

CONTRACEPTION HORMONALE ET RISQUE DE MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE

par **Justine HUGON-RODIN** et **Geneviève PLU-BUREAU** (Paris)

■ *La contraception hormonale combinée est largement utilisée en France. La thrombose veineuse, même s'il s'agit d'un évènement rare, constitue le principal effet délétère de ces contraceptions estroprogestatives. De très nombreuses études épidémiologiques ont analysé le lien entre l'utilisation d'une contraception hormonale et le risque de thrombose veineuse. Les pilules les plus récentes sont associées à un risque de thrombose veineuse plus important que les pilules dites de deuxième génération, contenant du lévonorgestrel. Une recherche minutieuse des facteurs de risque, notamment des antécédents familiaux de thrombose, est recommandée avant toute prescription. Une stratégie contraceptive doit être proposée et adaptée à chaque situation clinique afin d'en optimiser la balance bénéfice-risque. La contraception combinée est contre-indiquée formellement chez les femmes à haut risque vasculaire quelle que soit la voie d'administration et quel que soit le type d'estrogènes ou de progestatifs combinés utilisés. Dans ce contexte, les contraceptions progestatives (hormis la contraception injectable) sont, dans la plupart des cas, autorisées.*

Mots-clés : Contraception, progestatif, thrombose veineuse, contraception hormonale combinée, thrombophilie biologique.

INTRODUCTION

Fin 2012, un important débat médiatique a été déclenché par la plainte d'une jeune femme ayant eu un accident vasculaire alors qu'elle utilisait une contraception hormonale combinée (CHC) de dernière génération. La méconnaissance du risque vasculaire des CHC par les utilisatrices mais aussi par les prescripteurs, a ainsi été révélée. La balance bénéfice-risque des différentes contraceptions hormonales doit donc être soigneusement évaluée avant toute prescription, notamment en termes de risque vasculaire.

Depuis l'introduction, au début des années 1960 de la CHC, la meilleure connaissance des risques potentiels et des bénéfices a permis d'améliorer considérablement la balance bénéfice-risque. Les risques vasculaires ont été rapidement constatés en raison de l'apparition d'accidents vasculaires dès les premiers mois d'utilisation de la CHC. En effet, les premiers cas cliniques relatant des accidents vasculaires ont été rapportés moins de un an après l'introduction de la première CHC aux USA (1). Ces contraceptions ont énormément évolué depuis leur introduction au début des années 60, en termes de molécules, dosages ou voie d'administration. Ces modifications visaient à améliorer la tolérance clinique tout en tenant compte des risques potentiels et notamment des risques vasculaires veineux.

I. LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE (MVTE)

Les MVTE incluent les thromboses veineuses profondes (membres inférieurs, membres supérieurs, cerveau, système porte, vaisseaux du cou...) et l'embolie pulmonaire. Ce sont des maladies rares puisque l'incidence pour 1 000 femmes par an se situe aux alentours de 1 à 3 dans les pays occidentaux (2). En France, la fréquence des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs est estimée à 70 000 cas / an. Les données récentes de l'étude de Lidegaard (3) permettent une comparaison intéressante de l'incidence des thromboses veineuses en fonction de l'âge à la fois chez les femmes non utilisatrices de CHC et chez les femmes utilisant une contraception hormonale. Ces données soulignent l'évolution exponentielle de cette incidence avec l'âge particulièrement chez les utilisatrices. Ainsi, vers l'âge de 35 ans, le risque des utilisatrices de CHC est équivalent à celui d'une femme enceinte.

II. LES DIFFÉRENTES CONTRACTIONS HORMONALES DISPONIBLES

II.1. Les contraceptions hormonales combinées

Les CHC contiennent un estrogène (soit l'éthinyl-estradiol soit l'estradiol) et un progestatif. La molécule d'estrogène est dans la majorité des pilules toujours la même depuis plus de 50 ans (éthinyln-estradiol [EE]), mais les doses utilisées ont nettement diminué, passant de 150 µg à 15 µg (Tableau 1). Les CHC les plus récentes contiennent 20 µg d'EE.

