

La contraception orale se trouve aujourd'hui sous les feux – brûlants – de l'actualité, dans un contexte confus que d'autres pays ont connu avant la France. Ainsi, en Grande-Bretagne, dans les mois qui ont suivi la parution de 3 articles du *Lancet* en 1995¹, 12 % des femmes avaient rapidement cessé leur contraception hormonale, avec comme conséquences l'année suivante 8 % (13 600) d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) et 12 400 naissances supplémentaires ; en Norvège, 25 000 femmes avaient cessé leur contraception hormonale (36 % d'IVG supplémentaires chez les moins de 25 ans durant le premier trimestre de 1996) ; même constat au Québec [4]... L'augmentation de risque relatif associée aux dernières « générations » (terme impropre signalant seulement le moment de mise sur le marché...) de contraceptifs hormonaux oraux n'est plus niée que par quelques observateurs suspects de forts conflits d'intérêts. Mais l'Institut Québécois de Santé Publique concluait à juste titre en 2011 que la vague d'information « inadéquate » qui se développait alors dans le pays avait des effets délétères sur les comportements contraceptifs [4]. Il risque d'en être de même aujourd'hui que cette « vague » nous atteint. Il faut surtout rappeler que toute prescription reste une démarche clinique personnalisée et maintenir une vigilance scientifique objective sur les dangers potentiels qu'elle comporte par définition lorsqu'il s'agit de médicaments.

Mots clés : accident vasculaire cérébral ; contraceptifs oraux hormonaux ; évaluation des risques ; infarctus du myocarde ; prise de décision ; thrombophilie ; thrombose veineuse

Abstract: Vascular risks of oral contraception estroprogestative

The association CEP/arterial risk is not clearly demonstrated for those with low dose of estrogen: we only find low risk basis, a few cases, multiple confounding factors, and the expected progress of the 3rd generation progestins is not demonstrated in clinical studies.

The risk of VTE (venous thromboembolism) is one of the most serious adverse effects of progestogen contraception, although rare. All the latest progestens, except perhaps Norgestimate seem to increase this risk. The presence of cofactors risk, of personal or family origins, must encourage them to propose another method of contraception. On the risk posed by 3rd and 4th generation progestagens is unacceptable for contraception, thus for the prevention of unwanted pregnancies, addressing women in good health.

Despite the possible choice of another method of contraception, "the clinical history of the patient and other members of his family must guide the doctor's advice, rather than the presence or absence of a mutation". CEP remains, with the IUD, a contraceptive method of first intention for women with no particular risk. We must insist on four "simple" data: the importance of family history, of hypertension and of smoking and the "approach" of age 35; they are essential for the clinician to find the "right choice" of contraceptives.

Key words: Contraceptives, Oral, Hormonal; Decision Making; Myocardial Infarction Stroke; Risk Assessment; Thrombophilia; Venous Thrombosis

Risques vasculaires de la contraception estroprogestative

Ces dossiers sont issus de textes publiés chaque semaine depuis quelques années dans *Bibliomed*. Actualisés si nécessaire en fonction des données les plus récentes, ils ne résultent pas d'une revue systématique de la littérature, mais d'une veille documentaire en continu des principales revues médicales publiant des études fondées sur les preuves, ou des recommandations en résultant. Ils ont pour ambition de fournir au médecin généraliste une actualisation des données sur les questions pertinentes pour leur pratique retenues par le comité de rédaction.

1. Il s'agissait des articles rapportant un risque thromboembolique veineux plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés contenant du désogestrel ou du gestodène par rapport à celles qui prenaient un contraceptif contenant du lévonorgestrel [1-3].

Les questions auxquelles répond ce dossier ont fait l'objet de 5 publications de *Bibliomed* : 573 du 4 février 2010, 693 du 7 février 2013, 694 du 14 février 2013, 695 du 21 février 2013, 696 du 28 février 2013.

Il semble apparaître inopinément que la pilule est non seulement un moyen contraceptif efficace, mais qu'elle comporte aussi des risques... C'est sans doute la rançon de plus de 50 années d'une utilisation bien ancrée dans les mœurs, mais on ne saurait affirmer que le risque a été méconnu. Cette brève revue de la littérature a pour but de faire le point sur ces risques, y compris dans les cas de thrombophilie, mais aussi de rappeler, dans un « modèle contraceptif français » qui apparaît aujourd'hui assez figé, que la prescription de la contraception orale est d'abord et surtout une démarche clinique où la décision se partage, à partir d'un échange réciproque sur les informations scientifiques disponibles et le contexte particulier, préférences comprises, de la personne concernée. Les contraceptions hormonales autres qu'orales actuellement disponibles ne doivent pas être oubliées dans ce débat sur les risques potentiels.

