

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2012-2013

**ÉVALUATION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE
VEINEUX DE LA DROSPIRÉNONE**

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU

PAR

BISCH Aline

Née le 23/06/1990 à Strasbourg

Directeur de mémoire : Pr Laurent MONASSIER

Remerciements

Je tiens tout particulièrement à remercier mon directeur de mémoire, le Pr Laurent MONASSIER, pour sa disponibilité et ses conseils avisés.

Merci à Mme BASSO, sage-femme enseignante, pour son aide et ses encouragements,

À mes parents, pour leur amour et leur soutien sans faille lors des moments difficiles,

À ma famille, pour m'avoir permis de précieux instants de détente,

À Aude, Oriane, Julie et Elodie, pour tous les moments partagés au cours de ces quatre années d'études,

À Elise, pour notre longue et solide amitié,

À Logan, pour son indispensable présence,

Et à toutes les personnes m'ayant soutenue et encouragée pendant mes études et la réalisation de ce mémoire.

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| GLOSSAIRE..... | 3 |
| INTRODUCTION..... | 4 |
| I. Le risque thromboembolique veineux associé à la contraception orale en clinique : revue de la littérature | 6 |
| II. Influence des oestroprogestatifs sur l'hémostase secondaire..... | 10 |
| III. La drospirénone : structure et pharmacodynamie..... | 14 |
| | |
| MATÉRIEL ET MÉTHODES..... | 17 |
| | |
| RÉSULTATS..... | 20 |
| I. Étude de van Vliet HAAM, et coll. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. J Thromb Haemost 2008. | 21 |
| A. Populations et méthodes | 21 |
| B. Résultats..... | 23 |
| C. Discussion et conclusion des auteurs..... | 28 |
| II. Étude de Tchaikovski SN et coll. Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography. Thromb Haemost 2007. | 30 |
| A. Matériel et méthodes..... | 30 |
| B. Résultats..... | 33 |
| C. Discussion et conclusion des auteurs..... | 37 |

| | |
|--|-----------|
| III. Étude de Dinger J et coll. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study (EURAS) on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception 2007 | 39 |
| A. Populations et méthodes | 39 |
| B. Résultats..... | 42 |
| C. Discussion et conclusion des auteurs..... | 47 |
| IV. Étude de Lidegaard Ø et coll. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011. | 49 |
| A. Matériel et méthodes..... | 49 |
| B. Résultats..... | 53 |
| C. Discussion et conclusion des auteurs..... | 57 |
| DISCUSSION | 62 |
| I. Revue de la littérature : données épidémiologiques | 63 |
| II. Bases biologiques pouvant sous-tendre une augmentation du risque veineux thromboembolique sous drospirénone | 66 |
| III. Pertinence du dépistage des thrombophilies avant toute contraception oestroprogestative..... | 70 |
| IV. Recommandations pour la pratique | 73 |
| CONCLUSION..... | 76 |
| RÉFÉRENCES | 78 |
| ANNEXE | |

GLOSSAIRE

AMM : autorisation de mise sur le marché

AT III: antithrombine III

APC : protéine C activée

CO : contraceptif(s) oral(aux)

CPA : acétate de cyprotérone

DRSP : drospirénone

DSG : désogestrel

EE : éthinylestradiol

ETP : potentiel thrombinique

IMC : indice de masse corporelle

LVNG : lévonorgestrel

(n)APCsr : ratio (normalisé) de sensibilité à la protéine C activée, qui mesure la résistance à la protéine C activée

OP : œstroprogestatif(s)

PC : protéine C

PT : prothrombine

RR : risque relatif

SHBG: Sex Hormone-Binding Globulin

TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor): inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

VTE : veineux thromboembolique

1, 2, 3, 4G : première, deuxième, troisième, quatrième génération

INTRODUCTION

Depuis les années 1960, la contraception ne cesse de se développer dans notre société (voir Figure 1), en partie grâce à l'utilisation de nouveaux progestatifs. Or, la contraception œstroprogestative est connue pour augmenter le risque thromboembolique veineux [1]. Nous nous sommes donc interrogés quant à l'association entre ce risque et un progestatif récent, la drospirénone. Avant d'aborder notre problématique, il nous a semblé judicieux de présenter des éléments généraux qui nous ont permis de réaliser notre travail.

| | |
|------|--|
| 1960 | <p>1960 : Autorisation de mise sur le marché (AMM) américain d'Enovid®(mestranol+noréthynodrel). Réduction du dosage d'éthinylestradiol(EE) à 50 µg et apparition des progestatifs de 1^{ère} génération.</p> <p>1961 : Anovlar®, 1^{ère} pilule disponible en Europe (noréthistérone et 50 µg d'EE).</p> <p>1962 : 1^{er} dispositif intra-utérin (DIU) au fil de cuivre.</p> <p>Apparition des œstroprogestatifs (OP) séquentiels.</p> <p>1965 : 1^{er} progestatif microdosé oral à base de chlormadinone.</p> <p>1965-1969 : Développement des progestatifs en injectable (NET-EN®, Noristera®, DMPA®, DépoProvéra®).</p> <p>1967 : Vote de la loi Neuwirth autorisant la contraception orale en France.</p> |
| 1970 | <p>Apparition des progestatifs de 2^{ème} génération (2G).</p> <p>Stédiril® (50 µg d'EE et norgestrel).</p> <p>1972 -1988 : Apparition des implants progestatifs (Norplant®, Jadelle®, Implanon®).</p> <p>1974-1976 : Réduction du dosage en EE jusqu'à 30-40 µg en association avec des progestatifs 2G.</p> |
| 1980 | <p>Modulation du dosage en hormones au cours du cycle : apparition des pilules bi et triphasiques.</p> <p>1987 : AMM français de Diane 35® (acétate de cyprotérone+EE).</p> |
| 1990 | <p>Apparition des progestatifs de 3^{ème} génération (3G), de plus puissants inhibiteurs de l'ovulation.</p> <p>1988-1996 : Réduction du dosage en EE jusqu'à 20 µg en association avec des progestatifs 3G.</p> <p>1997 : DIU au lévonorgestrel (Mirena®).</p> <p>1999 : Réduction du dosage en EE jusqu'à 15 µg en association des progestatifs 3G.</p> |
| 2000 | <p>1999-2004 : Développement de Norlevo®, pilule du lendemain (lévonorgestrel).</p> |

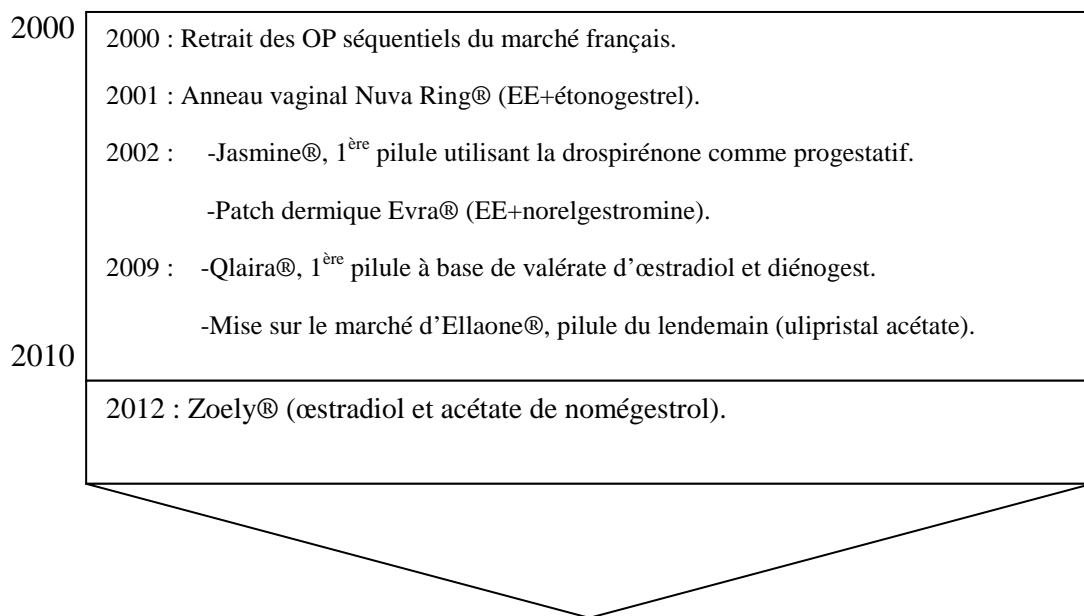


Figure 1 : Historique de la contraception de 1960 à 2012 [1,2] (ANNEXE).

I. Le risque thromboembolique veineux associé à la contraception orale en clinique : revue de la littérature

L'un des principaux effets secondaires de la contraception œstroprogestative (OP) est une augmentation du risque veineux thromboembolique (VTE). Ce risque peut se manifester par une thrombose veineuse périphérique pouvant se compliquer d'une embolie pulmonaire [3]. Il a été évoqué pour la première fois en 1961, lorsque le premier rapport d'un cas d'accident thromboembolique sous contraceptif oral (CO) a été publié. Ce rapport a été suivi de plusieurs études épidémiologiques, qui ont confirmé une augmentation de ce risque par rapport à l'absence d'utilisation. En 1963, la Food and Drug Administration a ainsi estimé la mortalité suite à une maladie thromboembolique à 12,2 par million chez les femmes blanches utilisatrices d'Enovid® et à 8,4 par million de femmes blanches non utilisatrices. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Par contre, d'autres études n'ont pas montré une augmentation significative du risque VTE [1, 4].

Une étude cas-témoins reportée par Vessey et Inman en 1968 se concentre sur des femmes mourant d'embolie pulmonaire, de thrombose coronarienne ou cérébrale. Les auteurs ont recherché des femmes ayant été sous CO, afin d'effectuer une comparaison de la survenue de

ces pathologies entre les utilisatrices de CO et les non utilisatrices, selon qu'il existe ou non des facteurs de risque. Ces cas ont ensuite été appariés à des témoins, selon l'âge, la parité et l'utilisation ou non de CO. Cette étude reporte une multiplication par huit du risque de décès par embolie pulmonaire ou thrombose cérébrale en cas d'utilisation de CO [5].

En 1968, Vessey et Doll réalisent la première étude cas-témoins chez des femmes ayant eu des accidents VTE non mortels, sans facteurs de risque apparents. Selon eux, une femme sur 2000 prenant des CO serait hospitalisée pour des incidents VTE non mortels, alors que seulement une femme sur 20 000 ne prenant pas de CO le serait [4, 5].

Inman, Vessey et coll. montrent ensuite que l'augmentation du risque de maladie thromboembolique est proportionnelle à la dose d'éthinylestradiol (EE) ou de mestranol (précurseur de l'EE utilisé dans Enovid®). D'autres études, publiées en Suède et au Danemark, rapportent la même relation entre la dose d'EE et le risque de thrombose veineuse des membres inférieurs ou d'embolie pulmonaire [4].

Finalement, des études portant sur des traitements à base d'œstrogènes (Daniel et coll., Stamler et coll.) pour des hommes souffrant de pathologies cardiaques ou d'un cancer de la prostate, ou pour favoriser la lactation chez des femmes, ont mis en évidence une augmentation de l'incidence des maladies thromboemboliques, dont les accidents VTE, chez les utilisateurs de ces produits [4].

À ce stade, l'hypothèse retenue était celle d'une augmentation du risque thromboembolique veineux du fait de l'œstrogène synthétique. Ces études ont donc logiquement conduit à la mise au point de CO dosés de façon modérée en EE (passage d'un dosage supérieur ou égal à 50 µg à 30-40 µg) et à la recherche de progestatifs plus puissants pour pallier à cette diminution du dosage en EE [6].

Ce n'est que dans les années 1990 que la nature du progestatif est mise en cause dans l'augmentation du risque VTE chez les femmes sous OP. En 1995, une étude publiée par Jick et coll. suggère une augmentation du risque VTE chez les femmes utilisatrices de CO contenant un progestatif de troisième génération (3G) par rapport à celles utilisatrices de CO contenant un progestatif de deuxième génération (2G) (contenant du lévonorgestrel), avec un RR de 1,8 et 1,9 respectivement pour le gestodène et le désogestrel (DSG) comparés au lévonorgestrel (LVNG) [7]. La même année, Spitzer et coll. publient dans le Lancet une étude cas-témoins montrant un risque relatif d'incident VTE à 1,5 pour le gestodène et le DSG par

rapport à un progestatif 2G [8]. La World Health Organisation publie, également en 1995, une étude cas-témoins internationale qui rapportait un risque VTE relatif de 2,6 pour le DSG et le gestodène par rapport au LVNG [9].

En 2000, Farmer et coll. publient une étude cas-témoins qui retrouve un risque relatif d'accident VTE plus important pour l'association EE 20 µg+DSG que pour l'association EE 30 µg+DSG. Les auteurs expliquent ce résultat, qui leur paraît biologiquement totalement incohérent, par un biais de prescription. Selon eux, la combinaison EE 20 µg+DSG serait prescrite plus fréquemment aux femmes à risque d'accident VTE (ayant des pathologies liées à l'âge notamment), mais ils n'en précisent pas la raison, bien que cela soit probablement dû au plus faible dosage en EE de cette association. Par ailleurs, cette étude ne retrouve pas d'augmentation significative du risque VTE en cas d'utilisation d'OP 3G par rapport à des OP 2G [10].

Certains auteurs ont mis en cause des problèmes de biais et de facteurs de confusion non pris en compte, tels que l'âge et l'obésité, pour expliquer l'augmentation du risque VTE sous CO 3G dans certaines études, impliquant ainsi que ces études n'étaient pas assez valides méthodologiquement, et que cette augmentation ne serait que le fruit d'erreurs de méthodologie [6, 11].

Deux grandes méta-analyses publiées en 2001 ont également étudié le risque VTE sous OP contenant des progestatifs 3G par rapport aux progestatifs 2G. Celle de Hennessy et coll. retrouve ainsi un RR d'incident VTE de 1,7 entre gestodène ou DSG par rapport au LVNG, soit une augmentation de 70% du risque d'accident VTE. La méta-analyse de Kemmeren et coll. retrouve par contre le même RR d'accident VTE pour les progestatifs 3G par rapport aux progestatifs 2G [11, 12].

En 2001, l'Agence européenne du médicament, dans un communiqué, déclare que le RR d'accident VTE lié aux progestatifs 3G était faible par rapport aux 2G (RR=1,5-2), et qu'il n'y avait donc pas lieu de changer de CO pour les femmes prenant des pilules 3G. Par contre, le risque VTE étant plus important au cours de la première année d'utilisation, il est conseillé de bien réfléchir et d'évaluer le niveau de risque VTE au moment de prescrire une OP pour la première fois à une femme [1]. Il est notamment important de connaître l'existence de thrombophilies préexistantes (mutation du facteur V Leiden par exemple), qui entraînent un risque VTE bien supérieur à celui des femmes sans anomalie de la coagulation sous OP, un

risque encore augmenté durant la première année d'utilisation. En cas de découverte de telles pathologies sous OP, il est recommandé d'interrompre le traitement et de privilégier des pilules microprogestatives ou des moyens de contraception autres que la CO [1, 14].

En 2012, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament effectue une analyse des études publiées sur ce sujet. Elle confirme que le risque VTE est deux fois plus élevé avec une pilule à base de DSG ou gestodène par rapport au LVNG. Compte tenu de ces informations, la ministre des Affaires sociales et de la Santé a décidé du déremboursement des pilules 3G, qui sera effectif le 31 mars 2013 [15]. Cependant, il serait légitime de s'interroger sur cette décision. D'une part, si ces produits présentent réellement un risque avéré, ne serait-il pas plus logique de les supprimer? D'autre part, le déremboursement de ces pilules diminue le nombre de ces médicaments remboursés par la Sécurité sociale, et limite donc d'autant plus l'accès à la contraception pour les femmes les plus démunies. Il serait alors bénéfique de proposer le remboursement de moyens alternatifs aux pilules 3G, outre les CO 2G.

D'autres types de progestatifs ont également été mis en cause pour leur risque thromboembolique dans ces dernières années.

Ainsi, en 2001, Vasilakis-Scaramozza et coll. rapportent un RR d'accident VTE multiplié par quatre chez les utilisatrices d'acétate de cyprotérone (CPA) par rapport à celles utilisant du LVNG [16]. En 2003, Seaman et coll., dans une étude cas-témoins, démontrent un risque relatif d'incident VTE de 7,44 pour le CPA par rapport à des non utilisatrices de CO alors que ce même risque pour les CO 2G « conventionnels » était de 2,58 [17]. Ce progestatif est notamment utilisé dans la Diane 35® en association avec 35 µg d'EE, mais ce médicament, utilisé dans le traitement de l'acné, ne possède pas l'AMM pour la contraception. En effet, son indice de Pearl (qui permet de déterminer l'efficacité de son effet inhibiteur de l'ovulation) n'a jamais été calculé dans le cadre d'une demande d'AMM comme contraceptif, bien qu'il soit largement admis que Diane 35® possède un tel effet [1, 18].

Depuis 2002, un autre progestatif, la drospirénone (DRSP), utilisé dans les pilules de « quatrième génération » (4G), a été mis en cause pour son risque thromboembolique veineux par des rapports de cas et des études épidémiologiques [1, 19].

Cependant, il semble que l'utilisation de progestatifs seuls (contraception progestative) n'entraîne pas d'augmentation du risque d'accident VTE par rapport à l'absence d'utilisation [1].

Sur le plan épidémiologique, nous avons vu que l'utilisation d'OP semble clairement entraîner une augmentation du risque d'accident VTE. Nous nous sommes interrogés quant aux bases biologiques qui pourraient sous-tendre cette influence sur l'hémostase secondaire en faveur d'un état procoagulant.

II. Influence des oestroprogestatifs sur l'hémostase secondaire

L'hémostase est divisée en deux parties. L'hémostase primaire correspond à l'agrégation plaquettaire et à la formation de ce qu'on appelle le « clou plaquettaire ». Elle est principalement impliquée dans la thrombose artérielle. L'hémostase secondaire suit la phase d'agrégation plaquettaire par la formation d'un réseau maillé de fibrine. Son activation participe à la thrombose veineuse [3]. L'hémostase secondaire résulte d'une cascade d'activation de facteurs procoagulants. Cette cascade peut être contrée par des facteurs anticoagulants dont les 3 principaux sont :

- L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI=Tissue Factor Pathway Inhibitor) qui empêche l'activation du facteur X par le complexe facteur tissulaire-facteur VII.
- L'antithrombine III (AT III), qui inhibe les facteurs IIa, IXa, Xa, XIa et le facteur VIIa lié au facteur tissulaire.
- Le système protéine C-protéine S : activée par la thrombine, la protéine C inhibe les facteurs VIIIa et Va et son action est amplifiée par la protéine S [1, 20].

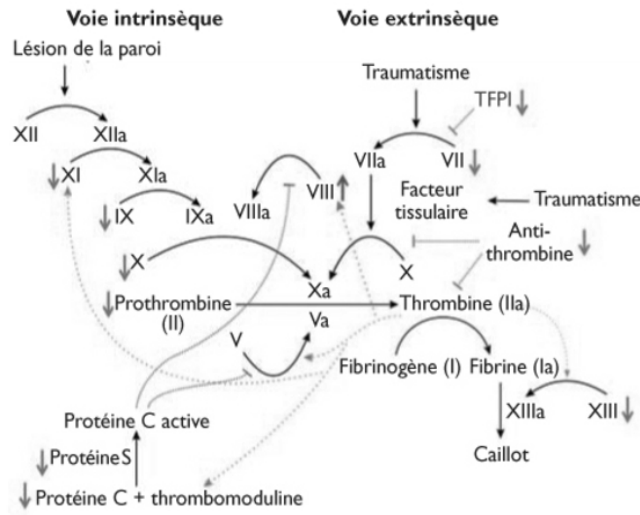


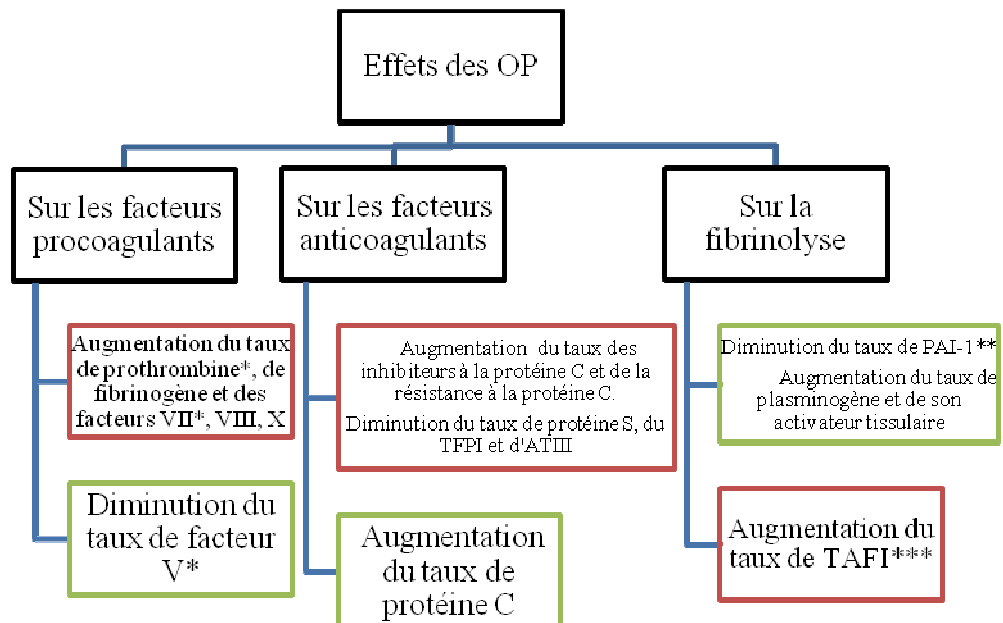
Figure 2 : Cascade de la coagulation et ses inhibiteurs.

http://rms.medhyg.ch/loadimg.php?FILE=RMS/RMS_352/RMS_352_1652/print_RMS_idPAS_D_ISBN_pu2012-30s_sa03_art03_img002.jpg

Il existe donc un équilibre fragile entre facteurs pro et anticoagulants, qui peut être perturbé par un des trois facteurs entrant dans la triade de Virchow :

- Immobilisation prolongée.
- Lésion vasculaire.
- Trouble de l'hémostase (déficit en AT III, mutation du facteur V de Leiden, résistance à la protéine C, déficit en protéine S...) : c'est cette catégorie qui est la plus concernée pour les accidents VTE chez les jeunes femmes sous OP [1, 21].