Tableau 1. - Les contraceptions estroprogestatives disponibles en 2016 par type de progestatif, estrogène, dosage en estrogène, voie d'administration et prise en charge par la sécurité sociale^R

CHC par voie orale contenant de l'éthinyl-estradiol

Pilules contenant un progestatif de 1^{ère} génération

Triella ^R	Triphasique	EE 35 µg + Norethistérone 0,5-0,75- 1 mg
----------------------	-------------	--

Pilules contenant un progestatif de 2^{ème} génération

Minidril ^R Ludeal ^R Lovapharm ^R Optidril ^R Seasonique ^R	Monophasique	EE 30 µg + Lévonorgestrel 150 µg Idem avec 7 jours placebo Prise en continu 84 cps actif + 7 cps de 10 µg d'EE
Leeloo ^R Lovavulo ^R Optilova ^R	Monophasique	EE 20 µg + Lévonorgestrel 100 µg Idem avec 7 jours placebo
Adepal ^R Pacilia ^R	Biphasique	EE 30-40 µg + Lévonorgestrel 150-200 µg
Trinordiol ^R Daily ^R Evanecia ^R	Triphasique	EE 30-40 µg + Lévonorgestrel 50-75-125 µg

Pilules contenant du norgestimate

Triafem ^{NR}	Triphasique	EE 35 µg + Norgestimate 180-215-250 µg
Effiprev ^{NR}	Monophasique	EE 35 µg + Norgestimate 250 µg

Pilules contenant un progestatif de 3^{ème} génération

Cycleane 30 ^{NR} Varnoline ^{NR} Desobel Gé 30 ^{NR}	Monophasique	EE 30 µg + Désogestrel 150 µg
---	--------------	-------------------------------

Varnoline continu^{NR} Optideso 30^{NR}	Monophasique	EE 30 µg + Désogestrel 150 µg (21 cps actifs +7 cps placebo)
Carlin 30^{NR} Minulet^{NR} Optinesse 30^R	Monophasique	EE 30 µg + Gestodène 75 µg
Carlin 20^{NR} Harmonet^{NR} Meliane^{NR} Optinesse 20^{NR}	Monophasique	EE 20 µg + Gestodène 75 µg
Cycleane 20^{NR} Mercilon^{NR} Desobel Gé 20^{NR} Optideso 20^{NR}	Monophasique	EE 20 µg + Désogestrel 150 µg
Melodia^{NR} Minesse^{NR} Optinesse 15^{NR}	Monophasique	EE 15 µg + Gestodène 60 µg prise continue : 24 cps actifs + 4 cps placebo
Tri-Minulet^{NR} Perleane^{NR}	Triphasique	EE 30-40 µg + Gestodène 50-70-100 µg

Pilules contenant un progestatif d'autres générations

Belara^{NR} Belara continu^{NR}	Monophasique	EE 30 µg + Chlormadinone 2 mg Idem avec 7 cps placebo
Diane^{NR} Evepar^{NR} Minerva^{NR}	Monophasique*	EE 35 µg + Acétate de cyprotérone 2 mg
Jasmine^{NR} Convuline^{NR} Drospibel 30^{NR}	Monophasique	EE 30 µg + Drospirénone 3 mg Idem avec 7 jours placebo
Jasminelle^{NR} Belanette^{NR} Izeane^{NR} Drospibel 20^{NR}	Monophasique	EE 20 µg + Drospirénone 3 mg
Jasminelle Continu^{NR}	Monophasique	EE 20 µg + Drospirénone 3 mg prise continue : 21 cps actifs + 7 cps placebo
Yaz^{NR}	Monophasique	EE 20 µg + Drospirénone 3 mg prise continue : 24 cps actifs + 4 cps placebo

* AMM en contraception dans plusieurs pays européens mais pas en France

CHC contenant de l'estradiol

Qlaira^{NR}	Quadrphasique	prise continue : 26 cps actifs + 2 placebo 2 cps : 3 mg de valérate d'estradiol (VE) 5 cps : 2 mg de VE + 2 mg de Diénogest 17 cps 2 mg de VE et 3 mg de Diénogest 2 cps 1 mg de VE
Zoely^{NR}	Monophasique	prise continue : 24 cps actifs + 4 placebo 1,5 mg estradiol + 2,5 mg Acétate de nomégestrol

CHC par voie non orale

Evra^{NR} Lisvy^{NR}	Patch	1 patch à changer tous les 7 jours 3 semaines/4 EE 750 µg (33 µg/24h) + Norelgestromine 6 mg (200 µg/24h) 1 patch à changer tous les 7 jours 3 semaines/4 EE 550 µg (13µg/24h) + Gestodène 2.10 mg (60µg/24h)
Nuvaring^{NR}	Anneau vaginal	1 anneau 3 semaines/4 EE 2,7 mg (15 µg/24h)+Etonogestrel 11,7 mg (120µg/24h)

Par ailleurs, deux associations contenant de l'estradiol sont actuellement disponibles. La première contient du valérate d'estradiol à doses variables (1 à 3 mg) sur les 28 jours d'utilisation combiné à un nouveau progestatif le dienogest (2 à 3 mg). Le dienogest est un dérivé de la 19-nortestostérone ayant perdu la plupart des propriétés androgéniques des norstéroïdes (progestatif dérivé de la testostérone) en raison de sa conformation moléculaire (groupe 17 α -cyanométhyl). La deuxième associe le 17- β -estradiol (1,5 mg) à l'acétate de nomégestrol (2,5 mg), progestatif dérivé norpregnane ne possédant pas, en théorie, de propriété androgénique (4).

