

## Avis d'experts No 35 (version actualisée de juin 2013)

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

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

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

Cet avis d'experts a été discuté avec Swissmedic, puis porté à la connaissance de l'Institut.

### Bases

Le risque thromboembolique sous contraceptifs hormonaux combinés (CHC) a été réduit au cours des 30 dernières années grâce au développement des micropilules ( $\leq 35$  mcg d'éthinylestradiol = EE). Certaines études suggèrent que non seulement l'EE, mais aussi les progestatifs pourraient agir sur l'hémostase et donc jouer un rôle dans le risque de thrombose.<sup>1-3</sup> Les progestatifs de troisième génération (gestodène, désogestrel) sont, par rapport à ceux de deuxième génération (p. ex. lévonorgestrel), associés à un risque de thrombose légèrement accru. Lors de la prise de pilules de troisième génération, une résistance légèrement augmentée à la protéine C activée, une augmentation de la prothrombine et du facteur VII et une diminution du facteur V pourraient induire une augmentation de la coagulabilité<sup>3,4</sup>. Des analyses ultérieures des mêmes données et de nouvelles études indiquent en revanche que ces petites différences de risque pourraient aussi être causées par un biais lié à des pratiques de prescription différentes<sup>3,5</sup>. De nouvelles études réalisées depuis 2011 apportent ici plus de clarté.

Les CHC contenant le progestatif drospirénone ne sont arrivés sur le marché que 10 ans plus tard environ. Différentes études indiquent que leur utilisation est également associée à un risque plus élevé de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire<sup>6-8</sup> par rapport aux préparations contenant du lévonorgestrel.

Niveau  
de  
preuve

### Données épidémiologiques

L'incidence des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV)

- est fonction de l'âge et, sans CHC, se situe chez les femmes âgées de 15 à 35 ans entre 1 et 2 et chez les femmes âgées de 35 à 44 ans entre 3 et 5 pour 10 000 femmes-années<sup>9-12</sup>.
- est en moyenne 2 à 3 fois plus élevée lors de la prise de CHC et se situe, suivant l'âge, entre 5.5 et 10 pour 10 000 femmes-années lors de la prise de contraceptifs hormonaux combinés faiblement dosés<sup>3,8-10,13-16</sup>.
- est, suivant l'âge, augmentée d'un facteur 4-8 chez les femmes enceintes et dans le post-partum par rapport aux femmes en bonne santé, non enceintes sans CHC et se situe entre 8 et 30 pour 10 000 grossesses<sup>17</sup>.
- est très fortement déterminée par la prédisposition génétique et les facteurs de risque personnel de chaque femme.

Le risque de MTEV est augmenté surtout chez les premières utilisatrices les femmes utilisant un COC pour la première fois (« nouvelles utilisatrices ») et durant la première année d'utilisation (spécialement durant les 3 premiers mois), ce qui montre l'importance de la prédisposition individuelle. Environ 20% des femmes atteintes développent un syndrome post-thrombotique invalidant et environ 10% souffrent d'une embolie pulmonaire. La mortalité des MTEV est estimée à 1 à 2 %<sup>18</sup>. L'administration non orale (anneaux vaginaux, patches) d'une combinaison d'EE et d'un progestatif ne réduit pas ce risque<sup>16</sup>.

### Risque de thromboembolies veineuses sous préparations combinées contenant différents progestatifs

Les résultats des études publiées durant les années 2007 à 2009 concernant le risque de thrombose sous CHC, lesquelles comprennent aussi des données sur les préparations contenant la drospirénone, ont été mis en doute à cause de différents problèmes méthodologiques de ces études<sup>9,19,20,21</sup>. Ces résultats suggèrent une augmentation du risque de thrombose (augmentation du risque relatif de 1.5-2) avec les CHC contenant des progestatifs de troisième génération (gestodène, désogestrel) ainsi qu'avec ceux contenant de la drospirénone ou l'acétate de cyprotérone, par rapport aux pilules contenant un progestatif de deuxième génération (lévonorgestrel). Dans certaines de ces études, les problèmes typiques suivants n'ont pas été suffisamment pris en considération:

- Comme le risque de thrombose est maximum durant la première année d'utilisation, les nouvelles utilisatrices et la durée d'utilisation doivent être prises en compte dans l'analyse.
- La thrombose doit être prouvée par des méthodes modernes ou un traitement par anticoagulants doit être documenté dans le dossier médical.

