

## Lettre d'experts n°35 (remplace les lettres d'experts n° 1 et 12)

Commission pour l'assurance qualité  
Président Prof. Dr Daniel Surbek

### Lettre d'experts concernant le risque thromboembolique sous contraception hormonale

Auteurs: G. S. Merki-Feld, J. Bitzer, J. Seydoux, M. Birkhäuser

#### Généralités

Le risque thromboembolique sous contraceptifs hormonaux combinés (CHC) a pu être réduit au cours des 30 dernières années grâce au développement des micropilules ( $\leq 35 \mu\text{g}$  d'éthinylestradiol = EE). Certaines études suggèrent cependant que les progestatifs pourraient, comme l'EE, agir sur l'hémostase et donc jouer un rôle dans le risque thromboembolique [1-3]. Ainsi, les pilules contenant un progestatif dit de troisième génération (gestodène, désogestrel) pourraient, par rapport aux molécules de deuxième génération, être associées à un risque thromboembolique légèrement accru [2]. Lors de la prise d'une pilule de troisième génération, plusieurs facteurs (une résistance légèrement augmentée 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 [10,11]. De nouvelles analyses des mêmes données et de nouvelles études [18, 23] ont toutefois montré que ces petites différences entre profils de risque ne faisaient que refléter un biais dû à des habitudes de prescriptions variables pour les différents contraceptifs combinés par voie orale (COC) [14,15]. Les COC contenant le progestatif drospirénone ne sont arrivés sur le marché que 10 ans plus tard (cf. ci-dessous).

#### Données épidémiologiques

L'incidence des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV)

- est fonction de l'âge et se situe vers 3-5 pour 10'000 femmes-années chez les femmes de 15 à 44 ans sans CHC [4-7, 25].
- double en moyenne sous COC [25] et se situe, suivant l'âge, vers 5,5 -10 pour 10'000 femmes-années sous contraceptifs hormonaux combinés faiblement dosés [5, 6,10-12, 25]. Le risque absolu de MTEV est de 1-2 par 10'000 utilisatrices [24].
- est augmentée d'un facteur 4-8 chez les femmes enceintes ou en couches par rapport aux femmes saines sans COC et il est de 8 à 30 pour 10'000 grossesses [8, 9, 25].
- est très fortement déterminé par la prédisposition de chaque femme.

Le risque de MTEV est surtout accru durant la première année (spécialement durant les 3 premiers mois) chez les femmes utilisant une contraception hormonale pour la première fois, ce qui illustre bien l'importance de la prédisposition. Le risque augmenté sous COC retrouve un niveau basal correspondant à l'âge dans les 3 mois après l'arrêt [22]. Environ 20% des femmes touchées développent un syndrome post-thrombotique invalidant et environ 10% d'entre elles présentent une embolie pulmonaire. La mortalité des MTEV est estimée à 1-2% [13]. L'administration non-orale (anneaux vaginaux, patches) d'une préparation combinée EE plus progestatif ne réduit pas le risque [26].

#### Risque d'accidents thromboemboliques veineux et artériels avec les nouveaux produits

**Risque de thrombose veineuse associé aux différents types de pilules:** 2 nouvelles études ont été publiées en 2009 (une étude de contrôle de cas et une étude de cohorte) sur le risque de thrombose sous COC, comportant également des données sur des produits contenant la drospirénone [5,16]. Les résultats suggèrent d'abord une légère augmentation du risque thrombotique (risque relatif 1.5-2) sous COC contenant un progestatif de 3<sup>e</sup> génération, de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone versus les pilules de 2<sup>e</sup> génération, mais la présence de problèmes méthodologiques [5,16] et l'absence de signification statistique [16] dans ces deux études rendent ces résultats sujets à caution. Globalement, l'augmentation de l'incidence des MTEV par 10'000 femmes-années par rapport aux femmes sans COC était du même ordre qu'avec les anciens produits [5].