Les molécules progestatives dérivées de la testostérone sont classées en fonction de leur mise sur le marché en génération :

- 1^{ère} génération : acétate de noréthistérone
- 2^{ème} génération : lévonorgestrel
- 3^{ème} génération : désogestrel et gestodène. Cette catégorie contient aussi le norgestimate qui est probablement assez différent des deux molécules précédentes.
- Autres générations : drospirénone, acétate de cyprotérone. Des contraceptifs oraux contenant des molécules progestatives non dérivées de la testostérone sont aussi disponibles de façon plus récente et notamment la drospirénone. C'est un progestatif dérivé de la spironolactone. Il exerce une action antiandrogène, plus faible que l'acétate de cyprotérone. Ce dernier, est contenu dans une pilule (n'ayant pas l'AMM en contraception) initialement commercialisée pour le traitement de l'acné.

Enfin, il existe d'autres voies d'administration de la contraception combinée : la voie vaginale (anneau) délivrant par jour, 20 μ g d'EE et 150 μ g d'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel et la voie transdermique (patch) délivrant par jour, pour le premier environ 30 μ g d'EE et 200 μ g de norelgestromine, métabolite actif du norgestimate. Le deuxième patch, plus récemment commercialisé, contient 13 μ g d'EE et 60 μ g de gestodène.

II.2. Les contraceptions progestatives seules

La contraception progestative seule peut être administrée selon plusieurs voies d'administration :

- Par voie orale :
 - o *La contraception dite micro progestative* délivre de petites doses de progestatifs : Deux molécules sont à notre disposition. Il s'agit du levonorgestrel à petites doses (Microval[®]) et du désogestrel (Cerazette[®], Antigone[®] et autres génériques). Ce dernier progestatif ayant un faible pouvoir antigonadotrope lorsqu'il est utilisé à petites doses, a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) permettant une prise décalée de 12 heures contrairement aux autres microprogestatifs pour lesquels la prise ne doit pas excéder un décalage de 3 heures. Globalement, la tolérance clinique de cette catégorie de contraceptif semble identique quelle que soit la molécule utilisée. Leur principal inconvénient est un moindre contrôle du cycle menstruel par rapport aux CHC.
 - o *La contraception macroprogestative* délivre de plus fortes doses sur un schéma d'administration de 21 jours sur 28 jours. Cette contraception n'a pas d'AMM. Les molécules, telles que les dérivés pregnanes ou norpregnanes (acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone, acétate de nomégestrol) sont utilisés hors AMM

par certaines équipes, chez des femmes présentant des pathologies particulières, notamment veineuses (acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone) ou mammaires (acétate de nomégestrol), en raison de leur action antigonadotrope.

- Par voie sous-cutanée :
 - o Une nouvelle voie d'administration a été développée pour ce type de contraception, il s'agit de l'implant contenant de l'étonogestrel (Nexplanon[®]). Cet implant est mis en place au niveau sous cutané de la face interne du bras. Son efficacité dure 3 ans. L'avantage de cette voie d'administration est bien sûr son observance optimale. La tolérance clinique est identique à la contraception orale microprogestative.
- Par voie intra-utérine
 - o La contraception par DIU délivre directement en intra-utérin de faibles doses de lévonorgestrel. Il existe deux types de DIU dépendant de la taille de l'utérus. Le premier, indiqué le plus souvent chez les femmes ayant déjà un ou plusieurs enfants, a une durée de 5 ans d'utilisation (Mirena[®]) et le deuxième (Jaydess[®]) plus récemment commercialisé a une durée d'efficacité de 3 ans et est recommandé pour les femmes ayant un petit utérus (nullipares par exemple).
- Par voie intra-musculaire
 - o Cette contraception délivre de l'acétate de médroxyprogestérone. Elle est très rarement utilisée en France car ce progestatif a des effets délétères glucocorticoïdes.