Les OP entraînent de nombreux changements de l'hémostase secondaire. Ceci est dû à la présence de récepteurs des œstrogènes et de la progestérone dans l'endothélium vasculaire [22].



AT III : antithrombine III TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor OP : œstroprogestatif *phénomènes amplifiés si prise de DSG par rapport au LVNG **Plasminogen Activator Inhibitor ***inhibiteur de la fibrinolyse (phénomène amplifié si prise de désogestrel par rapport au LVNG)

Encadrés : en rouge modification procoagulante, en vert modification anticoagulante

Figure 3 : Effets des OP sur la coagulation [1, 23].

Ainsi, l'activité procoagulante va être augmentée tandis que l'activité anticoagulante semble être globalement diminuée. La résistance à la protéine C semble être directement corrélée au taux sanguin de Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG), une protéine se liant à l'œstradiol et la testostérone, et qui serait un marqueur d'œstrogénicité. Celle-ci résulte, dans le cadre des OP oraux, de la combinaison de l'action œstrogénique de l'EE (qui augmenterait le taux sérique de SHBG) et anti-œstrogénique du progestatif utilisé (qui aurait l'effet inverse). Les différences de ce taux observées entre les différents types de progestatifs seraient donc un moyen d'évaluer l'effet anti-œstrogénique de ceux-ci. Or, il a été démontré que plus ce taux est augmenté, plus le risque d'accident VTE est augmenté. Cet effet de résistance à la protéine C n'est pas encore bien compris, mais pourrait être lié à la baisse du taux plasmatique en protéine S et du TFPI [1, 23, 24].

Enfin, il existe une augmentation de l'activité fibrinolytique sous OP [1, 23].

Les effets des OP sur la coagulation sont également amplifiés s'il existe des facteurs de risque génétiques de développer un accident VTE (déficit en AT III, protéine C, protéine S...) ou

acquis (syndrome des anticorps antiphospholipides). D'autres facteurs de risque, cités dans le tableau ci-dessous, entrent également en compte.

Tableau I : Facteurs de risque autres d'incident VTE sous CO [1].

| Facteurs de risque autres de thrombose veineuse sous contraceptif oral |
|--|
| Âge > 35-40 ans |
| Obésité |
| Immobilisation prolongée (hospitalisations, voyages) |
| Chirurgie |
| Post-partum et post-abortum (2 ^{ème} trimestre) |

En ce qui concerne les progestatifs utilisés seuls, il semble que leur utilisation n'entraîne pas ou très peu de modifications de l'hémostase. Une étude menée par Kemmeren et coll. rapporte même une modification des paramètres hémostatiques en faveur d'un état anticoagulant. Kemmeren a étudié l'évolution de paramètres hémostatiques chez des femmes avec et sans mutation du facteur V Leiden, d'abord sous OP contenant soit du LVNG, soit du DSG, puis lorsqu'elles ont été mises sous progestatif microdosé (LVNG ou DSG selon l'OP pris auparavant). Les auteurs ont calculé la différence dans les taux des différents paramètres étudiés entre ces deux phases afin d'évaluer l'effet des OP versus celui des progestatifs microdosés. Ils ont observés une disparition des effets provoqués par les OP, voire une modification vers un état anticoagulant, ces effets étant plus prononcés pour le LVNG. Les auteurs expliquent ce résultat par le fait que le LVNG a un effet androgénique plus important que le DSG, et contrecarrerait ainsi mieux l'effet prothrombotique des œstrogènes. Selon eux, ce même phénomène serait responsable des changements plus importants de l'hémostase en faveur d'un état procoagulant sous OP 3G par rapport aux OP 2G [1, 23, 25].

Cette hypothèse est appuyée par des études sur l'évolution de l'hémostase secondaire chez des transsexuels sous traitement hormonal. Chez des femmes prenant de la testostérone dans le cadre de leur transsexualité, on peut en effet observer une baisse de la résistance à la protéine C ainsi qu'une élévation du taux plasmatique de protéine S [26].

Quelques années après sa mise sur le marché, des rapports de cas et des études épidémiologiques ont soulevé des interrogations sur le risque thromboembolique de la DRSP, utilisée comme progestatif dans les associations OP [27]. Ceci a conduit la Food and Drug Administration à émettre un avertissement au public [28].

Mais quelle est cette molécule et quelles sont ses caractéristiques?

III. La drospirénone : structure et pharmacodynamie

La DRSP est dérivée de la spironolactone, une molécule commercialisée sous le nom d'Aldactone®, utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque, de l'hyperaldostéronisme et des oedèmes. La spironolactone, et par extension la DRSP, sont des stéroïdes de synthèse, et sont donc dérivés du cholestérol, tout comme la progestérone ou les œstrogènes [1, 29].

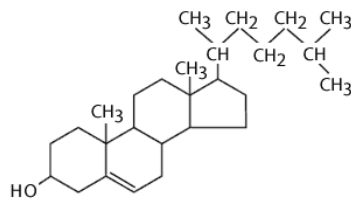


Figure 4 : Structure chimique du cholestérol.

http://sph.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH/PH709_A_Cellular_World/Cholesterol.gif

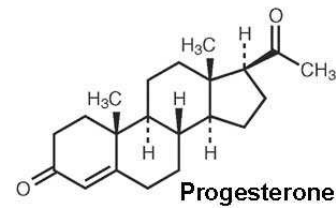


Figure 5 : Structure chimique de la progestérone.

<http://embryology.med.unsw.edu.au/wwwhuman/MCycle/images/progesterone.jpg>

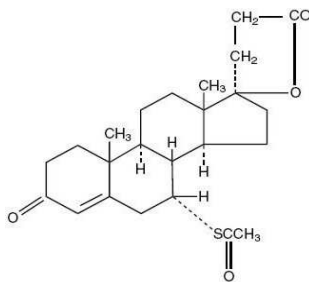


Figure 6 : Structure chimique de la spironolactone.

<http://images.ddcdn.com/pro/images/25869be1-c481-4e3a-9fee-1505c41b39d1/25869be1-c481-4e3a-9fee-1505c41b39d1-01.jpg>

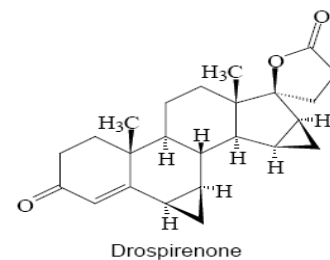


Figure 7 : Structure chimique de la DRSP.

<http://usermeds.com/static/451280288a504bda00f636b4c426ba11.gif>

La DRSP a ainsi une structure chimique proche de la progestérone ou des œstrogènes. C'est une hormone stéroïdienne, et elle est de ce fait capable de se fixer sur les récepteurs aux hormones stéroïdiennes, à savoir les récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone, aux androgènes, ainsi que les récepteurs minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes [30].

La spironolactone est un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone, une hormone minéralocorticoïde dérivée du cholestérol et intervenant dans la régulation de la pression artérielle. Elle empêche l'aldostérone de se fixer au récepteur minéralocorticoïde dont la principale fonction est la réabsorption de sodium et d'eau dans le tubule contourné distal du rein. Cela permet de maintenir la volémie et donc la pression artérielle en cas de déplétion volumique. La spironolactone a ainsi pour effet de diminuer cette réabsorption, donc de baisser la volémie, et a de ce fait un effet diurétique. Cet effet peut aussi se retrouver avec la DRSP. L'aldostérone a également pour effet de favoriser la contraction des fibres musculaires lisses des vaisseaux sanguins, d'où une augmentation des résistances vasculaires et donc une augmentation de la pression artérielle. Cet effet est contré par la spironolactone [30-32].

La progestérone a elle-même pour propriété de se fixer sur les récepteurs minéralocorticoïdes et de favoriser la baisse de la volémie (c'est donc un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone), alors que les œstrogènes ont comme capacité de favoriser la rétention hydrosodée, et d'augmenter la pression artérielle. La drospirénone, qui a le même effet que la progestérone sur ces récepteurs, lorsqu'elle est associée à l'EE, permet donc de contrer l'effet de rétention hydrosodée de l'EE, et de limiter la prise de poids causée par les OP [30, 33].

La spironolactone est également un antagoniste des récepteurs de la testostérone. La DRSP a ainsi comme avantage de n'avoir pratiquement aucune affinité pour le récepteur des androgènes, et n'a donc pas d'activité androgénique. Au contraire, elle a même une activité anti-androgénique, moindre que celle de l'acétate de cyprotérone, ce qui en fait un progestatif de choix dans le traitement de l'acné ou de l'hirsutisme. Elle a une affinité pour le récepteur à la progestérone qu'elle stimule, faisant d'elle un puissant anti-gonadotrope [1, 30].

La DRSP n'a aucune affinité avec le récepteur des œstrogènes et pratiquement aucune avec le récepteur des glucocorticoïdes.

Tableau II : Affinité relative de la DRSP et de la progestérone pour les principaux récepteurs des hormones stéroïdes [34].

| Récepteur | Ligand de référence (affinité=100%) | Affinité relative de la progestérone | Affinité relative de la drospirénone |
|--------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Progestérone | Progestérone | 1 | 0,4 |
| Androgènes | Méthyltriénolone | 0,014 | 0,006 |
| Glucocorticoïde | Dexaméthasone | 0,11 | 0,01 |
| Minéralocorticoïde | Aldostérone | 1 | 1 |
| Oestrogènes | Oestradiol | Pas de compétition | Pas de compétition |

En France, la DRSP a été introduite en 2002 en tant que progestatif dans des combinaisons œstroprogestatives et il existe à présent cinq spécialités princeps, ainsi que divers génériques [1] (ANNEXE). Elle existe en association à l'EE (20 ou 30 µg) dans le cadre de la contraception, ou même avec de l'œstradiol dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose et du traitement des symptômes de ménopause [35] (ANNEXE).

L'objectif de notre travail est d'évaluer le risque thromboembolique veineux de la DRSP dans le cadre de la contraception œstroprogestative. Cette molécule a été présentée comme ayant des avantages de taille pour les femmes, et notamment les adolescentes (anti-acnéique, limitation ou absence de prise de poids). En conséquence, l'association EE+DRSP est de plus en plus prescrite, d'où l'intérêt de se pencher sur le risque de thrombose veineuse de cette combinaison [36].

Nous allons tout d'abord décrire la manière dont nous avons sélectionné nos articles, avant de nous intéresser à leur contenu puis d'en effectuer une lecture critique. Nous allons ensuite, dans une discussion, tenter de dégager une information médicale établie sur le risque VTE de la drospirénone avant de conclure pour notre pratique médicale quotidienne.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons mené nos recherches bibliographiques en rapport avec notre problématique en exploitant les bases de données « Pubmed », « Medline » et « Science Direct », en utilisant les mots-clés suivants:

- « drospirenone » et « thrombosis ».
- « contraceptives, oral, hormonal » et « thrombosis ».
- « oral contraceptives » et « thrombosis ».
- « hemostasis » et « oral contraceptives ».
- « protein S » et « oral contraceptives ».
- « protein C » et « oral contraceptives ».

Ces mots-clés nous ont permis d'effectuer nos recherches de façon large, avant de pouvoir les préciser. De plus, nous nous sommes également appuyés sur des références d'articles ou de revues de la littérature.

Nous avons sélectionné des études publiées entre 2006 et 2012, et répondant précisément à notre problématique.

Nous avons trouvé des études estimant l'incidence des accidents VTE, ainsi que des travaux cliniques étudiant les modifications de la coagulation sous OP.

Pour les articles estimant l'incidence des incidents VTE, nous avons choisi de nous focaliser sur des études de cohorte plutôt que sur des études cas-témoins, qui ont un niveau de preuve scientifique plus faible.

Dans l'une d'elles, les auteurs utilisaient les OP 3G comme groupe de référence. Or, sachant que ces CO sont réputés comme ayant un risque VTE plus élevé que les OP 2G, nous avons préféré des études utilisant des OP 2G comme groupe de référence. Cet article a donc été exclu.

Dans les trois études restantes, deux d'entre elles ont été réalisées par le même auteur (Lidegaard) et font partie d'une seule étude, mais portant sur des périodes différentes. Nous avons choisi celle portant sur la période 2001-2009, 2001 étant la date d'introduction de la

DRSP sur le marché danois, lieu de l'étude. L'autre article se focalisait sur la période 1995-2005.

Au final, nous avons sélectionné deux études épidémiologiques de cohorte:

- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Wessel CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard 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.
- Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75:344-354.

En ce qui concerne les études cliniques portant sur les modifications de la coagulation sous OP, nous nous sommes beaucoup appuyés sur des références d'articles, ainsi que celles d'un livre [1], en plus de nos recherches sur des bases de données. Nous avons éliminé les études comparant les changements hémostatiques sous CO contenant de la DRSP à ceux survenant sous CO 3G, selon le même raisonnement que pour les articles portant sur l'incidence des accidents VTE. Nous avons sélectionné des études se focalisant sur les modifications de l'hémostase chez des utilisatrices d'OP contenant du LVNG et de la DRSP.

Nous avons alors sélectionné deux études cliniques :

- Van Vliet HAAM, Bertina RM, Dahm AEA, Rosendaal FR, Rosing J, Morten Sandset P, Helmerhorst FM. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost* 2008;6:346-351.
- Tchaikovski SN, Van Vliet HAAM, Thomassen MCLGD, Bertina RM, Rosendaal FR, Morten Sandset P, Tans G, Rosing J. Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography. *Thromb Haemost* 2007;98:1350-1356.

Ces études respectent toutes la structure IMRAD (Introduction, Méthodes, Résultats et Discussion) et ont été publiées entre 2007 et 2011. Les objectifs de ces travaux sont bien définis et en rapport avec notre problématique.

La bibliographie a été réalisée par l'intermédiaire du logiciel Zotero®.

RÉSULTATS

I. Étude de van Vliet HAAM, et coll. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. J Thromb Haemost 2008 [37].

Il s'agit d'une étude prospective réalisée aux Pays-Bas en 2002 dont l'objectif était d'étudier les effets des CO sur deux des principaux composants du test de résistance à la protéine C activée (APC), qui sont la protéine S libre et le TFPI libre.

A. Populations et méthodes

1. Sélection de la population d'étude

Des femmes en bonne santé, utilisant le même type de CO depuis au moins quatre cycles, ont été recrutées grâce à de la publicité dans des journaux locaux, des bâtiments publics ou universitaires, des maisons d'étudiants, des pharmacies et des salles d'attente de médecins généralistes.

Les critères d'exclusion ont été les suivants :

- Âge inférieur à 18 ans.
- Contre-indications de l'OMS à l'utilisation des CO.

Les femmes recrutées ont rempli un questionnaire concernant la présence éventuelle de facteurs de risque d'accident VTE.

Des prises de sang ont ensuite été effectuées entre le 18^{ème} et le 21^{ème} jour du cycle menstruel (première phase de l'étude). Ensuite, on a demandé aux femmes prenant des CO contenant du CPA ou de la DRSP de changer pour un contraceptif 2G composé de 150 µg de LVNG et 30 µg d'EE (Microgynon®, Schering®, Berlin, Allemagne). En parallèle, on a demandé aux utilisatrices d'OP 2G ou 3G d'opter pour une association 3 mg DRSP+30 µg EE (Yasmin®, Schering®). Une deuxième prise de sang a été réalisée entre le 18^{ème} et le 21^{ème} jour du quatrième cycle menstruel après ces changements (deuxième phase de l'étude).

Le Comité d'Ethique médicale de l'Université de Leiden aux Pays-Bas a approuvé cette étude. Toutes les participantes ont donné leur consentement éclairé et écrit.

2. Méthodes de laboratoire

Les prélèvements ont été réalisés le matin à jeun sur la veine antécubitale, et collectés dans du citrate de sodium. Le plasma citraté, sans cellule, était ensuite préparé par centrifugation puis stocké à -80°C.

Les ratios normalisés de sensibilité à la protéine C activée (nAPCsr), qui mesurent la résistance à la protéine C, ont été déterminés en duplicata en quantifiant l'effet de l'APC sur la génération de la thrombine (test de résistance à l'APC basé sur la génération de la thrombine ou sur le potentiel thrombinique).

Les antigènes du TFPI libre et du TFPI total ont été dosés à deux reprises par un test ELISA. Des plasmas humains congelés contenant des quantités connues de TFPI ont été utilisés pour le calibrage. Des contrôles qualité ont été menés en utilisant des échantillons de contrôle contenant des taux élevés et normaux de TFPI. La variabilité intra et inter-dosage, mesurée comme un coefficient de variation, était de 4,4% et 2,9% respectivement pour l'antigène du TFPI total, et de 4,9% et 3,8% pour l'antigène du TFPI libre. L'activité du substrat chromogénique du TFPI a été testée en duplicata par un dosage de substrat chromogénique, en deux étapes. Dans cet essai, l'activité du TFPI a été déterminée par la quantification de l'activité catalytique résiduelle du complexe [facteur tissulaire (FT)/facteur de coagulation VII activé (FVIIa)], après incubation du plasma dilué (contenant du TFPI) avec du FT, du FVIIa en excès par rapport aux sites de liaison du FT et du facteur X activé. Les variabilités inter et intra-dosage ont été de 3,5% et 1,4% respectivement.

Le taux de protéine S totale a été déterminé comme décrit auparavant par Koster et coll. La variabilité inter-test a été de 10% et la variabilité intra-test a été de 5%.

La protéine S libre a été déterminée par un test ELISA.

Les échantillons ont été analysés en une série, dans un ordre déterminé par le hasard. Les tests ont été réalisés sans connaissance du CO pris ou de toute autre caractéristique des participantes.

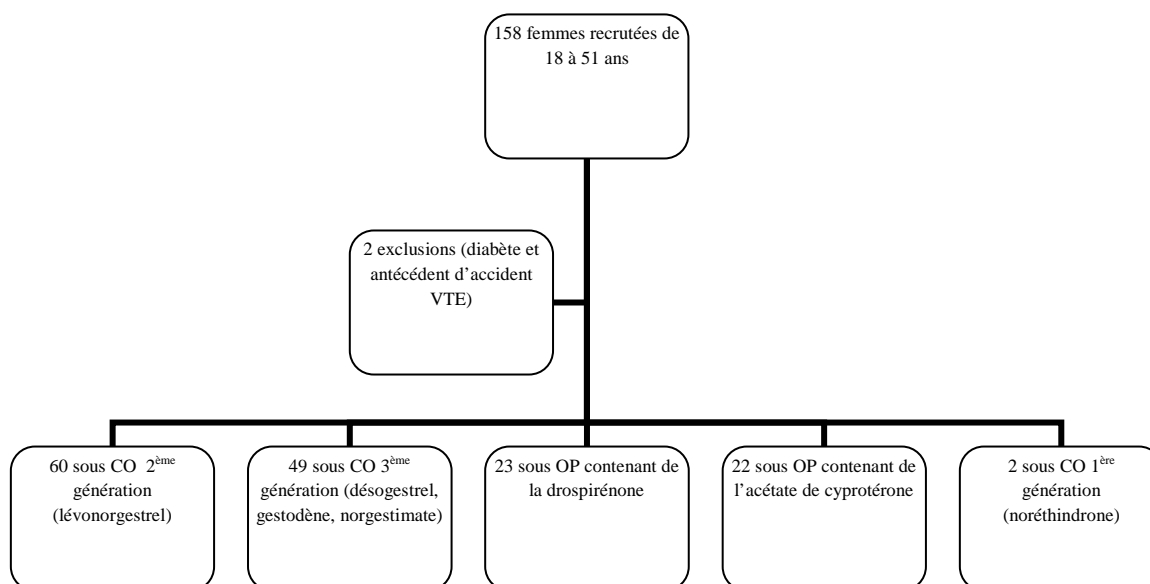
3. Analyses statistiques

Les taux moyens de protéine S libre et totale (intervalle de confiance à 95%), l'activité moyenne du TFPI, les antigènes du TFPI libre et total ont été calculés chez les utilisatrices de CO contenant de la noréthindrone, du LVNG, du norgestimate, du gestodène, du DSG et du CPA.

Les auteurs ont construit un diagramme de répartition et des lignes de régression et ont calculé des coefficients de régression avec un intervalle de confiance de 95%. Ces modèles comportent la protéine S libre et ou le TFPI libre comme variables indépendantes et le nAPCsr comme variable dépendante.