- L'année de prescription est importante, car les méthodes diagnostiques se sont améliorées. De nos jours, plus de thromboses sont diagnostiquées qu'autrefois.
- L'anamnèse familiale doit être prise en compte (ce qui n'a été le cas dans aucune de ces études)
- Les patientes ayant eu une thrombose ou une tumeur maligne doivent être exclues. L'âge et le poids doivent être évalués comme des facteurs de risque importants et les cas / contrôle dans les études doivent être adaptés en conséquence.

### Nouvelles études (depuis 2011)

Durant l'année 2011, 5 nouvelles études ont été publiées, lesquelles ont permis d'éliminer certains des problèmes méthodologiques cités concernant les thromboembolies veineuses et lesquelles fournissent des évaluations sur presque 2 millions de femmes-années: 2 études cas-contrôle et 3 études de cohorte [6-8,16,22](#). La force de ces études réside d'une part dans le fait que seules des données nouvelles (depuis 2001) ont été prises en compte et que seuls des cas comportant des thromboembolies prouvées (la plupart du temps sur la base d'un traitement anticoagulant documenté) ont été inclus. Par ailleurs, on a tenté lors de l'évaluation de faire une analyse séparée des nouvelles utilisatrices. [6-8,16,22](#). Mais là également, la faiblesse de ces nouvelles études réside aussi dans le fait que les données recueillies pour répertorier les thromboembolies proviennent de bases de données n'enregistrant qu'indirectement la durée d'utilisation et ne comportant pas de diagnostic standardisé concernant toutes les femmes. Par ailleurs, l'anamnèse familiale n'a pu être prise en compte que dans l'une de ces études [19](#).

Les résultats de ces études sont les suivants:

- Le taux de thrombose est maximum pendant la première année d'utilisation d'un CHC.
- Le risque de thrombose sous CHC augmente avec l'âge et est deux fois plus élevé chez les femmes de 30-34 ans (6-10/10000 AF) que chez les femmes de moins de 20 ans. (Âge >40 ans, risque multiplié par 4!) [6,8,16,22](#).
- Les CHC contenant le désogestrel, le gestodène, l'acétate de cyprotérone et la drospirénone sont associés à un risque relatif de thromboembolie veineuse 2 fois plus élevé que les CHC contenant le lévonorgestrel [6-8,16,22](#). Ceci est aussi valable pour l'application transdermique et vaginale de ces hormones.
- Le surpoids (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) multiplie par deux le risque de thromboembolie [8](#).
- Plusieurs facteurs de risque ont un effet cumulatif sur le risque de MTEV
- Le désogestrel seul ou les stérilets hormonaux n'augmentent pas le risque de MTEV.

### Risques artériels

Il ne faut pas oublier que les CHC augmentent le risque non seulement de MTEV, mais aussi d'événements artériels [13,16,23,24](#). Ce risque augmente avec l'âge et est tendanciellement plus faible pour les progestatifs de troisième génération que pour ceux de deuxième génération dans les anciennes études [13,23,25](#). Les données récentes ne montrent aucune différence en ce qui concerne les événements artériels entre les CHC contenant différents progestatifs. Les données concernant la drospirénone sont incohérentes et ne permettent pas actuellement de tirer de conclusion [16](#). Les femmes présentant le plus haut risque sont les femmes âgées de plus de 35 ans, les nouvelles utilisatrices, les fumeuses et les femmes présentant d'autres facteurs de risque artériels [16,24](#).