Contraception orale et risque artériel

À l'occasion des « 50 ans de la pilule », une équipe américaine [5] rappelle que les contraceptifs estroprogestatifs (CEP) sont des *médicaments* qui, même dans cette indication qui n'est pas une *maladie*, ont des effets adverses possibles. Les premières craintes concernaient le cancer : le recul de plus de 50 ans est rassurant ; il est même probable que les estrogènes à faible dose réduisent le risque de cancers de l'ovaire, de l'endomètre et peut-être du côlon. La médiatisation récente d'accidents dramatiques a remis en lumière les risques vasculaires des CEP. Les données de méta-analyses [6, 7] et études récentes [8, 9] en permettent une approche qui reste cependant assez incertaine.

AVC ischémiques

Le risque « de base » est faible, de 6 à 20-24 ans par million de femmes et par an à 16 à 40-44 ans (données OMS 2000). Selon les données issues de méta-analyses d'études de cohortes et cas-témoins [6, 7], il est environ doublé (AVC ischémiques et hémorragiques confondus) en cas de prise de l'une des pilules actuelles comprenant moins de 50 µg d'estrogènes. Il semble directement proportionnel à la dose d'estrogènes, mais il existe de nombreux facteurs confondants. L'âge est le facteur de risque relativement indépendant le plus évident. Le tabac augmente le risque de base, mais surtout l'hypertension et les antécédents familiaux, même si les chiffres proposés varient dans des proportions relativement importantes selon les méta-analyses. Il en est de même pour la migraine, le diabète, les dyslipidémies, l'obésité, la durée de prise des CEP qui sont aussi des facteurs aggravants, dans une proportion tout aussi difficile à chiffrer. Ainsi, dans la *Women's Lifestyle and Health Cohort Study* (près de 50 000 Suédoises âgées de 30 à 49 ans suivies de 1991 à 2009), 193 AVC ischémiques ont été notifiés [8]. Aucune association statistiquement significative n'apparaît avec la prise de CEP (quel que soit son mode ou sa durée, qu'il y ait ou non tabagisme ou HTA). Dans la cohorte rétrospective de la *FDA* américaine (près de 900 000 années-femmes, suivi 2000-2007), 78 AVC seulement (ischémiques ou hémorragiques) ont été notifiés, ce qui rend aléatoire toute analyse épidémiologique quand interviennent autant de covariables et facteurs confondants [9].

AVC hémorragiques

Les données sont assez proches des précédentes. Il n'existe pas d'association claire entre prise de CEP et AVC hémorragique, sauf peut-être chez les femmes qui débutent leur contraception après l'âge de 30 ans ou qui l'ont cessée pour raison médicale (le risque est alors multiplié par 2 à 3), mais cette association disparaît après ajustement pour les diverses covariables [8]. Globalement, avant l'âge de 35 ans, rien ne permet d'affirmer que la prise de CEP augmente le risque d'AVC hémorragique, sauf présence des cofacteurs signalés précédemment [5-10]. La multiparité et un allaitement prolongé antérieur apparaissent comme facteurs protecteurs, même après ajustement des différentes variables [8].

Infarctus du myocarde

Le risque de base d'infarctus du myocarde est également très faible : 0,14 par million de femmes et par an à 20-24 ans, 21 à 40-44 ans. Le risque relatif (RR) en cas de prise de CEP varie selon les études (moyenne 1,84 ; 1,38-2,44) [7]. L'âge, le tabagisme et l'HTA sont des facteurs déterminants (la plupart des IM concernent des fumeuses de plus de 35 ans [5]). Là encore, le faible nombre de cas notifiés (par exemple, 60 dans la vaste cohorte américaine [5]) rend hasardeuse toute évaluation de la possible association entre prise de CEP et IM.

Composition du contraceptif

Les pilules de 1^{re} génération contenaient jusqu'à 150 µg d'éthinyl estradiol, les plus fréquemment utilisées actuellement entre 20 et 35 µg. Cette diminution a réduit le RR artériel de 5 à moins de 2 (cf. réserves ci-dessus). Les progestatifs de 3^e génération visaient à le réduire encore. Par rapport aux femmes sans CEP, celles qui prennent des CEP de 2^e génération ont un RR d'infarctus du myocarde × 1,85, d'AVC × 2,54 (augmentation significative pour les 2) ; de 3^e génération respectivement 1,28 et 2,03 (significative pour les seuls AVC) [7]. Le nombre absolu d'événements reste trop faible pour conclure.

Que conclure pour notre pratique ?

L'association CEP/risque artériel n'est pas clairement démontrée dans les études menées avec les CEP à faible dose d'estrogènes. Le risque de base étant faible, il est difficile de conclure, du fait du petit nombre de cas et des multiples facteurs confondants.

Bien que développés pour réduire le risque artériel, les progestatifs de 3^e génération ne l'ont pas démontré dans les études cliniques. L'analyse précise par un institut suédois des marqueurs biologiques de l'hémostase (critères intermédiaires) conclut même à l'augmentation des facteurs/marqueurs sériques de risque artériel avec les CEP de 3^e génération. Le progrès attendu n'existe pas.

Quatre données « simples » à souligner : l'importance des antécédents familiaux, de l'HTA et du tabac, la « frontière » des 35 ans, essentielles au clinicien pour guider le « bon choix » contraceptif.

