

# Les risques thromboemboliques des progestatifs de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération

J. CONARD  
(Paris)

Les progestatifs (PG) ont une action contraceptive. Ils sont le plus souvent administrés en association avec un œstrogène (éthinyloestradiol ou œstradiol) (contraception œstroprogestative COP), parfois administrés seuls. Ils sont dits de première (noréthistérone, très peu utilisée actuellement), deuxième (lévonorgestrel), troisième (désogestrel, gestodène, norgestimate), quatrième génération (drospirénone), ou autre génération (acétate de cyprotérone, acétate de nomégestrol, diénogest). Le PG associé à l'éthinyloestradiol dans l'anneau vaginal est l'étonogestrel, dérivé du désogestrel (PG de 3<sup>e</sup> génération), et la norelgestromine contenue dans le patch est dérivée du norgestimate (PG de 3<sup>e</sup> génération).

Groupe hospitalier Hôtel-Dieu-Cochin - Hôpital Saint-Joseph - 185 rue Raymond  
Lossierand - 75014 Paris  
Correspondance : jacqueline.conard@htd.ap-hop-paris.fr

## I. LA CONTRACEPTION ŒSTROPROGESTATIVE

La COP par voie orale ou non orale (patch ou anneau vaginal) est associée à un risque veineux (thrombose veineuse des membres, embolie pulmonaire, thrombose veineuse cérébrale) globalement multiplié par 4, mais le risque absolu est faible chez les femmes jeunes sans autre facteur de risque (FR) [1-4]. Le risque est plus élevé la première année mais il persiste ensuite d'autant que d'autres facteurs de risque peuvent être associés : l'âge, une thrombophilie (mutation FV Leiden ou FII 20210A, déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S), une immobilisation (chirurgie, plâtre, longs voyages par exemple) [1, 2, 5].

La dose d'éthinyl-œstradiol (EO) a un impact sur le risque : celui-ci est plus faible avec une dose  $\leq 30 \mu\text{g}$ . Le risque des nouvelles COP contenant de l'œstradiol naturel (valérate ou  $17 \beta$  œstradiol) n'est pas bien défini et il n'est pas possible d'exclure une augmentation du risque.

Le type de PG associé à l'œstrogène a également un impact : le risque des pilules contenant un PG de 3<sup>e</sup> ou autre génération est environ 2 fois plus élevé que celui des pilules contenant un PG de 2<sup>e</sup> génération (OR 1,7 pour les PG de 3<sup>e</sup> génération, 1,8 pour l'acétate de cyprotérone *versus* ceux de 2<sup>e</sup> génération (6,8 par rapport aux non utilisatrices de contraception).

Les augmentations du risque veineux ont une plausibilité biologique car la résistance à la protéine C activée et la diminution du taux de protéine S, induites par la COP, sont également plus importantes avec les PG de 3<sup>e</sup> génération [6]. Elles ont été rapportées au climat œstrogénique des différentes contraceptions qui dépend d'une part de la dose d'œstrogène, d'autre part du PG qui lui est associé. Les PG de 3<sup>e</sup> génération, à dose égale d'EO, entraînent une augmentation plus importante de la SHBG (marqueur du climat œstrogénique) que les PG de 2<sup>e</sup> génération, et la SHBG est maintenant considérée comme un marqueur du risque veineux [7, 8]. Avec la drospirénone associée à  $30 \mu\text{g}$  d'EO ou l'acétate de cyprotérone associé à  $35 \mu\text{g}$  d'EE, les taux de SHBG sont aussi élevés, voire plus élevés qu'avec les COP de 3<sup>e</sup> génération. Le dosage de la SHBG ne doit pas être utilisé en routine pour la surveillance de la contraception chez une femme donnée mais fait partie des tests à réaliser dans des études biologiques pour l'évaluation du risque veineux dans l'attente des résultats des études cliniques.

Le risque artériel (infarctus du myocarde, infarctus cérébral) des COP est beaucoup plus faible que le risque veineux : infarctus du myocarde 0,67, accident vasculaire cérébral 0,87 et accident thrombo-embolique veineux 6,96 pour 10 000 femmes/années dans l'étude de la

FDA publiée en 2011 [9]. Le risque est élevé chez les femmes ayant des migraines avec aura, fumeuses, et surtout après 35 ans. Il est plus élevé avec les pilules de 1<sup>re</sup> génération (peu utilisées) qu'avec celles de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération et le risque est similaire que le progestatif soit de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération [9, 10].

## II. LA CONTRACEPTION PROGESTATIVE

Les PG administrés seuls par voie orale (lévonorgestrel, désogestrel, acétate de chlormadinone ou de cyprotérone), en implant (étonogestrel), ou le stérilet (lévonorgestrel) n'augmentent pas le risque veineux ni artériel et ils ne sont pas associés à des anomalies de l'hémostasie [2, 3, 6, 11, 12]. Pour améliorer leur tolérance, des doses faibles d'œstradiol en gel leur sont parfois associées, en particulier à l'acétate de cyprotérone. Le risque de cette dernière association n'a pas été étudié de façon spécifique mais l'œstradiol en gel n'a pas été associé à une augmentation du risque thromboembolique chez des femmes ménopausées, à la différence de l'œstradiol par voie orale. Par analogie, cette association avec le gel ne semble pas délétère mais son indication est discutée au cas par cas. En revanche, la contraception par l'acétate de médroxyprogestérone par voie injectable semble augmenter le risque thromboembolique veineux [13].