### Signification clinique de ces résultats

La prescription de CHC augmente le risque d'événements thromboemboliques non seulement veineux, mais aussi artériels. Les facteurs de risque tels qu'un âge supérieur à 35 ans, un surpoids important, un tabagisme et une anamnèse familiale positive doivent être dépistés et inclus dans les conseils délivrés sur la contraception. Les CHC n'ont cependant pas que des risques, ils présentent aussi pour de nombreuses femmes des effets bénéfiques sur des organes comme les os, les ovaires, l'endomètre ou le bien-être général. Il en résulte les conséquences suivantes:

1. Les thromboembolies veineuses font partie des effets indésirables, toutefois rares, des contraceptifs hormonaux combinés. D'après la majorité des études cas-contrôle, les CHC contenant le lévonorgestrel (LNG) sont associés à un plus faible risque de MTEV que les préparations contenant le désogestrel, le gestodène, la drospirénone ou l'acétate de cyprotérone (CPA). Même si deux études de cohorte n'ont pas permis de confirmer ces faits [20,21](#), la patiente doit être informée de ces événements avant la prescription [26](#). Lors d'une première prescription ou d'un changement de CHC, il faut toujours évaluer si d'autres bénéfices justifient la prescription d'une préparation comportant un risque de thrombose éventuellement plus élevé. **NP IIa**
2. Il est absolument nécessaire 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 pourquoi un progestatif particulier a été choisi. Par ailleurs, il est important d'informer la patiente des symptômes précoces d'une thrombose ou d'une embolie pulmonaire, afin d'assurer un traitement rapide (cf. Information destinée aux patientes). **NP IV**
3. Avant chaque 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 thromboembolies ou d'événements cardiovasculaires ou d'accidents vasculaires cérébraux, hypertension artérielle, migraine, tabagisme, hyperlipidémie ou tumeurs œstrogéno-dépendantes (voir check-list). Ces facteurs de risque doivent être réévalués régulièrement. Les préparations progestatives pures, les DIU ou, lorsque la femme n'a plus de désir d'enfants, les méthodes chirurgicales sont des alternatives sûres aux CHC pour les femmes présentant un risque élevé ou plusieurs contre-indications relatives ou une contre-indication absolue. **NP IIa**
4. Sur la base des nouvelles données, les femmes âgées de plus de 35 ans doivent être informées du fait que le risque **NP IIa**

de thrombose ou d'occlusion artérielle augmente avec l'âge, tant chez les nouvelles utilisatrices que chez les utilisatrices de longue durée. Elles doivent également être informées des méthodes contraceptives alternatives <sup>8,16,26</sup>. Lorsque la prescription d'un CHC est indiquée médicalement, il est important de toujours évaluer les risques et les bénéfices.

5. En l'absence de nouveaux facteurs de risque, 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 la drospirénone ou l'acétate de cyprotérone et qui sont satisfaites de cette préparation<sup>26</sup>. **NP III / NP IV**
6. Selon l'état actuel des connaissances, la dose d'œstrogène 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 MTEV 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'œstrogène garantissant le développement optimal de la Peak Bone Mass n'est pas encore définie. **NP IIa**
7. Le risque de MTEV est le même lors de la prescription de CHC non-oraux (patches, anneaux vaginaux) que lors de la prescription de contraceptifs oraux combinés<sup>16,27</sup>. **NP IIa**
8. Il n'existe aucune donnée épidémiologique concernant les préparations à base d'estradiol/valérate d'estradiol, ainsi que les préparations combinées d'EE et de diénoGEST ou d'acétate de chlormadinone. C'est pourquoi les précautions doivent être les mêmes jusqu'à nouvel ordre. **NP IV**
9. 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 ou les DIU. **NP IIa**
10. Selon l'information de Swissmedic, la prescription d'un CHC à des femmes de moins de 18 ans pour l'indication contraception n'est pas un «off label use». Chez ces jeunes femmes, non seulement l'information habituelle sur les risques, mais aussi une évaluation particulièrement minutieuse des risques sont nécessaires. La préparation ZOELY® qui est autorisée pour les femmes à partir de 18 ans en raison de données encore insuffisantes, ne doit pas être prescrite aux adolescentes. **Consigne de Swissmedic**
11. Les préparations combinées d'EE/acétate de cyprotérone ne sont autorisées que pour le traitement de femmes présentant des manifestations d'hyperandrogénie qui désirent simultanément une contraception. **Consigne de Swissmedic**