Contraception orale : quel risque thromboembolique ?

Les antécédents personnels ou familiaux de thrombose des veines profondes sont l'une des contre-indications de la contraception estroprogestative (recommandations OMS). Le risque thromboembolique est particulièrement élevé s'il existe chez la femme des facteurs prédisposants (dont la présence, chez 5 % des femmes européennes, du facteur V de Leiden). En dehors de ces cas particuliers, les études cas-contrôle ont montré un risque relatif qui va de 2,1 à 4,4 en cas d'utilisation de contraception orale, dépendant à la fois de la dose d'estrogène et du type de progestatif. Deux études, danoise et hollandaise, ont confirmé les données sur ce point [11, 12].

Importance du risque thromboembolique

L'incidence du « risque de base » est estimée par l'OMS à 5 cas pour 100 000 années-femmes² [in 13]. Il augmente jusqu'à 15 à 25 cas/100 000 femmes-années en cas de prise de contraceptif estroprogestatif. Cette faible incidence laisse place à la discussion au cas par cas en fonction des expériences personnelles de chaque patiente, effets secondaires compris, permettant si nécessaire le choix du dosage d'estrogène et/ou du progestatif en l'absence de facteur de risque particulier.

Un risque thromboembolique lié au type de progestatif utilisé ?

L'étude danoise [11] présente à partir de 4 registres les données du suivi d'une cohorte de femmes durant 10 ans à partir de janvier 1995. L'étude totalise plus de 10 millions d'années-femmes, dont 3,3 millions pour les femmes sous contraception orale. Au total, 4 213 accidents thromboemboliques ont été observés dont 2 045 chez les femmes sous contraceptif. Le risque absolu de thrombose veineuse était de 3,01 pour 10 000 chez les femmes sans contraception vs 6,29 chez les utilisatrices, diminuant avec la durée de contraception : RR 4,17 avant 1 an (3,73-4,66), 2,98 entre 1 et 4 ans (2,73-3,26), 2,76 au-dessus de 4 ans (2,53-3,02). Comparativement aux contraceptifs contenant du levonorgestrel, à dose d'estrogène et durée de contraception égales, le risque était de 0,98 pour la noréthistérone, 1,19 pour le norgestimate, 1,64 pour la drospirénone, 1,82 pour le désogestrel, 1,86 pour le gestodène et 1,88 pour la cyprotérone (figure 1, adaptée de [12]). Comparativement aux non utilisatrices, le RR était dans la cohorte danoise de 0,59 pour la contraception progestative (30 µg de levonorgestrel ou 350 µg de noréthistérone) et de 1,12 pour 75 µg de désogestrel. Il y avait trop peu de cas dans l'étude cas-témoins MEGA pour qu'il soit possible de conclure [12]. L'étude néerlandaise [12] rapporte les données d'une étude cas-contrôles dans 6 cliniques d'anticoagulation (1 524 patients et 1 760 contrôles). Les conclusions sont identiques. Le danger vient d'abord du progestatif ; il est le plus faible pour le levonorgestrel et la noréthistérone (RR 3 à 4) et double à peu près pour les autres progestatifs. Le risque de thrombose des veines profondes des jambes est multiplié par 6, celui d'embolie pulmonaire par 4, le risque étant plus important durant la 1^{re} année d'utilisation et particulièrement les 3 premiers mois (x 12).

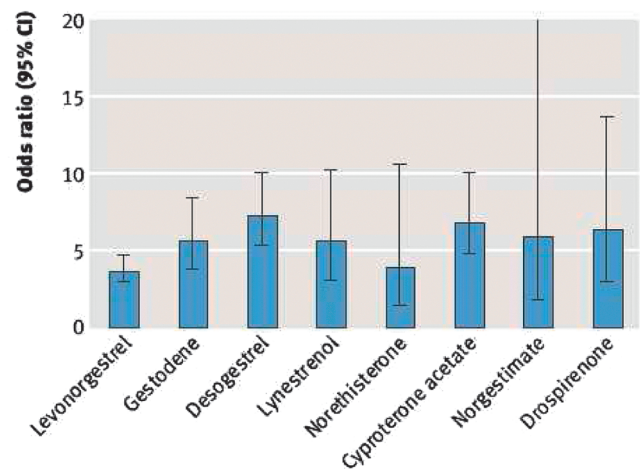


Figure 1. Risque de thrombose veineuse associée à différents types de progestatifs utilisés dans les contraceptifs oraux combinés.

1. La Diane 35[®] (cyprotérone) n'a pas d'AMM en France contrairement à l'Irlande.

2. Les contraceptifs utilisant levonorgestrel, gestodène, désogestrel et lynestrénol sont associés à différentes doses d'estrogène.

Ces données sont concordantes avec celles d'autres études : les pilules de « 2^e génération » multiplient le risque par 3, celles de « 3^e génération » par 6.

... Et lié à la dose d'estrogène ?

L'autre point important commun à ces deux études est que la réduction de la dose d'estrogène est aussi associée à une réduction du risque thromboembolique : tendance favorable non significative pour le passage de 50 à 30-40 µg, significative pour le passage de 30-40 à 20 µg après ajustement pour la durée d'utilisation.

