

## Thromboembolies veineuses sous prise d'inhibiteurs d'ovulation oraux combinés (IO) / 29.09.09

Cette année, deux épisodes thromboemboliques graves chez des jeunes femmes prenant une pilule ont été révélés. Aussi, la SGGG souhaiterait-elle rappeler les conditions sous-jacentes à la survenue d'épisodes thromboemboliques sous IO.

D'une manière générale, il est admis que les épisodes thromboemboliques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires sont tributaires de l'âge et sont extrêmement rares chez les jeunes femmes en bonne santé (1, 18). Selon le Consensus Esbjerg de 2002 (European Consensus Development Conference, réf. 18), le risque de base absolu d'une pathologie thromboembolique chez les européennes en bonne santé, qui ne sont pas enceintes et ne prennent pas d'inhibiteur de l'ovulation (IO), s'élève à 5 épisodes pour 100'000 femmes-années à l'âge de 20 ans, 7 épisodes pour 100'000 femmes-années à l'âge de 30 ans et 10 épisodes pour 100'000 femmes-années à l'âge de 40 ans.

**Tab. 1.** Incidence et mortalité des pathologies cardiovasculaires pour 100'000 femmes par an dans la population générale sans prise de médicament (1).

Âge (années)	Thromboses veineuses	
	Incidence <i>pour 100'000 femmes-années</i>	Mortalité
0 – 14	0,6	0
15 – 24	20,2	0,3
25 – 39	39,3	0,4
40 – 54	74,2	1,1

### 1. Inhibiteurs de l'ovulation combinés et pathologies thromboemboliques veineuses

Contrairement à une préparation à base de progestatifs purs, les IO augmentent le risque de thromboses veineuses, la prédisposition génétique (risque familial accru de thromboembolie) ou un facteur de risque acquis jouant le rôle déterminant.

Les données épidémiologiques existantes permettent de conclure que les IO – dont

font partie tous les systèmes contraceptifs transdermiques et vaginaux – augmentent de 3 à 5 fois le risque relatif de pathologies thromboemboliques (4, 11, 12, 17). En nombres absolus, cela signifie qu'à l'âge de 20 ans, nous rencontrons 15-25 épisodes thromboemboliques pour 100'000 femmes-années, à l'âge de 30 ans, 21-35 épisodes pour 100'000 femmes-années et à l'âge de 40 ans 30-50 épisodes pour 100'000 femmes-années. A titre de comparaison, l'incidence de maladies thromboemboliques veineuses est estimée chez la femme enceinte à 76 bis 172 épisodes pour 100'000 grossesses (19). Bien que cela soit rare, une pathologie thromboembolique chez des jeunes femmes peut également conduire à la mort. Ceci advient chez environ 1-2% des femmes sous IO, souffrant d'une thromboembolie. Selon des données britanniques (2, tableau 2) et des enquêtes européennes (18), les cas de décès sous IO sont de 0,15- 0,5 pour 100'000 femmes-années à l'âge 20 ans et de 0,3-1,0 pour 100'000 femmes-années à l'âge de 40 ans.

Le risque de thromboembolie est accru avant tout pendant les six premiers mois de l'utilisation et chez les nouvelles utilisatrices – indication supplémentaire de l'importance de la prédisposition. Dans les 3 mois suivant l'arrêt, le risque accru sous IO revient au risque de base tribulaire de l'âge (4). Le risque de thromboembolie sous utilisation d'IO à base de desogestrel (DG) et de gestodène (GSD) (les préparations dites de 3<sup>ème</sup> génération) semble être environ 1,5 - 2x plus élevé qu'avec les IO à base de lévonorgestrel ou de noréthistérone (les préparations dites de 2<sup>ème</sup> génération) (14). Pour les premières utilisatrices, le rapport entre le risque de thrombose sous prise de préparations de troisième génération par comparaison avec les préparations de deuxième génération est moins favorable que pour les femmes ayant déjà eu recours au préalable à un IO (3, 4). En réalité, il reste à élucider dans quelle mesure les distorsions épidémiologiques (par ex. prescription des nouvelles préparations de préférence à des groupes à risque) ont influé sur les résultats de ces études visant à apprécier les différents risques des préparations de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> génération (17).

Selon une étude de cas-témoins néerlandaise (12) et une vaste étude de cohorte nationale danoise (13) sur 10'447'373 femmes-années, le risque de thromboembolie avec IO à la drospirénone est légèrement accru, tout comme pour les préparations de 3<sup>ème</sup> génération. Ces deux études publiées en 2009 sur les IO à la drospirénone

(12, 13) se démarquent de deux études datant de 2007, la European Active Surveillance Study (EURAS) sur 142'475 années femmes (15) et l'étude de Seegers et al. attestant de l'absence de risque accru pour les IO à base de drospirénone par rapport aux autres préparations chez les premières utilisatrices d'IO à la drospirénone (16). Ainsi, la question d'un biais de sélection se pose-t-elle également pour la drospirénone (prescriptions de préférence aux groupes à risque).