Ces deux études [5, 16] confirment d'anciennes données, notamment sur les points suivants:

- augmentation du risque thromboembolique avec l'âge
- taux de thromboses maximal durant la 1<sup>ère</sup> année de prise de pilule
- faible tendance à la baisse du risque thromboembolique sous doses d'éthinylestradiol inférieures à 30  $\mu\text{g}$
- pas d'association à un risque thromboembolique accru sous préparations «progestagen-only» (progestatif pur) et d'IUP libérant du lévonorgestrel

Ces deux essais de 2009 [5,16] peuvent être confrontés à deux études d'observation publiées en 2007 [18, 23], qui n'avaient pas trouvé d'augmentation du risque sous COC dits de 3<sup>e</sup> génération ou avec drospirénone versus COC plus anciens. Pour les COC contenant de l'acétate de cyprotérone et de la drospirénone, le risque MTEV est proche de celui des pilules de 2<sup>e</sup> génération [18]. Dans les deux publications de 2009 [5,16], il se pose donc à nouveau la question, pour les résultats obtenus auprès des femmes sous pilule de 3<sup>e</sup> génération ou sous drospirénone ou acétate de cyprotérone, d'un éventuel biais dû à des habitudes de prescription privilégiant les nouveaux COC chez les femmes ayant présenté des effets indésirables avec d'anciennes pilules et chez les femmes avec facteurs de risques supplémentaires tels qu'une obésité. La question du rôle de l'obésité, indépendamment de la prise d'un COC, en tant que facteur de risque d'événements thromboemboliques, reste controversée [17].

De plus, toutes les études publiées à ce jour sont des études d'observation. Parmi les carences méthodologiques des deux essais de 2009 [5,16], on peut citer la non-prise en compte de l'augmentation entre 1980 et 2005 du risque de base de MTEV dans la population de contrôle en bonne santé sans COC et la sous-estimation des effets de la durée de traitement sur le risque de MTEV: plus la pilule est prise longtemps, plus le risque de MTEV est faible. Le risque de MTEV tend par conséquent souvent à être sous-estimé pour les pilules de deuxième génération utilisées par de nombreuses femmes depuis longtemps par rapport aux pilules de troisième génération et celles à base de drospirénone ou d'acétate de cyprotérone privilégiées chez les nouvelles utilisatrices, surtout si, comme dans ces deux études récentes [5], le risque accru de MTEV au cours de la phase initiale de traitement avec les pilules de 2<sup>e</sup> génération n'a pas été intégré, contrairement aux pilules de 3<sup>e</sup> génération et aux produits à base de drospirénone inclus plus tard dans l'étude.

**Risques artériels:** le risque artériel est tendanciellement plus faible avec les COC de 3<sup>e</sup> génération qu'avec ceux de la 2<sup>e</sup> génération [19-21]. Il est vrai que les infarctus du myocarde et les CVI sont si rares chez les femmes jeunes que les études réalisées jusqu'ici ne permettent pas de tirer de conclusion définitive en raison de la faible signification statistique.

#### Signification clinique des résultats

Les événements thromboemboliques veineux ne sont pas seuls à compter lors de la prescription de CHC, mais il faut aussi penser aux effets secondaires (parfois favorables) sur différents autres organes, tels que les os, les ovaires, l'endomètre ou le système artériel ou encore les effets métaboliques des CHC et le bien-être général. Il en résulte les conséquences suivantes:

1. Les thromboembolies veineuses font partie des effets indésirables rares de la contraception hormonale combinée. Une femme qui utilise une pilule contenant un progestatif de troisième génération, la drospirénone ou l'acétate de cyprotérone présente selon certaines études un risque

d'événements thromboemboliques légèrement accru par rapport aux pilules de deuxième génération et selon d'autres travaux un risque équivalent [18, 23]. Les données sont donc contradictoires. Les différences de risque de MTEV entre les anciens COC et les nouvelles pilules ne sont en tous les cas pas démontrées dans des populations comparables de femmes saines [18, 23, 25]. La prédisposition et l'âge constituent en revanche des éléments décisifs en matière de profil de risque.

