

### Questions – Réponses pilule contraceptive. Le point en 18 questions.

1. Qu'est-ce qu'un contraceptif oral combiné ?
2. De quelle génération est ma pilule ? 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération ?
3. Le risque de thrombose veineuse est-il identique pour tous les COC ?
4. Le risque de thrombose artérielle est-il identique pour tous les COC ?
5. Je prends une pilule de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération, dois-je l'arrêter ?
6. Quelles sont les contre-indications à la prise des pilules de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération ?
7. Qu'est-ce qu'une thrombose veineuse ?
8. Qu'est-ce qu'une thrombose artérielle ?
9. Quels sont les signes cliniques évocateurs de phlébite qui doivent amener à consulter en urgence ?
10. Quels sont les signes cliniques évocateurs d'embolie pulmonaire qui doivent amener à consulter en urgence ?
11. Quels sont les signes cliniques évocateurs d'accident vasculaire cérébral qui doivent amener à consulter en urgence ?
12. Quels sont les signes cliniques évocateurs d'infarctus du myocarde qui doivent amener à consulter en urgence ?
13. Quel est le risque de thrombose veineuse avec les COC contenant de l'estradiol ?
14. Quels sont les facteurs qui augmentent le risque de thromboses veineuse et artérielle ?
15. Ma « pilule » m'a été prescrite pour de l'acné et est à base d'acétate de cyprotérone. Quel est son risque ?
16. Y-a-t-il des risques similaires de thrombose avec les autres modes de contraception hormonale (anneau vaginal, implant sous-cutané, dispositif transdermique, stérilet hormonal, contraceptif uniquement progestatif) ?
17. Existe-t-il des tests (sanguins par exemple) à réaliser pour vérifier si je peux continuer à prendre ma pilule de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération sans risque ?
18. Si les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ont un risque de thrombose veineuse (phlébite ou embolie pulmonaire) doublé, pourquoi ne pas les interdire ?

---

#### 1. Qu'est-ce qu'un contraceptif oral combiné ou « la pilule » ?

Les contraceptifs oraux qui contiennent à la fois un estrogène et un progestatif sont appelés contraceptifs oraux combinés (COC). L'estrogène le plus souvent utilisé est l'éthinylestradiol. Le type de progestatif utilisé détermine la génération de la pilule.

Les estrogènes et les progestatifs sont des dérivés synthétiques de l'estradiol et de la progestérone respectivement, hormones sécrétées par les ovaires et impliquées notamment dans le développement des caractères sexuels secondaires et le contrôle du cycle menstruel.

#### 2. De quelle génération est ma pilule ? 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération ?

Le type de pilule ou la génération de pilule dépend du progestatif qui la compose.

- Les **COC dits de 1<sup>ère</sup> génération** sont les pilules qui contiennent comme progestatif de la noréthistérone.
- Les **COC dits de 2<sup>ème</sup> génération** sont les pilules qui contiennent comme progestatif du lévonorgestrel ou du norgestrel.

- Les **COC dits de 3<sup>ème</sup> génération** sont les pilules qui contiennent comme progestatif du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate.
- Les autres **COC** (parfois appelés COC de 4<sup>ème</sup> génération) contiennent comme progestatif de la drospirénone, de la chlormadinone, du diénogest ou du nomégestrol.

Le tableau suivant vous indique également le nom de marque et les générations de COC. [lien](#)  
Si vous avez des doutes, vous pouvez interroger également votre pharmacien qui vous renseignera sur ce point.

### 3. Le risque de thrombose veineuse est-il identique pour tous les COC ?

Le risque de thrombose veineuse (phlébite ou embolie pulmonaire) est un effet indésirable bien connu des COC, rare mais grave. Il est maximal dans la première année qui suit l'initiation d'un COC ou la reprise d'un COC.

Ce risque n'est pas identique pour tous les COC. Les données disponibles permettent de dire que ce risque est deux fois plus élevé pour les COC contenant du désogestrel ou du gestodène (3<sup>ème</sup> génération) ou de la drospirénone par rapport aux COC contenant du lévonorgestrel (2<sup>ème</sup> génération).

Pour cette raison les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ne doivent pas être prescrits en première intention. Ils doivent être réservés à une minorité de femmes pour lesquelles il n'y a pas d'autres possibilités de contraception et qui ne supportent pas les COC de 2<sup>ème</sup> génération.

Le nombre attendu de cas d'accident thromboembolique veineux par an est d'environ :

- 0,5 à 1 cas pour 10 000 femmes non utilisatrices de pilules ;
- 2 cas pour 10 000 femmes utilisatrices de COC à base de lévonorgestrel (2<sup>ème</sup> génération) ;
- 3 à 4 cas pour 10 000 femmes utilisatrices de COC à base de désogestrel ou de gestodène (3<sup>ème</sup> génération) ou à base de drospirénone ;

Pour comparaison, le risque de thrombose veineuse est de 6 cas pour 10 000 femmes au cours de la grossesse.