**Tab. 2.** Influence des IO sur l'incidence et la mortalité des pathologies thromboemboliques en Angleterre (pour 1 million de femmes par an) (2). Voir également réf. 18.

Âge (années)	Incidence			Mortalité		
	Sans IO	Non fumeuses avec IO	Fumeuses avec IO	Sans IO	Non fumeuses avec IO	Fumeuses avec IO
<b>Pathologie thromboembolique veineuse (pour 1 million de femmes par an)</b>						
20-24	32,2	96,7	96,7	0,64	1,9	1,9
30-34	45,8	137,0	137,0	0,92	2,7	2,7
40-44	59,3	178,0	178,0	1,20	3,6	3,6

Il existe un grand nombre de thrombophilies génétiques et acquises. Une thrombose dans l'anamnèse personnelle ou familiale signifie un risque accru de thrombose. Avec les méthodes d'expérimentation actuellement disponibles, une partie des thrombophilies acquises et familiales (mais pas toutes) peut être décelée par les techniques de laboratoire. Par exemple, chez les femmes dont la mutation hétérozygote du facteur V de Leiden a été établie en laboratoire, le risque de thrombose est augmenté de 30 à 35 fois, avec une mortalité estimée à 1,5 par an pour 100'000 femmes en cas de traitement aux IO – par rapport à la population normale sans IO (6, 13). Cette mutation présente une prévalence de 5% chez les

**Tab. 3.** Facteurs de risque d'attaque cérébrale, thrombose veineuse et infarctus du myocarde (selon Rosendaal 1997 [1]).

Attaque cérébrale	Thrombose veineuse		Infarctus du myocarde
	Thrombophilies primaires	Thrombophilies secondaires	
Hypertension artérielle	Résistance APC	Lupus anticoagulant	Hypertension artérielle
Tabagisme	Mutation de la prothrombine	Anticorps anticardioline	Tabagisme
Diabète mellitus	Carence en antithrombine	Malignome, syndrome néphrotique	Diabète mellitus
Hypercholestérolémie	Carence en protéine C	Grossesse, phase post-partum	Hypercholestérolémie
Adiposité	Carence en protéine S	Anomalies des thrombocytes	Adiposité
Contraceptifs oraux	Carence en facteur XII	Immobilisation, opération, traumatisme	Contraceptifs oraux
Hyperhomocystéinémie	Carence en plasminogène	Adiposité	Hyperhomocystéinémie
Lupus anticoagulant	Cofacteur II de l'héparine	Déshydratation	Lupus anticoagulant
Augmentation du fibrinogène	Carence en activateur du plasminogène	Vascularité	Augmentation du fibrinogène
	Anémie dysfibrinogène	Hyperhomocystéinémie	
	Carence en prékallikréine	Hyperviscosité sanguine	

européennes de race blanche. Aussi doit-on rechercher activement dans l'anamnèse familiale, la présence éventuelle d'une thrombophilie et l'élucider en cas de soupçon. Une thrombophlébite, une endocardite et des valves cardiaques artificielles comptent parmi les facteurs de risque (tableau 3), alors qu'une varice et le tabagisme n'ont pas d'incidence. Le risque de thrombose croît avec le nombre de facteurs de risque

(tab.4). Cependant, un dépistage systématique de la thrombophilie sans soupçon concret de risque accru n'est pas à recommander en raison du rapport coût-bénéfice défavorable. En revanche, en présence d'indications anamnestiques, un dépistage spécifique est justifié. Pour les personnes directement concernées, un examen hémostaséologique s'impose.

Même en cas de résultat de laboratoire non probant, un risque accru doit être posé en cas d'anamnèse personnelle chargée. En présence d'un indice de facteurs de risque, après appréciation des avantages et des inconvénients et une information adéquate, la décision d'un recours à un IO devra être prise de manière individuelle pour chaque femme. Dans la mesure du possible, les IO présentant un facteur de risque faible ou une préparation progestative pure devront être choisies. Par le choix d'une dose plus faible en composants œstrogéniques (comprimés de 30 à 20 microgrammes d'éthinyl-estradiol), le risque peut encore être diminué (11, 12).

Tab. 4. Prévalence des thrombophilies héréditaires dans la population et incidence des IO sur le risque relatif (RR) de thromboses veineuses (selon Kuhl & Jung-Hoffmann [5])

<b>Facteurs de risque</b>	<b>RR sans IO</b>	<b>RR avec IO</b>	<b>Prévalence (%)</b>
Femmes normales	1	4	0,01-0,02
Grossesse	5		0,05
Phase du post-partum	25		0,25
Anamnèse familiale chargée	3	11	
Résistance APC	8	30	8
Carence en protéine C	4	15	0,4
Carence en protéine S	8	8	0,2
Carence en antithrombine	4	32	0,05-0,4
Anticorps antiphospholipides			2-9
Hyperhomocystéinémie	2-3		
Mutation de la prothrombine	3		
Recours aux neuroleptiques	7		

## **2. Préparations progestatives pures**

Les données épidémiologiques existantes donnent à penser que les préparations contraceptives progestatives pures n'augmentent pas le risque de thromboses veineuses (4, 7, 8). Ceci semble concerner du moins la minipilule et les préparations orales purement progestatives, alors que pour l'injection trimestrielle, l'on ne dispose que d'une étude de cas-témoins attestant d'une augmentation du risque non significative. Il n'existe pas d'études pour les implants progestatifs et le diaphragme intra-utérin à base de LNG.