B. Résultats

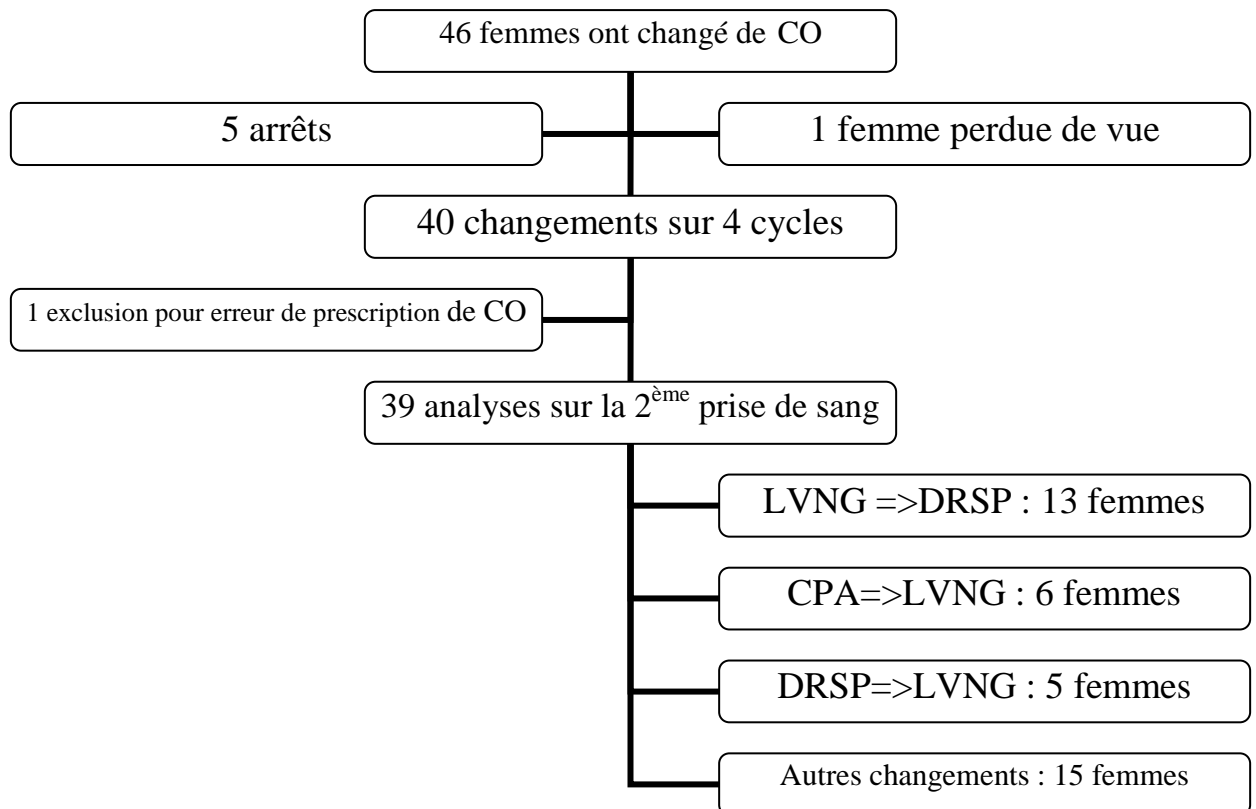
Le recrutement s'est effectué entre juillet et novembre 2002.



VTE : veineux thromboembolique CO : contraceptif oral OP : oestroprogestatif

Figure 8: Contraception des femmes recrutées lors de la première phase d'étude.

46 femmes ont accepté de changer de contraception, comme représenté dans la figure suivante.



CO : contraceptif oral LVNG : lévonorgestrel DRSP : drospirénone CPA : acétate de cyprotérone

Figure 9: Changements effectifs de contraception lors de la deuxième phase d'étude.

Aucune des participantes n'a subi d'effet indésirable grave durant l'étude. Les cinq arrêts de contraception après changement ont été dus à des douleurs mammaires, un désir de grossesse, un aggravement de l'acné et de l'hirsutisme et des antécédents d'hypertension ou de chirurgie non rapportés précédemment. Les différents groupes étaient comparables en termes d'âge ou d'indice de masse corporelle. Cependant, les auteurs n'ont pas donné le nombre de femmes ayant changé de CO de 1^{ère} génération (1G) ou 3G pour un CO à base de DRSP. Les comparaisons des taux de protéine S et de TFPI n'ont été effectuées que pour les groupes comprenant plus de 20 participantes.

1. Taux de protéine S

Les taux de protéine S totale et libre étaient les suivants :

Tableau III : Taux de protéine S totale et libre en U/dL lors de la 1^{ère} phase d'étude.

| Progestatif | Œstrogènes | N | Protéine S totale (95%IC) | Protéine S libre (95%IC) |
|-------------|------------|----|---------------------------|--------------------------|
| 150 µg LVNG | 30 µg EE | 55 | 83,3 (79,4-87,2) | 32,9 (31,4-34,4) |
| 75 µg GTD | 30 µg EE | 4 | 68,8 (47,2-90,4) | 21,8 (16,0-27,5) |
| 150 µg DSG | 30 µg EE | 20 | 74,4 (67,5-81,2) | 24,0 (21,2-26,7) |
| 3 mg DRSP | 30 µg EE | 23 | 72,8 (66,7-78,9) | 22,7 (20,3-25,2) |
| 2 mg CPA | 35 µg EE | 22 | 68,8 (63,3-74,3) | 19,2 (17,7-20,7) |

n: nombre IC : intervalle de confiance LVNG : lévonorgestrel GTD : gestodène DSG : désogestrel DRSP : drospirénone CPA : acétate de cyprotérone EE : éthinylestradiol

Les taux de protéine S totale et libre étaient plus bas chez les utilisatrices de DRSP et CPA par rapport aux femmes prenant du LVNG, qu'il soit associé à 20 ou 30 µg d'EE.

Pour les femmes ayant changé de CO, les taux de protéine S libre ont chuté lors du changement de CO à partir de l'association 150 µg LVNG+30 µg EE à la combinaison 3 mg DRSP+30 µg EE, et ont augmenté dans le cas inverse. Les taux de protéine S totale n'ont par contre pas subi de changement significatif.

Tableau IV : Variations du taux de protéine S libre en U/dL après changement de CO.

| CO de départ | CO nouvellement utilisé | |
|----------------------|-------------------------|----------------------|
| | 3 mg DRSP+30 µg EE | 150 µg LVNG+30 µg EE |
| 150 µg LVNG+30 µg EE | -6,9(-9,9 à -4,0) | / |
| 3 mg DRSP+30 µg EE | / | 4,8 (-2,3 à 11,9) |
| 2 mg CPA+35 µg EE | / | 9,8 (7,0 à 12,7) |

() : IC à 95% CO : contraceptif oral LVNG : lévonorgestrel DRSP : drospirénone CPA : acétate de cyprotérone EE : éthinylestradiol

2. Taux de TFPI

Les femmes sous DRSP avaient un taux moyen comparable d'antigène du TFPI libre avec celles sous LVNG, à dose d'EE égale, et ce taux était plus élevé que pour les utilisatrices de DSG. L'antigène du TFPI total ne changeait pas entre les différents groupes.

L'activité moyenne du TFPI était par contre plus basse chez les utilisatrices de DSRP, en comparaison avec celles de LVNG, à dose d'EE égale.

Tableau V : Activité du TFPI et taux d'antigènes du TFPI libre et total en ng/ml lors de la 1^{ère} phase d'étude.

| Progestatif | Œstrogènes | N | Antigène TFPI total (95%IC) | Antigène TFPI libre (95%IC) | Activité TFPI (%) |
|-------------|------------|----|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| 150 µg LVNG | 30 µg EE | 55 | 58,5 (55,7-61,3) | 3,6 (3,4-3,8) | 69,1 (64,6-73,5) |
| 75 µg GTD | 30 µg EE | 4 | 56,0 (44,0-68,0) | 2,7 (1,7-3,7) | 59,0 (36,2-81,8) |
| 150 µg DSG | 30 µg EE | 20 | 60,6 (55,9-65,3) | 2,9 (2,6-3,2) | 61,3 (53,4-69,1) |
| 3 mg DRSP | 30 µg EE | 23 | 54,7 (50,8-58,5) | 3,2 (2,8-3,6) | 56,3 (49,8-62,9) |
| 2 mg CPA | 35 µg EE | 22 | 53,3 (48,3-58,3) | 2,5 (2,2-2,8) | 59,0 (52,1-65,8) |

n : nombre TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor IC : intervalle de confiance LVNG : lévonorgestrel GTD : gestodène

DSG : désogestrel DRSP : drospirénone CPA : acétate de cyprotérone

À dose d'EE égale, le taux d'activité du TFPI et le taux d'antigène du TFPI total ont chuté lorsque l'on est passé du LVNG à la DRSP.

Tableau VI : Variations du taux d'activité du TFPI en % après changement de CO.

| CO de départ | CO nouvellement utilisé | |
|----------------------|----------------------------|------------------------------|
| | 3 mg DRSP+30 µg EE (95%IC) | 150 µg LVNG+30 µg EE (95%IC) |
| 150 µg LVNG+30 µg EE | -9,2(-16,7 à -1,7) | / |
| 3 mg DRSP+30 µg EE | / | / |
| 2 mg CPA+35 µg EE | / | 10,7 (-1,7 à 23,1) |

CO : contraceptif oral LVNG : lévonorgestrel DRSP : drospirénone CPA : acétate de cyprotérone EE : éthinylestradiol

Tableau VII : Variations des taux d'antigène du TFPI total en ng/mL après changement de CO.

| CO de départ | CO nouvellement utilisé | |
|----------------------|----------------------------|------------------------------|
| | 3 mg DRSP+30 µg EE (95%IC) | 150 µg LVNG+30 µg EE (95%IC) |
| 150 µg LVNG+30 µg EE | -7,0(-11,9 à -2,1) | / |
| 3 mg DRSP+30 µg EE | / | / |
| 2 mg CPA+35 µg EE | / | 7,7 (3,3 à 12,0) |

CO : contraceptif oral LVNG : lévonorgestrel DRSP : drospirénone CPA : acétate de cyprotérone EE : éthinyloestradiol

Les auteurs n'ont par contre pas communiqué les variations du taux d'antigène du TFPI libre lors d'un changement de CO vers la DRSP ou concernant les femmes sous DRSP, ni les variations ayant eu lieu lors d'un changement de CO de la DRSP au LVNG.

3. Corrélation entre protéine S libre, TFPI libre et nAPCsr

Les auteurs ont vérifié qu'il existait bien chez ces 156 femmes une corrélation négative entre taux de protéine S libre et nAPCsr (une diminution de la protéine S libre était associée à une augmentation du nAPCsr). L'exclusion des femmes porteuses de la mutation du facteur V Leiden n'a pas beaucoup changé le coefficient de régression. La même association a été observée entre le taux d'antigène du TFPI libre et le nAPCsr, et l'exclusion des femmes porteuses d'une mutation du facteur V Leiden n'a également pas changé le coefficient de régression de façon significative.

Tableau VIII : Corrélation entre protéine S libre, antigène du TFPI libre et nAPCsr.

| | Augmentation nAPCsr (95% IC) |
|--|------------------------------|
| Diminution de l'antigène du TFPI libre de 1 U/dL | 0,08 (0,006-0,11) |
| Diminution de la protéine S libre de 1ng/mL | 0,5 (0,3-0,6) |

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor IC : intervalle de confiance nAPCsr : ratio normalisé de sensibilité à la protéine C activée

C. Discussion et conclusion des auteurs

Dans cette étude s'intéressant aux effets des CO sur les deux grands déterminants du test de la résistance à l'APC basé sur la génération de la thrombine, les auteurs ont observé que les CO contenant différents progestatifs avaient des effets différents sur la protéine S libre et le TFPI libre. Les taux de protéine S libre et de TFPI chez les utilisatrices de DRSP étaient plus faibles que chez les femmes sous OP contenant du LVNG et similaires aux femmes sous CO 3G. Les femmes sous CPA, les plus à risque d'accident VTE, avaient des taux encore plus faibles de protéine S libre et d'antigène du TFPI libre.

Ces résultats concordent avec d'autres études comparant les effets des différents types de CO sur la protéine S. Plusieurs études ont rapporté que les CO contenant du DSG diminuaient la protéine S libre et totale, de façon plus importante que chez les femmes sous CO contenant du LVNG. Alhenc-Gelas et coll. ont rapporté que les utilisatrices de CPA avaient des taux d'activité de la protéine S plus bas que les utilisatrices de DSG.

Les auteurs ne sont pas au courant d'études comparant les effets de CO contenant de la DRSP par rapport à ceux contenant du LVNG sur les taux de protéine S. Dans l'essai de Kluft et coll., les pilules contenant de la DRSP et celles avec du DSG ont réduit l'antigène de la protéine S et le taux d'activité de la protéine S de façon égale.

Concernant le TFPI, d'autres études ont observé que les CO diminuent l'activité du TFPI ainsi que l'antigène du TFPI libre et total. Dans l'étude d'Alhenc-Gelas et coll., les taux plasmatiques de TFPI libre étaient diminués chez les utilisatrices de CO contenant du DSG ou CPA par rapport à celles sous CO contenant du LVNG. Les auteurs ne sont pas au courant d'études estimant les effets de pilules comprenant de la DRSP sur les taux d'antigène du TFPI libre.

Les CO, contenant des progestatifs différents, induisent des sensibilités différentes à la résistance à l'APC, mesurée par le test de la résistance à l'APC basé sur la génération de la thrombine. Ces différences pourraient constituer une explication biologique des différences observées au niveau du risque VTE pour les CO.

La protéine S et le TFPI libre sont les plus grands déterminants du test de la résistance à l'APC basé sur la génération de la thrombine. Cette étude indique que les différences de résistance à l'APC induites par les CO peuvent être expliquées en partie par les effets

dissemblables de ces CO sur la protéine S libre et l'antigène du TFPI libre. Kemmeren et coll. expliquent les différences de taux de protéine S libre induites par les CO par l'interaction entre protéine S libre, totale et la C4b binding protein, qui se lie à la protéine S. Ainsi les taux de protéine S sont plus faibles chez les utilisatrices de CO contenant du DSG que chez les femmes prenant un OP contenant du LVNG.

La diminution du TFPI induite par les CO pourrait quant à elle être causée par un changement dans la synthèse, la clairance ou le profil lipoprotéique du TFPI.

En conclusion, les auteurs ont observé que les utilisatrices de CO contenant du DSG, du CPA et de la DRSP avaient des taux de protéine S libre et d'antigène du TFPI libre plus faibles que les femmes sous CO contenant du LVNG. Les différences de taux au niveau de la protéine S libre et du TFPI peuvent expliquer en partie les différences observées au niveau de la résistance à l'APC, induites par les nombreux CO existants, et donc celles au niveau du risque d'accident VTE, selon le contraceptif utilisé.

D'autres études sont cependant nécessaires pour élucider le mécanisme de la diminution de la protéine S libre et du TFPI sous CO.

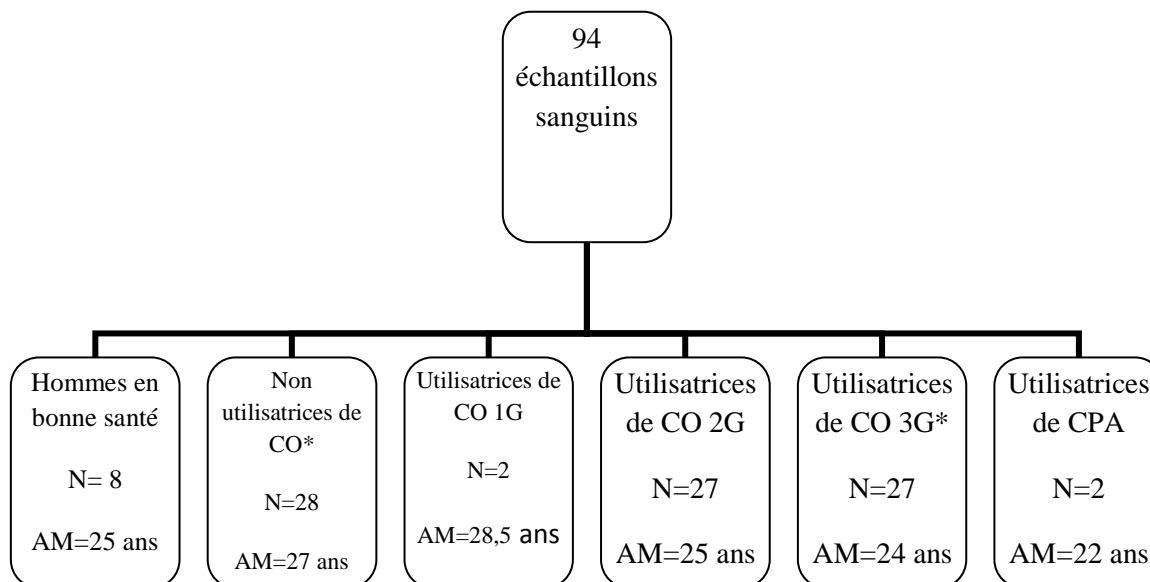
II. Étude de Tchaikovski SN et coll. Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography. Thromb Haemost 2007 [38].

L'objectif de cette étude rétrospective était de déterminer les différents paramètres de la génération de la thrombine mesurés via la thrombographie calibrée automatique en présence ou en l'absence d'APC, chez des femmes utilisant différents types de CO. De plus, les auteurs ont analysé les ratios de sensibilité à l'APC dans le cadre de mesures individualisées de génération de la thrombine.

A. Matériel et méthodes

1. Rassemblement des échantillons plasmatiques

Cette expérience a été réalisée sur des collections de plasma provenant de deux études. 94 échantillons ont été obtenus de l'étude de Koenen et coll. :



* inclut une femme porteuse de la mutation du facteur V Leiden CO : contraceptif oral 1G : 1^{ère} génération 2G : 2^{ème} génération 3G : 3^{ème} génération CPA : acétate de cyprotérone AM : âge moyen N : nombre

Figure 10: Echantillons obtenus de l'étude de Koenen et coll. selon le type de CO.

L'étude de Koenen et coll. a été approuvée par le comité d'éthique médicale de Maastricht et tous les participants ont donné leur consentement écrit.

L'étude de van Vliet a été décrite précédemment dans ce mémoire. Elle n'a en fait été publiée qu'un an après l'étude de Tchaikovski. Cependant, deux échantillons n'ont pas été disponibles pour l'étude présente, l'un d'une femme sous CO contenant du LVNG, et l'autre d'une femme prenant un CO contenant du CPA. Par contre, les auteurs de cette étude rapportent que 40 femmes ont effectué une deuxième prise de sang après changement de CO (et ont été incluses dans leur analyse), alors que chez van Vliet et coll. seuls 39 échantillons ont été inclus dans l'analyse lors de la deuxième phase, une femme ayant reçu par erreur un CO contenant de la DRSP au lieu d'un CO comprenant du LVNG.

Dans cette étude, les CO contenant du norgestimate, de la DRSP et du CPA ont été classés dans un groupe indépendant des CO 1, 2, 3G.

Les critères d'exclusion ont été les suivants :

- Antécédent d'accident VTE.
- Maladie chronique ou intermittente.
- Traitement connu pour interférer avec l'hémostase.

Les échantillons sanguins ont été prélevés et analysés comme décrit par Koenen et coll. et van Vliet et coll. Les participantes ont été dépistées dans les deux études pour la mutation du facteur V Leiden. La mutation de la prothrombine G20210A n'a été recherchée que dans l'étude de van Vliet et coll.

2. Méthodes de laboratoire

Les concentrations de prothrombine (PT) ont été recherchées comme décrit par Bertina et coll., après activation complète de la PT présente dans le plasma avec de l'écarin. Les concentrations d'AT III ont été mesurées avec le kit AT Coamatic®. L'activité du TFPI a été déterminée grâce à un substrat chromogénique. L'antigène du TFPI libre et l'antigène du TFPI total ont été mesurés respectivement via les kits ELISA Asserachrom Free TFPI et

Asserachrom Total TFPI. L'antigène de la protéine S totale a été mesuré comme décrit dans l'étude de Koster et coll. et l'antigène de la protéine S libre a été évalué par un test ELISA selon Giri et coll. avec quelques modifications.

La génération de la thrombine en l'absence ou la présence de protéine C activée (APC) a été suivie par thrombographie calibrée automatique. Les ratios de sensibilité à l'APC basés sur la génération de la thrombine ($APC_{sr_{ETP}}$) ont été calculés pour chaque échantillon de plasma comme décrit dans l'étude de Brugge et coll..

Les potentiels thrombiniques (ETP) ont été corrigés pour des variations journalières grâce à leur division par l'ETP d'un plasma unifié normal (PNP), l' $ETP_{PNP-APC}$, déterminé lors de la même expérience, puis à leur multiplication par la valeur de référence ($ETP_{ref-APC}$), qui est définie comme la moyenne de toutes les valeurs d'ETP du plasma unifié normal déterminés dans cette étude (-APC étant l'absence d'APC). La concentration en APC ayant été choisie dans cette expérience pour fixer l' $ETP_{PNP+APC}$ (+APC étant la présence d'APC) à environ 10% de l' $ETP_{PNP-APC}$, la valeur de référence pour l' ETP_{+APC} était de $0,1 * ETP_{ref-APC}$. Ainsi :

$$ETP_{-APC} = (ETP_{\text{échantillon-APC}} / ETP_{PNP-APC}) * ETP_{ref-APC}$$

$$ETP_{+APC} = (ETP_{\text{échantillon+APC}} / ETP_{PNP+APC}) * 0,1 * ETP_{ref-APC}$$

Les coefficients de variation intra et inter-essais ont été de 4% et 7% pour l' ETP_{-APC} , 10 et 14% pour l' ETP_{+APC} et 7 et 14% pour l' APC_{sr} , respectivement.

Tous les autres paramètres des courbes de la génération de la thrombine (temps de latence, hauteur du pic, temps jusqu'au pic) ont été normalisés pour des variations journalières de façon similaire.

Tous les tests de laboratoire ont été réalisés en insu, dans un ordre déterminé au hasard, sans connaissance du CO utilisé ou de toute autre information personnelle.

3. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant SPSS 11.0 pour Windows. Les corrélations ont été évaluées par une analyse de régression linéaire. Le coefficient de Pearson et la pente avec un intervalle de confiance (IC) à 95% sont donnés.

Les effets du sexe et de l'utilisation du CO sur l'APC_{SrETP} et les paramètres de la génération de la thrombine ont été évalués par des analyses multiples de régression linéaire comprenant l'APC_{SrETP}, l'ETP_{-APC}, l'ETP_{+APC}, le temps jusqu'au pic en présence ou absence d'APC, le temps de latence en l'absence ou présence d'APC, qui sont des variables dépendantes. Le sexe et les groupes de CO sont considérés comme des variables indépendantes. Pour contrôler l'effet du centre où les échantillons sanguins ont été collectés (Leiden ou Maastricht), l'analyse a été réalisée en incluant le centre comme une variable supplémentaire indépendante. Pour évaluer les déterminants de l'APC_{SrETP} et des différents ETP, des analyses multiples de régression linéaire ont été réalisées en utilisant l'APC_{SrETP}, l'ETP_{-APC} et l'ETP_{+APC} comme variables dépendantes et des déterminants possibles (PT, AT III, antigène de la protéine S totale et libre, antigène du TFPI total et libre et activité du TFPI) comme variables indépendantes.

