



Pilule et thromboembolie ?

Référence

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 CPRPD databases. *BMJ* 2015;350:h2135.

Analyse de

Lieve Peremans, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen; Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg, Vrije Universiteit Brussel

En 2001 et en 2012, Minerva a déjà commenté 2 grandes études d'observation (1-4) portant sur le risque de thromboembolie veineuse en cas d'utilisation de contraceptifs oraux. L'étude cas-témoins sur un échantillon menée en Grande-Bretagne avait montré que le nombre de thromboembolies veineuses idiopathiques non fatales était 2 fois plus élevé chez les femmes utilisant des contraceptifs de troisième génération que chez celles qui utilisaient des contraceptifs de deuxième génération. L'incidence était toutefois faible (respectivement environ 40 et 20 par 100000 femmes-années) (1,2). L'étude de cohorte menée au Danemark est la seule étude qui, à ce jour, ait porté sur la totalité des préparations combinées, mais sans tenir compte des facteurs de confusion, tels que le tabagisme et l'IMC. Par rapport aux femmes qui n'utilisaient pas de pilules combinées avec 30-40 mg d'éthinylestradiol, le risque relatif de thromboembolie veineuse était respectivement de 2,9 (avec IC à 95% de 2,2 à 3,8) avec le lévonorgestrel, de 6,6 (avec IC à 95% de 5,6 à 7,8) avec le désogestrel, de 6,2 (avec IC à 95% de 5,6 à 7,0) avec le gestodène et de 6,4 (avec IC à 95% de 5,4 à 7,5) avec la drospirénone (3,4).

Deux nouvelles études cas-témoins sur un échantillon ont récemment été menées au Royaume-Uni chez des femmes âgées de 15 à 49 ans. En ayant recours à 2 vastes banques de données (la Clinical Practice Research Datalink, qui compte 618 cabinets de médecine générale, et la QResearch Primary Care Database, qui en compte 722), il a été possible d'éviter un **biais de déclaration** (5) et de tenir compte de la durée de la prise. On a également pu corriger pour tenir compte d'un bon nombre de facteurs de confusion (5), tels que les comorbidités (cancer, insuffisance cardiaque, maladie cardiovasculaire, varices, maladies systémiques, insuffisance rénale, asthme, BPCO, maladie intestinale inflammatoire, troubles de la coagulation), l'immobilisation (notamment suite à un traumatisme récent), l'obésité, le tabagisme, la consommation d'alcool et l'origine ethnique.

L'utilisation d'une préparation combinée était associée à un risque accru, et ce de manière statistiquement significative, de développer une thromboembolie veineuse : OR corrigé de 2,97 (avec IC à 95% de 2,78 à 3,17) par comparaison avec l'absence d'utilisation durant l'année écoulée. Chez les femmes qui utilisaient des contraceptifs de deuxième génération, le risque était environ 2,5 fois plus élevé : OR de 2,38 (avec IC à 95% de 2,18 à 2,59) pour le lévonorgestrel ; OR de 2,56 (avec IC à 95% de 2,15 à 3,06) pour la noréthistérone et OR de 2,53 (avec IC à 95% de 2,17 à 2,96) pour le norgestimate. Chez les femmes qui utilisaient des contraceptifs de troisième génération, le risque était environ 4 fois plus élevé : OR de 4,28 (avec IC à 95% de 3,66 à 5,01) pour le désogestrel ; OR de 3,64 (avec IC à 95% de 3,00 à 4,43) pour le gestodène, de même que chez celles qui utilisaient la drospirénone : OR de 4,12 (avec IC à 95% de 3,43 à 4,96) ou la cyprotérone : OR de 4,27 (avec IC à 95% de 3,57 à 5,11). Les analyses réalisées pour étudier l'effet de l'augmentation de la dose n'ont été possibles que pour la noréthistérone, le désogestrel et le gestodène. Il faut noter qu'une augmentation statistiquement significative du risque n'a pas été observée pour ce facteur. Bien que le norgestimate soit souvent considéré comme un contraceptif de troisième génération, le risque de thromboembolie veineuse qu'il entraîne est comparable à celui que l'on rencontre avec le lévonorgestrel et avec la noréthistérone. Cela peut s'expliquer par le fait que le norgestimate est en grande partie métabolisé en lévonorgestrel (6). Les femmes qui prenaient pour la première fois une pilule contenant du lévonorgestrel, de même que celles qui en reprenaient, présentaient un risque significativement plus élevé que celles qui la prenaient depuis longtemps (> 84 jours) : OR de 3,38 (avec IC à 95% de 2,86 à 3,99) versus OR de 2,16 (avec IC à 95% de 1,97 à 2,38). L'IMC était le facteur de confusion ayant la plus forte influence sur le rapport entre la prise de la pilule et la thromboembolie (OR augmenté de 10% pour la drospirénone). Le nombre nécessaire pour nuire (NNH) le plus faible a été observé avec le lévonorgestrel, à savoir 6 (avec IC à 95% de 5 à 7) thromboembolies supplémentaires par 10000 femmes âgées de 15 à 49 ans. Le NNH était de 14 (avec IC à 95% de 11 à 17) pour le désogestrel et de 17 (avec IC à 95% de 13 à 23) pour la drospirénone dans la tranche d'âge de 25 à 49 ans.

Conclusion

Ces 2 nouvelles études cas-témoins sur un échantillon, qui ont utilisé 2 grandes bases de données de cabinets de médecine générale au Royaume-Uni, confirment que le risque de thromboembolie est 3 fois plus élevé chez les femmes qui prennent la pilule que chez celles qui n'en prennent pas. Le risque est significativement plus élevé avec des contraceptifs de troisième génération (désogestrel, gestodène) et la drospirénone qu'avec les contraceptifs de deuxième génération (lévonorgestrel, noréthistérone et norgestimate). Une pilule à base de lévonorgestrel reste donc le premier choix pour débiter une contraception orale (7).

Références

1. Cosyns M. Hoger risico op trombo-embolie bij derde generatie orale anticonceptiva? *Minerva* 2001;30(10):472-5.
2. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000;321:1190-5.
3. Peremans L. Risque de thromboembolie veineuse suite à la prise de contraceptifs oraux à des doses différentes de progestagènes et d'estrogènes. *Minerva* bref 28/09/2012.
4. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
5. Michiels B. Les avantages et les désavantages de l'étude cas-témoins sur un échantillon. *MinervaF* 2016;15(4):105-6.
6. Kuhn W, Blode H, Mahler M. Systemic availability of levonorgestrel after single oral administration of a norgestimate-containing combination oral contraceptive to 12 young women. *Contraception* 1994;49:255-63.
7. Peremans L, Van Leeuwen E, Delvaux N, et al. Hormonale anticonceptie. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2012;41:S1-32.