

# Risque de thromboembolie sous pilules de 4<sup>e</sup> génération

Maria Martinez, Lukas Graf, Dimitrios A. Tsakiris

Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital Basel

Les contraceptifs hormonaux oraux ont vu le jour grâce à deux féministes, Margaret Singer et Katherine McCormick, au biologiste Gregory Pincus et au gynécologue John Rock. Le principe de la pilule repose sur la contraception par simulation d'une grossesse à l'aide de l'hormone progestative progestérone. Comme aucun autre médicament, la pilule contraceptive a bouleversé la vie sociale. Elle a révolutionné la vie sexuelle, a permis aux femmes de planifier plus librement leur vie et leur a donné accès au libre consentement sexuel. La révolution sexuelle des années 1970 a uniquement été possible grâce au droit à l'insouciance offert par la contraception. Le taux de natalité en déclin à cette époque est attribuable à la pilule contraceptive.

Déjà peu de temps après la commercialisation des contraceptifs oraux combinés (COC), une multiplication des cas d'événements thromboemboliques a été constatée. Les améliorations ultérieures apportées aux pilules contraceptives, notamment la modification du dosage de la composante œstrogénique et l'introduction de nouveaux progestatifs, ont certes permis d'optimiser en partie le profil d'effets indésirables, mais le risque de thrombose n'a pas pu être réduit.

D'après Swissmedic, depuis 2009, env. 40–50 thromboses sont signalées chaque année en rapport avec la prise de pilules. Les COC actuellement disponibles en Suisse contiennent l'œstrogène éthinylestradiol en association soit avec de la norethistérone (COC de 1<sup>re</sup> génération), soit avec du lévonorgestrel (COC de 2<sup>e</sup> génération), soit avec du gestodène ou du désogestrel (COC de 3<sup>e</sup> génération), soit avec de la drospirénone (COC de 4<sup>e</sup> génération). Les COC de 4<sup>e</sup> génération exercent à la fois une action anti-androgène et une action anti-minéralocorticoïde.

## Action des hormones sur la coagulation – thrombogénicité

Les COC sont connus pour être associés à un risque accru de thromboembolies veineuses [1]. Plus de 100 millions de femmes à travers le monde utilisent un contraceptif hormonal oral. Dès lors, la pilule représente la cause la plus fréquente d'événement thromboembolique chez les jeunes femmes. Des études ont montré que les femmes sous contraception orale présentaient une altération au niveau des facteurs procoagulants et fibrinolytiques. Ces altérations sont dues à l'effet de la composante œstrogénique (avant tout l'éthinylestradiol synthétique), qui influence des protéines sensibles aux œstrogènes synthétisées par le foie [2]. Il en résulte no-

tamment une élévation du fibrinogène, du facteur VII, du plasminogène, du complexe plasmine-antiplasmine, et de l'activité de la protéine C, ainsi qu'une diminution de l'antithrombine, de l'activateur tissulaire du plasminogène et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène.

Le bilan de ces altérations se solde sur le plan physiologique par un effet procoagulant, comme en témoigne l'élévation parallèle des D-dimères et des fragments 1+2 de la prothrombine, qui sont des marqueurs d'activation de la coagulation. Il est intéressant de noter que les progestatifs plus anciens, qui possèdent des propriétés androgènes, sont à même de moduler ou de supprimer de manière pertinente cet effet défavorable de l'éthinylestradiol, tandis que les progestatifs de 4<sup>e</sup> génération sont dépourvus de cet effet protecteur [2]. Les pilules progestatives pures ont de toute évidence un effet moindre sur la coagulation. En revanche, la méthoxyprogestérone en formulation à libération prolongée serait associée à un risque accru de thrombose [3]. A l'heure actuelle, les données concernant l'œstrogène naturel valérate d'estradiol en association avec le progestatif diénogest restent confuses. Bien que l'effet sur la coagulation mesuré en laboratoire semble être plus faible qu'avec l'éthinylestradiol en association avec du lévonorgestrel, il n'est pas encore certain que cet avantage se confirme également in vivo [2].

## Risque de thromboembolie et pilules – état de la recherche

En règle générale, en cas de contraception avec un COC, il faut compter sur un risque de thrombose au moins multiplié par deux [4]. Par ailleurs, un risque accru de thromboembolies artérielles est également soupçonné [5]. Pour les thromboembolies veineuses, le risque ne dépend pas de la forme d'administration orale, car une élévation similaire du risque de thromboembolies veineuses a également été rapportée en cas d'administration transdermique et vaginale [3, 6].