B. Résultats

1. Corrélation entre 2 tests de résistance à l'APC basés sur la génération de la thrombine

Dans le test de résistance à l'APC basé sur la génération de la thrombine développé par Nicolaes et coll, le ratio de sensibilité à l'APC (APC_{Sr α 2M-IIa}) a été calculé à partir du ratio des taux finaux de l'activité amidolytique de la thrombine, capturée dans un complexe avec l' α_2 -macroglobuline en présence ou absence d'APC. Dans l'étude de Tchaikovski et coll, l'APC_{Sr} a été calculé à partir des ETP (APC_{SrETP}), obtenus via la mesure semi-automatique des temps d'absorption complète de la génération de la thrombine. Il semble qu'il y ait une bonne corrélation entre l'APC_{SrETP} et l'APC_{Sr α 2M-IIa} qui ont été déterminés chez Koenen et coll dans les échantillons des mêmes plasmas que pour cette étude (données non montrées).

2. Corrélation entre ETP_{-APC}, ETP_{+APC} et APC_{SrETP}

Pour mesurer la contribution des mesures d'ETP individuelles en absence ou présence d'APC à l'APC_{SrETP} (ratio de sensibilité à la protéine C activée), cette donnée a été déterminée à

partir de 248 échantillons disponibles prélevés dans les études de Koenen et van Vliet (de la première phase), et tracée comme une fonction d'ETP_{-APC} et ETP_{+APC}. Les échantillons incluait 16 hétérozygotes pour la mutation du facteur V Leiden et cinq hétérozygotes pour la mutation de la PT G20210A. L'APC_{SrETP} n'était pas corrélée avec l'ETP_{-APC}, mais l'était en revanche avec l'ETP_{+APC}. Cette corrélation persistait après exclusion des porteuses de mutation de facteur V Leiden et de mutations de la PT G20210A.

3. Effets des CO sur l'ETP_{-APC}, l'ETP_{+APC} et l'APC_{SrETP}

Pour déterminer si l'APC_{SrETP} montrait la même sensibilité pour le statut hormonal que pour l'APC_{Sr02M-IIa}, et si cet effet était causé par l'altération de l'ETP_{-APC} et/ou de l'ETP_{+APC}, les données ont été analysées par des régressions multiples. Les auteurs ont exclu de cette analyse les femmes porteuses de mutations, les utilisatrices de CO 1G et contenant du norgestimate (qui est converti in vivo en LVNG). Ainsi, 222 échantillons ont été disponibles pour l'analyse.

Les différences, bien documentées pour l'APC_{Sr02M-IIa} entre les différents groupes, ont aussi été observées pour l'APC_{SrETP} qui augmentait dans cet ordre : hommes < femmes non utilisatrices < CO 2G < CO 3G ou DRSP ou CPA. L'ETP_{+APC} montrait ces mêmes différences entre les différents groupes. L'ETP_{-APC} ne mettait par contre pas en évidence de différence entre les groupes d'utilisatrices de CO.

Tableau IX : Effets des CO sur l'APC_{SrETP}, l'ETP_{-APC}, l'ETP_{+APC} et ΔETP déterminés par thrombographie calibrée automatique sous forme de coefficients de régression.

| | n | APC _{SrETP} (IC 95%) | ETP _{-APC} * (IC 95%) | ETP _{+APC} * (IC 95%) | ΔETP*(IC 95%) |
|----------|----|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Hommes** | 8 | 1,45 | 960 | 138 | 821 |
| OP 2G | 82 | 1,68 (1,15-2,21) | 210 (123-297) | 261 (182-340) | -51 (-141, 39) |
| OP 3G | 64 | 3,19 (2,66-3,73) | 266 (178-353) | 487 (408-567) | -222(-312, -131) |
| OP DRSP | 19 | 3,44 (2,71-4,17) | 241 (121-361) | 518 (409-627) | -278(-402,-154) |

*en Nm Ila.min ** moyennes obtenues ΔETP= ETP_{-APC}-ETP_{+APC} ETP : potentiel endogène de la thrombine IC : intervalle de confiance
OP : oestroprogestatif 2G : 2^{ème} génération 3G : 3^{ème} génération DRSP : drospirénone

Une augmentation de l'APC_{srETP} et de l'ETP_{+APC} a été observée quand les femmes changeaient d'un CO 2G à un OP contenant de la DRSP. Le changement d'un CO 3G à de la DRSP causait des changements bien plus faibles. Le changement d'un CO contenant de la DRSP ou du CPA à un OP 2G provoquait des modifications à l'opposé de celles ayant eu lieu chez les femmes qui ont changé d'un CO 2G pour un OP contenant de la DRSP. Aucun changement n'a été observé pour l'ETP_{-APC} entre les différents groupes.

4. Effets des CO sur les autres paramètres des courbes de génération de la thrombine

Les auteurs ont analysé les effets du sexe et du CO utilisé sur les paramètres obtenus à partir des courbes de génération de la thrombine : temps de latence, durée jusqu'au pic, hauteur du pic. Les deux premiers paramètres étaient plus courts chez les femmes sous CO que chez les non utilisatrices ou les hommes, que se soit en absence ou présence d'APC. Cet effet était plus accentué chez les utilisatrices de CO contenant de la DRSP ou du CPA que pour celles sous LVNG, en présence d'APC.

Tableau X : Effet du CO utilisé sur les paramètres des courbes de la génération de thrombine chez les sujets féminins de cette étude.

| | Pas de CO | CO 2G | CO 3G | CO DRSP |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Temps de latence (min) APC- | 2,49 (2,39-2,59) | 2,32 (2,27-2,37) | 2,29 (2,20-2,39) | 2,37 (2,29-2,45) |
| Temps jusqu'au pic (min) APC- | 4,29 (4,16-4,42) | 3,87 (3,81-3,93) | 3,78 (3,69-3,89) | 3,90 (3,81-3,99) |
| Hauteur du pic (Nm IIa) APC- | 300 (286-314) | 378 (369-388) | 395 (383-406) | 398 (378-419) |
| Temps de latence (min) APC+ | 2,56 (2,46-2,66) | 2,60 (2,50-2,71) | 2,31 (2,19-2,43) | 2,22 (2,09-2,35) |
| Temps jusqu'au pic (min) APC+ | 4,55 (4,40-4,69) | 4,28 (4,20-4,36) | 4,08 (3,96-4,20) | 4,03 (3,90-4,16) |
| Hauteur du pic (Nm IIa) APC+ | 83 (71-94) | 169 (161-177) | 236 (221-251) | 249 (222-276) |

() : IC à 95% APC : protéine C activée (+ : présente, - : absente) CO : contraceptif oral 2G : 2^{ème} génération 3G : 3^{ème} génération DRSP : drospirénone

Entre les groupes, les différences de hauteur de pic étaient similaires aux différences respectives pour l'ETP entre les groupes (il existe une bonne corrélation entre les deux). En l'absence d'APC, les hauteurs de pic étaient plus basses chez les hommes ou les femmes non utilisatrices par rapport aux utilisatrices de CO, mais il n'y avait pas de différence notable entre les différents CO utilisés. En présence d'APC, ce pic était plus élevé pour les femmes utilisant des OP 3G que pour les utilisatrices de CO 2G ou les non utilisatrices. Aucun des paramètres de la génération de la thrombine ne différait entre les utilisatrices de CO 3G et d'OP contenant de la DRSP ou du CPA.

5. Déterminants de l'APC_{srETP}, l'ETP_{-APC} et l'ETP_{+APC}

Le ratio de sensibilité à la protéine C activée (APC_{sr}) est déterminé par la capacité de l'APC à réguler à la baisse l'activité du facteur Va et est influencée par d'autres composants du plasma qui modifient directement ou indirectement l'activité anticoagulante de l'APC. Dans cette étude, les taux plasmatiques de prothrombine (PT), d'antithrombine III (AT III), d'antigène de la protéine S libre et totale, d'antigène du TFPI libre et total et l'activité du TFPI ont été déterminés dans la collection plasmatique de van Vliet et coll. Pour l'analyse, un échantillon par individu (première prise de sang) a été utilisé et les auteurs ont exclu 14 femmes porteuses de la mutation du facteur V Leiden et cinq femmes porteuses de la mutation de la PT G20210A. Ainsi, 134 échantillons ont été analysés. Des analyses multiples de régression linéaire ont montré que les grands déterminants de l'APC_{srETP} et des potentiels thrombiniques en présence d'APC (ETP_{+APC}) étaient l'antigène de la protéine S libre, la PT puis l'antigène du TFPI libre.

Par contre, les déterminants majeurs des potentiels thrombiniques en absence d'APC (ETP_{-APC}) étaient la PT, l'AT III, suivis de l'antigène de la protéine S libre, alors que l'antigène du TFPI libre n'était pas un déterminant de l'ETP_{-APC}. L'inclusion d'une variable muette représentant l'utilisation de CO comme une variable indépendante n'a pas changé de façon substantielle ces résultats.

C. Discussion et conclusion des auteurs

Les auteurs ont remarqué que l'utilisation de CO résultait en une augmentation de l'ETP en l'absence d'APC, mais l'ETP_{-APC} ne changeait pas de façon significative entre les différents groupes d'utilisatrices. Ceci peut être expliqué par le fait que les CO 2G et 3G ne diffèrent que très peu de par leur action sur les taux de PT et d'AT III, qui sont les principaux déterminants de l'ETP_{-APC}. Ceci en contradiction avec une étude publiée auparavant, et qui montrait que l'ETP_{-APC} était plus élevé chez les femmes sous CO 3G que sous CO 2G. Les auteurs pensent que ce résultat est dû au hasard.

Les APCsr différents entre CO 2G et 3G sont totalement attribuables aux différences au niveau de l'ETP_{+APC}, qui est plus élevé chez les utilisatrices de CO 3G que 2G. Ceci est d'autant plus crédible qu'il existe une bonne corrélation entre APCsr_{ETP} et ETP_{+APC}, et par les résultats des multiples analyses de régression. Cette donnée est en accord avec des travaux antérieurs dans lesquels les déterminants du ratio de sensibilité à l'APC basé sur la génération de la thrombine ont pu être établis.

La parfaite corrélation entre l'APCsr_{ETP}, l'ETP_{+APC} et leurs déterminants communs indiquent que la mesure de l'ETP_{+APC} suffirait à déterminer la résistance à l'APC d'un individu. Cependant, l'ETP_{-APC} et les autres paramètres des courbes de génération de la thrombine procurent des informations complémentaires sur l'état du système de coagulation, et permet la différenciation entre différentes causes de résistance à l'APC, comme la mutation du facteur VF Leiden ou une mutation de la PT.

Les auteurs ont observé des changements procoagulants dans la génération de la thrombine, en présence ou non d'APC dans le plasma des utilisatrices comparativement à des non utilisatrices ou des hommes. Ainsi, les utilisatrices de CO présentaient une augmentation de l'ETP, un temps de latence plus court, une hauteur de pic plus élevée et un temps jusqu'au pic plus court, en présence ou absence d'APC. La génération de la thrombine en présence d'APC différait entre les utilisatrices de CO : temps de latence plus court, temps jusqu'au pic plus court, hauteur de pic plus élevée et un ETP plus élevé dans le plasma des utilisatrices de gestodène, DSG, DRSP et CPA, comparativement aux femmes sous LVNG. Par contre, il n'y avait pas de différence entre les utilisatrices en l'absence d'APC.

Bien que l'utilisation de CO soit responsable de façon générale des changements procoagulants, les effets différentiels des CO sur le système de la protéine C sont probablement l'explication principale des différences au niveau du risque VTE entre les CO 2G et 3G.

III. Étude de Dinger J et coll. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study (EURAS) on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception 2007 [39].

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective et multinationale sur les nouvelles utilisatrices de DRSP, LVNG et d'autres CO. Elle a été réalisée pour comparer les effets indésirables cardiovasculaires (arythmies, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et VTE, mort subite) et d'autres évènements associés à l'utilisation d'OP comprenant de la DRSP et 30 µg d'EE par rapport à d'autres CO. L'étude EURAS, selon les auteurs, a surtout été mise en place pour démontrer qu'il n'y a pas de différence de risque VTE entre la DRSP et les CO contenant du LVNG ou un autre progestatif (c'est une étude non-infériorité). Le seuil de non-infériorité et l'hypothèse nulle ne sont cependant pas clairement définis.

Les autres objectifs de l'étude étaient d'analyser les modalités de prescription des CO comportant de la DRSP ou un autre progestatif et d'établir un risque selon le profil des utilisatrices (présence de comorbidités, de facteurs de risque, de comédications, et selon les données socio-démographiques et le style de vie). De plus, l'échec de contraception et le retour à la fertilité après arrêt du CO devaient être rapportés, mais ces deux objectifs ont été exposés dans une autre publication.

Cette étude a été commandée et financée par le laboratoire Bayer®, qui commercialise l'association DRSP+30 µg d'EE, au Centre d'Epidémiologie et de Recherche en Santé à Berlin dans le cadre d'une étude de phase IV.

A. Populations et méthodes

1. Recrutement de la population d'étude

Une large cohorte de femmes démarrant un traitement oral contraceptif (pour la première fois ou après changement de CO) a été recrutée par l'intermédiaire d'un réseau de praticiens prescripteurs. Toutes les femmes qui recevaient une prescription pour un nouveau CO se voyaient proposer de participer à l'étude et signaient alors un consentement. Les auteurs ont choisi de ne pas appliquer de critères d'exclusion ou d'inclusion afin d'avoir une approche de non-interférence. L'objectif était d'éviter une préférence pour un certain type de CO et de

s'assurer une documentation standardisée, compréhensive et solide sur toutes les caractéristiques et les effets secondaires survenant durant la période de suivi.

2. Modalités de suivi des participantes

Un questionnaire était adressé aux patientes et portait sur leur état de santé, leurs facteurs de risque éventuels, leur histoire médicale et contraceptive. Celles-ci fournissaient aussi leurs coordonnées et celles de leur médecin généraliste ou gynécologue.

Tous les six mois, des questionnaires étaient envoyés à ces femmes et portaient sur l'apparition d'effets secondaires et s'il y avait eu un arrêt ou un changement de CO. Les informations manquantes ou incompréhensibles étaient clarifiées avec la femme par téléphone. En cas de perte de vue, un protocole comprenant quatre étapes a été mis en place pour la retrouver.

Si le questionnaire comprenait un effet indésirable, il était immédiatement confié à un groupe de médecins, qui était souvent amené à contacter le médecin de famille ou celui ayant fait le diagnostic. Tous les évènements étaient classés en confirmé ou non confirmé, selon le schéma suivant :

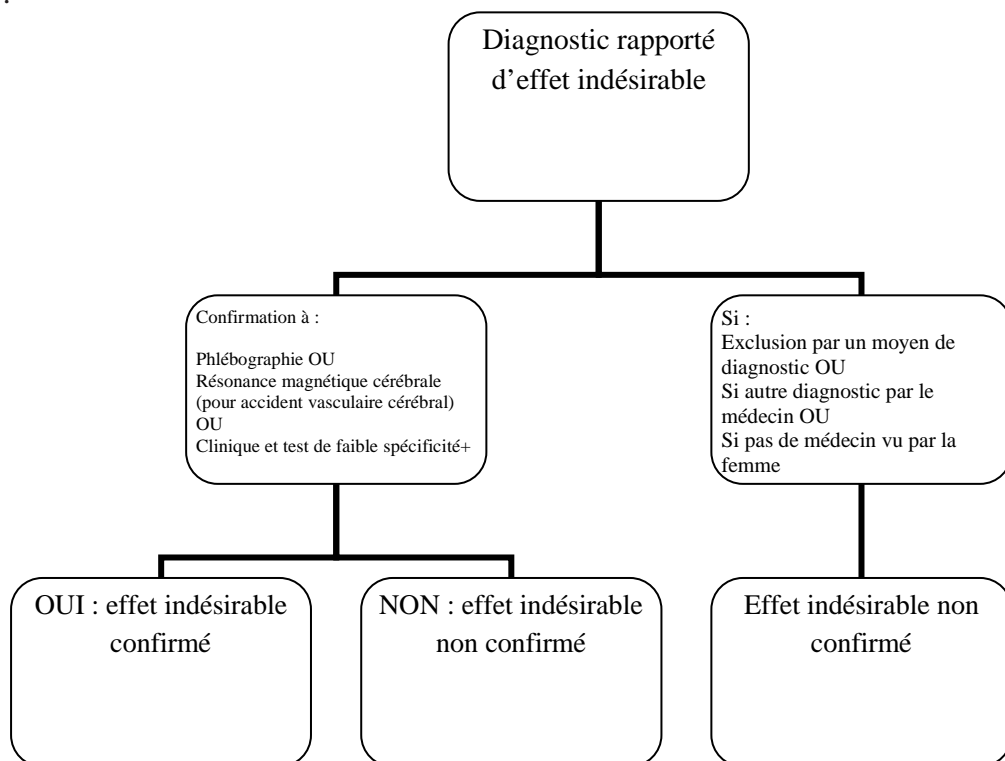


Figure 11: Critères de confirmation ou non-confirmation du diagnostic d'effet indésirable.

3. Ajustement en insu des évènements indésirables

Les décisions des auteurs ont été revues en insu par trois experts indépendants spécialisés (radiologie et médecine nucléaire, cardiologie, phlébologie et médecine interne) indépendamment les uns des autres, et sans connaître le contraceptif utilisé ou la décision des auteurs. Un effet indésirable se trouvait confirmé si au moins un des experts le considérait comme tel.

4. Analyse statistique

Les auteurs ont calculé que 50 000 patientes avec une exposition minimale de 100 000 femmes-années devraient suffire pour exclure un risque multiplié par deux (les auteurs ne précisent pas s'il s'agit de la limite de non-infériorité). Ce chiffre a été basé sur l'incidence des accidents VTE dans la population générale (6,5 incidents/100 000 femmes-années) ainsi que sur une puissance de 90%.

Une analyse a été effectuée par une régression de Cox sur les principaux effets cliniques. Les facteurs de confusion inclus dans ce modèle ont été :

- Pour l'accident VTE : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la durée d'utilisation du CO et les antécédents d'incidents VTE.
- Pour la thrombose artérielle : l'âge, l'IMC, le tabac, l'hypertension.

Les patientes ont été divisées en cinq cohortes :

- Quatre cohortes d'utilisatrices : utilisant un CO contenant de la DRSP, du LVNG, ou un autre progestatif, ou un contraceptif hormonal non oral.
- Une cohorte de non utilisatrices : les femmes ayant arrêté leur CO de façon temporaire ou permanente.

Beaucoup de femmes, qui ont commencé l'étude sous CO contenant de la DRSP, du LVNG ou un autre progestatif ont changé de CO ou ont opté en cours d'étude pour un contraceptif

hormonal non-oral (patch), ou ont arrêté toute forme de contraception pour une grossesse ou une séparation avec un partenaire.

Toutes les participantes, y compris les femmes enceintes, ont été incluses jusqu'à la fin de l'étude, sauf s'il y avait rétraction du consentement. Les femmes exclues l'ont été pour refus de signer le consentement, parce qu'elles n'avaient pas pris le CO ou conservé leur ancien CO, ou parce qu'elles avaient été recrutées à plusieurs reprises dans un ou plusieurs centres.

Des résultats intermédiaires ont été basés sur une analyse en intention de traiter, ce qui a été utile pour la phase précoce de l'étude, avant que trop de participantes ne changent de CO.

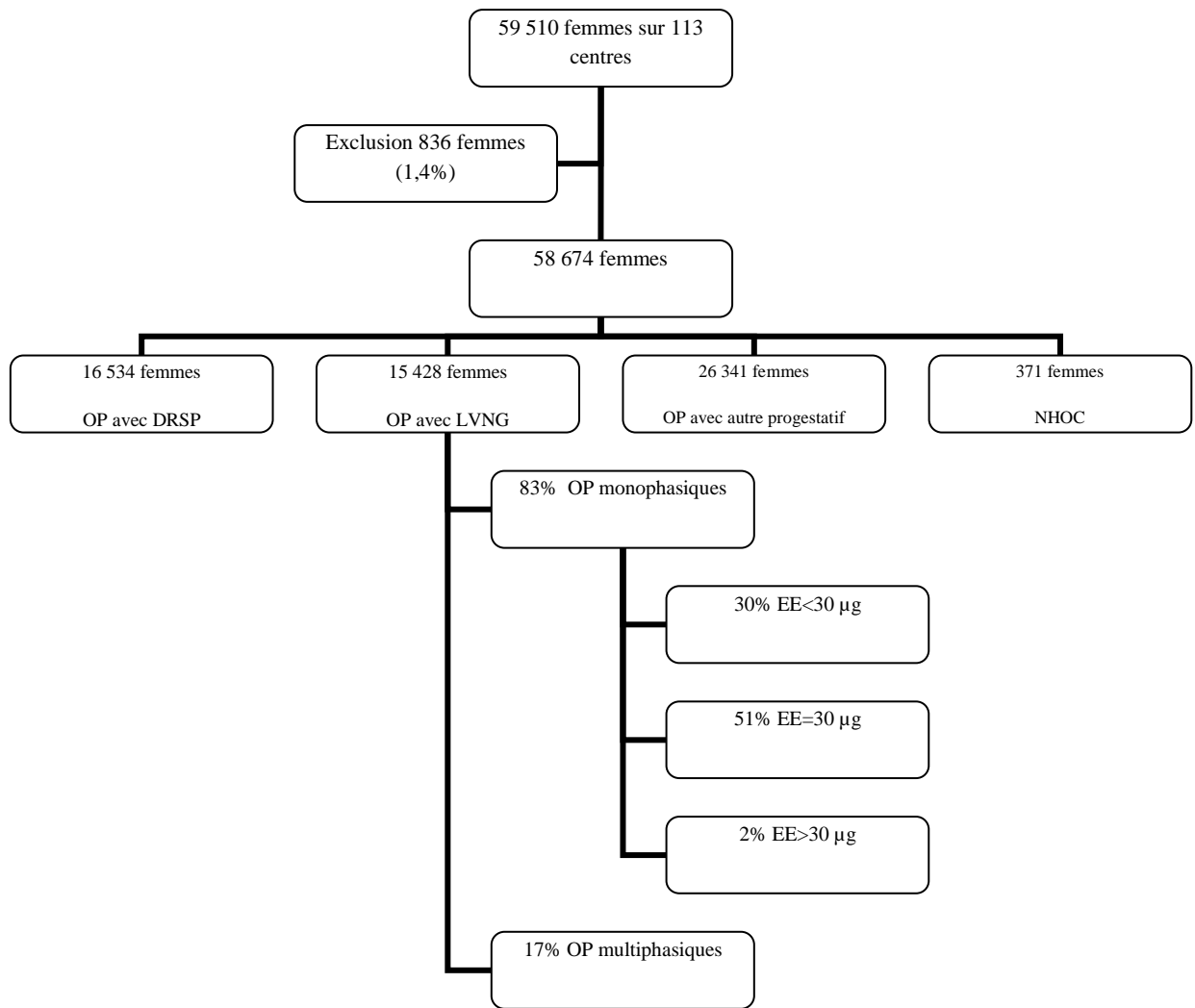
Par la suite, il devenait important de connaître précisément quel CO avait été pris et de quelle durée était l'exposition à celui-ci au moment de la survenue d'un effet indésirable. Les analyses finales ont ainsi inclus une analyse en intention de traiter et une « comme traitée ».