Il n'existe pas suffisamment de données spécifiques concernant le risque de thrombose veineuse avec les COC contenant du norgestimate (3<sup>ème</sup> génération) ou avec les COC contenant du chlormadinone par rapport aux COC contenant du lévonorgestrel. Pour ces deux COC, les mises en garde et précautions d'emploi concernant le risque de thrombose s'appliquent de la même manière qu'avec les autres COC.

### 4. Le risque de thrombose artérielle est-il identique pour tous les COC ?

Le risque de thrombose artérielle (accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde) est un effet indésirable bien connu des COC, rare mais grave.

Ce risque est identique pour tous les COC, quel que soit leur génération. Autrement dit le risque d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus est identique pour les pilules de 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération.

Ce risque de thrombose artérielle est de l'ordre de 2 à 4 événements pour 10.000 femmes prenant un COC pendant un an.

Le risque de thrombose artérielle est augmenté si les femmes prenant la pilule fument, ont un diabète (glycémie élevée) ou des taux augmentés de cholestérol ou de triglycérides. Ce risque augmente aussi chez les femmes ayant une hypertension artérielle, une surcharge pondérale ou un âge supérieur à 35 ans.

### 5. Je prends une pilule de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération, dois-je l'arrêter ?

Il n'y a aucune urgence à remplacer une prescription de pilule de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération par une pilule de 2<sup>ème</sup> génération ou un autre type de contraception. La COC ou pilule reste un moyen de contraception sûr et efficace, qui est un médicament. Comme tel, il faut respecter les règles de prescription, les indications et contre-indications indiqués dans les notices de ces médicaments.

L'ANSM rappelle que tout arrêt intempestif d'une contraception expose à un risque de grossesse non désirée et par voie de conséquence à la réalisation d'IVG (Interruption Volontaire de Grossesse) dont le risque d'effets secondaires est potentiellement supérieur à la prise de ces pilules.

Il est conseillé aux femmes prenant une pilule de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération de reprendre rendez-vous auprès du professionnel de santé (médecin ou sage-femme) qui vous aura prescrit cette contraception et de discuter avec lui du type de contraception qui vous sera le plus adapté. Le remplacement d'une pilule de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération par une pilule de 2<sup>ème</sup> génération peut être une des solutions proposées, qui diminuera le risque de phlébite ou d'embolie pulmonaire.

## 6. Quelles sont les contre-indications à la prise des COC ?

Les contre-indications ont pour objet de décrire les conditions de santé dans lesquelles l'usage des contraceptifs oraux de type combiné est à proscrire. Si ces conditions devaient survenir en cours de traitement, celui-ci devrait être rapidement interrompu.

En ce qui concerne spécifiquement le risque de thrombose, les contre-indications sont les suivantes :

- Présence ou antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse (phlébite profonde, embolie pulmonaire) ;
- Présence ou antécédents personnels ou familiaux de thrombose artérielle (par exemple : infarctus du myocarde) ou signes précurseurs (par exemple : angine de poitrine, accident ischémique transitoire) ;
- Présence ou antécédents personnels ou familiaux de troubles vasculaires cérébraux ;
- Présence d'un facteur de risque sérieux ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose artérielle, notamment :
  1. Diabète avec symptômes vasculaires ;
  2. Hypertension sévère ;
  3. Dyslipoprotéïnémie sévère.
- Prédisposition génétique ou acquise aux thromboses veineuse ou artérielle, telle que la résistance à la protéine C activée ; déficit en antithrombine III, en protéine C, en protéine S, hyperhomocystéinémie et le syndrome des antiphospholipides (anticorps anti-cardiolipine, lupus anticoagulant) ;
- Présence ou antécédents de pancréatite, si associée à une hypertriglycémie sévère ;
- Migraines avec antécédents de symptômes neurologiques focaux (aura).

## 7. Qu'est-ce qu'une thrombose veineuse ?

Une thrombose veineuse (encore appelée phlébite) est la formation d'un caillot (thrombus) dans une veine. Elle est qualifiée de thrombose veineuse profonde quand elle se rapporte à une veine profonde. Les thromboses veineuses surviennent le plus fréquemment au niveau des membres inférieurs (jambes) mais toutes les veines de l'organisme peuvent être atteintes, comme celles du bras, du système digestif ou du cerveau.