Dans la revue Cochrane des essais randomisés comparant les pilules à 20 µg aux autres pilules [14], il n'a cependant pas été mis en évidence de différence de risque, ce qui selon les auteurs est logique puisqu'il s'agit d'événements rares.

Que conclure pour notre pratique ?

Le risque thromboembolique est l'un des effets adverses les plus sérieux de la contraception estroprogestative, bien que rare. Il faut rappeler qu'il peut être responsable de décès (1 à 2 % de l'ensemble des accidents thromboemboliques des femmes sous pilule [13]). L'élément le plus important dans la responsabilité de ce risque est le progestatif.

Contrairement à la croyance populaire, fumer n'aggrave pas le risque veineux. **L'obésité, bien qu'étant associée à ce risque, ne contre-indique pas la pilule,** à condition de choisir parmi celles qui sont à moindre risque [13].

2. Risque exprimé en nombre de cas pour 100 000 femmes suivies durant 1 an.

La pilule « idéale » associerait sans doute lévonorgestrel ou noréthisterone à une faible dose d'œstrogène, tous les progestatifs les plus récents, sauf peut-être le norgestimate, semblant majorer le risque de thrombose veineuse. Cependant, les résultats sont à la limite de la

significativité pour ce qui concerne les dosages d'éthinyl-œstradiol à 20 µg, qui semblent surtout responsables d'abandons précoces pour cause de saignements ou d'aménorrhées.

Contraceptifs estroprogestatifs oraux et non oraux

Comparativement aux femmes qui n'utilisent pas de CEP oraux, celles qui les utilisent ont donc un risque artériel et veineux augmenté. Parmi de nombreuses publications récentes, une revue systématique française [15] et une méta-analyse [16] confirment les risques thromboemboliques veineux. Les « nouveaux » progestatifs n'ont pas réduit le risque artériel des CEP. Ils ont alourdi leur risque thromboembolique veineux. Ils n'en ont pas amélioré les effets indésirables (acné, prise de poids, nausées, mastodynies, dysménorrhée, aménorrhée et méno-métrorragies) [16]. Par ailleurs, risques artériels et thromboemboliques veineux semblent liés [17]. Les cohortes danoise [18] et américaine [19] complètent ces données sur les contraceptions hormonales non orales.

Les « générations » de progestatifs

La commission de transparence de la HAS résume utilement leurs caractéristiques en soulignant que le concept de « génération » est inapproprié : rien ne permet de penser que les plus récents sont un progrès par rapport aux précédents [20]. La *noréthisterone* est progestatif de 1^{re} génération, le *lévonorgestrel* et le *norgestrel* de 2^e, le *désogestrel*, le *gestodène* et le *norgestimate* de 3^e, associés dans les CEP à 20 à 50 µg d'*éthinyl-œstradiol* (EE). Une 4^e (?) génération associe *chlormadinone* ou *drospirénone* à l'EE, *nomégestrol* et *diénogest* à l'œstradiol.

Risque veineux confirmé pour les CEP oraux

La méta-analyse la plus récente [16] prend pour comparatif le lévonorgestrel (la noréthisterone est au même niveau de risque), responsable de 8 événements thromboemboliques veineux (5,2-11,7) annuels pour 10 000 femmes européennes, alors que le nombre absolu d'événements, hors grossesse ou CEP, est de 2,3 (3-13,3). Par rapport à ce risque, celui du norgestrel est multiplié par 1,11 (IC 95 % 0,84-1,46), du gestodène par 1,33 (1,08-1,63), du cyprotérone par 1,65 (1,30 à 2,11), de la drospirénone par 1,67 (1,10-2,55), du désogestrel × 1,93 (1,31-2,83). Pour mémoire, le nombre d'accidents thromboemboliques veineux en cas de grossesse est de 29,4 (6-82) par an pour 10 000 femmes. Les CEP au lévonorgestrel et au norgestrel apparaissent comme les moins dangereux pour le risque thromboembolique veineux, qui est fonction de la durée de la contraception : plus élevé dans les 3 premiers mois (OR 12,6 ; 7,1-22,3) puis diminue progressivement jusqu'à 5 (3,4-7,4) entre 12 et 24 mois, restant du même ordre jusqu'à plus de 60 mois. Les premières données de pharmacovigilance sur les progestatifs les plus récents confirment que leur niveau de risque est identique à celui des progestatifs de 3^e génération (données ANSM 2013 [23]).

Risques veineux des contraceptifs hormonaux non oraux

Dans la cohorte danoise (1,6 million de femmes suivies de 2001 à 2010), plus de 300 000 utilisaient une contraception hormonale par *patch* EE-norelgestromine, *anneau vaginal* EE-étonorgestrel, *implant* étonorgestrel seul, ou *stérilet* au lévonorgestrel [18]. Par rapport aux non-utilisatrices, après

ajustements pour l'âge la durée d'utilisation et le niveau d'éducation, le RR thromboembolique veineux était de 7,9 (3,5-17,7) pour le patch, 6,5 (4,7-8,9) pour l'anneau, 1,4 (0,6-3,4) pour l'implant, 0,6 (0,4-0,8) pour le stérilet. Par rapport à un CEP au lévonorgestrel, ces risques étaient de 2,3 (1-5,2) pour le patch et 1,9 (1,3-2,7) pour l'anneau. Les données de la cohorte américaine sont similaires [19].