Les conclusions ont été basées sur l'analyse « comme traitée ».

Les analyses ont été faites avec le pack statistique STATA 9.0.

B. Résultats

Le recrutement s'est effectué de 2000 à 2004 et le suivi des femmes s'est achevé en décembre 2005.



OP : oestroprogestatifs DRSP : drospirénone LVNG : lévonorgestrel NHOC : contraceptif hormonal non oral EE : éthinylestradiol

Figure 12: Répartition initiale des patientes par type de contraception.

Ces femmes ont été observées sur 142 475 femmes-années, y compris celles ayant interrompu leur contraception. Cela représente 25 767 femmes-années de non-utilisation de contraceptifs hormonaux et 116 708 femmes-années d'exposition aux CO.

Les utilisatrices de DRSP ont été exposées de façon plus courte (28 621 femmes-années) que les autres cohortes, de par l'augmentation de la proportion de femmes sous DRSP durant la période d'étude. De plus, une plus grande proportion de ces femmes ont arrêté leur contraception. Les changements d'une cohorte à l'autre ont été comparables dans chaque cohorte. Les arrêts ou changements dus à des effets indésirables ou des intolérances sont reportés dans le tableau XI.

Tableau XI : Pourcentages d'arrêt ou de changements dû à un effet indésirable ou une intolérance selon le progestatif.

| Progestatif | % d'arrêts ou de changements dû à un effet indésirable ou une intolérance |
|-------------|---|
| DRSP | 11,50% |
| LVNG | 15,80% |
| Autre | 20,80% |

DRSP : drospirénone LVNG : lévonorgestrel

1. Caractéristiques des participantes

Les facteurs de risque étaient comparables entre les utilisatrices de CO contenant du LVNG ou de la DRSP en ce qui concerne l'âge moyen, l'IMC moyen et le poids moyen. Cependant, les auteurs se sont aperçus qu'il y avait plus de femmes obèses (IMC > ou = à 30) chez les utilisatrices de CO contenant de la DRSP que chez celles ayant un OP contenant du LVNG (8% contre 5,5%). Mais la différence resterait faible et ne ferait que très légèrement augmenter l'incidence des accidents VTE.

2. Pertes de vue

Les pertes de vue représentaient 2,4% de la cohorte après exclusion. Elles sont représentées par catégorie comme suit :

Tableau XII : Pourcentage des femmes perdues de vue selon le type de progestatif utilisé dans le CO.

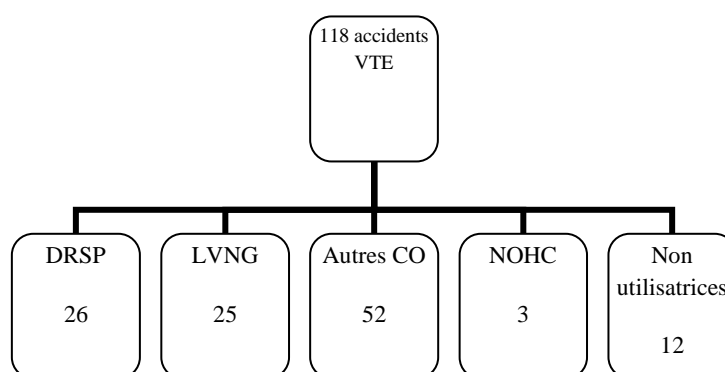
| Progestatif | % des femmes perdues de vue |
|-------------|-----------------------------|
| DRSP | 2,4% |
| LVNG | 2,7% |
| Autre | 2,2% |

DRSP : drospirénone LVNG : lévonorgestrel

3. Survenue d'accidents VTE

5310 effets indésirables graves (mort, menace sérieuse sur la vie, hospitalisation, incapacité ou invalidité persistante ou significative, ou intervention chirurgicale ou médicale pour prévenir cet effet indésirable) ont été reportés par les participantes.

Les résultats concernant les accidents VTE sont exposés ci-dessous. L'ajustement a été réalisé à cause du pourcentage plus élevé d'obésité chez les utilisatrices de DRSP par rapport aux utilisatrices de LVNG.



VTE : veineux thromboembolique DRSP : drospirénone LVNG : lévonorgestrel CO : contraceptif oral NOHC : contraceptif hormonal non oral

Figure 13: Répartition des accidents VTE dans la cohorte.

Tableau XIII : Incidence et hazard ratio ajusté pour les accidents VTE selon le type de progestatif.

| | Incidence* (95% IC) | HR ajusté (DRSP étant la référence) (95% IC) |
|--------------------------|---------------------|--|
| DRSP | 9,1 (5,9-13,3) | / |
| LVNG | 8,0 (5,2-11,7) | 1,0 (0,6-1,8) |
| LVNG+autres progestatifs | 9,2 (7,2-11,5) | 0,9 (0,6-1,4) |
| Autres progestatifs | 9,9 (7,4-13,0) | 0,8 (0,5-1,3) |

*événements pour 10 000 femmes années HR : Hazard Ratio DRSP : drospirénone LVNG : lévonorgestrel IC : intervalle de confiance

L'embolie pulmonaire représentait ici 22% des accidents VTE, et sa répartition était similaire en termes d'incidence dans les différents groupes.

3% des accidents VTE étaient des thromboses veineuses sinusales non infectieuses (pas de cas chez les utilisatrices de DRSP ou LVNG), qui touchent les sinus veineux au niveau cérébral.

Les associations LVNG+30 µg d'EE monophasiques représentaient 53% de l'exposition au LVNG. Selon les auteurs, cette exposition serait suffisante pour effectuer une comparaison directe entre DRSP et LVNG sur la base de 30 µg d'EE, et éliminerait donc l'influence de la dose en EE et du régime (mono ou multiphasique). 17 accidents VTE ont été observés dans la cohorte LVNG+30 µg d'EE (incidence de 10,2/10 000 femmes-années) et 26 dans la cohorte DRSP (incidence de 9,1/10 000 femmes-années). La régression de Cox a alors montré un HR ajusté à 0,8 (0,5-1,5) pour la DRSP.

L'incidence des accidents VTE était plus élevée durant les trois premiers mois d'utilisation et régressait avec le temps. Elle était similaire entre la DRSP et les préparations contenant du LVNG pour la même durée d'utilisation.

Les femmes obèses (IMC > ou = à 30) avaient également un risque d'accident VTE multiplié par trois environ par rapport aux femmes ayant un IMC normal (entre 20 et 24,9).

17 évènements rapportés d'incidents VTE n'en étaient pas selon les experts, qui étaient tous d'accord sur la classification des évènements en question. Ainsi, le risque d'une erreur de classification semble faible. Cependant, une analyse dans laquelle ces 17 évènements ont été inclus dans les accidents VTE confirmés a été menée, et n'a pas apporté de modifications aux conclusions de l'étude.

Aucun des 13 accidents VTE survenus chez les nouvelles utilisatrices n'est apparu dans la cohorte DRSP. Pour les changements d'utilisation de CO au commencement de l'étude, le modèle de la régression de Cox a donné les résultats suivants (intervalles de confiance non donnés) :

Tableau XIV : Hazard Ratio ajusté d'accident VTE pour les femmes changeant de CO.

| | HR ajusté (référence=DRSP) |
|----------------|----------------------------|
| LVNG | 1,1 |
| Autres CO | 0,9 |
| LVNG+autres OC | 1 |

LVNG : lévonorgestrel DRSP : drospirénone CO : contraceptif oral

12 incidents VTE ont été observés chez les non utilisatrices, soit une incidence de 4,7/10 000 femmes-années, sachant que 7 de ces accidents sont survenus durant une grossesse, soit une incidence durant la grossesse de 19,4 femmes-années et de 2,3/10 000 femmes-années. Mais ces résultats doivent être considérés avec prudence, ces femmes ayant déjà utilisé une contraception hormonale. Ces résultats ne sont donc pas nécessairement représentatifs de femmes n'ayant jamais utilisé de CO.

C. Discussion et conclusion des auteurs

Le risque VTE est augmenté par la combinaison OP, du fait des œstrogènes et du progestatif. Il est donc légitime de se demander si ce risque est augmenté par l'introduction d'un nouveau progestatif.

Mais il n'est pas facile de différencier biais (notamment de confusion) et risque réellement augmenté.

Dans tous les cas, il est difficile de clarifier de façon satisfaisante l'impact d'une prescription préférentielle à des femmes à risque, le biais de référence des patientes à risque dans des centres spécialisés, la durée d'utilisation, ou le statut d'utilisatrice débutante ou changeant de CO.

Cette étude a notamment accordé une priorité aux éléments suivants:

- Les renseignements sur les facteurs de risque, les antécédents médicaux, familiaux d'incident VTE, et d'utilisation de CO.
- L'exclusion des utilisatrices à long terme du même CO et la différenciation entre le statut d'utilisatrice débutante ou changeant de CO.
- Les renseignements sur tous les accidents VTE.
- Le recrutement des femmes de façon prospective et suivi basé sur le contact direct entre les enquêteurs et les femmes.
- La validation de tous les accidents VTE rapportés par les femmes ou leurs médecins.

- L'évitement du classement erroné ou contradictoire des accidents VTE par un ajustement à l'aveugle.
- Une perte de suivi faible grâce à différentes procédures.

Le questionnaire donné à la patiente tous les six mois a été vu ici comme un outil qui permettait d'obtenir tous les effets cliniques indésirables sérieux. Ce moyen a été considéré comme nettement plus sensible que des méthodes se basant exclusivement sur les gynécologues prescripteurs qui ne sont souvent pas impliqués dans le diagnostic ou le traitement de ces événements. Mais les femmes rapportent de temps à autre ceux-ci de façon erronée, d'où l'importance de valider ces effets indésirables.

De plus, ce questionnaire envoyé directement à la patiente a permis de limiter les pertes de vue dues au changement de gynécologue durant la période d'étude. Ici, la perte de suivi est symétrique dans les cohortes. Ainsi, ce biais peut être exclu.

Cette étude a également montré des taux d'accidents VTE plus importants que précédemment admis dans les différentes cohortes (y compris des non utilisatrices). Cependant, les auteurs rappellent que les progrès médicaux dans les diagnostics des accidents VTE augmentent leurs taux d'incidence.

Les auteurs ont aussi mené une autre étude en Allemagne. Des femmes en âge de procréer ont été interrogées sur leur utilisation de CO, la grossesse et la survenue d'un accident VTE dans les 12 derniers mois. Les résultats de cette étude sont similaires à ceux d'EURAS.

Pour les auteurs, mieux vaut prendre un contraceptif hormonal et augmenter son risque d'incident VTE que de tomber enceinte et avoir ainsi un risque d'accident VTE bien plus élevé, d'autant que les autres méthodes de contraception non hormonales ne sont pas non plus sans risque (dispositif intra-utérin) ou bien sont moins fiables (préservatifs). Les CO auraient ainsi un impact positif sur la santé publique.

Les auteurs concluent donc que les risques d'accidents cardio-vasculaires (VTE notamment) sont similaires entre les utilisatrices de DRSP et celles de LVNG en association avec des œstrogènes.

IV. Étude de Lidegaard Ø et coll. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011 [40].

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective financée par le laboratoire Bayer® et ayant pour objectif d'estimer le risque VTE selon le type de progestatif et le dosage en œstrogènes, dans le cadre de la contraception orale. Cette étude a été réalisée au Danemark et a fait suite à une autre étude de cohorte des mêmes auteurs ayant le même objectif et qui s'est concentrée sur toutes les femmes âgées entre 15 et 49 ans durant la période 1995-2005. L'article que nous rapportons ici s'est concentrée sur la période 2001-2009, dû au fait que la DRSP a fait son apparition sur le marché danois en 2001. Elle a été réalisée à partir de l'analyse de bases de données.

A. Matériel et méthodes

1. Bases de données utilisées

- **Statistiques du Danemark** : cette base de données regroupe des informations sur tous les citoyens danois, dès la naissance ou l'immigration. Un numéro d'identification personnel est alors attribué, ce numéro étant utilisé par la suite dans les autres bases de données, ce qui permet de recouper les informations entre celles-ci. Ce registre a permis aux auteurs de rechercher les femmes entre 15 et 49 ans sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2009, et d'obtenir des informations sur la durée de leur scolarisation, si ces femmes avaient terminé ou poursuivaient des études, sur leur statut vital et sur une éventuelle émigration.
- **Registre National des Patients** : ce registre comprend les diagnostics (basés sur la classification internationale des maladies, 10^{ème} révision) et les codes informatiques chirurgicaux de tous les hôpitaux, privés ou publics, du Danemark.

Ces deux registres ont permis des exclusions selon les critères exposés dans le tableau XV.

Tableau XV : Critères d'exclusion.

| Statistiques du Danemark | Registre National des Patients |
|--------------------------|--|
| Décès | Thrombose veineuse ou artérielle |
| Emigration | Pathologies gynécologiques malignes Cancers abdominaux, du sein, du poumon, hématologiques Ovariectomie uni ou bilatérale, hystérectomie Stérilisation Grossesse et post partum (trois mois) Mutation du facteur V Leiden à l'état homo ou hétérozygote Déficit en protéine S, C, antithrombine III Mutation de la prothrombine sur le gène 20210 à l'état homo ou hétérozygote |

- Registre National des Causes de Décès : à la recherche d'évènements VTE mortels, pour les femmes non admises à l'hôpital durant la période d'étude jusqu'en 2008.
- Registre National des Produits Médicaux : ce registre a permis d'obtenir des informations sur les prescriptions réalisées entre 1995 et 2009. Les femmes ont été regroupées en quatre catégories grâce à cette base de données:
 - « Starting use » (usage débutant) : utilisation de contraceptifs oraux sans antécédent d'usage avant la première prescription du CO.
 - « New use » (nouvelle utilisation) : usage redémarré après une pause de 12 semaines minimum.
 - « Restarted use » (usage redémarré) : usage de CO après une pause de 4 à 11 semaines.
 - « Switched use » (changement d'utilisation) : utilisation d'un CO suivie de la prescription d'un autre CO après une pause de quatre semaines maximum.

Les femmes pouvaient faire partie successivement de ces différentes catégories et à plusieurs reprises. Les auteurs ont estimé la durée d'utilisation selon la catégorie comme suit :

- Nouvelle utilisation : durée calculée sur la base des doses journalières prescrites depuis la première prescription jusqu'à la date de fin des doses journalières de la dernière.
- Usage redémarré : période allant de la date de réutilisation jusqu'à la date de fin des doses journalières de la dernière prescription ou la survenue d'un accident VTE.

- Changement d'utilisation : calculée comme l'addition des utilisations de CO avant changement et des utilisations actuelles de la nouvelle prescription jusqu'à la fin des doses journalières de la dernière prescription ou la survenue d'un accident VTE.

L'étude de l'utilisation des CO depuis 1995 a permis d'attribuer des utilisateurs continus à la bonne catégorie d'utilisation au 1^{er} janvier 2001.

2. Règles pour l'allocation de temps-personne par groupe

Les auteurs ont établi quatre règles par rapport à ces catégories d'utilisatrices :

- La période à risque VTE était allouée au CO prescrit depuis la date où la prescription était présentée jusqu'à la date de fin d'utilisation calculée selon les doses journalières prises. Si aucune prescription n'était présentée quatre semaines après cette date de fin, cette utilisation était qualifiée d'ancienne. Si au contraire une nouvelle prescription était présentée avant ce délai, les auteurs parlaient d'utilisation courante continue.
- Si une nouvelle prescription était présentée avant la date de fin de la précédente prescription, les auteurs parlaient d'utilisation courante continue.
- Si une nouvelle prescription pour un CO différent était présentée avant la date de fin de la précédente, les auteurs excluaient les quatre premières semaines après la nouvelle prescription car il aurait été difficile de savoir quel CO mettre en cause en cas d'accident VTE. Après quatre semaines, les auteurs parlaient de changement d'utilisation. Dans ce cas, la durée d'utilisation était calculée à partir de la première prescription de l'ancien CO.
- Si la date de fin de la prescription était atteinte et que la femme présentait une nouvelle prescription 4 à 12 semaines après cette date, elle entrait dans la catégorie « usage redémarré » à la présentation de la nouvelle prescription. La période entre cette date et la date de fin de l'ancienne prescription était considérée comme une ancienne utilisation.

3. Facteurs de confusion pris en compte

- Classe sociale (durée de scolarité et niveau d'études).

- L'IMC: des ajustements ont été réalisés par année pour éviter une confusion sur le long terme, ainsi que des sous-analyses pour les périodes 2001-2005, 2006-mai 2007, et juin 2007-décembre 2009. Ces périodes ont été définies à cause de nouvelles données à partir de 2005 et d'une « crise de la pilule » au Danemark en juin 2007 après que les médias aient insisté sur le cas d'une femme sous un CO contenant de la DRSP ayant eu un accident VTE.
- Le tabagisme : il n'était pas présent dans les données récupérées, cependant il semblerait que ce ne soit pas un facteur de risque de thrombose veineuse. De plus, les auteurs ne pensent pas qu'un CO serait prescrit en particulier aux fumeuses. Enfin, la corrélation entre durée de scolarité et tabagisme serait importante au Danemark, et des ajustements par rapport à cette durée permettraient d'éviter la confusion liée au tabac.
- Stimulation ovarienne : les femmes sous stimulation ont été exclues dès le premier traitement, car cela augmenterait le risque VTE.
- Chirurgie récente : les auteurs ont identifié les femmes ayant été admises pour accident VTE et ayant eu une chirurgie importante (définie comme nécessitant une hospitalisation supérieure à un jour ou comme une chirurgie orthopédique des membres inférieurs) dans les quatre semaines précédentes. Des analyses ont été menées avec et sans exclusion de ces femmes.

4. Validité du diagnostic d'accident VTE

Les auteurs ont recoupé les diagnostics d'accidents VTE entre 2001 et 2009 avec le registre national des produits médicaux pour les traitements anticoagulants (anti-vitamine K ou héparine). Les femmes ayant eu un traitement anticoagulant dans les quatre semaines suivant l'accident étaient considérées comme ayant eu un accident confirmé, ce qui a permis de réduire les analyses sur ces femmes. De plus, les auteurs ont validé 200 dossiers médicaux sélectionnés au hasard de femmes ayant eu un accident VTE. Deux médecins compétents et indépendants, sans connaissance sur le statut contraceptif de ces patientes, ont évalué chaque dossier et confirmé l'accident VTE si et seulement si deux des trois conditions suivantes étaient réunies :

- Signes cliniques de thrombose veineuse.

- Confirmation du diagnostic par échographie, phlébographie, tomographie ou scintigraphie (dans le cadre de l'embolie pulmonaire).
- Quatre semaines minimum de traitement anticoagulant après le diagnostic.

5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par plusieurs régressions de Poisson dans des groupes d'âge de cinq ans. Ils ont également stratifiés leurs estimations selon la durée d'utilisation : moins de 3 mois, entre 3 et 12 mois, entre 1 et 4 ans, et plus de 4 ans.

Les auteurs ont calculé des risques absolus et relatifs, en utilisant les non utilisatrices de CO comme référence. Des RR ont aussi été calculés pour les différents types de produit. Pour ces calculs, les auteurs ont effectué des ajustements pour l'âge, l'année calendaire, la durée de scolarisation et d'éducation, et pour la durée d'utilisation des CO.

Sur toutes ces étapes, des analyses de sensibilité ont été réalisées. Quatre analyses ont été menées pour les catégories exposées : usage démarré, nouvelle utilisation, usage redémarré et changement d'utilisation.

B. Résultats

Après exclusions, l'étude a regroupé 1 296 120 femmes, soit 8 010 290 femmes-années. Sur ces femmes, 4307 ont eu un accident VTE pour la première fois. Les auteurs n'ont pas mené d'analyses sur 61 de ces femmes, car le temps d'exposition au CO était très faible et ces accidents étaient au final peu nombreux sur la totalité des incidents VTE.

1. RR selon le type de progestatif et le dosage en œstrogènes

Nous avons choisi de nous concentrer ici sur les résultats concernant la DRSP. Le tableau XVI représente les taux d'incidence d'accident VTE selon le CO utilisé.

Le risque absolu d'incident VTE était plus élevé pour les associations contenant de la DRSP que pour celles avec du LVNG à dose d'EE égale, et était similaire entre les associations à 30-40 µg d'EE comprenant du DSG, du gestodène et de la DRSP. Avec un dosage en EE à 20

µg, l'incidence absolue était même supérieure pour les CO contenant de la DRSP par rapport aux CO 3G.

