

Pilule de 3^e génération, ses dangers décryptés

Ce contraceptif oral, accusé de multiples maux, ne sera bientôt plus remboursé. «Sciences et Avenir» fait le point sur ses risques pour la santé des femmes.

JUSTICE Les premières alertes ont été lancées en 1995

La ministre de la Santé, Marisol Touraine, a annoncé le 11 janvier vouloir faire modifier les règles de prescription des pilules de 3^e génération. Une semaine plus tôt, elle avançait de six mois leur déremboursement. Officiellement, c'est le service médical rendu de ces médicaments qui est en cause, mais plane aussi le spectre d'un nouveau scandale sanitaire. En effet, après l'affaire du Mediator (*lire S. et A. n° 769, mars 2011*), le dépôt de plainte au pénal en décembre 2012 d'une jeune femme, handicapée à 65 % à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC) qu'elle impute à une pilule de 3^e génération, a fait grand bruit. Et ce d'autant plus qu'il devrait être suivi par une trentaine d'autres plaintes similaires. En France, selon Jean-Yves Grall, directeur général de la santé, 2,5 millions de femmes prennent des pilules de 3^e ou 4^e génération, et autant des pilules de 2^e génération. Or, chaque année, la prise de ces pilules de 3^e génération provoquerait des décès consécutifs à des accidents thrombo-emboliques. Combien ? Le calcul à partir des

chiffres de femmes prenant la pilule en 2010 fournis par l'Institut national d'études démographiques (Ined) et l'Inserm (1) et le nombre d'événements thrombo-emboliques indiqué par l'ANSM, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, conduit à une fourchette de 7 à 100 décès. L'association des victimes d'embolie pulmonaire (Avep) évoque quant à elle 1000 décès par an, toutes pilules confondues. La pharmacovigilance n'a enregistré que 13 décès en 27 ans... L'alerte n'est pourtant pas nouvelle. Dès 1995, peu après la

mise sur le marché de pilules de 3^e génération, des chercheurs pointaient du doigt le risque accru d'accidents thrombo-emboliques par rapport aux pilules de 2^e génération (2). En 2001, l'Agence européenne des médicaments, relayée en France par l'Afssaps (l'ancêtre de l'ANSM), avait également informé quant à ce risque et parlé de précaution d'usage. Mais ce n'est qu'en 2007 que la Haute Autorité de santé a recommandé de ne les prescrire qu'en deuxième intention, aux femmes supportant mal une pilule de 2^e génération.

MÉCANISME Composition et effets différent entre pilules

Il existe plusieurs dizaines de pilules différentes sur le marché. On parle de « générations », car elles sont apparues successivement dans le temps et, surtout, diffèrent dans leur composition. Dans leur grande majorité, elles contiennent de l'éthinylœstradiol (EE), une hormone synthétique qui mime les effets des œstrogènes, associé à un progestatif, équivalent synthétique de la progestérone. Naturellement produits par les ovaires, œstrogènes et progestérone sont impliqués dans le cycle menstruel. L'apport extérieur de ces hormones synthétiques a pour but d'inhiber dans l'hypophyse la production d'hormones responsables de l'ovulation. En outre, les progestatifs modifient la muqueuse utérine, ce qui empêche l'implantation de l'embryon, et épaississent le mucus vaginal, freinant les spermatozoïdes. Ces pilules ont donc un triple effet.

Les pilules de 1^{re} génération contenaient 50 à 100 µg d'EE par comprimé, associé à une dose importante de progestatif de type norethistérone. Aujourd'hui, il n'existe plus

LEXIQUE

THROMBOSE : formation d'un caillot qui bouche un vaisseau sanguin. La thrombose d'une artère conduit à l'asphyxie de l'organe situé en aval (infarctus du myocarde, AVC...). S'il survient dans une veine, on parle de thrombose veineuse ou de phlébite. La circulation du sang est interrompue.

EMBOLE : détachement d'un caillot formé par thrombose, qui va migrer dans le sens du flux sanguin. Le plus souvent, il s'agit au départ d'une phlébite : le caillot veineux remonte jusqu'au cœur, puis le quitte par l'artère pulmonaire

qu'il va boucher brutalement. Une partie du poumon n'est plus irriguée, le sang est insuffisamment oxygéné.