- Il est essentiel, avant toute prescription de CHC, de faire une anamnèse familiale et personnelle soigneuse à la recherche de tous les facteurs de risque connus, tels que maladies thromboemboliques, événements cardio- ou cérébrovasculaires, hypertension artérielle, migraine, tabagisme, hyperlipidémie ou tumeurs œstrogènes-dépendantes (cf. check-lists). Ces facteurs de risque doivent ensuite faire l'objet de réévaluations à intervalles réguliers.
- Sur la base des données actuelles, il n'y a aucune raison de privilégier les préparations de seconde génération, lors des premières prescriptions chez les jeunes femmes sans facteurs de risque, dans la mesure où les études récentes ne montrent pas de différences statistiquement significatives entre les micropilules en termes de risque thromboembolique. Compte tenu des avantages et des inconvénients des différents COC une telle recommandation n'est pas justifiée dans la pratique quotidienne [25]. La première prescription d'une pilule de 3e génération ou d'une préparation contenant de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone peut parfaitement se justifier, notamment en présence d'intolérances ou d'effets indésirables sous pilules de 2e génération ou en cas d'indications supplémentaires telles qu'acné ou hirsutisme.
- Il n'y a aucune raison de passer à une autre préparation chez des femmes se sentant bien sous une pilule de troisième génération ou une pilule à base de drospirénone ou d'acétate de cyprotérone [25].
- Le risque de thrombose est maximal au cours de la 1ère année d'utilisation. Ceci est valable aussi bien pour les pilules de deuxième que de troisième génération.
- Les doses d'œstrogènes contenues dans les micropilules jouent un rôle moins important sur le plan du risque thromboembolique lors de la première prescription à de jeunes femmes en bonne santé. Il reste en outre à définir, surtout chez les adolescentes et les jeunes femmes oligo-aménorrhéiques, la dose optimale à engager dans l'optique du pic de masse osseuse (peak bone mass).
- Le risque thromboembolique est le même sous CHC non-oraux (patches, anneaux vaginaux) que sous contraceptifs oraux combinés [26].
- On préférera les progestatifs purs en présence de facteurs de risque et de suspicion de thrombophilie.

### Literature

- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM et al: Enhancement by factor v leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-1596.
- Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW et al: Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-1593.
- Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW et al.: Third-generation oral contraceptive and deep venous thrombosis: From epidemiologic controversy to new insight in coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:887-891.
- The european consensus development conference 2002: Sex steroids and cardiovascular diseases. On the route to combined evidence from oc and hrt/ert. *Maturitas* 2003;44:69-82.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL et al.: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- Lidegaard O: [the national patient registry--again]. *Ugeskr Laeger* 2009;171:397.
- Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA et al.: Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: An international case-control study. Transnational research group on oral contraceptives and the health of young women. *BMJ* 1996;312:83-88.
- James AH: Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:326-331.
- 9 Marik PE, Plante LA: Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-2033.
- 10 Tans G, Curvers J, Middeldorp S et al: A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 2000;84:15-21.
- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW et al.: Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *NEJM* 2001;344:1527-1535.
- Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ: Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 1998;57:211-230.
- 13 Rosendaal FR: Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-1173.
- 14 Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR et al.: Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83-88.
- Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC et al.: A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:580-590.
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP et al.: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: Results of the mega case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
- Lowe GD: Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol* 2008;140:488-495.
- Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D: The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: Final results from the european active surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75:344-354.
- Lewis MA, Heinemann LA, Spitzer WO et al.: The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. Results from the transnational study on oral contraceptives and the health of young women. *Contraception* 1997;56:129-140.
- Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren et al.: Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787-1793.
- Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LA, MacRae KD, Bruppacher R: Lowered risk of dying of heart attack with third generation pill may offset risk of dying of thromboembolism. *BMJ* 1997;315:679-680.
- Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965-1976.
- Seeger JD, Loughlin J, Eng PM et al.: Risk of Thromboembolism in Women Taking Ethinylestradiol/Drospirenone and Other Oral Contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110:587-93
- Romero A, Alonso C, Rincon M, Medrano J, Santos JM, Calderon E, et al. Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:8-17.
- 25.03.10 Swissmedic schliesst das Überprüfungsverfahren der Drospirenon-haltigen Kontrazeptiva ab. <http://www.swissmedic.ch/>
- Elliott TC & Montoya CC. How does VTE risk for the patch and vaginal ring compare with oral contraceptives? *J. FAMILY PRACTICE* 2008 57: 680-685

