



Pilule de 2 et 3^{ème} génération et risques thromboemboliques

D. Wirthner, G. Merki, B. Hogg, M. Birkhäuser, J. Bitzer, P.J. Keller

Données épidémiologiques

L'incidence des accidents thromboemboliques veineux chez la femme âgée de 15 à 44 ans est estimée à moins de 1 cas pour 10 000 années-femmes. Chez la femme enceinte, il s'élève à 6 pour 10 000 années-femmes et chez l'utilisatrice d'un contraceptif oral à 3-4 pour 10 000 années-femmes⁹. Parmi les femmes ayant développé un accident thromboembolique, on estime que 20% de ces dernières développeront un syndrome post thrombotique invalidant. L'embolie pulmonaire survient dans environ 10% des cas. Le pourcentage de décès sur accident thromboembolique veineux est estimé à 1%-2%⁵.

Les pilules de troisième génération et le système cardiovasculaire

Les données d'hémostase

Il semble que les pilules de troisième génération (désogestrel, gestodène) aient un effet pro-thrombotique légèrement augmenté par rapport aux pilules de deuxième génération (lévonorgestrel). L'augmentation de la résistance à la protéine C activée, de la prothrombine, du facteur VII et la baisse du facteur V, plus marquée lors de la prise d'une pilule de troisième génération par rapport à une deuxième, seraient les éléments à l'origine de cette plus grande coagulabilité^{8,9}. Toutefois ces variations doivent encore être confirmées.

Les accidents vasculaires artériels

Pour les femmes de moins de 35 ans et sans facteurs de risques cardiovasculaires, les pilules de troisième génération pourraient ne pas avoir d'incidence sur l'augmentation des infarctus du myocarde, contrairement à une pilule de deuxième génération^{4,7}. Toutefois, l'incidence des infarctus chez la femme jeune étant très faible, les études à notre disposition ne possèdent pas la puissance statistique nécessaire pour tirer des conclusions définitives.

Le risque thromboembolique veineux

En 1995-6, il a été relevé que le risque de développer un accident thromboembolique veineux (TEV) était plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs de troisième génération par rapport à une deuxième génération^{1,2,6}. A l'époque, il avait été noté que cette augmentation du RR estimée entre 1,5-2,2 pouvait être attribuée à plusieurs biais épidémiologiques.

Une méta-analyse récente³ montre que le risque relatif de survenue d'une thrombose profonde avec une pilule de troisième génération est de 1,7 (95% CI ;1,4-2,0) par rapport à une utilisatrice d'une pilule de deuxième génération. Le RR est plus élevé chez les nouvelles utilisatrices (3,1 (95% CI ; 2,0-4,6)).

En chiffre absolu

Au vu de ces chiffres, on peut attribuer 1-2 thromboses à l'utilisation d'un progestatif de troisième génération par année pour 10 000 utilisatrices. Connaissant la morbidité et la mortalité occasionnées par une thrombose veineuse on peut octroyer à une pilule de troisième génération par million d'utilisatrices et par année, les pathologies suivantes:
 20-40 cas de syndrome post thrombotique;
 10-20 cas d'embolie pulmonaire;
 1-4 décès.

Conclusions

1. Les accidents thromboemboliques veineux font partie des effets indésirables rares associés à la prise d'une pilule contraceptive estroprogestative;
2. Globalement le bénéfice-risque reste favorable pour l'ensemble des pilules estroprogestatives;
3. Le risque thromboembolique veineux est plus faible chez les patientes sous contraceptif oral combiné que pendant la grossesse;
4. Une femme utilisant une pilule combinée de troisième génération à un RR légèrement plus élevé de développer un accident thromboembolique que celle utilisant une deuxième génération;
5. Le risque de développer une thrombose est maximal lors de la première année d'utilisation, et ceci aussi bien pour une pilule de deuxième que pour une troisième génération.

Recommandations

En fonction des éléments ci-dessus on peut admettre:

1. Il n'y a pas lieu de modifier la prescription d'une pilule de troisième génération chez une patiente déjà sous pilule. Le bénéfice-risque est largement en faveur de la pilule combinée.
2. Les patientes sous pilule et plus particulièrement les nouvelles utilisatrices devraient être averties de la très faible augmentation du risque d'accident thromboembolique engendré par les pilules de troisième génération.
3. Chez les patientes sous pilule combinée, il est primordial d'évaluer régulièrement tous les facteurs de risque artériels et/ou veineux (tabac, hypertension, hyperlipidémie, obésité, anamnèse familiale, âge>35 ans,...). En présence de facteurs de risque cardiovasculaires, le stérilet ou les contraceptifs progestatifs (minipilule, dépôt, implant) sont indiqués. Toutefois si l'on désire prescrire une pilule combinée et en l'absence de contre-indications absolues, les nouvelles utilisatrices devraient préférentiellement bénéficier d'une deuxième génération. Cette dernière pourrait être remplacée au besoin après une année par une troisième génération.

Bibliographie

1. Farley, T., Meirik, O., Chang, C.L., Marmot, M., Pulter, N.. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582 – 1588.
2. Jick, H., Jick, S.S., Gurewich, V., Myers, M.W., Vasilakis, C.. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589 - 1593.
3. Kemmeren, J.M., Algra, A., Grobbee, D.E.. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131 – 4.
4. Lewis, M.A., Heinemann, L.A., Spitzer, W.O., MacRae, K.D., 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* 1997; 56: 129 – 40.
5. Rosendaal, F.R.. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167 – 73.
6. Spitzer, W.O., Lewis, M.A., Heinemann, L.A.J., Thorogood, M., MacRae, K.D.. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international casecontrol study. *BMJ* 1996; 312: 83 – 88.
7. Tanis, B.C., van den Bosch, M.A., Kemmeren, J.M., Cats, V.M., Helmerhorst, F.M., Algra, A., van der Graaf, Y., Rosendaal, F.R.. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1787 – 93.
8. Tans, G., Curvers, J., Middeldorp, S., Thomassen, M.C., Meijers, J.C., Prins, M.H., Bouma, B.N., Buller, H.R., Rosing, J.. 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.
9. Vandenbroucke, J.P., Rosing, J., Bloemenkamp, K.W.M., Middeldorp, S., Helmerhorst, F.M., Bouma, B.N., Rosendaal, F.R.. Oral Contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527 – 1535.

Auteurs

Dr. D. Wirthner, Lausanne, Dr. G. Merki, Zürich, Dr. B. Hogg, Zürich, Prof. Dr. M. Birkhäuser, Bern, Prof. Dr. J. Bitzer, Basel, Prof. Dr. P.J. Keller, Zürich

Date

Zürich, 30.09.2002