En revanche pour les progestatifs fortement dosés, utilisés dans le traitement des troubles menstruels et non à des fins contraceptives, le risque relatif de thromboembolies veineuses augmente de 5 à 6 fois (4). Dans les préparations concernées, il devrait s'agir de noréthistérone ou d'acétate de noréthistérone, lesquels suite à la prise sont aromatisés en éthinyloestradiol (EE) dans le foie, dans une petite proportion.

Avec une posologie de 10 mg par jour, les taux sériques d'EE mesurés correspondent à ceux sous traitement avec un inhibiteur d'ovulation fortement dosé (9). En revanche, une étude de cas-témoins sur des femmes présentant un risque de thrombose élevé, lesquelles avaient été traitées au long cours avec 10 mg d'acétate de chlormadinone par jour pendant 18-20 jours par cycle, n'a révélé aucune augmentation de l'incidence sur la thrombose (10).

### **RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE MÉDICALE :**

Les inhibiteurs d'ovulation (IO) ne doivent pas être prescrits en présence de pathologies thromboemboliques, de troubles du métabolisme avec des atteintes vasculaires secondaires manifestes, d'hypertension difficilement traitable, de hypertriglycémie prononcée. Les IO augmentent le risque relatif de pathologies thromboemboliques, notamment la première année d'utilisation. Les facteurs de risque jouent un rôle important dans la genèse de pathologies thromboemboliques. Une anamnèse individuelle et familiale s'impose avant la prescription de tout IO.

Chez chaque femme à la recherche d'une contraception, le choix des préparations doit être individualisé. Le dosage de l'éthinyloestradiol (EE) et le choix des compo-

sants (2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération, éventuels effets partiels souhaités) dépendent du profil de risque personnel de chaque femme et de la finalité thérapeutique recherchée. Si nécessaire, par le choix d'une dose d'EE faible (comprimés de 20 plutôt que 30 microgrammes d'EE) le risque peut encore être diminué. Le risque de thromboembolie n'est pas réduit en ayant recours au patch contraceptif ou à l'anneau vaginal par rapport à une pilule combinée.

Chez les femmes ne présentant pas de risque de thromboembolie accru, les préparations de 3<sup>ème</sup> génération, l'acétate de cyprotérone et la drospirénone devraient continuer à être utilisés après une information précise. Les femmes en bonne santé ne présentant pas de facteurs de risque de thromboembolie reconnus doivent être informées du faible risque inhérent à tout IO. Avant les opérations programmées, en présence de risque de thrombose accru, les IO devraient être interrompus à temps (4 à 6 semaines au préalable). Lorsque cela s'avère impossible, le traitement ne pourra être poursuivi que sous prophylaxie de la thrombose ; ceci vaut également pour une immobilisation au long cours.

Le risque de thrombose accru pendant les vols longs courriers peut être réduit par des mesures préventives appropriées (par ex. mouvement et ingestion suffisante de liquide).

En présence d'une thrombophilie, le recours à des monopréparations progestatives (par ex. minipilule, DIU au LNG) peut être envisagé, lorsqu'une méthode non hormonale est à écarter.

### **Littérature :**

1. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1-6
2. Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. *Contraception* 1998; 57: 211-230.
3. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta analysis. *BMJ* 2001; 323: 1-9.

4. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965-1976.
5. Kuhl H, Jung-Hoffmann C. Kontrazeption. Thieme Verlag Stuttgart 1999; 56-65.
6. Rosendaal FR. Oral contraceptives and screening for Factor V leiden. *Thromb Haemost* 1996; 75: 520-526.
7. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998; 57: 315-324.
8. Heinemann LAJ, Assmann A, DoMinh T, Garbe E and the Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67-73
9. Kuhnz W, Heuner A, Hümpel M, et al. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997 ; 56 : 379-385
10. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004; 70: 437-441.
11. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. 2009; *BMJ* 2009;339:b2921.
12. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
13. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527-35.
14. EMEA / CPMP Public Assessment Report: Combined oral contraceptives and venous thromboembolism, 2001.  
[www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/0220101en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/0220101en.pdf)
15. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-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* 75 (2007) 344– 354

16. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of Thromboembolism in Women Taking Ethinylestradiol/Drospirenone and Other Oral Contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110:587–93
17. Heinemann LA, Lewis MA, Assmann A, Thiel C. Case-control studies on venous thromboembolism: bias due to design? A methodological study on venous thromboembolism and steroid hormone use. *Contraception*. 2002 Mar;65(3):207-14.
18. The Writing Group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas* 44 (2003) 69- 82
19. Marik PE and Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy *NEJM*, 2008; 359: 2025-2033

Adresse de correspondance

Prof. Martin Birkhäuser  
Président AGER  
Gartenstrasse 67  
CH-4052 Bâle  
martin.birkhaeuser@balcab.ch