III. LE RISQUE VEINEUX DES CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS

III.1. Les résultats des études épidémiologiques

Il est maintenant clairement établi que les CHC augmentent le risque de MVTE d'un facteur 3 à 6 par rapport aux non utilisatrices (5-7). Il existe un effet starter puisque ce risque est nettement plus important la première année d'utilisation. Il diminue les années d'utilisation suivantes tout en restant toujours significativement plus important que celui des femmes non utilisatrices de CHC. Une étude récente italienne menée par Ida Martinielli, évalue le niveau de risque en fonction de la durée d'utilisation avec les CHC actuellement disponibles (8). Comparées aux femmes n'utilisant pas de CHC le risque de MVTE la 1^{ère} année d'utilisation est de 9.0 (6.9-12.2 ; IC à 95%). Il est de 5.9 (4.4-8.1) pour les longues durées d'utilisation. Il semble plus important la première année d'utilisation pour les femmes âgées de moins de 30 ans. Une des hypothèses expliquant cet impact de l'âge serait la présence d'anomalies de la coagulation non dépistées avant la première utilisation de CHC ou d'anomalies inconnues en 2016.

Globalement, cette augmentation dépend de l'équilibre hormonal de la combinaison. On sait ainsi depuis plus de dix ans que les progestatifs de 3^{ème} génération (désogestrel et gestodène) multiplient par 1,7 le risque veineux par rapport aux pilules contenant du lévonorgestrel (5). Plusieurs auteurs ont publié des synthèses ou méta-analyses de l'ensemble des études publiées jusqu'en 2013 (6, 7). Les résultats sont concordants. Les méta-analyses de l'ensemble des études comparant les pilules contenant de la drospirénone à celles contenant du lévonorgestrel montre un risque à peu près équivalent aux

pilules de troisième génération. Il en est de même pour les associations comprenant ethinyl-estradiol et acétate de cyprotérone. Le Tableau 2 synthétise l'ensemble de ces comparaisons avec des CHC contenant un progestatif de 2^{ème} génération pour différentes méta-analyses publiées. Globalement il ne semble pas exister de différence entre l'ensemble de ces nouveaux contraceptifs. Les CHC contenant un progestatif de 2^{ème} génération sont associés à un risque toujours inférieur à celui de ces nouvelles contraceptions. Depuis ces résultats de nouvelles études ont été publiées.

Tableau 2. - **Synthèse des risques associés aux différents types de contraceptions combinées par rapport aux CHC contenant du Lévonorgestrel (adaptée de deux méta-analyses (6, 7))**

Type de CHC	Risque de MVTE (adapté de réf 6)	Risque de MVTE (adapté de réf 7)
Désogestrel ou Gestodène + EE	1.7 (1.4-2.0)	Désogestrel : 1.8 (1.4-2.2) Gestodène : 1.7 (1.0-2.7)
Drospirénone + EE	1.7 (1.4-2.2)	1.6 (1.1-2.2)
Cyprotérone acétate + EE	1.8 (1.4-2.3)	1.6 (1.1-2.2)
Patch : EE + Norgestimate	1.5 (1.2-1.8)	/
Anneau : EE + Etonogestrel	1.7 (1.3-2.3)	/

EE= Ethinyl-estradiol ; MVTE : maladie veineuse thrombo-embolique

Les données des généralistes anglais ont fait l'objet d'une étude cas-témoins emboîtée publiée en 2015 dans le BMJ. Plus de 5 000 cas de thromboses veineuses ont été appariés à 5 témoins indemnes de cette pathologie (9). L'analyse de ces femmes confirme les résultats des études précédentes. Elles apportent également des résultats supplémentaires concernant le risque associé aux contraceptions combinées contenant du norgestimate. Dans cette étude, le risque de MVTE associé à l'utilisation d'une CHC contenant du norgestimate est identique à celui des contraceptions combinées contenant du lévonorgestrel: OR 1,06 (0,90-1,26). La méta-analyse des 7 études précédentes estimait un niveau de risque équivalent. Ces données sont donc très concordantes même si biologiquement, certaines incertitudes persistent (voir paragraphe plausibilité biologique).

Une importante étude française a aussi récemment été publiée. Elle analyse les données des caisses d'assurance maladie, permettant d'estimer les différences de niveaux de risque des pilules remboursées en France (10). Une comparaison des pilules contenant un progestatif de 2^{ème} génération ou un progestatif de 3^{ème} génération a ainsi été effectuée. Même si ces données ne permettent pas d'estimer des risques ajustés sur tous les facteurs de risque de MVTE et notamment les antécédents familiaux, ces résultats sont intéressants à connaître. Il s'agit d'une étude de cohorte analysant 4 945 088 femmes âgées de 15 à 49 ans utilisant une CHC remboursée et ayant eu ou non une hospitalisation pour une première embolie pulmonaire. Les récurrences n'étaient bien sûr pas prises en compte. Lors du suivi, 1800 embolies pulmonaires sont survenues (incidence estimée 33/100 000 années femmes). Après ajustement pour les facteurs de risque connus et disponibles dans ce type de base de données, le risque des CHC contenant un progestatif de 3^{ème} génération (désogestrel ou gestodène), à doses équivalentes d'EE, est significativement augmenté comparativement aux CHC contenant un progestatif de 2^{ème} génération (RR : 2,16 [1,93-2,41] et 1,63 [1,34-1,97] respectivement). Ces auteurs montrent de plus un risque plus faible pour les CHC contenant 20 µg d'EE comparativement aux CHC contenant 30 µg d'EE (RR : 0,75 [0,67-0,85]). Ces derniers résultats sont, pour certaines CHC, discordants