ŒSTROGÈNES ET PROGESTÉRONE : ce sont des hormones naturelles. Les œstrogènes (principalement l'œstradiol, l'œstrone et l'œstriol) induisent les caractères physiques féminins et provoquent notamment la maturation de la muqueuse utérine pour qu'elle accueille l'ovule fécondé. La progestérone favorise différents aspects de la gestation.



qu'une seule pilule de 1^{re} génération sur le marché français, Triella, qui ne contient plus que 35 µg d'EE. Les laboratoires pharmaceutiques ont mis au point dans les années 1980 une deuxième génération de pilules « minidosées », ne renfermant plus que 20 à 50 µg d'EE, et associés à de nouveaux progestatifs, le lévonorgestrel et le norgestrel. Mais les progestatifs appartenant à la même famille hormonale que la testostérone, toutes ces pilules peuvent accroître la pilosité ou l'acné (effets androgènes). Pour diminuer ces effets, les industriels du médicament ont développé dans les années 1990 une 3^e génération de pilules avec de nouveaux progestatifs : le désogestrel, le gestodène ou le norgestimate, tous dérivés du lévonorgestrel. Ces pilules qui ne contiennent que 15 à 30 µg d'EE sont dites micro-dosées.

Enfin, les pilules de 4^e génération reposent sur l'utilisation de drospirénone comme progestatif. Celle-ci serait très proche de la progestérone naturelle et aurait une activité androgénique très faible.

En termes d'efficacité, pilules de 2^e et 3^e générations sont équivalentes : on estime que sur 1000 femmes ayant pris ces contraceptions correctement pendant un an, 30 seront malgré tout enceintes (3). Contrairement à ce que laissent entendre les entreprises pharmaceutiques, les pilules de 3^e génération ne sont pas non plus mieux tolérées (4). Aucune étude ne montre de différence significative entre 2^e et 3^e génération au niveau de la qualité de peau ou de la prise de poids (5). En 2007, une équipe Inserm a enfoncé le clou avec une étude menée sur près de 3000 femmes pendant quatre ans : entre 2^e et 3^e génération, il n'y a aucune différence en termes de fréquence des nausées, douleurs mammaires, prise de poids, saignements intermittents, jambes lourdes et règles douloureuses (4). Et dans la pratique, les femmes n'abandonnent pas plus la pilule de 2^e génération que celle de 3^e (6). ●●●

Les plaquettes de pilules contraceptives ne mentionnent pas de quelle génération elles relèvent. Pour s'y retrouver, notre liste exclusive sur notre site :

www.sciencesetavenir.fr

DANGERS

La 3^e génération double le risque de thromboses et d'embolies

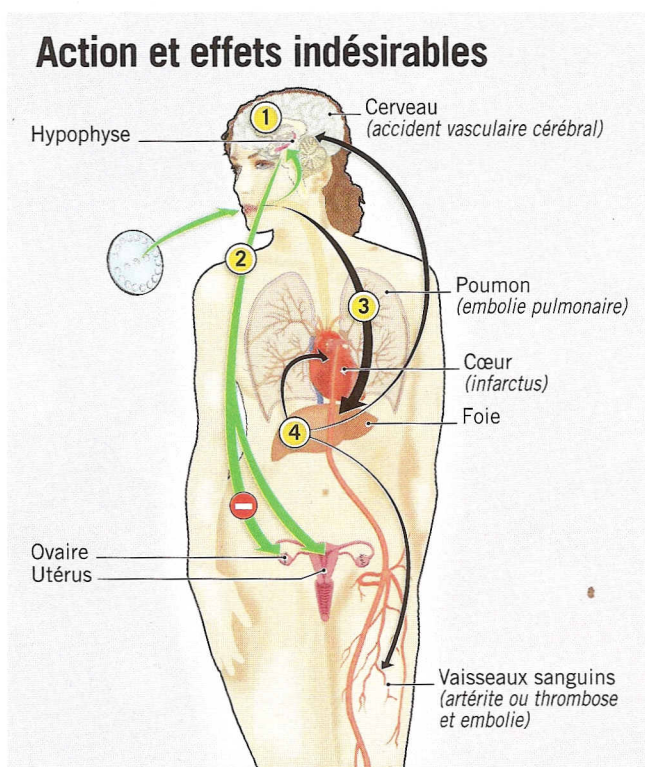
Des risques cardio-vasculaires ont été constatés depuis la première génération de pilules. Les doses d'EE ayant été diminuées depuis la 2^e génération et les progestatifs « améliorés » selon l'industrie pharmaceutique, on s'attendait à ce qu'ils soient encore moindres avec la 3^e génération de pilule. Or il n'en est rien. D'un point de vue artériel, le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC est le même entre 2^e et 3^e génération. Une méta-analyse, publiée en 2012 par le Dr Geneviève Plu-Bureau et ses collègues de l'Inserm-université Paris-Descartes, montre ainsi qu'une femme prenant l'une de ces pilules multiplie par 1,7 son risque d'avoir un accident artériel (7).