Tableau XVI : Incidence des accidents VTE pour 10 000 femmes-années chez les utilisatrices de différents OP et les non utilisatrices.

| | Femmes-années | Nombre d'accidents | Incidence (/10 000 WY) |
|---------------------|---------------|--------------------|------------------------|
| Non-utilisatrices | 4 960 730 | 1812 | 3,7 |
| OP avec 30-40 µg EE | | | |
| Lévonorgestrel | 104 251 | 78 | 7,5 |
| Désogestrel | 170 249 | 201 | 11,8 |
| Gestodène | 668 355 | 738 | 11 |
| DRSP | 286 859 | 266 | 9,3 |
| OP avec 20 µg EE | | | |
| Désogestrel | 470 982 | 322 | 6,8 |
| Gestodène | 472 118 | 321 | 6,8 |
| DRSP | 23 055 | 23 | 10 |

WY : femmes-années OP : oestroprogestatif DRSP : drospirénone résultat significatif par rapport à une non utilisation

En association avec 30-40 µg d'EE, par rapport à une non utilisation, le RR ajusté d'accident VTE pour le LVNG était inférieur au RR ajusté pour la DRSP, qui était semblable à celui du DSG et du gestodène.

Tableau XVII : Risque relatif ajusté pour différents progestatifs en association avec 30-40 µg d'EE.

| | RR ajusté (95% IC) |
|--------------------------|--------------------|
| Non-utilisation | 1 |
| Lévonorgestrel (combiné) | 2,19 (1,74-2,75) |
| Désogestrel | 4,21 (3,63-4,87) |
| Gestodène | 4,23 (3,87-4,63) |
| Drospirénone | 4,47 (3,91-5,11) |

IC : intervalle de confiance RR : risque relatif

En association avec 20 µg d'EE, par rapport à une non utilisation, le RR ajusté d'accident VTE de la DRSP était à peu près stable et plus important que pour les progestatifs 3G. Les auteurs rappellent cependant que l'association 20 µg EE+DRSP n'a été commercialisée qu'en 2006.

Tableau XVIII : Risque relatif ajusté de différents progestatifs en association à 20 µg d'EE.

| | RR ajusté (95% IC) |
|-----------------|--------------------|
| Non-utilisation | 1 |
| Désogestrel | 3,26 (2,88-3,69) |
| Gestodène | 3,50 (3,09-3,97) |
| Drospirénone | 4,84 (3,19-7,33) |

IC : intervalle de confiance RR : risque relatif

2. Risque relatif selon la validité du diagnostic

Seuls 67,1% des accidents VTE totaux ont été suivis d'un traitement anticoagulant supérieur ou égal à 4 semaines. Les auteurs ont considéré que ce traitement confirmait l'accident VTE. En cas d'utilisation de CO, ce chiffre était compris entre 64 et 84% (72-76% pour le LVNG et la DRSP). Le RR d'accident VTE était 3 fois plus important dans le groupe confirmé par rapport au groupe non confirmé si le LVNG était utilisé, et 6 fois plus important si la DRSP était utilisée.

En cas d'évènement confirmé, avec une association à 30 µg d'EE, le RR d'accident VTE de la DRSP par rapport au LVNG était de 2,18 (1,62-2,94) et était un peu près égal au RR du DSG ou du gestodène par rapport au LVNG+30-40 µg d'EE.

Ce RR était diminué dans le cadre des accidents VTE non confirmés.

3. RR ajusté selon les différences de durée d'utilisation

Après ajustement de la durée d'utilisation et dans le cadre d'évènements VTE confirmés, les RR d'accident VTE étaient les suivants :

Tableau XIX : RR ajusté de différents progestatifs en association à 30µg d'EE par rapport à l'association LVNG+30-40 µg d'EE pour des accidents VTE confirmés.

| | RR ajusté (95% IC) |
|-----------------------------|--------------------|
| Lévonorgestrel+30-40µg d'EE | 1 |
| Désogestrel+30µg d'EE | 2,24 (1,65-3,02) |
| Gestodène+30µg d'EE | 2,12 (1,61-2,78) |
| Drospirénone+30µg d'EE | 2,09 (1,55-2,82) |

IC : intervalle de confiance RR : risque relatif résultat significatif (p<0,001)

Dans le cadre d'un dosage en EE à 20 µg, les résultats sont exposés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XX : RR ajusté de différents progestatifs en association à 20 µg d'EE par rapport à l'association LVNG+30-40 µg d'EE dans le cadre d'accidents VTE confirmés.

| | RR ajusté (95% IC) |
|------------------------------|--------------------|
| Lévonorgestrel+30-40 µg d'EE | 1 |
| Désogestrel+20 µg d'EE | 1,60 (1,20-2,14) |
| Gestodène+20 µg d'EE | 1,70 (1,27-2,27) |
| Drospirénone+20 µg d'EE | 2,22 (1,27-3,89) |

IC : intervalle de confiance RR : risque relatif résultat significatif p<0,001

4. Analyses de sensibilité

a. RR dans les étapes de construction de l'exposition linéaire

Les auteurs ont recherché l'influence des différentes étapes dans la construction de l'exposition linéaire. Les estimations de ratio n'ont pas changé selon ces étapes. Ainsi, les analyses ont été réalisées avec toutes les règles d'allocation stipulées auparavant.

b. RR dans les différentes sous-périodes

L'analyse effectuée par les auteurs sur les quatre périodes précédemment citées a retrouvé une diminution non significative du ratio d'incidence d'accident VTE de l'association DRSP+30µg d'EE par rapport à l'association LVNG+30-40 µg d'EE au cours de la dernière période. Les auteurs ont par contre retrouvé un RR d'accident VTE pour l'association DRSP+30 µg d'EE par rapport à l'association LVNG+30-40 µg d'EE de 2,16 (1,65-2,83) sur la période 2001-2005 alors que sur la période 2001-2009, ce RR passe à 2,00 (1,64-2,43). D'autres résultats similaires ont été retrouvés pour d'autres progestatifs par rapport au LVNG.

c. Résultats pour les catégories d'exposition

Les nouvelles utilisatrices (démarrant un CO pour la première fois) avaient un ratio d'incidence supérieur d'accident VTE si elles prenaient un CO contenant de la DRSP par rapport au LVNG (RR 2,69 (1,74-4,10)).

d. Groupes de référence

Les auteurs ont également calculé le ratio d'incidence d'accident VTE entre le LVNG+30 µg d'EE et le LVNG+30-40 µg d'EE et n'ont pas retrouvé de différence significative. De plus, ils

ont comparé les deux groupes à l'association DRSP+30 µg d'EE afin d'éviter tout biais par rapport au groupe de référence.

e. Chirurgie récente

Les auteurs ont calculé le ratio d'incidence d'accident VTE avec et sans exclusion des femmes ayant eu une chirurgie dans les quatre semaines avant leur accident VTE, et n'ont pas retrouvé de différence significative.

5. Evaluation des accidents VTE à partir de dossiers médicaux

74% seulement des diagnostics ont été confirmés pour l'étude des 200 dossiers médicaux. Parmi ces diagnostics confirmés, seules 89,9% des patientes ont reçu une anticoagulothérapie selon le registre des Produits médicaux, ce qui veut dire que 10% des patientes ont eu accès à ce traitement gratuitement. Les patientes n'ayant pas reçu de traitement selon les dossiers ont été 7,7% à en avoir reçu selon le registre, portant le nombre de diagnostics confirmés à 76%.

C. Discussion et conclusion des auteurs

1. Comparaison avec la précédente étude de Lidegaard

Les auteurs ont évité certains biais qui étaient présents dans leur première étude: en commençant la période d'étude en 2001 (ce qui correspond à l'introduction de la DRSP sur le marché danois), en définissant la durée d'utilisation comme la durée d'utilisation actuelle, en divisant la période d'étude en quatre catégories, ce qui a permis une analyse plus détaillée du risque VTE selon la durée d'utilisation. De plus, ils ont préféré exclure le premier mois d'exposition en cas de changement d'utilisation de CO, puisqu'il est alors impossible de savoir à quel CO l'accident VTE serait dû. Les analyses ont été séparées entre incidents VTE confirmés ou non. L'exclusion des femmes prédisposées aux accidents VTE a été réalisée de façon plus efficace que dans la précédente étude.

2. Résultats selon le progestatif et le dosage en œstrogènes

Il a manqué dans cette étude le RR d'accident VTE entre l'association DRSP+20 µg d'EE et la combinaison DRSP+30 µg d'EE. Ceci est dû au fait que les accidents VTE étaient en faible nombre dans le groupe DRSP+20 µg d'EE (n=23), probablement parce que cette association n'a été introduite qu'en 2006 (l'attention portée aux effets indésirables de ces produits étant maximale pour les plus récents, il pourrait donc y avoir un biais de prescription). Cependant, le fait que 70% des accidents VTE aient été confirmés sous DRSP+20 µg d'EE (ce qui est proche des 74% sous DRSP+30 µg d'EE) ne permet pas de dire que médecins et patientes aient porté une attention différente entre ces 2 produits.

3. Ratios d'incidence et validité du diagnostic d'accident VTE

Plus de 2/3 des événements VTE inclus ont été confirmés par le Registre national des Produits médicaux (traitement anticoagulant). Mais certaines femmes ont obtenu leur traitement gratuitement et ne sont donc pas enregistrées dans ce registre. Un certain nombre de femmes démarrait leur traitement après la sortie d'hôpital, montant la proportion réelle d'événements confirmés à 76%.

Comparativement aux non-utilisatrices de CO, le RR d'accident VTE parmi les utilisatrices d'OP était de 2 à 4 fois plus élevé pour les événements confirmés par rapport aux événements non confirmés. Le RR entre les différents groupes était moins sensible, mais baissait tout de même de 25% environ lorsque l'on passait du groupe « confirmé » au groupe « non confirmé ».

4. Construction de l'exposition linéaire

Globalement, les estimations de ratios d'incidence sont restées stables durant les différentes étapes de construction de l'exposition linéaire. Cette estimation a légèrement baissé pour la DRSP, mais non significativement, alors que l'estimation pour les utilisatrices de la

combinaison 30 µg EE+150 µg LVNG n'a pas changé. On peut donc globalement considérer que ces estimations sont restées stables malgré la « crise de la pilule » en juin 2007.

5. Analyse des différentes sous-périodes

Les estimations de ratios d'incidence d'accidents VTE sont restées stables durant toutes les périodes de l'étude, malgré la « crise de la pilule » en juin 2007. Les auteurs auraient pu s'attendre, de par les recommandations de la Société Danoise d'Obstétrique et de Gynécologie, à une prescription préférentielle de CO 2G à des femmes à risque. Cependant, le RR de l'association LVNG+30 µg d'EE par rapport aux non-utilisatrices n'a pas changé. Par contre, les estimations de risque pour les femmes sous CO contenant de la DRSP et 30 µg d'EE ont chuté non significativement de la période 2001-2005 à la période 2007-2009, ce qui pourrait expliquer la tendance à la baisse des estimations de ratio après juin 2007.

6. Chirurgie récente

L'exclusion de 33 femmes ayant eu un accident VTE et une chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant l'accident n'a pas changé les résultats, principalement à cause de leur faible nombre. De plus, les femmes ayant subi une chirurgie ont reçu une anticoagulothérapie durant leur séjour, et certaines d'entre elles auraient pu arrêter leur contraceptif dans les semaines précédant l'intervention. Mais les auteurs ne disposaient pas de ces informations.

7. Forces et limitations de l'étude

L'inclusion de toutes les Danoises non enceintes sur neuf ans a assuré une validité externe importante. L'information sur l'exposition était complète, éliminant le biais de rappel qui se retrouve souvent dans les études cas-témoins, ainsi que le problème de la mise à jour continue des données sur l'exposition dans les études de cohorte.

Les auteurs ont également éliminé un biais en mesurant l'utilisation des CO combinés sur une période de six ans avant le début de l'étude. Les auteurs ont obtenu des résultats cohérents au niveau des analyses de sensibilité. Enfin, ils ont pu valider les incidents VTE en reliant les données individuelles sur le diagnostic à la mise en place d'une anticoagulothérapie.

Cependant, cette étude présente des limites. Les auteurs n'ont pas pu contrôler les antécédents familiaux et l'IMC. Or le surpoids est un facteur de risque connu d'accident VTE. Mais l'existence d'une prescription préférentielle importante aux femmes obèses est peu probable avant juin 2007. Des recommandations publiques ont été émises par après pour conseiller à ces femmes de choisir plutôt un CO contenant de LVNG. Cet événement aurait pu influencer sur l'étude en surestimant le risque d'incident VTE chez les utilisatrices d'OP contenant du LVNG, et en sous-estimant ce risque pour celles sous OP comprenant du DSG, du gestodène, ou de la DRSP. Certaines personnes pourraient soutenir que les femmes obèses seraient plus amenées à choisir un CO contenant de la DRSP. Mais le support empirique de cette affirmation pour une telle prescription sélective est faible, et n'explique pas les RR élevés des OP comprenant du DSG, du gestodène ou du CPA. À cette date, aucune étude n'a montré une confusion résultant de l'IMC, étant donné que l'ajustement pour cette donnée ne change pas les RR entre les OP contenant différents progestatifs. Ainsi, une prescription préférentielle ne peut expliquer le risque VTE doublé pour les CO 3G ou contenant de la DRSP par rapport aux CO comprenant du LVNG. Le même argument s'applique pour les antécédents familiaux, qui ne sont pas démontrés comme étant un facteur de confusion important dans les études depuis 10 ans.

Environ ¼ des accidents VTE inclus dans l'étude n'ont pas pu être confirmés par la lecture des registres médicaux. Cela sous-estimerait l'influence des OP sur le risque VTE.

La relecture des dossiers médicaux a confirmé une valeur prédictive positive à 99% d'un diagnostic d'accident VTE avec une anticoagulothérapie postérieure, et le lien avec le Registre national des Produits médicaux a permis une validité importante des événements. Cependant, les auteurs ont perdu au moins 10% des vrais événements VTE en excluant ceux non mentionnés dans ce registre.

8. Comparaison à d'autres études

Les auteurs ont réalisé un tableau de toutes les études sur le risque VTE lié à l'utilisation des CO contenant du LVNG, du DSG, du gestodène et de la DRSP, en excluant les études ne précisant pas les produits utilisés ou ne mettant pas en place un groupe de référence. Les estimations des auteurs pour les événements VTE confirmés par produit spécifique étaient proches de l'étude de Vlieg et coll., alors que les estimations de RR entre les différents produits étaient légèrement plus hautes que chez Vlieg et coll., mais plus basses que chez Parkin et coll. et Jick et coll. Cependant, ces deux dernières études se focalisant sur les événements idiopathiques seulement, les estimations de risque étaient donc forcément plus élevées que pour des études incluant des femmes avec des facteurs de risque.

Les deux études ne trouvant aucune différence de risque entre les CO contenant de la DRSP et ceux comprenant du LVNG font partie des trois études ne trouvant aucune différence de risque entre les CO 3G et les CO 2G.

Si l'on part du principe que les CO contenant du DSG, du gestodène ou de la DRSP augmentent le risque d'accident VTE par six alors que ceux comprenant du LVNG multiplient par trois ce risque, et que le risque absolu d'accident VTE du premier groupe est de l'ordre de 10 par 10 000 femmes-années, alors 2000 femmes du premier groupe devraient changer pour un OP avec du LVNG pour éviter un incident VTE par an.

9. Conclusion

Par rapport aux non utilisatrices de CO, les utilisatrices actuelles de CO contenant du LVNG ont un risque d'accident VTE multiplié par trois et celles utilisant des OP comprenant du DSG, du gestodène, de la DRSP ou du CPA multiplient ce même risque par six à sept.

Cela donnerait un RR entre ces deux groupes de deux au moins. Il est improbable que ces résultats puissent s'expliquer par des biais.

DISCUSSION

I. Revue de la littérature : données épidémiologiques

Il semblerait, au vu de nos lectures, que la DRSP entraînerait une augmentation du risque VTE, sans qu'il soit possible d'en connaître l'amplitude. Le tableau suivant récapitule les différentes études épidémiologiques sur le sujet (avec un groupe de référence clairement défini), ainsi que le RR VTE retrouvé.

Tableau XXI : Risque relatif VTE de la DRSP retrouvé dans différentes études [40].

| | Période d'étude | N | Risque relatif (95%IC) | | |
|-------------------------|-----------------|------|------------------------|----------------|----------------|
| | | | OP LVNG | CO 3G** | CO DRSP |
| Dinger et coll 2007 | 2000-4 | 118 | 1 (ref) | 1,3 | 1,0 (0,6-1,8) |
| Vlieg et coll 2009 | 1999-2004 | 1524 | 3,6 (2,9-4,6) | 7,3 (5,3-10,0) | 6,3 (2,9-13,7) |
| Lidegaard et coll 2009 | 1995-2005 | 4213 | 2,0 (1,8-2,3) | 3,6 (3,3-3,8) | 4,0 (3,3-4,9) |
| Dinger et coll 2010 | 2002-2008 | 680 | 1 (ref) | / | 1,0 (0,6-1,8) |
| Parkin et coll 2011 | 2002-2009 | 61 | 1 (ref) | / | 2,7 (1,5-4,7) |
| Jick et coll 2011 | 2002-2008 | 186 | 1 (ref) | / | 2,8 (2,1-3,8) |
| Lidegaard et coll 2011* | 2001-2009 | 2707 | 2,9 (2,2-3,8) | 6,8 (5,7-8,1) | 6,3 (5,4-7,5) |

N : nombre d'accidents VTE ref : référence IC : intervalle de confiance *dans le cadre d'incidents VTE confirmés ** désogestrel ou gestodène augmentation du risque VTE LVNG : lévonorgestrel OP :oestroprogestatif 3G : 3^{ème} génération VTE : veineux thromboembolique DRSP : drospirénone

De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées sur des bases de données [19, 40-44]. Certaines études ont exploité une base informatisée unique, et une recherche a été réalisée par la suite sur les dossiers médicaux des patientes afin de s'assurer de la validité du diagnostic d'accident VTE [19, 43], ce qui n'a pas été réalisé par d'autres auteurs [41, 42]. Dans une étude, les informations ont été recoupées entre différents registres, sans que les dossiers médicaux aient été tous examinés, ce qui est sans doute dû à la taille importante de l'échantillon [40]. Dans ce même travail, les auteurs ont recherché des cas d'accidents VTE mortels dans le registre national des décès du Danemark, qui a été mis à jour jusqu'en 2008. Or, l'étude s'est arrêtée en 2009, d'où de probables cas ayant échappé aux auteurs. Ceux-ci n'ont d'ailleurs pas signalé le nombre de cas d'accidents VTE mortels et ne les ont pas analysés à part [40]. La démarche la plus fiable concernant les bases de données semble être d'analyser les dossiers médicaux après repérage des patientes sur des registres informatisés soigneusement mis à jour. Cependant, cela est difficilement réalisable pour des études de grande taille.

Certaines études ont choisi d'appliquer des critères d'exclusion, afin d'évaluer au maximum l'impact propre des contraceptifs sur le risque VTE [19, 40-42, 44]. Il est toutefois difficile de savoir si tous les critères d'exclusion dans les études reposant sur des registres informatisés ont été respectés, ce qui aurait pu entraîner un biais. Par exemple, certaines femmes auraient pu être soignées pour un problème gynécologique ou un cancer à l'étranger, ce qui n'est alors pas retranscrit dans les bases de données. Au contraire, d'autres études n'ont pas appliqué de critère d'exclusion qui contre-indiquerait pourtant l'utilisation d'OP (thrombophilies, antécédent d'accident VTE) [39, 43, 45]. Ce choix a probablement influencé l'incidence relativement élevée des accidents VTE (exposée dans le tableau ci-dessous) dans les différentes cohortes dans l'une de ces études, bien que les auteurs pensent que ce phénomène soit dû à un meilleur diagnostic des incidents VTE [39]. La présence de critères d'exclusion permettrait d'évaluer plus justement le rôle propre de la DRSP dans l'augmentation du risque VTE, mais leur application peut poser problème.

Tableau XXII : Incidence par an des thromboses veineuses chez des femmes sous OP ou non d'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et Dinger et coll [36, 39].

| | ANSM | Dinger et coll |
|--------------|-----------------------|--------------------|
| Femmes NU | 5 à 10/100 000 femmes | 47 /100 000 femmes |
| OP avec LVNG | 20 /100 000 femmes | 80 /100 000 femmes |
| OP 3G+DRSP | 40/100 000 femmes | / |
| OP DRSP | / | 91/100 000 femmes |

NU : non utilisatrice NU : non-utilisation OP : oestroprogestatif LVNG : lévonorgestrel 3G : 3^{ème} génération DRSP : drospirénone

Nous avons vu que le diagnostic d'accident VTE est réalisé soit à partir de la mise en place d'un traitement anticoagulant a posteriori [40-42], soit à partir de moyens paracliniques comme la phlébographie [39, 43, 45, 46], ce qui constitue un diagnostic beaucoup plus sûr. En effet, dans le premier cas, des femmes auraient pu bénéficier gratuitement de ce traitement par l'hôpital sans que cela soit rapporté dans une base de données, et un certain pourcentage de femmes auraient pu être traitées par anticoagulant sans pour autant que l'accident VTE soit vérifié. Cependant, dans une étude où ce diagnostic était confirmé par phlébographie, un incident VTE était considéré comme confirmé à partir du moment où un expert sur trois le considérait comme tel [39]. N'aurait-il pas été plus logique d'exclure l'accident en question si

une majorité d'experts ne le considérerait pas comme confirmé ? Heureusement, il semble qu'il n'y ait pas eu de désaccord. Le diagnostic sur des moyens paracliniques adaptés, confirmés par plusieurs experts indépendants, semble être la démarche la plus sûre.

La taille de l'échantillon pose problème dans de nombreuses études, où il n'y avait au final que peu d'accidents VTE dans la catégorie DRSP [19, 39, 43, 45, 46]. Il semble ainsi difficile de tirer des conclusions objectives à partir d'un faible nombre de cas. Quelques études ont pu bénéficier d'un très large échantillon, ce qui leur donne une validité externe bien meilleure [40-42, 44].

Le classement entre les différentes catégories d'utilisation dans le cadre des études de cohorte est également important. Dans une étude, les auteurs ont bien pris en compte les modifications de la coagulation survenant durant la grossesse et le post-partum, ainsi que le risque supplémentaire lié à une intervention chirurgicale [40]. De plus, tout risque de confusion lié à un changement de contraceptif a été exclu [40]. À l'inverse, deux études ne précisent pas du tout les modalités de passage de la catégorie « utilisatrice » à la catégorie « non-utilisatrice », ou d'une catégorie de contraceptif à un autre, ce qui a potentiellement comme risque d'entraîner une confusion sur le médicament à mettre en cause en cas d'accident VTE [39, 41].