avec les résultats des méta-analyses notamment en ce qui concerne l'impact de la dose d'EE des CHC de 2^{ème} génération (7). En effet, ces résultats sont difficilement explicables biologiquement (voir paragraphe plausibilité biologique).

Enfin, l'étude française PILGRIM a analysé les facteurs de risque de MVTE chez les utilisatrices de CHC (11). Plus de 900 femmes ayant eu un premier épisode de MVTE ont été comparées à 874 femmes témoins mais aussi utilisatrices de CHC. Cette étude ne permet donc pas de calculer des risques de MVTE associés aux différentes CHC mais analyse les facteurs de risque de MVTE chez les utilisatrices de CHC. Le tabac, l'obésité (BMI > 35), le groupe sanguin non O et certaines thrombophilies biologiques sévères sont, dans cette étude, des facteurs de risque de MVTE chez les utilisatrices de CHC.

Concernant les autres voies d'administration de la CHC, très peu d'études épidémiologiques ont été publiées. La FDA a publié un rapport évaluant pour la première fois le risque veineux lié à l'anneau vaginal (12). Elle a par ailleurs confirmé le risque lié à la voie transdermique connu à travers les résultats d'études de pharmacoépidémiologie. Enfin, le groupe de Lidegaard a aussi évalué ces risques grâce aux données des registres du Danemark (13). Le risque de ces deux voies d'administration est équivalent au risque des contraceptions contenant des progestatifs de 3^{ème} génération. Les mêmes contre-indications vasculaires doivent s'appliquer concernant ce type de contraception.

III.2. Les situations à haut risque de MVTE

III.2.1. Les thrombophilies biologiques

La présence d'une thrombophilie biologique congénitale augmente le risque de MVTE. Plusieurs études ont analysé l'interaction entre l'existence d'une thrombophilie congénitale et l'utilisation d'une CHC sur le risque de MVTE. En 1994, Vandenbroucke et al. ont comparé le risque de MVTE entre les non-utilisatrices de CHC sans thrombophilie congénitale et les utilisatrices de CHC avec thrombophilie (14). Les auteurs ont constaté que le risque thrombotique était environ 30 fois plus élevé parmi les utilisatrices de CHC porteuses d'une thrombophilie biologique comparativement aux CHC non-utilisateurs sans thrombophilie biologique. En 2005, Wu et al. ont réalisé une méta-analyse pour évaluer ces mêmes risques (15). Elle a confirmé que la présence simultanée d'une CHC et d'une thrombophilie biologique était associée à une augmentation du risque thrombotique. Par rapport aux non-utilisateurs sans thrombophilie, le risque de MVTE chez les utilisatrices de CHC était de : 15,6 (IC 95 % : 8,7 à 28,1) pour les femmes porteuses de la mutation du facteur V Leiden ; 12,6 (IC à 95 % : 1,4 à 115,8) pour le déficit en anti-thrombine, 6,3 (IC 95 % : 1,7 à 23,9) pour le déficit en protéine C et de 4,9 (IC 95 % : 1,4 à 17,1) pour le déficit en protéine S. Ce risque n'était pas significatif pour les porteuses de la mutation G20210A de la prothrombine en raison, très probablement, d'une taille trop faible de l'échantillon (OR : 6,1; IC à 95 % : 0,8 à 45,6).

Enfin, tout récemment, E van Vlijmen a actualisé cette méta-analyse (16). Même si les résultats confirment l'augmentation de risque de MVTE des utilisatrices de CHC en présence d'une thrombophilie biologique, l'augmentation de risque, basée sur 14 études, (OR : 5.89 [4,21-8,23]) est plus modeste avec les deux mutations, Facteur V Leiden ou Facteur II, (qui constituent les deux anomalies congénitales de la coagulation les plus fréquentes), et est plus importante pour les déficits en inhibiteurs de la coagulation (OR : 7,15 [2,93-17,45]), basée uniquement sur trois études. La discordance entre ses deux

méta-analyses s'explique par la non prise en compte de certaines études dans la 2^{ème} méta-analyse et des nouvelles études publiées depuis 2005. Cependant, ces résultats ne remettent pas en cause la contre-indication des CHC chez les femmes porteuses d'une thrombophilie biologique congénitale quel que soit le type.