Les risques veineux et artériel sont-ils liés ?

C'est ce que montrent de nombreuses publications des 5 dernières années, par exemple une méta-analyse (21 études cas-témoins et cohortes, 63 552 patients) [17]. Par rapport aux témoins, le risque thromboembolique veineux était augmenté en cas de facteurs de risque cardiovasculaire : obésité (× 2,33), HTA (1,51), diabète (1,42), tabac (1,18), dyslipidémies (1,16). Les auteurs concluaient que les principaux facteurs de risque cardiovasculaire interviennent probablement sur le risque thromboembolique veineux par le biais de l'athérosclérose elle-même et qu'il faut en tenir compte pour la prévention. Dans une autre étude [21], les modifications des marqueurs sériques des risques thromboemboliques veineux et athérotrombotiques sont plus importantes avec les CEP de 3^e génération qu'avec ceux de 2^e génération.

Que conclure pour notre pratique ?

« Préférez les "pilules" de 1^{re} ou 2^e génération » n'est pas un slogan rétrograde ou à simple visée économique [20]. Le *Primum non nocere* est la règle, même si le nombre absolu d'événements graves reste faible (si 3 décès par million d'utilisatrices de moins de 35 ans sont dus chaque année aux CEP, 10 le sont au tabac [16]). Les données scientifiques sont maintenant suffisantes pour que le déremboursement prévu en France des CEP de 3^e génération apparaisse comme une demi-mesure bien en deçà du nécessaire...

La présence de cofacteurs de risque personnels ou familiaux doit inciter à proposer un autre mode de contraception. C'est au clinicien d'apporter à sa patiente les informations nécessaires à son choix, en fonction de son risque personnel, de ses caractéristiques et de ses préférences. Cela ne remet pas en question l'intérêt et la sécurité démontrés de la contraception orale pour la plupart des femmes.

Contraception hormonale et thrombophilie

Selon les *guidelines* actuels, la thrombophilie congénitale (mais aussi acquise) est une contre-indication formelle à l'utilisation des contraceptifs estroprogestatifs (CEP) [23]. Il est pourtant admis par consensus que sa recherche n'est pas indiquée chez des patients non sélectionnés [24]. Quelle est donc l'amplitude du risque thromboembolique veineux encouru ? Faudrait-il rechercher systématiquement une possible thrombophilie avant de prescrire un CEP ? Parmi l'abondante littérature sur ces questions, une analyse de la HAS [24], une revue systématique du NHS britannique [25], une étude de cohorte familiale néerlandaise [26] et une réflexion sur les implications et risques possibles du dépistage, bien qu'ancienne [27], apportent des arguments essentiels pour la décision.

CEP et thrombophilie

La méta-analyse anglaise [25] a retenu 9 études (sur 201) de qualité suffisante chiffrant le risque thromboembolique veineux de différents sous-groupes d'utilisatrices de CEP. L'association entre CEP et risque thromboembolique veineux est globalement significative en valeur relative chez les utilisatrices par rapport aux non-utilisatrices (OR 3,10 ; 2,47-4,42). Elle est beaucoup plus importante, mais variable selon les sous-groupes considérés, en présence du facteur V Leiden (FVL) et G20210A de la prothrombine, de déficiences en antithrombine, protéine C, protéine S, ou de niveaux élevés de facteur VIIIc, et FVL. Par exemple, en présence du FVL, la prise de CEP multiplie le risque thromboembolique veineux par 5 (OR 15,62 ; 8,66-28,15) par rapport aux non-utilisatrices (les effets sont dans cette revue moins importants dans les autres sous-groupes de thrombophilie).

L'étude néerlandaise [26] nuance ces données en calculant le risque thromboembolique veineux absolu. Il varie considérablement selon les mutations. Il est très élevé en cas de déficience en antithrombine, protéines C ou S (0,7 à 1,7 pour 100 années-femmes), ce qui proscrit l'utilisation de CEP. Il l'est moins pour les mutations FVL et G20210A. Elle est évaluée dans 639 familles de femmes atteintes de TEV ayant des mutations variées à respectivement 0,13, 0,35 et 0,94 selon qu'il y a aucune, une, ou plusieurs mutations ; chez les utilisatrices de CEP, à 0,19, 0,49 et 0,86 (augmentation modeste) ; durant la grossesse à 0,73, 1,97 et 7,65 (augmentation beaucoup plus forte). Les auteurs concluent que cela ne permet certes pas de promouvoir les CEP chez des membres asymptomatiques de ces familles, mais relativise une contre-indication formelle et apporte des éléments à débattre avec la patiente pour son choix contraceptif.