La répartition des contraceptifs selon les années pour des études de cohorte est également une donnée intéressante, la DRSP n'ayant été introduite qu'au tout début des années 2000. Certaines études montrent ainsi l'évolution de cette donnée, décrivant des changements d'habitude de prescription [40, 41]. Une autre n'évoque pas du tout cette donnée [39]. Le nombre élevé de femmes sous DRSP par rapport aux autres utilisatrices de CO dans cette étude pose également question : sur quelles bases se sont appuyés les praticiens pour prescrire le contraceptif ? Ont-ils privilégié la prescription de CO contenant de la DRSP au détriment d'autres associations, peut-être plus adaptées aux patientes ?

Le groupe de contraceptifs de référence pose parfois problème. Certaines études ne précisent pas clairement ce groupe ou y comprennent différentes doses d'EE [39, 41-45]. D'autres au contraire le définissent précisément ou réalisent des sous-analyses pour effacer l'influence du dosage en EE, tout en conservant une bonne taille de l'échantillon [19, 40].

Enfin, quelques travaux sont des études de non-infériorité [39, 45]. Dans l'une d'entre elles, le seuil de non-infériorité et l'hypothèse nulle ne sont pas clairement établis [39]. Mais il est de toute manière difficile de conclure à une équivalence dans ce type d'étude [47].

Nous pouvons donc constater que du point de vue épidémiologique, les avis restent partagés, et qu'aucune étude n'est exempte de biais. Cependant, le nombre plus important de travaux démontrant une augmentation du risque VTE sous DRSP par rapport au LVNG tend à prouver cette hypothèse. Mais par quels mécanismes la DRSP entraînerait-elle davantage de changements hémostatiques que le LVNG ?

II. Bases biologiques pouvant sous-tendre une augmentation du risque veineux thromboembolique sous drospirénone

Tableau XXIII : Changements de l'hémostase secondaire sous DRSP en comparaison avec un autre OP dans différentes études [37, 38, 48-50].

| | Kluft et coll (référence DSG)* | Shirk et coll (référence NU) | van Vliet et coll (référence LVNG) | Tchaikovski et coll (référence CO 2G) | Klippling et coll (référence DSG)** |
|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--|---|---|
| AT | NS | NS | / | / | NS |
| Ag protéine C | NS | / | / | / | NS |
| Ag protéine S | NS | / | / | / | / |
| Activité protéine S | NS | / | / | / | / |
| Protéine S libre | / | / | Diminuée | / | NS |
| Protéine S totale | / | / | Diminuée | / | NS |
| Ag TFPI libre | / | / | Diminuée | / | / |
| Activité TFPI | / | NS | Diminuée | / | / |
| Ag TFPI total | / | / | NS | / | / |
| Facteurs procoagulants | NS | / | / | / | NS |
| Facteurs antifibrinolytiques | NS | / | / | / | NS |
| Facteurs profibrinolytiques | NS | / | / | / | ↗ PAP et activité t-PA |
| Test de coagulation | NS | / | / | / | / |
| APCsr | / | / | / | Augmenté | / |

DSG : désogestrel NU : non utilisation LVNG : lévonorgestrel CO 2G : contraceptif oral de 2^{ème} génération AT : antithrombine
Ag : antigène TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor PAP : complexe plasmine-antiplasmin t-PA : tissu Plasminogen Activator
NS : changement non significatif APCsr : ratio de sensibilité à la protéine C activée *30 µg éthinyloestradiol **20 µg éthinyloestradiol

Nous avons pu voir au travers des études cliniques analysées que la prise de DRSP en association avec de l'EE provoque des modifications de l'hémostase qui sont plus marquées que chez des femmes sous OP contenant du LVNG. Cependant, il existe peu d'études sur le sujet. L'étude de van Vliet et coll. rapporte une activité moyenne du TFPI plus basse chez les femmes sous DRSP que sous LVNG, ainsi qu'une diminution de cette activité lorsqu'elles passent du LVNG à la DRSP, à dose d'EE égale [37]. Ceci est en désaccord avec l'étude de Shirk, mais cette dernière n'a été réalisée que sur 15 rats [48]. D'après van Vliet et coll., les modifications au niveau du TFPI et de la protéine S sont comparables entre OP 3G et DRSP, ce qui est en accord avec les études de Kluft et Klipping, qui ont choisi de comparer les associations contenant de la DRSP avec des compositions comprenant du DSG [37, 49, 50].

Van Vliet et coll. explorent également la relation entre TFPI, protéine S et sensibilité à la protéine C activée. Nous voyons ainsi que plus le taux de protéine S et d'antigène du TFPI libre sont bas, plus le nAPCsr (coefficient qui mesure donc la résistance à la protéine C activée) augmente (et plus il y a de résistance à l'APC). Or, ce paramètre reste un facteur prédictif d'accident VTE [37].

Cependant, cette étude comporte de nombreuses limites. La taille de l'échantillon est correcte vu le schéma de l'étude, mais le fait que seules 46 femmes aient changé de contraception est un point négatif important. Les auteurs n'ont pas non plus précisé si les prélèvements sanguins ont été réalisés sans connaissance du CO pris, ce qui a été fait pour les tests de laboratoire. De plus, ils n'ont pas communiqué le nombre de femmes ayant changé d'un CO 1 ou 2G pour un CO à base de DRSP. Ils n'ont pas non plus donné les variations concernant les taux d'antigène TFPI libre lors d'un changement de CO vers ou à partir de la DRSP, ni les variations d'antigène TFPI total ou d'activité du TFPI ayant eu lieu lors d'un changement d'OP de la DRSP au LVNG, ce qui aurait été intéressant. Les auteurs comparent bien leurs résultats à ceux d'autres études, mais ne réalisent pas de critique de leur propre article, tout comme Tchaikovski et coll., qui complètent le travail de van Vliet et coll. [37, 38].

Tchaikovski et coll. se reposent d'ailleurs en partie sur la précédente étude. Son schéma rétrospectif peut faire l'objet de critiques, ainsi que le fait que les échantillons proviennent de deux études différentes, et auraient donc pu ne pas être collectés de la même façon. La mutation de la prothrombine G20210A n'a été recherchée que chez van Vliet, alors que des femmes incluses par Koenen et coll. auraient pu être porteuses de cette mutation. De plus, la quantité d'EE associée aux différents progestatifs n'est pas précisée. Nous avons également

été surpris de constater que les auteurs ont pris en compte 40 femmes ayant effectué un changement de CO chez van Vliet et coll., alors que ce dernier ne prend en compte que 39 femmes. Une femme, ayant reçu un mauvais contraceptif, a donc été incluse dans l'étude de Tchaikovski, mais nous ignorons si cette erreur a été prise en compte dans l'analyse ou non. Les auteurs n'ont de plus pas pu récolter tous les échantillons de l'étude de Koenen et coll. Nous avons aussi été interpellées par le fait que Tchaikovski rapporte la présence d'échantillons de deux femmes sous CPA et deux sous CO 1G provenant de chez Koenen et coll., alors que cette étude ne comprend pas de femmes sous CPA ou CO 1G. Nous ignorons donc totalement d'où proviennent ces quatre échantillons [38, 51].

Par contre, elle reste intéressante dans le sens où elle s'intéresse aux changements hémostatiques en l'absence ou présence de l'APC. Ainsi, nous pouvons constater que les changements de l'hémostase en présence d'APC sous CO sont plus marqués par rapport à une non utilisation, mais également que l'APC induit une différence dans ces paramètres entre les différents CO, ce qui n'est pas le cas en son absence [38]. Or, selon Alhenc-Gelas et coll., les femmes sous CO sont moins sensibles à la protéine C activée [52]. La résistance à l'APC serait donc une cause majeure de changements hémostatiques en faveur d'un état procoagulant sous CO. Ces changements sont nettement plus marqués pour les utilisatrices de CO 3G ou DRSP que celles sous LVNG. Cette étude nous montre également que les déterminants majeurs du potentiel thrombinique en présence d'APC (l' ETP_{+APC}) sont l'antigène de la protéine S libre, la prothrombine (PT), puis l'antigène du TFPI libre, alors que ceux de l' ETP_{-APC} sont la PT, l'antithrombine III (AT III), puis l'antigène de la protéine S libre [38].

Nous avons vu que dans l'étude de van Vliet et coll., les taux de protéine S libre sont plus bas chez les utilisatrices de DRSP par rapport aux femmes sous LVNG [37]. Ce paramètre étant le principal déterminant de l' ETP_{+APC} , cela pourrait expliquer en partie l'augmentation de ce dernier sous DRSP par rapport au LVNG. Cependant, l'antigène de la protéine S libre est aussi un déterminant de l' ETP_{-APC} , de façon moins importante que la PT ou l'AT III [38]. Quant à l'antigène du TFPI libre, il ne semble pas, selon van Vliet et coll., changer de façon significative entre DRSP et LVNG, à la différence de l'antigène du TFPI total ou de l'activité du TFPI, et au contraire du DSG, où les taux d'antigène du TFPI libre diminuent [37].

Il serait nécessaire de réaliser d'autres études bien menées afin d'éclaircir ce phénomène, et de connaître précisément toutes les modifications hémostatiques engendrées par la DRSP.

Ces études nous permettent de voir qu'en présence de protéine C activée, les utilisatrices de CO paraissent y être moins sensibles, et développent donc une sorte de résistance à la protéine C activée, par rapport aux non utilisatrices, du fait notamment de la baisse en protéine S libre et du TFPI. Cette résistance semble être augmentée en cas d'utilisation de CO contenant de la DRSP par rapport aux CO contenant du LVNG, pour des raisons qu'il est encore difficile de connaître et qu'il serait nécessaire d'éclaircir.

La drospirénone est un dérivé de la spironolactone (Aldactone®), et possède donc des propriétés anti-minéralocorticoïdes, c'est-à-dire qu'elle bloque l'action de l'aldostérone [1]. Or, cette hormone semble être impliquée dans la coagulation. Ainsi une augmentation de la concentration en aldostérone entraînerait une augmentation du taux de facteur tissulaire ainsi qu'une diminution de la fibrinolyse, provoquant donc une augmentation du risque VTE. L'emploi d'antagonistes de l'aldostérone (épléronone et spironolactone), augmente le temps de saignement et semble donc avoir une action anticoagulante [53]. Logiquement, la DRSP devrait avoir une action biologique anticoagulante due à son action anti-minéralocorticoïde. Ses effets prothrombotiques ne se font donc pas par ce mécanisme.

Raps et coll. ont réalisé en 2012 une étude clinique portant sur la pertinence de l'utilisation de la SHBG comme marqueur de risque d'accident VTE sous CO. Dans cette étude, les taux de SHBG étaient en relation directe avec le nAPCsr : plus le taux de SHBG augmentait, et plus le nAPCsr augmentait, et donc plus la résistance à l'APC était marquée. Les femmes sous DRSP présentaient un taux de SHBG et un nAPCsr bien supérieurs à celui des femmes sous LVNG, et donc une résistance à l'APC plus marquée. Cependant, le lien entre SHBG et résistance à l'APC due aux CO n'est pas encore bien compris. Les auteurs pensent que la SHBG reflète l'œstrogénicité globale d'un contraceptif (notion que nous avons vue dans l'introduction), et donc le risque VTE (puisque une augmentation du taux en œstrogènes conduit à une augmentation de ce risque). De plus, la SHBG est synthétisée dans le foie, au même titre que de nombreux facteurs pro et anticoagulants. Or, les CO sont métabolisés dans le foie, ce qui pourrait perturber l'expression des gènes codant pour ces facteurs [24]. En contradiction, la contraception par anneau vaginal ou patch transdermique semble cependant entraîner une augmentation du risque VTE de même ampleur que pour les CO [1].

L'hypothèse de Kemmeren et coll., évoquée dans notre introduction, concernait l'effet androgénique antithrombotique des progestatifs compensant l'effet prothrombotique des œstrogènes. En effet, la DRSP n'a pas d'effet androgénique, et ne compenserait donc pas cet

effet prothrombotique des œstrogènes, à la différence du LVNG qui le ferait de façon partielle [25]. Ceci serait en accord avec la proposition précédemment évoquée de Raps et coll. L'administration de testostérone chez des transsexuelles n'ayant pas subi d'intervention chirurgicale a abouti à une diminution du nAPCsr, donc une augmentation de la sensibilité à l'APC [26]. Cependant, la littérature sur ce sujet est très peu importante, et l'hypothèse exposée par Kemmeren et coll. ne peut guère être confirmée en l'absence d'études identifiant de façon précise les mécanismes des changements hémostatiques sous CO.

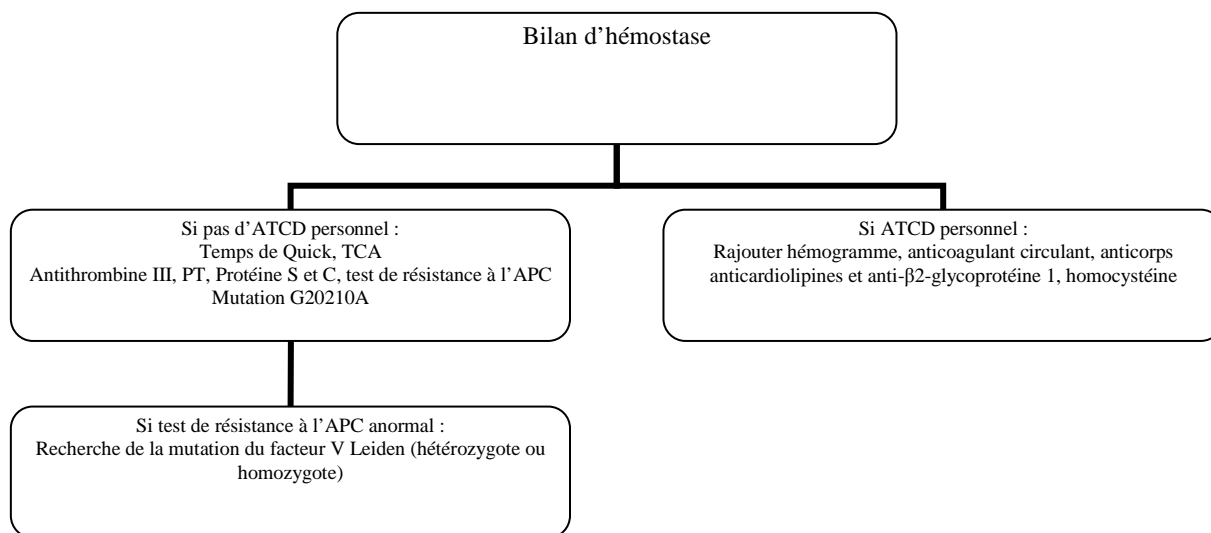
Les études cliniques de van Vliet et Tchaikovski semblent montrer une augmentation de la résistance à la protéine C sous CO, qu'il faut considérer avec prudence compte tenu de leurs faiblesses méthodologiques. Cette augmentation de résistance peut avoir des effets extrêmement néfastes en présence de facteurs de risque préexistants, notamment une thrombophilie, comme la mutation du facteur V Leiden, qui entraîne de base une résistance à la protéine C, et donc une augmentation du risque VTE. Ainsi, les porteuses de cette mutation présentent un risque multiplié par 33 à 99 d'accident VTE sous OP par rapport à des femmes non porteuses et non utilisatrices de CO [1]. Ce risque est, nous l'avons vu, multiplié par 2 à 4 en cas d'absence de thrombophilie et d'utilisation de CO [40]. Les OP, et a fortiori ceux contenant de la DRSP, semblent donc entraîner une « sélection » des femmes avec de telles anomalies silencieuses, qui restent ainsi les plus concernées par les accidents VTE.

III. Pertinence du dépistage des thrombophilies avant toute contraception oestroprogestative

La question du dépistage systématique des thrombophilies héréditaires avant prescription de toute contraception se pose donc, particulièrement au vu du risque médico-légal. Les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) disponibles en France datent de 2004 et n'évoquent pas le dépistage d'anomalies de la coagulation avant une prescription de contraception OP [54]. Cependant, compte tenu de la polémique actuelle concernant les pilules 3G et 4G, ces recommandations vont être révisées par l'HAS cette année [55]. Une solution serait de mettre systématiquement les femmes à risque sous contraceptifs contenant uniquement un progestatif, puisque ces derniers ne provoquent pas d'anomalies de l'hémostase, comme nous l'avons vu dans l'introduction [25].

Un tel dépistage est recommandé par de nombreux auteurs pour les femmes ayant un antécédent personnel documenté d'accident VTE, c'est-à-dire diagnostiqué par des moyens paracliniques appropriés ou résultant en des séquelles. Dans le cas d'un antécédent familial, ce dépistage reste discuté [1, 56].

Le bilan doit être réalisé en l'absence de tout facteur risquant de le perturber, comme la prise d'OP ou une anticoagulation [1].



TCA : temps de céphaline activée PT : prothrombine APC : protéine C activée ATCD : antécédent

Figure 14 : Bilan d'hémostase en cas d'antécédent personnel ou familial d'accident VTE [1]

En cas d'anomalie de ce bilan, un deuxième contrôle doit être effectué avant d'établir un diagnostic de thrombophilie [1].

Ces bilans permettent certes de dépister les femmes à risque d'accident VTE dus à une anomalie de la coagulation, mais ne peuvent en aucun cas prédire la survenue d'un tel incident [1].

En ce qui concerne les femmes déjà sous OP, comme nous l'avons déjà vu, une telle contraception entraîne des modifications de l'hémostase y compris chez des femmes sans thrombophilie. Pour réaliser un tel bilan, il serait nécessaire que la patiente change de pilule pour une microprogestative pure qui n'entraîne pas de modifications hémostatiques [1].

Réaliser un tel bilan avant une première prise de contraception pourrait s'avérer coûteux. Néanmoins, compte tenu des nombreuses poursuites judiciaires aujourd'hui engagées en

raison de la survenue d'un accident cardio-vasculaire sous pilule, un dépistage systématique pourrait s'avérer tentant pour les prescripteurs.

Le dépistage en médecine nécessite cependant plusieurs conditions [57]:

- Une maladie assez fréquente, d'évolution potentiellement grave mais lente et curable à des stades précoces.
- Un traitement facile à mettre en œuvre si le dépistage est précoce.
- Un moyen de dépistage rapide, fiable et rentable au vu des coûts engendrés par la maladie.

Tableau XXIV: Incidence par an des accidents VTE chez des femmes sous OP ou non d'après l'ANSM [36].

| Incidence des accidents VTE/an | |
|--------------------------------|-----------------------|
| Femmes NU | 5 à 10/100 000 femmes |
| OP avec LVNG | 20 /100 000 femmes |
| OP 3G+DRSP | 40/100 000 femmes |

NU : non utilisatrice VTE : veineux thromboembolique

Les thrombophilies, bien qu'ayant des conséquences potentiellement graves, notamment en présence de facteurs de risque, sont généralement asymptomatiques. Il n'y a de plus aucun traitement compensateur des anomalies hémostatiques qui y sont liées. Celles-ci ne représentent donc un danger que par le risque de survenue d'une thrombose. L'incidence estimée des accidents VTE, exposée dans le tableau ci-dessus, pourrait être compatible avec un dépistage, tout comme la fréquence de la mutation du facteur V Leiden, qui entraîne une augmentation de la résistance à l'APC, et qui est estimée entre 3 et 7% de la population caucasienne, à l'état homo et hétérozygote. Les autres thrombophilies sont plus rares [58, 59].

Cependant, il est difficile de savoir si un dépistage systématique des thrombophilies permettrait un bon rapport coût/qualité si l'on met en relation le coût engendré par le dépistage systématique avec celui dû à la prise en charge des incidents VTE liés à la contraception OP [59].

Une simulation sur le catalogue des examens de laboratoire du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges nous a permis d'évaluer le coût de ces examens (ceux réalisés en cas

d'absence d'antécédent VTE) à environ 240 €, sans la recherche de la mutation du facteur V Leiden, ce qui est coûteux [60].

Enfin, le dépistage doit permettre de mettre en place un traitement dans les stades précoces de la maladie, qui évolue lentement. Or, il n'y a pas de traitement prévu pour les thrombophilies, mais seulement pour les accidents VTE ou pour leur prévention dans certaines situations, et ces incidents surviennent de façon imprévisible et peuvent évoluer rapidement [21].

Enfin, le fait de ne pas mettre une femme porteuse d'une thrombophilie sous OP ne permet pas pour autant d'éliminer le risque d'avoir un tel accident, et d'éviter les coûts qui y sont liés [59]. Le dépistage pourrait donc éventuellement permettre de conseiller à une patiente porteuse d'une anomalie de l'hémostase d'éviter certains facteurs de risque d'accidents VTE, comme la contraception OP, mais en aucun cas de les éviter de façon certaine.

Le dépistage systématique reste donc une question épineuse, et ne paraît pas réellement pertinent avant toute prescription de contraception OP. Les nouvelles recommandations de l'HAS pour la pratique nous permettront peut-être d'apporter une réponse à cette interrogation.

IV. Recommandations pour la pratique

L'ANSM et l'HAS ont publié en 2012 un communiqué demandant aux prescripteurs de contraceptifs de privilégier les OP contenant du LVNG en première intention, compte tenu d'une augmentation du risque VTE sous CO 3G et contenant de la DRSP par rapport à ceux contenant du LVNG. L'ANSM rappelle également que les prescripteurs doivent rechercher les facteurs de risque de thrombose, et au cas échéant préférer un contraceptif autre qu'œstroprogestatif. Les femmes doivent être informées de l'augmentation du risque de thrombose, artériel ou veineux, et des signes cliniques évocateurs devant les amener à consulter. Enfin, elles doivent bénéficier durant la première année de prise ou après un changement pour un CO d'une autre génération d'un suivi régulier [36, 61]. L'HAS va cependant réviser ses recommandations de 2004 sur la demande de la Ministre de la Santé et des Affaires sociales, suite à la médiatisation de cas d'accidents cardiovasculaires sous OP 3G ou 4G [55].