En cas de prise de COC, le risque individuel de thrombose est considérablement accru en présence de facteurs de risque supplémentaires. Ces facteurs de risque sont notamment le tabagisme, un âge supérieur à 35 ans, les opérations suivies d'une immobilisation prolongée, le surpoids, les antécédents personnels de thromboses veineuses profondes des jambes ou d'embolies pulmonaires, la thrombophilie héréditaire, la prise d'un COC moins de 21 jours après un accouchement et la présence de maladies systémiques comme

les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou le lupus érythémateux systémique [7].

Précisément en raison des cas mortels de thromboembolies veineuses récemment rapportés dans la presse grand public chez des utilisatrices de COC de 4<sup>e</sup> génération, il se pose la question de savoir si les différentes générations de COC sont associées à des risques différents de thromboembolies veineuses et si la dernière

**Les améliorations ultérieures apportées aux pilules contraceptives, notamment la modification du dosage de la composante œstrogénique et l'introduction de nouveaux progestatifs, ont certes permis d'optimiser en partie le profil d'effets indésirables, mais le risque de thrombose n'a pas pu être réduit**

génération est associée à un risque particulièrement élevé de thromboembolies veineuses. Déjà peu de temps après la mise sur le marché des COC de 4<sup>e</sup> génération, il y a plus de 10 ans, un risque accru de thrombose par rapport aux COC de 2<sup>e</sup> génération a été soupçonné dans des analyses de sécurité. Ces observations ont pu être reproduites dans une grande étude cas-témoin néerlandaise [8] et dans une étude de cohorte danoise [9]. Ces deux études ont montré un risque de thromboembolie veineuse augmenté de 1,5 à 2 fois sous COC de 3<sup>e</sup> et de 4<sup>e</sup> génération par rapport aux COC de 2<sup>e</sup> génération. Deux études cas-témoin réalisées aux États-Unis [10] et en Grande-Bretagne [11] ont également révélé une augmentation dans des proportions similaires du risque de thromboembolies veineuses sous COC de 4<sup>e</sup> génération.

Toutefois, durant la même période, plusieurs études qui n'ont pas montré de risque accru sous COC de 4<sup>e</sup> génération par rapport aux autres COC ont été publiées. Une étude cas-témoin réalisée en Allemagne [12] a trouvé des risques similaires pour les COC de 2<sup>e</sup> et de 4<sup>e</sup> génération

**En règle générale, en cas de contraception avec un COC, il faut compter sur un risque de thrombose au moins multiplié par deux**

et une étude de cohorte réalisée aux États-Unis [13] n'a pas démontré de risque accru sous COC de 4<sup>e</sup> génération, tout du moins au cours des premiers mois après le début de la prise. Par ailleurs, l'étude «European Active Surveillance Study» (EURAS), qui a comparé à l'échelle internationale le risque d'événements cardiovasculaires sous COC à base de drospirénone par rapport à d'autres COC chez plus de 59 000 femmes, n'a pas révélé de différences significatives en termes de thromboembolies artérielles et veineuses entre les différents COC [14].

Toutefois, une très grande étude de cohorte récemment publiée, qui a inclus plus de 835 000 femmes, a à nouveau montré un risque de thromboembolies veineuses et artérielles augmenté d'environ deux fois sous COC de 4<sup>e</sup> génération par rapport aux autres COC et aussi par rapport au patch transdermique (avec de la norelgestromine) et à l'anneau vaginal (avec de l'étonogestrel) [15].

Toutes les études citées présentent néanmoins des faiblesses méthodologiques. En effet, les cohortes étaient

en partie très hétérogènes, les facteurs de risque des femmes n'étaient en partie pas déclarés, les méthodes de mise en évidence des thromboses veineuses n'étaient pas uniformes et en particulier pour les études cas-témoin, il y avait un biais de sélection potentiel. En interprétant les données avec prudence, il est en tous cas impossible d'exclure que les COC de 4<sup>e</sup> génération sont associés à un risque légèrement accru de thromboembolies veineuses, surtout par rapport aux COC de 2<sup>e</sup> génération.