Le consensus québécois reporte les données comparatives d'une revue systématique, montrant les amplitudes de risque dans différentes cohortes de femmes jeunes (schématisées dans la *figure 2*, adaptée de [5]).

Faut-il « dépister » la thrombophilie ?

La thrombophilie peut être héréditaire, acquise, ou résultant d'une interaction entre hérédité et facteurs environnementaux (usage d'estrogènes, obésité ou d'autres éléments du mode de vie) [26]. La récente analyse de la HAS de la littérature sur les marqueurs biologiques FVL et G20210A dit qu'elle est de faible niveau de preuves et qu'il n'y a pas consensus sur leur valeur prédictive [24]. Leur recherche n'est indiquée que s'il y a une histoire thromboembolique veineuse (âge précoce ou récurrence) personnelle ou familiale, ou une histoire familiale de thrombophilie héréditaire ou de complications obstétricales. L'analyse coût-efficacité du NHS évalue à 7 000 £ par

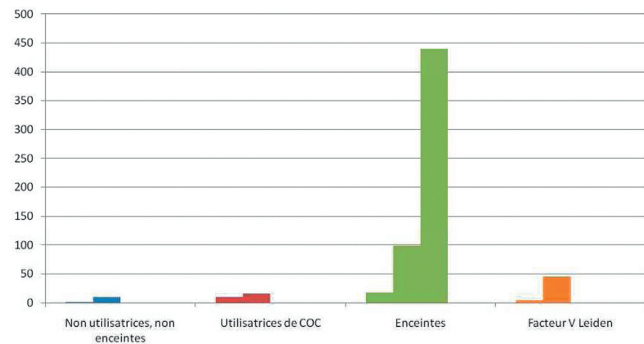


Figure 2. Amplitude des taux d'incidence d'accidents thromboemboliques veineux dans différentes cohortes de jeunes femmes selon l'exposition ou non à des cofacteurs de risque. (Le risque absolu de base se situe entre 10 et 15 pour 10 000 femmes-années).

événement évité un dépistage en population générale, 2 500 £ en population à risque. Le NHS concluait comme la HAS un peu plus tard à l'indication du dépistage dans la seule population définie cliniquement comme à risque.

Faut-il la dépister avant de prescrire des CEP ?

Le débat des années 1990 est toujours d'actualité [27]. La mutation FVL, la plus fréquente, existant dans 5 % de la population blanche, augmente le risque thromboembolique veineux en cas de CEP et surtout dans le post-partum. Dépister, et donc contre-indiquer préventivement les CEP à un nombre important de femmes sans antécédents particuliers obéirait certes au « principe de précaution ». Mais « de telles comparaisons entre risques et bénéfices sont extrêmement aléatoires et illustrent seulement notre manque de connaissances ». En 1996 comme en 2013, la seule recommandation est, avant de prescrire, d'être attentif à l'histoire familiale et personnelle pour détecter les situations « à risque » et agir en conséquence.

Que conclure pour notre pratique ?

Le sur-risque que représentent les CEP de 3^e et 4^e génération est inacceptable pour un moyen de contraception, donc de prévention des grossesses non désirées, s'adressant à des femmes en bonne santé. Avec 5 millions d'utilisatrices des CEP, les moindres variations de risque relatif se traduisent inévitablement en accidents dramatiques. Les données de pharmacovigilance (ANSM 2013) montrent que la plupart surviennent lorsque des cofacteurs de risques sont présents, la thrombophilie étant en cause moins d'une fois sur 3.

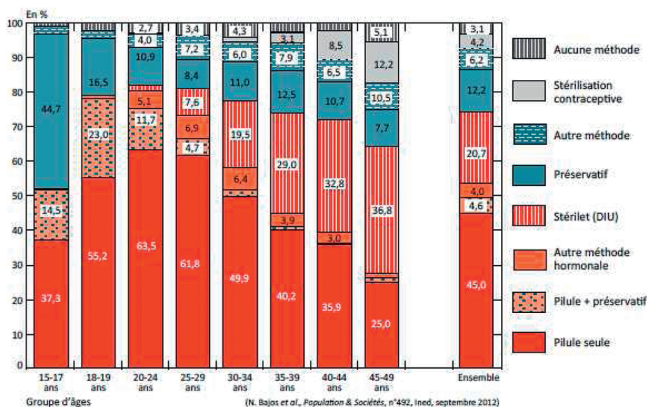
En dehors du choix toujours possible d'un autre mode de contraception, « c'est l'histoire clinique de la patiente et des autres membres de sa famille qui doit guider les conseils du médecin, plutôt que la présence ou l'absence d'une mutation » [27].