L'autre risque identifié est veineux. Les trois études publiées en 1995 dans *The Lancet* rapportaient un doublement de la fréquence des accidents thrombo-emboliques pour les pilules de 3^e génération comparées à celles de 2^e génération (2). Le risque thrombo-embolique est le même avec des pilules de 1^{re} ou de 3^e génération, soit trois à quatre fois plus important que chez des femmes ne prenant pas la pilule. Des chiffres confirmés par plusieurs études ultérieures, qui indiquent, en outre, que le risque est surtout élevé durant la première année d'utilisation (8).

ACCIDENTS

La formation des caillots est liée à la dose et au type d'hormones

C'est l'œstrogène synthétique qui est responsable de l'augmentation des risques vasculaires. Ainsi, toutes les études portant sur les contraceptifs ne contenant que des progestatifs ont montré qu'ils n'entraînent pas d'augmentation du risque artériel et veineux. Lorsque l'EE est administré par voie orale, il passe dans le sang au niveau du



- ① Les hormones synthétiques de la pilule agissent sur l'hypophyse.
- ② Elles inhibent la production d'hormones responsables de l'ovulation, modifient la muqueuse utérine et épaississent le mucus vaginal.
- ③ Les œstrogènes de synthèse s'accumulent dans le foie, ce qui entraîne une modification de la composition sanguine.
- ④ Des caillots peuvent se former et boucher les vaisseaux sur place (thrombose) ou ailleurs dans la circulation (embolie pulmonaire).

système digestif puis s'accumule dans le foie. Sa concentration augmente fortement dans les cellules hépatiques. En réponse, celles-ci modifient leur production de protéines impliquées dans la cascade de réactions qui régule la coagulation du sang. On constate notamment une synthèse plus importante de thrombine. Or, cette protéine transforme les molécules de fibrinogène en fibrine, une protéine filamenteuse qui est le composant principal d'un caillot sanguin. L'EE favorise aussi la thrombose en augmentant la synthèse de facteurs de coagulation de type II, VII et X dans le foie et en diminuant le taux d'antithrombine, un inhibiteur de la coagulation.

Mais comment expliquer que ce risque thrombo-embolique soit deux fois plus important avec des pilules de 3^e génération ? Par la nature même des progestatifs associés. A force de diminuer les doses d'EE, les industriels

du médicament ont craint que leurs pilules ne soient plus assez efficaces pour bloquer l'ovulation et en ont conclu que l'action sur l'hypophyse devait être soutenue par d'autres progestatifs. Par ailleurs, ils souhaitaient diminuer les effets androgènes de leurs pilules. A dose d'EE équivalente, cette 3^e génération de progestatifs augmente les risques liés à l'EE par rapport aux progestatifs précédents (2). Si les mécanismes biologiques ne sont pas compris, les pilules de 3^e génération conduisent à l'augmentation de la synthèse de facteurs de coagulation malgré des doses d'EE comparables ou inférieures (9).

GÉNÉTIQUE

Des mutations favorisent l'intolérance

Certaines mutations génétiques affectent les gènes des facteurs de coagulation. Une patiente

sur cinq développant un épisode thrombo-embolique sous pilule présente une pathologie héréditaire de la coagulation (10). Faut-il pour autant soumettre à un dépistage toutes les femmes souhaitant prendre la pilule ? Le ministère de la Santé a demandé, en décembre, une évaluation de la pertinence d'un tel dépistage. Le 11 janvier, a aussi été annoncée la première étude rétrospective française sur le nombre de complications vasculaires. L'évaluation du risque sanitaire de la pilule est enfin enclenchée.

Emilie Gillet

(1) Enquête FECOND 2010 de l'Inserm et Baromètre santé 2010 de l'Inpes.

(2) Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception, *The Lancet*, 346, 1575, 1995.

(3) Rapport OMS 2005 « Critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives ».

(4) C. Moreau et al., Oral contraceptive tolerance: Does the type of pill matter?, *Obstetrics & Gynecology*, 109, 1277, 2007.

(5) M. Rosen et al., A randomized controlled trial of second-versus third-generation oral contraceptives in the treatment of acne vulgaris, *Am J Obstet Gynecol*, 188, 1158, 2003.

(6) Inserm-Ined Unité 822, Synthèse de l'enquête COCON (COHorte sur la COntraction) (2000-2004), 2008.

(7) G. Plu-Bureau et al. Hormonal contraceptives and arterial disease: An epidemiological update.

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, sous presse.

(8) A van Hylckama Vlieg et al., The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study, *BMJ*, 339, b2921, 2009; L. Parkin et al., 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*, 342, d2139, 2009.

(9) C. Klufft et al., Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb. Haemost.* 78, 315, 1997 ; Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group, *Contraception*, 67, 173, 2003.

(10) *Réalités en gynécologie-obstétrique*, 140, octobre 2009.