III.2.2. Les antécédents familiaux

Les antécédents familiaux, surtout au premier degré (mère, père, frère ou sœur) ou un nombre élevé d'apparentés atteint quel que soit le degré, constituent un facteur de risque majeur de MVTE. Ce dernier est multiplié par 3 à 4 (17). Il est donc recommandé de procéder à un interrogatoire minutieux afin de rechercher ce facteur de risque familial. Une étude récente a analysé ce facteur plus particulièrement chez les femmes utilisant une CHC. Cette étude, cas-témoins, est basée sur un registre suédois (18). Elle montre tout d'abord que les recommandations sont bien suivies puisque à la fois chez les femmes ayant eu une MVTE et chez les femmes témoins le pourcentage d'utilisatrices de CHC est nettement moindre chez les femmes ayant des antécédents familiaux de MVTE comparativement aux femmes sans antécédents. Si le risque de MVTE chez les femmes utilisatrices de CHC (OR 2,53 [2,23-2,87]) et ayant des antécédents familiaux (2,38 [2,09-2,71]) ne montre pas de franche interaction entre ces deux facteurs (6,02 [5,02-7,22]), la prudence s'impose. Ce niveau de risque pourrait être largement sous-estimé dans cette étude par la bonne adéquation entre les recommandations et la juste prescription de la CHC par les médecins suédois.

Par ailleurs, l'impact de l'histoire familiale paternelle ou maternelle chez les utilisatrices de CHC vient de faire l'objet d'une très belle publication (19). L'analyse des facteurs déclenchants hormonaux maternels (CHC, grossesse ou post-partum) a été particulièrement prise en compte. Ainsi 1 005 femmes apparentées à des patients ayant eu un premier épisode de MVTE ont été suivies rétrospectivement de 15 à 50 ans. Le fait que l'histoire familiale touche la branche maternelle ou paternelle n'a pas d'influence sur le risque absolu de thrombose chez les apparentés: 0,32 [0,23-0,43] versus 0,39 [0,28-0,53] respectivement. Cependant la prise en compte des facteurs déclenchants hormonaux conduit à des risques significativement différents. Ainsi le risque de MVTE chez les femmes ayant un apparenté maternel ayant eu un MVTE secondairement à un épisode hormonal est de 3,28 [1,5-7,9] comparativement aux femmes ayant un apparenté féminin sans facteur déclenchant hormonal. Ces données confirment l'intuition clinique qui rend d'autant plus prudente l'utilisation de la CHC chez les femmes apparentées à une femme ayant eu un MVTE à l'occasion d'un épisode hormonal.

III.3. La plausibilité biologique

La CHC exerce, à la fois une activité procoagulante et une augmentation de l'activité fibrinolytique aboutissant à une hypercoagulabilité. Les synthèses hépatiques des protéines de la coagulation sont modifiées par les CHC, entraînant un déséquilibre de l'hémostase.

Les études sur les marqueurs biologiques du risque que sont la *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) ou certains paramètres de l'hémostase telle que la résistance à la protéine C activée acquise sont en accord avec les résultats des études épidémiologiques pour la plupart des types de CHC (20, 21). Ces marqueurs témoignent de la moindre androgénicité des nouveaux progestatifs, notamment de la drospirénone et bien sur de l'acétate de cyprotérone (le plus anti-androgénique des progestatifs disponibles en France)

et donc du climat estrogénique dominant de ces contraceptions. Seuls les résultats concernant les pilules combinant EE et norgestimate ne sont pas en accord avec les modifications de la SHBG (22). En effet, le taux de SHBG est nettement plus augmenté par rapport à l'augmentation observé avec les CHC de deuxième génération et ceci quelle que soit la dose d'EE (Tableau 3). Le risque de thrombose veineuse devrait donc être, en théorie, supérieur à celui des CHC de 2^{ème} génération. Des études sont encore nécessaires pour comprendre cette discordance. En effet, tous les résultats concernant le risque thromboembolique sont issus d'études épidémiologiques d'observation (cohorte ou cas-témoins) sujettes à des biais potentiels tels que la prise en compte des événements correctement documentés, l'hétérogénéité des populations ou la connaissance de tous les facteurs de confusion potentiels (23).