Contraception hormonale : informer avant de prescrire

Les rares accidents cardiovasculaires et thromboemboliques de la contraception estroprogestative (CEP) surgissent brusquement dans une longue histoire plutôt sans accroc depuis plus de 50 ans. Tous les CEP augmentent ce risque, même s'il y a de bonnes raisons, comme nous venons de le voir, de privilégier ceux de 1^{re} et 2^e génération. Sauf invraisemblable retour vers le passé, la CEP reste l'une des méthodes de 1^{re} intention pour les femmes ne présentant pas de facteur de risque particulier, au même titre que la pose d'un stérilet, y compris chez les très jeunes femmes. C'est dans un contexte contraceptif français qui semble figé que se posent donc de nouvelles questions sur la manière d'informer – sans paniquer – sur des faits connus de longue date.

Contraception en France

Actuellement, 90 % des Françaises sexuellement actives utilisent une méthode de contraception, CEP en majorité (55,5 %, plus chez les plus jeunes, 8/10 des moins de 24 ans ayant recours à un moyen contraceptif) [28]. Le recours au stérilet augmente ensuite, mais les CEP restent majoritaires jusqu'à 45 ans, implant, patch, anneau et injection de progestatifs étant peu utilisés (4,7 % des femmes). L'enquête Fécond témoigne d'un « modèle contraceptif français » figé (figure 3) [29] : recours important au préservatif en début de vie sexuelle, pilule dès que la vie sexuelle se régularise, stérilet quand les couples ont eu les enfants qu'ils désiraient. Elle montre aussi des pratiques socialement différenciées, témoignant de certaines difficultés sociologiques d'accès à la contraception, de différences de suivi (plutôt par le gynécologue dans les classes favorisées), de différences d'attentes et de représentations (des femmes et des médecins). Il y a eu baisse récente du recours aux CEP : méfiance accrue envers le médicament ? discours « écologique » ? problèmes économiques ? La montée des prescriptions des CEP de 3^e et 4^e génération doit être inscrite dans ce contexte général où le choix contraceptif semble lié à la position sociale des femmes autant qu'à des logiques médicales et financières complexes et dangereuses.



Sources : Enquête Fécond (2010), Inserm-Ined.

Champ : femmes de 15 à 49 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports sexuels et ne voulant pas d'enfant.

Figure 3. Méthodes de contraception utilisées en France en 2010 selon l'âge des femmes [29].

Prescriptions actuelles des CEP

Selon les données de la commission de transparence [15], la vente des CEP des 3-4^{es} générations équivaut presque en 2011 à celle des 1^{re} et 2^e. C'est plutôt le fait des gynécologues (6 fois sur 10) que des généralistes. Les déterminants de ces choix sont probablement multiples ; l'important est que cette réalité montre la nécessité de revenir aux données factuelles fondamentales.

Qui est « à risque » et quel est le risque ?

La réponse relève d'une approche clinique simple. Nous avons vu l'importance de l'histoire personnelle ou familiale de thromboses, thrombophilie héréditaire ou complications obstétricales. On peut y ajouter HTA, diabète, hyperlipidémie... et tabac ! La surveillance de ces paramètres fait partie du suivi habituel de la CEP au même titre que le frottis. Le schéma *BERCER* de l'OMS peut servir de guide, notamment pour ne pas oublier les **Renseignements** nécessaires au **Choix** [23]... Les accidents artériels ou veineux sont rares, parfois graves, parfois mortels (1 à 2 % des accidents) ou laissant de lourdes séquelles. Le risque existe même sans CEP (1 cas/an pour 20 000 femmes). Il est x 2 avec les CEP des deux 1^{res} générations et x 4 à 8 avec les 2 suivantes, surtout dans les 1^{ers} mois d'utilisation, y compris avec Diane 35[®] (dont l'indication comme CEP est reconnue hors de France). Le tabac aggrave encore le risque. Les accidents surviennent plus de 9 fois sur 10 lorsqu'il y a un facteur de risque associé aux CEP [30]. Les autres effets secondaires – bénins – connus des CEP sont multiples, mais les données valides disponibles ne permettent pas d'objectiver de réelles différences ni de conclure à une quelconque préférence [31].

Quels sont les points-clés à retenir ?

Le choix contraceptif de la patiente nécessite une information objective, même si ce dialogue autour de la vie affective et sexuelle apparaît toujours difficile aux généralistes [23, 28]. C'est au médecin de faire connaître les avantages et les risques des CEP, de conseiller la vigilance nécessaire, d'orienter vers d'autres modes contraceptifs s'il l'estime nécessaire... et de rester sourd aux injonctions du « prescrire moderne » !

Que conclure pour notre pratique ?

La CEP reste, avec le stérilet, une méthode contraceptive de 1^{re} intention pour les femmes ne présentant pas de risque particulier. Côté médecin, l'estimation correcte des risques et le choix des CEP les plus sûrs, actuellement ceux dits de 2^e génération, sont les 2 bases fondamentales de la prescription. Côté patiente, un choix réel n'est possible qu'avec une information complète sur les avantages et les risques de chaque méthode.

Quelle que soit l'évolution des CEP sous prétexte de « progrès », n'oublions pas qu'il s'agit de médicaments : générations successives de progestatifs, utilisation « d'estrogènes naturels », demain autre chose... L'efficacité n'a pas changé, le danger s'est accru. Ni la crispation actuelle autour d'accidents dramatiques, ni les influences pernicieuses du marketing ou de divers « leaders d'opinion » ne doivent guider les choix contraceptifs.

