plus petite que le facteur 2, par rapport aux CHC à base de lévonorgestrel.</p>	EL IIa
<p>10. En présence de contre-indications absolues ou de plusieurs contre-indications relatives ou en cas de suspicion d'une thrombophilie, il faut privilégier les préparations progestatives pures par voie orale, l'implant progestatif ou les dispositifs intra-utérins.</p>	
<p>11. La prescription d'un CHC à des femmes de moins de 18 ans pour l'indication contraception n'est pas un usage «off label» (information de Swissmedic). Mais précisément chez ces jeunes femmes, il ne suffit pas de donner les renseignements habituels sur les risques, mais il convient d'évaluer ceux-ci de manière particulièrement minutieuse. Exception: la préparation ZOELY® n'est pas autorisée pour les adolescentes de < 18 ans, son influence sur la densité osseuse n'ayant pas encore été documentée suffisamment. Consigne Swissmedic</p>	
<p>12. Les CHC à base d'EE/CPA ne sont autorisés que pour le traitement de femmes présentant des manifestations d'hyperandrogénie qui souhaitent simultanément une contraception. Consigne Swissmedic</p>	

Date: 5 mars 2021

Niveau de preuve	Grade de recommandation
Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	B Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)
IIa Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	Le point de bonne pratique Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive
III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	
IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Bibliographie

Disponible auprès des auteurs

Conflits d'intérêts des auteurs

G.Merki-Feld: Membre Advisory Board de HRA.
 S.Tschudin: Aucun
 B.Imthurn: Conseiller chez Bayer AG, Allemagne
 P.Stute: Jenapharm, Dr Kade Besins, Exeltis
 D.Wunder: Aucun

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.