Tableau 3. - Modification des taux de SHBG des pilules associant Norgestimate et EE par rapport aux CHC contenant du Lévonorgestrel (adapté de Zimmerman et al [22])

Type de CHC	Différence moyenne du taux de SHBG CHC versus pas de CHC (95% CI) [nmol/L]
2 ^{ème} génération (20-25 µg)	21,5 (11,0 - 31,6)
Norgestimate (20-25 µg)	196,9 (154,2 - 239,6)
2 ^{ème} génération (30-35 µg)	22,1 (15,6 - 28,6)
Norgestimate (30-35 µg)	143,0 (92,0 - 194,0)

Les premiers résultats d'étude épidémiologique ayant évalué le risque des contraceptions contenant de l'estradiol n'ont été présentés que dans des congrès et ne sont pas encore publiés. Nous avons seulement à notre disposition des essais randomisés évaluant les marqueurs intermédiaires du risque veineux. Concernant la pilule contenant du diénogest associé au valérate d'estradiol, les études sur l'hémostase ont comparé cette nouvelle CHC à une CHC contenant du lévonorgestrel. Elles montrent une augmentation de la SHBG équivalente à la CHC contenant du lévonorgestrel. Les modifications de la résistance à la protéine C activée acquise sont équivalentes dans les deux groupes (24).

Deux essais randomisés ont été publiés avec la pilule contenant de l'estradiol et de l'acétate de nomégestrol. Si l'augmentation de la SHBG est plus importante avec ce type de pilule comparé à une pilule contenant EE et lévonorgestrel, les paramètres de l'hémostase semblent conférer un profil de risque légèrement moins délétère (25, 26).

IV. LE RISQUE VEINEUX DES CONTRACEPTIFS PROGESTATIFS SEULS

La contraception progestative seule est particulièrement indiquée pour les femmes ayant une contre-indication aux CHC. Cependant son utilisation est largement minimisée par une mauvaise tolérance du cycle menstruel. Aucune augmentation significative du risque de thrombose veineuse n'a été rapportée avec l'utilisation de contraception microprogestative par voie orale. Une récente méta-analyse ne montre aucune association significative entre les utilisatrices de contraception microprogestative et le risque de MVTE comparées aux femmes non utilisatrices (OR=1.45; 95% CI: 0.92-2.26) [27]. Il en est de même avec l'utilisation de l'implant au désogestrel. Trois études ont évalué le risque lié à l'utilisation du DIU au lévonorgestrel. Le risque combiné ne montre pas de modification de ce risque comparé aux femmes non utilisatrices (OR=0.57; 95%CI: 0.44-0.76) [tableau 4].

Ces résultats sont biologiquement plausibles puisque les contraceptions progestatives seules qu'elles soient microprogestatives par voie orale, implant ou dispositif intra-utérin ne modifient pas les paramètres de la coagulation (6).

Tableau 4. - **Synthèse des risques associés aux différents types de contraceptions progestatives par rapport aux non utilisatrices**

Auteur, année	OR (IC à 95 %) MPA versus non utilisatrices	OR (IC à 95 %) DIU Lévonorgestrel versus non utilisatrices
WHO, 1998	2.2 (0.7 – 7.3)	---
Van Hylckama Vlieg, 2010	3.6 (1.8 – 7.1)	0.3 (0.1 – 1.1)
Lidegaard, 2012	---	0.6 (0.4 – 0.8)
Bergandal, 2014	2.2 (1.3 – 4.0)	0.6 (0.4 – 1.0)
OR poolé (IC à 95%)	2.6 (1.8-3.8)	0.6 (0.4 – 0.8)

MPA : acétate de médroxyprogestérone.

Par contre, il semble que la contraception par voie intramusculaire délivrant de l'acétate de médroxyprogestérone soit associée à une augmentation du risque veineux. Le risque combiné des trois études épidémiologiques disponibles est de 2.6 (95 % CI: 1.8-3.8) [Tableau 4]. Cette augmentation de risque pourrait être expliquée par l'effet glucocorticoïde délétère de l'acétate de médroxyprogestérone sur les facteurs de risques vasculaires.

CONCLUSION

Au total, l'évaluation du risque de MVTE au cours de la contraception hormonale doit tenir compte des facteurs de risque individuels de chaque femme et tout particulièrement des antécédents familiaux. En l'absence de risque veineux et lorsque qu'une contraception hormonale combinée est choisie, une pilule combinée contenant du lévonorgestrel est toujours indiquée en première intention. La prescription sera adaptée aux éventuels effets secondaires lors des consultations de renouvellement. La contraception combinée estroprogestative est contre-indiquée formellement chez les femmes à haut risque vasculaire quelle que soit la voie d'administration et quel que soit le type d'estrogènes ou de progestatifs combinés utilisés. La contraception progestative seule, en dehors de l'acétate de médroxyprogestérone injectable n'est pas associée à une augmentation du risque veineux. Elle apporte donc une alternative intéressante dans les situations cliniques contre-indiquant la CHC.