Liens d'intérêts : aucun.

Références :

1. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet*. 1995;346:1575-82.
2. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995;346:1589-93.
3. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*. 1995;346:1593-6.
4. Guilbert E, Guertin MH, David M, Wagner MS, Roy G, Bérubé J, et al. Utilisation des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone et risque de thrombose veineuse. *Institut national de santé publique du Québec. Actes du consensus du 9 juin 2011*.
5. Chadwick KD, Burkman RT, Tornesi BM, Mahadevan B. Fifty Years of "the Pill": Risk Reduction and Discovery of Benefits. *Beyond Contraception, Reflections, and Forecast. Toxicological Sciences*. 2012;125(1): 2-9.
6. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al. Risk of Stroke in Women Exposed to Low-Dose Oral Contraceptives. A Critical Evaluation of the Evidence. *Arch Intern Med*. 2004;164:741-7.
7. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the Current Use of Low-Dose Oral Contraceptives and Cardiovascular Arterial Disease: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3863-70.
8. Yang L, Kuper H, Sandin S, Margolis KL, Chen Z, Adami HO, et al. Reproductive History, Oral Contraceptive Use, and the Risk of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in a Cohort Study of Middle-Aged Swedish Women. *Stroke*. 2009;40:1050-8.
9. FDA. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. CHC-CVD final report. 2011.
10. Van Rooijen M. Effects of combined oral contraceptives on hemostasis and biochemical risk indicators for thromboembolism and atherothrombosis. Stockholm: Karolinska Institutet; 2007.
11. Lidegaard O, Løkkegaard E, Svendsen AL, Carsten A. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:557-60.
12. Van Hylckama VA, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen JM, Rosendaal FR. Effects of oestrogen dose and progestogen type on venous thrombotic risk associated with oral contraceptives: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921.
13. Dunn N. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *BMJ*. 2009;339:b3164.
14. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus > 20µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.
15. HAS. Contraceptifs oraux de 3^e génération. Réévaluation. Juin 2012.
16. Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, Latorre K, Iñaki L. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Reprod Contracept Reprod HealthCare*. 2012;17:7-29.
17. Agno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism. A Meta-Analysis. *Circulation*. 2008;117:93-102.
18. Lidegaard O, Lars Hougaard Nielsen LH, Skovlund CV, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
19. FDA. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. CHC-CVD final report. 2011.
20. HAS. Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1^{er} ou 2^e génération. 2013.
21. Van Rooijen M. Effects of combined oral contraceptives on hemostasis and biochemical risk indicators for thromboembolism and atherothrombosis. Stockholm: Karolinska Institutet; 2007.
22. ANSM. Analyse des cas de décès par effets thromboemboliques veineux notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance depuis 1985 chez les femmes exposées à un contraceptif oral estroprogestatif combiné (COC) au 4 janvier 2013. Janvier 2013.
23. Anaes. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Décembre 2004.
24. HAS. Biologie des anomalies de l'hémostase. Tome VII. Juillet 2011.
25. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. April 2006.
26. van Vlijmen EF, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulya K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood*. 2011;118:2055-61.
27. Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ*. 1996;313:1127-30.
28. INPES. Contraception : les Françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie ? Octobre 2011.
29. Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C et l'équipe de l'enquête *Fecond*. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? *INED. Population & Sociétés*. 2012;492.
30. ANSM. Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse. Point d'information. 1/10/2012.
31. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception : effectiveness and side-effects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD004861.

Risques vasculaires de la contraception orale estroprogestative

- ▶ **L'association CEP/risque artériel n'est pas clairement démontrée** pour ceux qui sont à faible dose d'estrogènes : risque de base faible, petit nombre de cas, multiples facteurs confondants ; et le progrès attendu des progestatifs de 3^e génération n'est pas démontré dans les études cliniques.
- ▶ **Le risque thromboembolique veineux est l'un des effets adverses les plus sérieux de la contraception estroprogestative, bien que rare.** Tous les progestatifs les plus récents, sauf peut-être le norgestimate, semblent majorer ce risque. La présence de cofacteurs de risque personnels ou familiaux doit inciter à proposer un autre mode de contraception. Le sur-risque que représentent les CEP de 3^e et 4^e génération est inacceptable pour un moyen de contraception, donc de prévention des grossesses non désirées, s'adressant à des femmes en bonne santé.
- ▶ **En dehors du choix toujours possible d'un autre mode de contraception**, « c'est l'histoire clinique de la patiente et des autres membres de sa famille qui doit guider les conseils du médecin, plutôt que la présence ou l'absence d'une mutation ». La CEP reste, avec le stérilet, une méthode contraceptive de 1^{er} intention pour les femmes ne présentant pas de risque particulier. Il faut insister sur quatre données « simples » : l'importance des antécédents familiaux, de l'HTA et du tabac, la « frontière » des 35 ans ; essentielles au clinicien pour guider le « bon choix » contraceptif.