Les jeunes femmes qui ne prennent pas de contraception hormonale ont un risque de thrombose de 1–5 pour 10 000 femmes-années, alors que les femmes qui prennent un COC présentent un risque légèrement accru, de l'ordre de 3–9 pour 10 000 femmes-années.

En prenant les données des études montrant un risque accru pour les COC de 4<sup>e</sup> génération, on obtient un risque de thrombose de 10 pour 10 000 femmes-années pour les femmes prenant une préparation à base de drospirénone [1]. Bien qu'il soit très tragique qu'une jeune femme soit victime d'une thrombose en raison de sa contraception, les risques mentionnés sont très faibles dans l'absolu, surtout par rapport au risque de thrombose de 5–20 pour 10 000 femmes-années durant la grossesse et de 40–65 pour 10 000 femmes-années durant le post-partum [1].

**Les utilisatrices de COC doivent recevoir des informations détaillées concernant le risque de thromboembolies; la prise en compte des facteurs de risque de thromboses lors du choix de la contraception hormonale est indispensable**

## Quintessence – les pilules d'un point de vue hématologique

- Les femmes doivent toujours encore bénéficier de conseils quant à la contraception durant la consultation gynécologique. Les aspects hématologiques doivent toujours être pris en compte.
- Les associations actuelles à base d'éthinylestradiol et de progestatifs de 4<sup>e</sup> génération, qui possèdent des propriétés antiandrogènes (drospirénone, cyprotérone), ont rendu la contraception plus commode mais ce, au détriment d'un risque légèrement accru de complications thromboemboliques.
- Un progestatif des générations précédentes, en particulier le lévonorgestrel, peut partiellement compenser l'effet délétère de l'éthinylestradiol sur les protéines de la coagulation et contenir le risque de thrombose. Toutefois, le lévonorgestrel exerce un léger effet androgène et il possède à cet égard un profil d'effet indésirable plus défavorable que les COC de 4<sup>e</sup> génération.
- Les contraceptifs progestatifs purs (pilule, dispositif intra-utérin) sont associés à des taux de thromboses nettement plus faibles que les contraceptifs combinés.
- Les utilisatrices de COC doivent recevoir des informations détaillées concernant le risque de thromboembolies. La prise en compte des facteurs de risque

de thromboses lors du choix de la contraception hormonale est indispensable. Ces facteurs de risque incluent le tabagisme, l'âge >35 ans, le surpoids avec un IMC >30 kg/m<sup>2</sup> et la thrombophilie héréditaire. La présence d'au moins un de ces facteurs de risque constitue une contre-indication à la pilule combinée et en particulier aux pilules combinées de 4<sup>e</sup> génération.

- La thrombophilie héréditaire est un trouble multigénétique, qui a une influence variable sur le risque individuel de thrombose. Les analyses de laboratoire, telles qu'elles sont actuellement recommandées (polymorphisme du facteur V et du facteur II, déficit en protéine C, en protéine S et en antithrombine) permettent d'identifier une partie des femmes touchées (prévalence globale d'env. 8–9% dans la population d'Europe centrale) et de leur proposer une palette individuelle et différenciée de contraceptifs. La décision de réaliser un dépistage de la thrombophilie doit être prise au cas par cas, sur la base des facteurs de risque individuels.

#### Correspondance:

Prof. Dimitrios A. Tsakiris  
Médecin-chef d'Hémostase  
Hôpital Universitaire de Bâle  
Petersgraben 4  
CH-4031 Bâle  
[dtsakiris\[at\]juhbs.ch](mailto:dtsakiris[at]juhbs.ch)

#### Références

- 1 ACOG Committee Opinion Number 540: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(5):1239–42.
- 2 Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*. 2013;27:13–24.
- 3 Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*. 2013;27:25–34.
- 4 Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d6423.
- 5 Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *New Engl J Med*. 2012;366(24):2257–66.
- 6 Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e2990.
- 7 Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: revised recommendations for the use of contraceptive methods during the postpartum period. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2011;60(26):878–83.
- 8 van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2921.
- 9 Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2890.
- 10 Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d2151.
- 11 Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d2139.
- 12 Dinger J, Assmann A, Mohner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *The journal of family planning and reproductive health care / Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*. 2010;36(3):123–9.
- 13 Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(3):587–93.
- 14 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(5):344–54.
- 15 Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2013;87(1):93–100.