**Unité de Gynécologie Endocrinienne
Hôpital Port-Royal,
53 avenue de l'observatoire 75679 PARIS 14**

Adresse pour la correspondance : Professeur Geneviève Plu-Bureau Unité de Gynécologie Endocrinienne Hôpital Port-Royal, 53 avenue de l'observatoire 75679 PARIS 14.

Email : genevieve.plu-bureau@aphp.fr

HORMONAL CONTRACEPTION AND THE RISK OF VENOUS
THROMBOEMBOLISM

by **Justine HUGON-RODIN** and **Geneviève PLU-BUREAU**
(Paris - France)

ABSTRACT

Since the early 1960s, it has been well documented that combined hormonal contraceptives increase the risk of venous thromboembolism diseases (VTE), even if it is an uncommon disease before menopause. VTE is the most important determinant of the benefit/risk profile of hormonal contraceptive. The most recent pills are associated with a higher risk of VTE than second generation pill. A meticulous research of vascular risk factors, including familial history of VTE, is recommended before prescription. It allows to adapt the contraceptive strategy for every woman according to the benefit/risk profile. In context of high vascular risk, low doses of both oral progestin contraceptives and intrauterine levonorgestrel could be safe with respect to VTE risk.

Key-words: contraception, progestin, venous thrombosis, combined hormonal contraception, biological thrombophilia.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Jordan W.** Pulmonary embolism. *Lancet* 1961; **278**: 1146-7. - 2. **Oger E,** for EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; **83**: 657-60. - 3. **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. - 4. **Sitruk-Ware R, Nath A.** The use of newer progestins for contraception. *Contraception* 2010; **82**: 410-7. - 5. **Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE.** Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolism. *BMJ* 2001; **323**: 1-9. - 6. **Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M.** Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; **27**: 25-34. - 7. **Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T et al.** Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013; **347**: f5298. - 8. **Martinelli I, Maino A, Abbattista M, Bucciarelli P, Passamonti SM, Artoni A et al.** Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. *Thromb Res.* 2016; **141**: 153-7. - 9. **Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J.** Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2015; **350**: h2135. - 10. **Weill A, Dalichamp M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J et al.** Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ.* 2016; **353**: i2002. - 11. **Suchon P, Al Frouh F, Henneuse A, Ibrahim M, Brunet D, Barthet MC et al.** Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive. The PILI Genetic Risk Monitoring (PILGRIM) Study. *Thromb Haemost.* 2016; **115**: 135-42. - 12. **FDA** Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. CHC-CVD Final report 111022v2. - 13. **Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E.** Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ.* 2012 May 10; **344**: e2990. - 14. **Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR et al.** Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; **334**: 1453-57. - 15. **Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, et al.** Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia Screening (TREATS) study. *Thrombosis and Haemostasis* 2005; **94**: 17-25. - 16. **van Vlijmen EF, Wiewel-Verschuereen S, Monster TB, Meijer K.** Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016; **14**: 1393-403. - 17. **Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K.**

Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation*. 2011; **124**: 1012-20. - **18. Zöller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K**. Family history of venous thromboembolism is a risk factor for venous thromboembolism in combined oral contraceptive users: a nationwide case-control study. *Thromb J*. 2015; 13:34. - **19. van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Kluin-Nelemans HC et al**. The impact of a male of female thrombotic family history on contraceptive counselling: a cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016 Jun 21. doi: 10.1111/jth.13393. - **20. van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM**. Sex hormone-binding globulin: an adequate marker for venous thromboembolism in women using new hormonal contraceptives. *Contraception* 2009; **79**: 328-9. - **21. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, Thomassen S, Rosendaal F, Rosing J et al**. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost*. 2012 Jun; **10**: 992-7. - **22. Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ, Blankenstein MA, Fauser BC**. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014; **20**: 76-105. - **23. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T et al** Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar; 3: CD010813. - **24. Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W**. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D*. 2011; **11**: 159-70. - **25. Gaussem P, Ahlenc-Gelas M, Thomas JL Bachelot-Loza C, Remones V, Ali FD et al**. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17 β estradiol compared with those of levonorgestrel /ethinyl estradiol. *Thromb Haemost* 2011; **105**: 560-67. - **26. Agren UA, Anttila M, Maenpaa-Linkko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF et al**. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β estradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinyl estradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contr Reprod Health care* 2011; **16**: 444-57. - **27. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI**. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012; **7**; 345:e4944.

TRENTE-SEPTIÈMES

JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 24 ET SAMEDI 25 NOVEMBRE 2017

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)