## III. LE CHOIX D'UNE CONTRACEPTION

Ainsi, les contraceptions avec PG de 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> ou autre génération associés à un œstrogène par voie orale ou non orale augmentent toutes le risque veineux, et à un niveau plus faible le risque artériel, le risque absolu restant faible en l'absence d'autres facteurs de risque. Des recommandations et conseils de prescription ont été publiés [14-17]. Avant la prescription d'une première contraception, et aussi lors des renouvellements de prescription, un interrogatoire doit rechercher les facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle. La recherche d'une thrombophilie héréditaire ne doit pas être systématique, mais elle est recommandée en cas d'antécédent familial avant l'âge de 60 ans chez un(e) apparenté(e) de 1<sup>er</sup> degré [18]. Elle comprend un temps de

Quick, un temps de céphaline plus activateur, les dosages d'antithrombine, protéine C et protéine S, la recherche des mutations FV Leiden et facteur II 20210A (ces dernières étant remboursées depuis le 11 juillet 2013). En cas d'antécédent personnel, la recherche d'un syndrome des antiphospholipides doit être ajoutée aux examens précédents : recherche d'un anticoagulant circulant, dosage des anticorps anticardiolipine et anti  $\beta 2$  GP1. En l'absence de contre-indication, une COP contenant un PG de 2<sup>e</sup> génération associé à la plus faible dose d'œstrogène est recommandée en 1<sup>re</sup> intention par les autorités de santé. La prescription est modifiée en cas d'intolérance (acné sévère par exemple). Toutefois, il a été montré que les pilules de 2<sup>e</sup> génération diminuent aussi l'acné. La contraception progestative, même avec un PG de 3<sup>e</sup> génération, est réservée aux femmes ayant des contre-indications aux COP.

## CONCLUSION

La contraception a des avantages importants, et en particulier elle permet d'éviter les grossesses non désirées et des interruptions de grossesse. L'absence de contraception ou son arrêt peuvent témoigner d'une contraception non satisfaisante pour la femme. Il est donc important de disposer de modes de contraception différents. Le risque de thrombose veineuse des contraceptions œstroprogestatives est plus élevé avec les PG de 3<sup>e</sup> ou des autres générations par rapport à ceux de 2<sup>e</sup> génération, mais le risque existe aussi avec les PG de 2<sup>e</sup> génération comparés à l'absence de contraception. Le risque absolu est néanmoins faible chez les femmes jeunes sans autre facteur de risque. Le risque artériel est similaire avec les COP contenant un PG de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération. L'utilisation d'une contraception ne contenant qu'un progestatif n'augmente pas le risque veineux ou artériel et pourrait être considérée comme idéale, mais sa tolérance est imparfaite. Le mouvement médiatique récent, spécifique à la France, et les discussions au niveau des sociétés savantes et des autorités de santé concernaient des faits publiés depuis quelques temps. Il a néanmoins probablement permis chez les prescripteurs une meilleure prise de conscience des risques de la contraception, de l'importance de la détection des facteurs de risque et de la nécessité d'une meilleure information des femmes, sans perdre de vue que le risque de thrombose associé à une grossesse peut être supérieur à celui d'une grossesse.

## Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Bibliographie

- [1] Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP *et al.* The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *Br Med J* 2009;339:b2921.
- [2] Lidegaard O, Hougaard Nielsen L, Wessel Skovlund C *et al.* Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study. *Brit Med J* 2011;343:d6423.
- [3] Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptive and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metabolism* 2013 Feb;27(1):25-34.
- [4] Lidegaard O, Hougaard Nielsen L, Wessel Skovlund C, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study. *Denmark BMJ* 2012;344:e2990.
- [5] Wu O, Robertson L, Langhorne 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. Thromb Haemost* 2005; 94:17-25.
- [6] Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonnet S *et al.* Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *J Thromb Haemost* 2004;2:1594-600.
- [7] Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:482-90.
- [8] Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K *et al.* Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost* 2012;10:992-7.
- [9] FDA. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. 2011. [www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm2777346.html](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm2777346.html).
- [10] Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal Contraceptive and arterial thromboembolism: an epidemiological update. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metabolism* 2013 Feb;27(1):35-45.
- [11] Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH *et al.* Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70: 437-41.
- [12] Mantha S, Karp R, Raghavan V *et al.* Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345: e4944.
- [13] Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2297-2300.
- [14] Plu-Bureau G, Horellou MH, Gompel A, Conard J. Contraception hormonale et risque thromboembolique veineux : quand demander une étude de l'hémostase ? Et laquelle ? *Gynécologie Obstet Fertil* 2008;36:448-54.
- [15] HAS. Contraceptifs oraux estro-progestatifs. Bon usage du médicament. 2012.

- [16] Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S *et al.* Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : recommandations de la Société française d'endocrinologie. *Ann Endocrinol* 2012;73:469-487.
- [17] Bouchard P, Spira A, Conard J, Sitruk-Ware R. Contraception orale et risque vasculaire. Rapport Académie Nationale de Médecine 2013 février 26.
- [18] Pernod G, Biron-Andreani C, Morange P *et al.* Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc* 2009;34:156-203.