La DRSP n'est donc pas à prescrire en première intention chez des femmes sans facteur de risque, en particulier VTE. En cas de présence de ces facteurs, la contraception OP est discutée. L'HAS a publié en 2004 les dernières recommandations sur ce sujet [54]. Le tableau suivant récapitule les contre-indications aux OP liées à ces facteurs de risque, que ce soit par voie orale, patch ou anneau vaginal. Il est alors possible d'utiliser une contraception progestative pure (pilule, implant ou dispositif intra-utérin) ou de se voir prescrire un dispositif intra-utérin au cuivre, en plus des moyens contraceptifs locaux [54].

Tableau XXV : Contre-indications aux OP liées au risque VTE selon l'HAS.

| CI formelle | CI relative, à estimer au cas par cas | CI temporaire |
|---|---|--|
| ATCD personnel d'accident VTE | ATCD familial d'accident VTE sans thrombophilie | Chirurgie lourde et immobilisation prolongée |
| Thrombophilie | | Immobilisation prolongée |
| Association de facteurs de risque | | |
| Syndrome des anticorps antiphospholipiques (anticoagulant circulant+) | | |
| ATCD : antécédent | CI : contre-indication | |

Cependant, ces recommandations n'évoquent pas la possibilité de réaliser un dépistage des thrombophilies dans le cadre d'antécédents personnels ou familiaux d'accidents VTE. La littérature sur ce sujet permet d'effectuer des recommandations par rapport à l'éventuelle réalisation d'un bilan de thrombophilie [21]

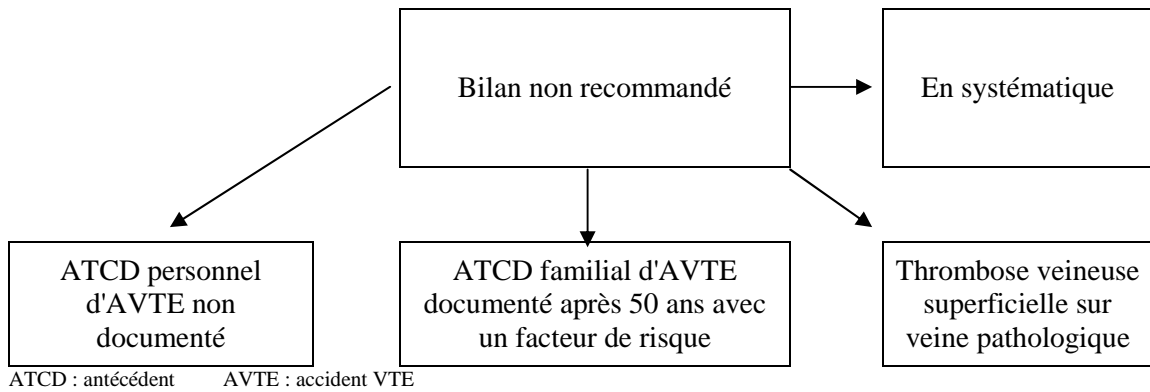


Figure 15 : Contre-indications de réalisation d'un bilan de thrombophilie avant prescription d'OP [56].

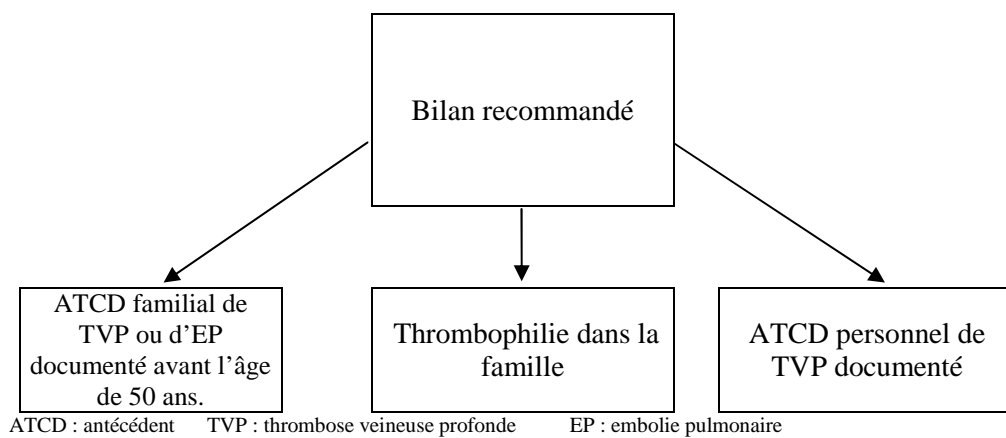


Figure 16 : Indications de réalisation de bilan de thrombophilie avant prescription d'OP [56].

Dans tous les cas, l'association EE+DRSP n'est donc pas indiquée en première intention. Elle pourrait être utilisée pour son effet anti-acnéique et anti-androgénique, mais d'autres traitements sont indiqués dans ce cas, sans augmentation du risque VTE. L'intérêt de cette association dans le cadre de la contraception nous paraît donc être limité.

CONCLUSION

En conclusion, il est certain que les OP contenant de la DRSP augmentent le risque VTE, mais il est encore difficile de connaître l'ampleur exacte de cette augmentation, notamment en comparaison aux OP comprenant du LVNG.

La majorité des études épidémiologiques sur notre problématique retrouve une augmentation des accidents VTE sous DRSP par rapport au LVNG, ce qui tendrait à prouver un risque VTE amplifié sous DRSP, mais ces travaux ne sont pas exempts de soucis méthodologiques. Cependant, les quelques études démontrant un risque similaire entre DRSP et LVNG présentent un problème similaire.

Nous avons également choisi de nous intéresser aux études cliniques rapportant des modifications de l'hémostase sous l'association EE+DRSP. Il semble qu'il y ait une nette augmentation de la résistance à la protéine C en cas de prise d'OP. Ce phénomène paraît amplifié en cas de prise de DRSP par rapport au LVNG, bien que la raison n'en soit pas très claire. Il faut cependant prendre en considération les faiblesses méthodologiques de ces études. Certains auteurs ont évoqué la nature androgénique du progestatif, qui compenserait les modifications de l'hémostase induites par les œstrogènes, mais cette hypothèse n'est pas encore confirmée. D'autres auteurs évoquent l'effet du premier passage hépatique des OP afin de justifier les modifications de l'hémostase survenant alors, sachant qu'une grande partie des facteurs pro et anticoagulants sont synthétisés dans le foie. Mais cette hypothèse est discutable. Des études cliniques complémentaires et bien menées sont nécessaires afin d'élucider précisément le mécanisme d'amplification de la résistance à l'APC sous DRSP par rapport au LVNG.

L'augmentation de la résistance à la protéine C sous OP met surtout en danger les femmes à risque, et notamment celles porteuses d'une thrombophilie. Au vu du contexte médico-légal actuel, la question du dépistage systématique des anomalies de la coagulation avant toute prescription d'une contraception se pose de façon légitime. Mais son intérêt semble restreint.

De nouvelles recommandations pour la prescription de la contraception seront bientôt disponibles pour le praticien. Dans leur attente, les recommandations de l'HAS de 2004 valent toujours, sachant cependant qu'il faut maintenant privilégier la prescription d'OP contenant du LVNG, au détriment de ceux comprenant de la DRSP. Il serait cependant légitime de réévaluer l'intérêt réel de la drospirénone dans le cadre de la contraception.

RÉFÉRENCES

- [1] Serfaty D. Contraception. 4^{ème} ed. Paris: Elsevier Masson; 2011.
- [2] European Medicines Agency.
Zoely [consulté le 05/10/2012].
Disponible à partir de : URL: < http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001213/WC500115831.pdf>.
- [3] Université Paul Sabatier.
Physiopathologie des thromboses. Traitements antithrombotiques [consulté le 05/10/2012].
Disponible à partir de : URL: < <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/corpus/175/175%20Traitement%20antithrombotique.pdf>>.
- [4] Odell WD. An analysis of the reported association of oral contraceptives to thromboembolic disease. West J Med 1975;122:26-33.
- [5] Vessey M. Oral contraceptives and thromboembolic disease. Am Heart J 1969;77:153-7.
- [6] Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et coll. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Engl J Med 2001;344:1527-35.
- [7] Jick H, Jick S, Myers M, Vasilakis C, Gurewich V. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. Lancet 1995;346:1589-93.
- [8] Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. BMJ 1996;312:83-88.
- [9] World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. Lancet 1995;346:1582-8.

[10] Farmer R, Lawrenson R, Thompson C, Kennedy J, Hambleton I. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83-88.

[11] Lawrenson R, Farmer R. Venous thromboembolism and combined oral contraceptives: does the type of progestogen make a difference? *Contraception* 2000;62:S21-8.

[12] Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001;64:125-33.

[13] Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: meta-analysis. *BMJ* 2011;323:1-9.

[14] CPMP Public Assessment Report.

Combined oral contraceptives and venous thromboembolism [consulté le 23/09/2012].

Disponible à partir de : URL:

< http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/12/WC500017870.pdf>.

[15] Ministère des Affaires sociales et de la Santé.

Pilules de 3^{ème} génération [consulté le 15/01/2013].

Disponible à partir de : URL:

< <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiqués,2322/pilules-de-3eme-generation,15495.html>>.

[16] Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001;358:1427-9.

[17] Seaman HE, deVries CS, Farmer RDT. The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol: a nested cohort analysis and case-control study. Hum Reprod 2003;18:522-26.

[18] AFSSAPS.

Traitement de l'acné par voie locale et générale [consulté le 05/10/2012].

Disponible à partir de : URL: < http://www.sfdermato.org/doc/ACNE_RECO.pdf>.

[19] Parkin S, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011;342:d2139.

[20] Faculté de Médecine de Montpellier.

Physiologie de l'hémostase [consulté le 22/10/2012].

Disponible à partir de : URL:

< http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf>.

[21] Elias A, Boccalon H. Thromboses veineuses des membres inférieurs. EMC-Angéiologie 2000;1-14.

[22] GynéPro.

Pathologie veineuse et traitement hormonal substitutif de la ménopause [consulté le 08/11/2012].

Disponible à partir de : URL:

< <http://pro.gyneweb.fr/portail/sources/congres/jta/97/4veine.htm>>.

[23] Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. Thromb Res 2010;126:5-11.

[24] Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, Thomassen S, Rosendaal F, Rosing J, et al. Sex hormon-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. J Thromb Haemost 2012;10:992-7.

[25] Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, Tans G, Bouma CN, Curvers J, et al. Effect of second and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood* 2004;103:927-33.

[26] Toorians AWFT, Thomassen MCLGD, Zweegman S, Magdeleyns EJP, Tans G, Gooren LJG, et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5723-29.

[27] Van Grootest K, Vrieling T. Thromboembolism associated with the new contraceptive Yasmin. *BMJ* 2003;326:257.

[28] The US Food and Drug Administration.

Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone [consulté le 13/10/2012].

Disponible à partir de : URL: < <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm>>.

[29] EurekaSanté par Vidal.

Aldactone [consulté le 30/10/2012].

Disponible à partir de : URL: < <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-daladat01-ALDACTONE.html>>.

[30] Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003;68:891-905.

[31] Lepoutre-Lussey C, Gimenez-Roqueplo AP, Leviel F, Plouin PF. Physiologie et méthodes d'exploration du système rénine-angiotensine-aldostérone. *EMC-Endocrinologie-Nutrition* 2008:1-10.

[32] Gnakaméné JB, Safar M, Blacher J. Traitement médical de l'hypertension artérielle. *EMC-Cardiologie* 2009:1-14.

[33] Oelkers WKH. Effect of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996;61:166-71.

[34] Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzscheier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996;54:243-51.

[35] EurekaSanté par Vidal.

Angeliq© [consulté le 05/11/2012].

Disponible à partir de : URL: < <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1705-ANGELIQ.html>>.

[36] Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse: prescription des pilules de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel en première intention [consulté le 13/10/2012].

Disponible à partir de : URL: < <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Contraceptifs-oraux-combines-et-risque-de-thrombose-veineuse-prescription-des-pilules-de-2e-generation-contenant-du-levonorgestrel-en-premiere-intention-Point-d-information>>.

[37] Van Vliet HAAM, Bertina RM, Dahm AEA, Rosendaal FR, Rosing J, Morten Sandset P, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost* 2008;6:346-51.

[38] Tchaikovski SN, van Vliet HAAM, Thomassen MCLGD, Bertina RM, Rodendaal FR, Sandset PM, et al. Effect of oral contraceptives on thrombin generation measured via calibrated automated thrombography. *Thromb Haemost* 2007;98:1350-56.

[39] Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75:344-54.

[40] Lidegaard Ø, Nielsen LH, Wessel CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard 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.

[41] Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011;183:E1319-25.

[42] Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011;342:d2151.

[43] Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110:587-93.

[44] Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.

[45] Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36:123-9.

[46] Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.

[47] Université de Lyon.

Essai de non-infériorité [consulté le 01/02/2012].

Disponible à partir de : URL: <<http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/non%20inferiorite%20principe.htm>>.

[48] Shirk A, Zhang Z, Winneker RC. Differential effects of estrogens and progestins on the anticoagulant tissue factor pathway inhibitor in the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;94:361-8.

[49] Kluft C, Endrikat J, Mulder SM. A prospective study on the effects on hemostasis of two oral contraceptives containing drospirenone in combination with either 30 or 20 µg ethinylestradiol and a reference containing desogestrel and 30 µg ethinylestradiol. *Contraception* 2006;73:336-43.

[50] Klipping C, Marr J. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinylestradiol 20 µg in combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism. *J Thromb Haemost* 2008;6:346-51.

[51] Koenen RR, Thomassen MCLGD, Tans G, Rosing J, Hackeng TM. Effect of oral contraceptives on the anticoagulant activity of protein S in plasma. *Thromb Haemost* 2005;93:853-9.

[52] Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonneau S, Kirzin JM, Aiach M, Ochat N, et al. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *J Thromb Haemost* 2004;2:1594-600.

[53] Gromotowicz A, Szemraj J, Stankiewicz A, Zakrzeska A, Mantur M, Jaroszewicz E. Study of the mechanisms of aldosterone prothrombotic effect in rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011;12:430-9.

[54] Haute Autorité de Santé.

Recommandations pour la pratique clinique - Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme [consulté le 17/01/2012].

Disponible à partir de : URL: < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272385/strategies-de-choix-des-methodes-contraceptives-chez-la-femme>.

[55] Ministère des Affaires sociales et de la Santé.

Pilules de 3^{ème} génération [consulté le 08/01/2013].

Disponible à partir de : URL: < <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiqués,2322/pilules-de-3eme-generation,15495.html>>.

[56] Gouault-Heilmann M, Ajzenberg N, Alhenc-Gelas M, Conard J, Dreyfus M, Verdy E. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2006;18:29-42.

[57] Organisation Mondiale de la Santé.

Principes et pratique du dépistage des maladies [consulté le 17/01/2013].

Disponible à partir de : URL: < http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34_fre.pdf>.

[58] Franchini M. Utility of testing for factor V Leiden. Blood Transfusion 2012;10:257-9.

[59] Méan M, Angellilo-Scherrer A. Thrombophilie: investiguer ou ne pas investiguer? Rev Med Suisse 2011 ;7:1025-7.

[60] Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.

Catalogue des examens de laboratoire [consulté le 16/01/2013].

Disponible à partir de : URL: < http://www.chu-limoges.fr/catalogue_examens_labos/>.

[61] Haute Autorité de Santé.

Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1^{ère} ou 2^{ème} génération [consulté le 19/01/2013].

Disponible à partir de : URL: < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1339216/contraceptifs-oraux-estroprogestatifs-preferez-les-pilules-de-1re-ou-2e-generation-fiche-bum>.

ANNEXE

Contraceptifs oraux oestroprogestatifs commercialisés en France au 1^{er} janvier 2013



CONTRACEPTIFS ORAUX COMMERCIALISES EN FRANCE AU 1^{ER} JANVIER 2013

| Contraceptifs oraux commercialisés en France au 01 Janvier 2013 | | | | | |
|---|---|--|---|---|--|
| Estro-progestatifs | | | | | |
| Génération progestatif | Dénomination commune (DC) | Phases | Dosage | Spécialités | Posologie |
| 1 ^{ère} | Noréthistérone | Triphasique | Noréthistérone 500 puis 750 µg puis 1000 µg, EE 35 µg | Triella | 21 cp (+ 7 j d'arrêt) |
| 2 ^{ème} | Lévonorgestrel | Monophasique | Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg | Minidri - Ludéal - Zikiale | 21 cp (+ 7 j d'arrêt) |
| | | Biphasique | Lévonorgestrel 100 µg, EE 20 µg | Leaflo - Lovavulo | 21 cp (+ 7 j d'arrêt) |
| | | Triphasique | Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg | Adépal - Facilia | 21 cp (7+14) + 7 j d'arrêt |
| | Norgestrel | Triphasique | Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg | Trinordiol - Amarance - Daily - Evaneola | 21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt |
| 3 ^{ème} | Désogestrel | Monophasique | Désogestrel 150 µg, EE 20 µg | Mercilon - Désobel 150/20 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/20 Biogaran - / Zentiva | 21 cp (+ 7 j d'arrêt) |
| | | | Désogestrel 150 µg, EE 30 µg | Vamoline - Désobel 150/30 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/30 Biogaran / Zentiva | 21 cp (+ 7 j d'arrêt) |
| | | | | Vamoline continu | 21 cp actifs + 7 placebo |
| | Gestodène | Monophasique | Gestodène 60 µg, EE 15 µg | Mélodia - Minesse - Sylviane - Edenelle - Gestodène Ethinylestradiol 60/15 Biogaran / Teva / Arrow / Zentiva | 24 cp actifs + 4 placebo |
| | | | Gestodène 75 µg, EE 20 µg | Harmonet, Méliane - Carlin 75/20 - Efezial 75/20 - Félixita 75/20 - Gestodène Ethinylestradiol 75/20 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus | 21 cp (+ 7 j d'arrêt) |
| | Autres (parfois appelées 4 ^{ème} génération) | Gestodène | Triphasique | Gestodène 75 µg, EE 30 µg | Minulet - Monéva - Carlin 75/30 - Efezial 75/30 - Félixita 75/30 - Gestodène Ethinylestradiol 75/30 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus |
| Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg | | | | Phaéva - Tri-Minulet - Perléane | 21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt |
| Norgestimate | | Monophasique | Norgestimate 250 µg, EE 35 µg | Cilest - Effprev | 21 cp (+ 7 j d'arrêt) |
| | | Triphasique | Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg | Triolest - Triafemi | 21 cp (7+7+7) + 7 j d'arrêt |
| Autres (parfois appelées 4 ^{ème} génération) | Chlormadinone | Monophasique | Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg | Bélara | 21 cp (+ 7 j d'arrêt) |
| | Drospirénone | Monophasique | Drospirénone 3 mg, EE 30 µg | Jasmine - Convuline - Drospibel 3 mg / 30 µg - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 30 µg Biogaran | 21 cp (+ 7 j d'arrêt) |
| | | | Drospirénone 3 mg, EE 20 µg | Jasminelle - Bélanette - Drospibel 3 mg / 20 µg - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran | 21 cp (+ 7 j d'arrêt) |
| | | | | Jasminelle continu - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran continu | 21 cp actifs + 7 placebo |
| | DiénoGEST | Multiphasique | DiénoGEST 5 paliers en mg : 0, 2, 3, 0 puis 0 Valérate d'estradiol 5 paliers en mg : 3, 2, 2, 1 puis 0. | Claira | 26 cp actifs (2+5+17+2) et 2 placebo |
| Nomégestrol | Monophasique | Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg | Zoely | 24 cp actifs + 4 placebo | |

cp : comprimé - EE : éthinylestradiol - j : jour

Source : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

Disponible à partir de : URL: <<http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thromboembolique-veineux/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/%28offset%29/0>>

RÉSUMÉ

La drospirénone, utilisée en association avec de l'éthinylestradiol dans le cadre de la contraception, est un progestatif ayant fait son apparition en France en 2002. Aujourd'hui, son utilisation, combinée à celle des progestatifs de troisième génération, représente 50% du marché français des pilules contraceptives. Or, la contraception œstroprogestative est connue pour entraîner des troubles de l'hémostase dans le sens d'une procoagulation et donc une augmentation du risque thromboembolique veineux.

Notre objectif de travail était d'estimer ce risque sous une association œstroprogestative contenant de la drospirénone. Nous avons donc entrepris de réaliser une revue de la littérature des études récentes sur notre problématique.

Il semble évident que la drospirénone entraîne une augmentation du risque thromboembolique veineux, mais il est encore difficile d'estimer son ampleur par rapport au lévonorgestrel, réputé comme étant le progestatif avec le plus faible risque thromboembolique veineux. En effet, les études épidémiologiques restent partagées sur ce sujet, et aucune d'entre elles n'est exempte de biais. Les rares études cliniques étudiant les changements de l'hémostase sous drospirénone par rapport à d'autres progestatifs semblent démontrer des perturbations hémostatiques plus marquées par rapport au lévonorgestrel, mais là aussi ces travaux présentent des limitations. D'autres études devraient être réalisées afin d'apporter plus d'éclaircissement sur notre problématique.

Cependant, il semble évident que l'association éthinylestradiol et drospirénone entraîne une augmentation de la résistance à la protéine C, bien que la cause n'en soit pas clairement établie. Cet effet a surtout des conséquences pour les femmes présentant des facteurs de risques préexistants, comme une thrombophilie. Malgré tout, un dépistage systématique des anomalies de l'hémostase avant toute prescription de contraception hormonale ne semble pas pertinent. Les recommandations actuelles de la Haute Autorité de Santé, qui sont actuellement en révision, préconisent la prescription d'une pilule œstroprogestative à base de lévonorgestrel en première intention, et des contraceptifs non œstroprogestatifs pour les femmes à risque thromboembolique veineux. Par conséquent, la drospirénone nous semble avoir un intérêt limité dans le cadre de la contraception orale.

Mots-clés : drospirénone, contraceptifs oraux, thrombose veineuse, hémostase, résistance à la protéine C activée.