#### Littérature

1. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*. Dec 16 1995;346(8990):1593-1596.
2. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. Dec 16 1995;346(8990):1589-1593.
3. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. May 17 2001;344(20):1527-1535.
4. 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*. Jul 2000;84(1):15-21.
5. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet*. Jan 11 1997;349(9045):83-88.
6. 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*. 2011;343:d6423.
7. 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*. 2011;342:d2139.
8. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*. Dec 13 2011;183(18):E1319-1325.
9. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890.
10. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. 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*. Jan 13 1996;312(7023):83-88.
11. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. Mar 23 1998;158(6):585-593.
12. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *Med J Aust*. Aug 4 2008;189(3):144-147.
13. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. Dec 20 2001;345(25):1787-1793.
14. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas*. Jan 30 2003;44(1):69-82.
15. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception*. Mar 1998;57(3):211-230.
16. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. CHC-CVD final

- report 111022v2. 2011.
17. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med.* Feb 2010;38(2 Suppl):S57-63.
  18. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* Apr 3 1999;353(9159):1167-1173.
  19. 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.* 2009;339:b2921.
  20. 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.* May 2007;75(5):344-354.
  21. 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.* Sep 2007;110(3):587-593.
  22. 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.* 2011;342:d2151.
  23. 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.* Sep 13 1997;315(7109):679-680.
  24. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* Jun 14 2012;366(24):2257-2266.
  25. Lewis MA, Heinemann LA, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R. 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.* Sep 1997;56(3):129-140.
  26. Neue Studien zum Risiko von Venenthrombosen und Lungenembolien unter hormonalen Verhütungsmitteln - Empfehlungen Swissmedic 5.12.2011. 2011.
  27. Elliott TC, Montoya CC, Williams R. Clinical inquiries: how does VTE risk for the patch and vaginal ring compare with oral contraceptives? *J Fam Pract.* Oct 2008;57(10):680, 683, 685.

Date: juin 2013

Niveau de preuve	Grade des recommandations
<b>Ia</b> Preuve apportée par la méta-analyse d'études contrôlées randomisées	<b>A</b> Il existe dans la littérature au moins une étude contrôlée randomisée qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente et qui se rapporte à la recommandation concrète (niveau de preuve Ia, Ib)
<b>Ib</b> Preuve apportée par au moins une étude contrôlée randomisée	
<b>Ila</b> Preuve apportée par au moins une étude contrôlée bien menée, sans randomisation	<b>B</b> Il existe des études cliniques bien contrôlées sur le sujet de la recommandation, mais aucune étude clinique randomisée (niveau de preuve Ila, Ilb, III)
<b>Ilb</b> Preuve apportée par au moins une autre étude quasi-expérimentale bien menée	<b>C</b> Il existe une preuve qui repose sur des rapports ou des opinions de cercles d'experts et / ou sur l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité directement applicables (niveau de preuve IV)
<b>III</b> Preuve apportée par des études descriptives bien menées, non expérimentales, telles qu'études comparatives, études de corrélation ou études de cas	
<b>IV</b> Preuve apportée par des rapports d'experts ou des opinions et/ou par l'expérience clinique de spécialistes reconnus	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Good Practice Point</b> Meilleure pratique recommandée, fondée sur l'expérience clinique du groupe d'experts qui publie l'avis d'expert / la Guideline

Traduit de l'anglais (Source: RCOG Guidelines No 44, 2006)

Pour contacter les auteurs veuillez-vous adresser à : [gabriele.merki@usz.ch](mailto:gabriele.merki@usz.ch)

#### Déclaration de conflits d'intérêt

##### Gabriele Merki-Feld

Au cours des 2 dernières années, G.M. a été membre d'Advisory Boards ou conférencière à des symposiums de Bayer Schering, Amgen et MSD.

##### Johannes Bitzer

Au cours des 2 dernières années, J.B. a été membre d'Advisory Boards ou conférencier à des symposiums d'Abbott, Bayer Schering, MSD, Pfizer, TEVA, Vifor, Janssen, Gedeon Richter

##### Martin Birkhäuser

Au cours des 2 dernières années, M.B. a été membre d'Advisory Boards ou conférencier à des symposiums d'Abbott, AMGEN, Bayer Schering, Bionorica, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Solvay, TEVA, Vifor-Galenica.

**Jacques Seydoux** n'a aucun conflit d'intérêts.