Les signes les plus fréquents devant faire évoquer une thrombose veineuse au niveau d'un membre inférieur sont : une douleur dans une jambe voire un gonflement (œdème) et une rougeur de celle-ci. La gravité d'une thrombose veineuse des membres inférieurs est liée au fait que le caillot peut se détacher de la paroi de la veine (le caillot s'appelle alors un embolie). Ce caillot peut alors être entraîné dans la circulation sanguine puis se bloquer au niveau de l'artère pulmonaire et être responsable d'une embolie pulmonaire. L'embolie pulmonaire est une urgence vitale car elle peut, lorsqu'elle est sévère, entraîner la mort par asphyxie (arrêt cardio-respiratoire).

Les signes les plus fréquents devant faire évoquer une embolie pulmonaire sont une douleur brutale au thorax, un essoufflement (dyspnée), une accélération de la fréquence cardiaque, une expectoration sanglante (crachat sanglant en lien avec un saignement des voies respiratoires).

**Dans tous les cas la suspicion d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire nécessite une consultation médicale urgente et la réalisation d'examens complémentaires pour affirmer ou infirmer le diagnostic.**

#### **8. Qu'est-ce qu'une thrombose artérielle ?**

La thrombose artérielle est provoquée par la formation d'un caillot dans une artère qui occasionne une diminution ou un arrêt de l'alimentation en sang d'un tissu, d'un organe ou d'un membre. Cette situation provoque en particulier des complications de type infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux.

#### **9. Quels sont les signes cliniques évocateurs de phlébite qui doivent amener à consulter en urgence ?**

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Œdème (gonflement) unilatéral de la cuisse, de la jambe ou seulement du mollet,
- Douleur unilatérale avec ou sans œdème, notamment au niveau d'un des deux mollets.

#### **10. Quels sont les signes cliniques évocateurs d'embolie pulmonaire qui doivent amener à consulter en urgence ?**

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Essoufflement soudain,
- Douleur thoracique,
- Crachat sanglant,
- Toux de survenue brutale sans cause évidente

#### **11. Quels sont les signes cliniques évocateurs d'accident vasculaire cérébral qui doivent amener à consulter en urgence ?**

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Faiblesse, sensation bizarre ou engourdissement très important affectant une partie du corps, un bras et/ou une jambe,
- Maux de tête inhabituels, sévères, prolongés, ou aggravation de migraines
- Cécité partielle ou totale, ou vision double,
- Troubles du langage ou incapacité à parler.

#### **12. Quels sont les signes cliniques évocateurs d'infarctus du myocarde qui doivent amener à consulter en urgence ?**

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Douleur inhabituelle ou brutale dans la poitrine à type de pesanteur ou de serrement, au niveau du sternum ;
- Cette douleur peut irradier dans le bras gauche, ou dans la mâchoire.

#### **13. Quel est le risque de thrombose veineuse avec les COC contenant de l'estradiol ?**

De nouveaux COC ont été récemment commercialisés avec de l'estradiol à la place de l'éthinylestradiol. Il n'existe pas suffisamment de données pour conclure sur le risque de thrombose veineuse avec ces associations par rapport aux COC de seconde génération contenant comme estrogène de l'éthinylestradiol. Les mises en garde et précautions d'emploi concernant le risque de thrombose s'appliquent de la même manière qu'avec les autres COC.

#### 14. Quels sont les facteurs qui augmentent le risque de thromboses veineuse et artérielle ?

Les données dont on dispose permettent de dire que la fréquence de survenue des thromboses veineuses et artérielles augmente avec l'âge (au-delà de 35 ans) et en cas d'excès de poids.

**Le risque de thrombose artérielle (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral)** chez une femme prenant la pilule est quant à lui augmenté en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque connus d'athérosclérose : tabac, hypertension artérielle, diabète et hypercholestérolémie. Il est donc fortement conseillé d'arrêter de fumer si vous prenez la pilule, en particulier si vous avez plus de 35 ans.

**Le risque de thrombose veineuse (phlébite et embolie pulmonaire)** est majoré en cas d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale. Il augmente d'autre part quand il existe des antécédents familiaux de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire (surtout chez les apparentés au premier degré, c'est-à-dire parent, frère, sœur ou enfant). Le risque est également majoré en cas de présence de facteurs génétiques favorisant les thromboses veineuses (thrombophilie) : déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S et en cas de résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V dit de Leiden notamment).

Une maladie appelée syndrome des antiphospholipides (maladie auto-immune augmentant considérablement les risques de thrombose veineuse ou artérielle) constitue d'autre part une contre-indication absolue à la prise de COC.

