

01/10/2012

Contraceptifs oraux combinés¹ et risque de thrombose veineuse : prescription des pilules de 2^e génération contenant du lévonorgestrel en première intention

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a effectué une revue de la littérature sur le risque de thrombose veineuse chez les femmes qui utilisent un contraceptif oral combiné (COC). Cette analyse² confirme un risque de thrombose veineuse deux fois plus élevé chez les femmes utilisant un COC de 3^{ème} génération (contenant du désogestrel ou du gestodène) ou un COC contenant de la drospirénone (parfois appelé COC de 4^{ème} génération) que chez les femmes utilisant un COC de 2^e génération contenant du lévonorgestrel.

Ce risque reste rare, mais en l'absence d'études comparatives montrant un bénéfice supplémentaire pour les pilules de 3^{ème} génération et pour les pilules contenant de la drospirénone, la prescription par des pilules de 2^e génération contenant du lévonorgestrel est recommandée en première intention, lorsqu'une contraception orale estroprogestative a été choisie.

Le rapport bénéfice/risque des contraceptifs oraux combinés reste positif quelle que soit leur composition, à condition de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi. Néanmoins, afin de minimiser le risque de thrombose lié aux COC, qu'il soit veineux ou artériel, le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque patiente.

Le risque de thrombose veineuse (phlébite, embolie pulmonaire) avec les COC est un effet indésirable bien connu, rare mais grave. Il est maximal dans la première année d'utilisation d'un COC ou à la reprise d'un COC après une interruption. Ce risque est deux fois plus élevé pour les COC contenant du désogestrel ou du gestodène (COC de 3^e génération) ou de la drospirénone par rapport aux COC contenant du lévonorgestrel (COC de 2^e génération).

Or, en France, les prescriptions de COC de 3^e génération et de COC contenant de la drospirénone sont en augmentation régulière. En 2010, ces pilules représentaient environ 50 % des ventes de COC en France.

Par ailleurs, l'ANSM rappelle qu'il existe également un risque de thrombose artérielle (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde). Une étude danoise³ publiée récemment, avec un suivi sur 15 ans, a confirmé que le risque de thrombose artérielle est augmenté chez les femmes sous COC quelle que soit la génération de la pilule utilisée, en comparaison aux femmes non utilisatrices de COC. Il est à noter qu'une thrombose artérielle reste un évènement rare dans la population des femmes en âge de procréer en l'absence de facteur de risque.

Comment ces données se traduisent-elles en pratique ?

- Le risque de thrombose veineuse chez les femmes prenant la pilule est rare mais potentiellement grave. En comparaison aux femmes non utilisatrices de pilules, le sur-risque de thrombose veineuse dépend du type de COC utilisé. Si on traduit ces informations en risque absolu, sur un an, une thrombose veineuse est attendue chez environ :

- 0,5 à 1 femme pour 10 000 femmes non utilisatrices de pilules,
- 2 femmes pour 10 000 utilisatrices de COC à base de lévonorgestrel (2^{ème} génération),

¹ Un contraceptif oral combiné (COC) est une association d'un estrogène et d'un progestatif dans la même spécialité.

² *Ethinylestradiol + drospirenone-containing oral contraceptives. Risk of venous thromboembolism. Summary Assessment Report of the PhVWP* May 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106708.pdf

³ Lidegaard et al. *Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception*. N Engl J Med 366 June 14.2012. 2257 - 2266

- 3 à 4 femmes pour 10 000 utilisatrices de COC à base de désogestrel ou de gestodène (3^{ème} génération) ou à base de drospirénone.

- Dans environ 2 % des cas, les accidents thromboemboliques veineux sont d'évolution fatale.
- Pour comparaison, on peut rappeler que le risque de thrombose veineuse est de 6 cas pour 10 000 femmes au cours de la grossesse.
- Ce risque est plus élevé lors de la première année de prescription

Afin de minimiser le risque de thrombose, qu'il soit veineux ou artériel, l'ANSM recommande aux prescripteurs qui souhaitent prescrire une contraception orale estroprogestative :

1 – d'initier le traitement contraceptif par COC de 2^e génération contenant du lévonorgestrel. Chez les femmes utilisatrices depuis une longue période d'un contraceptif oral de 3^e génération ou d'un contraceptif oral contenant de la drospirénone, ces contraceptifs peuvent être maintenus dans la mesure où aucun facteur de risque connu de thrombose n'a été identifié.

2 - de rechercher les facteurs de risque, notamment de thrombose, lors de toute prescription d'un COC à une nouvelle utilisatrice, c'est-à-dire de :

- a) procéder à un interrogatoire complet sur les antécédents médicaux personnels et familiaux afin d'identifier d'éventuels facteurs de risque, notamment de thrombose veineuse,
- b) identifier un tabagisme,
- c) effectuer un examen clinique afin de dépister notamment une éventuelle hypertension artérielle,
- d) effectuer un bilan lipidique et un dosage de glycémie.

Lorsqu'un facteur de risque de thrombose est identifié à l'occasion de la prescription d'un COC, la prise en compte des contre-indications et des précautions d'emploi dans l'évaluation individuelle du rapport bénéfique/risque peut conduire à proposer un mode de contraception non estroprogestatif.

3 - d'informer les femmes du risque de thrombose et de les alerter quant aux signes cliniques évocateurs et qui doivent les amener à consulter rapidement un médecin.

4 - d'effectuer un suivi clinique pour surveiller la tolérance au traitement contraceptif prescrit, en particulier au cours des périodes où le risque de thrombose est le plus élevé : au cours de la première année de traitement et en cas de changement par une autre génération de contraceptif oral.

Compte tenu de ce risque de thrombose veineuse et suite à l'avis rendu par la Commission de la transparence le 19 septembre 2012, la Ministre des Affaires sociales et de la Santé a pris la décision de mettre fin au remboursement des COC dits de 3^e génération, à base de désogestrel, de gestodène ou de norgestimate. Le déremboursement de ces COC ne sera effectif qu'à compter du 30 septembre 2013, afin de permettre aux femmes utilisant ces pilules d'envisager, avec leurs médecins, un autre mode de contraception, si elles le souhaitent.

La ministre a pris la décision de saisir la HAS pour établir dans les meilleurs délais les recommandations précisant la stratégie thérapeutique en matière de contraception : c'est-à-dire la place de chaque moyen contraceptif (les pilules, le stérilet, les implants, les patchs...) dans l'éventail à la disposition des médecins et de leurs patientes. Elle **saisit également l'ANSM** pour une réévaluation des bénéfices et des risques des pilules contraceptives de 3^e génération.

L'ANSM rappelle que tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr et que les patientes peuvent désormais signaler les effets indésirables elles-mêmes, ainsi que les associations de patients agréées⁴.

⁴ [http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/\(language\)/fre-FR#paragraphe_35656](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/Declarer-un-effet-indesirable-lie-a-l-utilisation-d-un-medicament/(language)/fre-FR#paragraphe_35656)

Lire aussi

- 01/10/2012 - Questions/Réponses sur les contraceptifs oraux combinés (appelés le plus souvent « pilules »)
- 01/10/2012 - Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1^{er} septembre 2012
- 14/11/2011 - Contraceptifs oraux estroprogestatifs et risque de thrombose veineuse - Point d'information