**Groupe de travail d'endocrinologie gynécologique et de médecine de la reproduction de la SSGO (AGER/GTER)**  
**E-mail pour la correspondance: gabriele.merki@usz.ch**

## Commission de l'assurance qualité

Président: Prof. Dr Daniel Surbek

### Check-lists - Contraceptifs hormonaux combinés (annexe pour la lettre d'experts n°35)

Auteurs: G. S. Merki-Feld, J. Bitzer J. Seydoux, M. Birkhäuser

#### A) Check-list pour la prescription initiale

##### 1. Anamnèse / Examen clinique: principaux points à prendre en considération

###### dans l'anamnèse familiale (AF):

- coagulopathies, thrombophilie, thromboses veineuses profondes (TVP), embolies pulmonaires
- infarctus du myocarde, maladies cardiovasculaires
- hypertension artérielle
- accidents cérébrovasculaires
- hyperlipidémies familiales
- diabète
- hémopathies
- adénomes hépatiques
- cancers œstrogènes-dépendants
- malformations (surtout au niveau du système cardiovasculaire)

###### dans l'anamnèse personnelle (AP):

- maladies thromboemboliques, coagulopathies
- tabagisme
- maladies cardiovasculaires
- hypertension artérielle
- diabète
- dyslipidémies
- lupus érythémateux
- hépatopathies
- cancers œstrogènes-dépendants
- accidents cérébrovasculaires
- maladies neurologiques, épilepsie
- migraine
- prise de médicaments
- voyages en avion prévus ou chirurgies électives

###### à l'examen clinique:

- tension artérielle, pouls
- indice de masse corporelle (body mass index)
- examen gynécologique complet (y compris des seins)

***Chez les adolescentes, on peut renoncer à l'examen gynécologique préalable à la première prescription d'un contraceptif hormonal en l'absence d'éléments significatifs à l'anamnèse.***

dans les examens de laboratoire: en fonction de l'anamnèse (p.ex. glycémie, status lipidique, enzymes hépatiques, créatinine)

##### 2. Contre-indications (à contrôler chaque année)

###### Contre-indications absolues

- status post-thrombose veineuse profonde ou événement thromboembolique; thrombophilie connue ou suspectée
- tumeurs malignes hormonodépendantes; suspicion de cancer du sein
- status post-infarctus, maladie cardiovasculaire connue
- status post-événement cérébrovasculaire
- migraine avec aura
- hypertension artérielle non-traitée/non-contrôlée; hypertension artérielle induite par la pilule
- insuffisance hépatique sévère; hépatite au stade aigu jusqu'à ce que les enzymes hépatiques soient retournées dans les limites de la norme.
- syndrome de Dubin-Johnson, porphyrie aiguë
- diabète avec angiopathie
- saignements vaginaux anormaux d'origine indéterminée
- hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie sévère
- instauration pendant une immobilisation, en cas de fractures des extrémités inférieures ou d'interventions chirurgicales à ce niveau, avant des chirurgies électives
- syndrome hémolytique-urémique
- purpura thrombocytopénique thrombotique
- coexistence de plusieurs contre-indications relatives