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

#### 15. Ma « pilule » m'a été prescrite pour de l'acné et est à base d'acétate de cyprotérone. Quel est son risque ?

Les pilules à base d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol (appelées Diane 35 ou Minerva ou Cyprotérone/éthinylestradiol) ont une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'acné sans indication contraceptive, bien qu'elles soient souvent prescrites aussi dans cette indication chez les jeunes femmes ayant de l'acné.

Le risque de thrombose veineuse de ces médicaments est considéré comme étant similaire à celui des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. Le risque de thrombose artériel est identique à celui des autres COC. Si vous avez ce mode de contraception, il vous est recommandé de revoir votre médecin, de ne pas arrêter en urgence ce médicament, et de discuter avec lui le traitement de votre acné et éventuellement le moyen de contraception le plus adapté à votre situation.

#### 16. Y-a-t-il des risques similaires de thrombose avec les autres modes de contraception hormonale (anneau vaginal, implant sous-cutané, dispositif transdermique, stérilet hormonal, contraceptif uniquement progestatif) ?

L'anneau vaginal (Nuvaring) contient à la fois un estrogène (l'éthinylestradiol) et un progestatif (l'étonogestrel). Le risque de thrombose veineuse avec l'anneau vaginal est similaire à celui observé avec les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. Par prudence, on considère que le risque de thrombose artérielle avec l'anneau vaginal est similaire à celui des COC.

Le dispositif transdermique ou « patch » (Evra) contient à la fois un estrogène (l'éthinylestradiol) et un progestatif (la norelgestromine). Le risque de thrombose veineuse avec le dispositif transdermique est également similaire à celui observé avec les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. Par prudence, on considère que le risque de thrombose artérielle avec le patch est similaire à celui des COC.

L'implant sous-cutané (Nexplanon) contient uniquement un progestatif (l'étonogestrel). Ce moyen de contraception peut être utilisé en cas d'antécédent de thrombose, cependant par précaution l'implant est contre-indiqué en cas de thrombose en cours.

Le stérilet hormonal contient uniquement un progestatif (le lévonorgestrel). Ce moyen de contraception de contraception peut être utilisé en cas d'antécédent de thrombose, cependant, par précaution, le stérilet hormonal est contre-indiqué en cas de thrombose en cours.

La pilule uniquement progestative contient du désogestrel ou du lévonorgestrel. Ce moyen de contraception de contraception peut être utilisé en cas d'antécédent de thrombose, cependant, par précaution, la pilule uniquement progestative est contre-indiquée en cas de thrombose en cours.

### **17. Existe-t-il des tests (sanguins...) à réaliser pour vérifier si je peux continuer à prendre ma pilule de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération sans risque ?**

Le bilan biologique, qui peut être réalisé dans les 3 à 6 mois après le début de la contraception, comporte la détermination du cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie à jeun. Le bilan sera renouvelé tous les 5 ans.

Un bilan d'hémostase (coagulation du sang), à effectuer en milieu spécialisé, n'est pas nécessaire, sauf en cas de survenue de thromboses veineuses dans la famille chez des apparentés proches (suspicion de thrombophilie) ou en cas de thrombophilie connue dans la famille.

En cas d'antécédent familial d'hyperlipidémie, il est impératif de demander le bilan biologique avant le début de toute contraception oestroprogestative et entre 3 à 6 mois après.

### **18. Si les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ont un risque de thrombose veineuse (phlébite ou embolie pulmonaire) doublé, pourquoi ne pas les interdire ?**

Pour certaines femmes qui ne tolèrent pas les pilules de 2<sup>ème</sup> génération et pour lesquelles un autre type de contraception n'est pas possible, les pilules de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération peuvent être utiles. Leur prescription ne doit pas survenir en première intention et leur utilisation doit être l'exception et non pas la règle.

Ce sur-risque de thrombose veineuse doit dans tous les cas être indiqué à l'utilisatrice : 2 cas supplémentaires de thrombose veineuse pour 10.000 femmes prenant une pilule de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération pendant un an. Le rapport bénéfice/risque des contraceptifs oraux combinés reste positif quelle que soit leur composition, à condition de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi.

Une réévaluation du bénéfice/risque a été effectuée en 2011 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et vaut pour tous les Etats membres de l'Union européenne. La conclusion de cette évaluation a été que ce sur-risque de thrombose veineuse (connu depuis 1995 pour les COC 3G) ne justifiait pas leur retrait. A l'issue de cette évaluation l'ANSM en novembre 2011 avait communiqué cette information à l'ensemble des prescripteurs, comme elle l'avait déjà fait en 2001 ([liens](#))

De même, aux Etats-Unis, la FDA a mené en 2011 et 2012 une ré-évaluation du rapport bénéfice/risque des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. Leurs conclusions et les mesures prises (mises à jour des informations sur ces médicaments) ont été similaires aux mesures européennes.