###### Contre-indications relatives

- hypertension artérielle contrôlée
- risque familial accru de maladie coronarienne
- migraine sans aura
- obésité
- tabagisme chez les plus de 35 ans
- consommation de tabac importante chez les moins de 35 ans (> 15 cigarettes/jours)
- thrombophilébite superficielle

- status variqueux sévère
- diabète sans angiopathie, diabète gravidique
- hyperlipidémies légères contrôlées
- lupus érythémateux (contraception hormonale combinée seulement en accord avec les rhumatologues)
- myomes utérins
- épilepsie
- hépatopathies, cholestase pendant la grossesse, affections biliaires
- anémie falciforme

Les patientes présentant des contre-indications relatives nécessitent des contrôles réguliers des maladies de bases par le gynécologue ou le médecin traitant (en règle générale au moins deux fois par an).

## **B) Check-list en vue du risque thromboembolique**

### **1. Facteurs de risque anamnestiques**

- âge avancé
- tabagisme
- AF positive pour des embolies veineuses ou artérielles ou pour une thrombophilie chez un frère ou une sœur ou chez l'un des parents
- obésité (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>)
- trouble du métabolisme des graisses (dyslipoprotéinémie)
- hypertension artérielle
- migraine avec aura
- valvulopathies
- fibrillation auriculaire
- immobilisation prolongée, interventions chirurgicales majeures, traumatismes graves, opérations/fractures d'une extrémité inférieure

### **2. Maladies associées à des troubles circulatoires**

- diabète
- lupus érythémateux systémique (SLE)
- syndrome hémolytique-urémique
- maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
- anémie falciforme
- migraine

### **3. Examen complet de la coagulation en cas de facteurs de risque**

- à défaut d'une formation complémentaire, on confiera en présence de facteurs de risque le bilan d'une thrombophilie à un spécialiste de la coagulation (consilium dans un centre d'hématologie/physiologie de la coagulation).
- un résultat négatif lors du screening pour une thrombophilie et la persistance subséquente d'une suspicion anamnestique ou clinique de thrombophilie n'exclut pas un risque thromboembolique accru

## **C) Motifs d'interruption immédiate des contraceptifs hormonaux combinés**

- première manifestation ou exacerbation d'une migraine; épisodes plus fréquents de céphalées inhabituellement intenses
- troubles visuels, auditifs ou de la parole ou autres troubles sensoriels
- premiers signes d'événements thromboemboliques, en particulier une dyspnée, des douleurs thoraciques d'origine indéterminée ou une toux inexplicable
- douleurs d'origine indéterminée dans une extrémité et/ou œdème au niveau d'une jambe, surtout après un voyage en avion ou en bus
- au minimum 4 semaines avant une opération programmée, pendant une immobilisation (p.ex. à la suite d'un accident ou d'une opération); en cas de fractures/opérations au niveau des extrémités inférieures. En cas d'impossibilité d'interruption de la contraception hormonale, prévention anti-thromboembolique ciblée !
- augmentation significative de la tension artérielle (mesures répétées)
- suspicion d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie
- suspicion d'accident cérébrovasculaire, AIT
- apparition d'un ictère, d'une hépatite, d'un prurit généralisé
- fortes douleurs de l'abdomen supérieur ou hépatomégalie
- grossesse ou suspicion de grossesse

**REMARQUE: les risques (y compris les maladies thromboemboliques veineuses) et les effets indésirables sont les mêmes pour toutes les formes de contraceptifs hormonaux combinés (comprimés, patches, anneaux vaginaux)!**

*Vous trouverez des informations plus détaillées sur les différents produits dans les informations destinées aux professionnels du Compendium suisse des médicaments.*

**Groupe de travail d'endocrinologie gynécologique et de médecine de la reproduction de la SSGO (AGER/GTER)**

E-mail pour la correspondance: [gabriele.merki@usz.ch](mailto:gabriele.merki@usz.ch)

Date: 7 juin 2010