

## **CONTRACEPTION ORALE ET RISQUE VASCULAIRE**

**Philippe Bouchard\*, Alfred Spira\*, Yves Ville\*, Jacqueline Conard\*\*  
et, Régine Sitruk-Ware\*\*\***

**L'accès des femmes à la contraception a transformé leur vie, et leur a permis des progrès sociétaux considérables. Malgré ces progrès, le très grand nombre de grossesses non désirées, et d'interruptions volontaires de grossesse rend indispensable le renforcement de l'offre contraceptive. La contraception œstroprogestative est la méthode la plus utilisée en France chez les femmes jeunes du fait de son efficacité et de la simplicité de son usage. Le revers de la médaille, reconnu dès les années 60, est une augmentation du risque de thrombose, essentiellement veineuse (phlébite, éventuellement compliquée d'embolie pulmonaire) de 3 à 7 fois plus élevé que chez les non utilisatrices. Cet accident reste, cependant, rare, nettement inférieur au risque observé au cours de la grossesse, et du post partum. Le risque de thrombose veineuse est partagé par toutes les contraceptions hormonales contenant de l'éthinylœstradiol et un progestatif quel qu'il soit. Les pilules œstroprogestatives plus récentes, dites de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, augmentent encore le risque de thrombose veineuse par rapport aux pilules de deuxième génération, associant éthinylœstradiol et lévonorgestrel.**

*Ces constatations imposent une politique de prévention agressive, et non une réduction du choix des méthodes contraceptives, qui augmenterait le nombre de grossesses non désirées, et les risques qui leur sont associés.*

La question de la sécurité des contraceptifs oraux a été mise sur la place publique brutalement, dans le contexte d'une couverture médiatique considérable. Le point de départ en a été la publication, dans les médias français, d'un cas d'accident vasculaire artériel, et d'accidents emboliques veineux chez des femmes jeunes dans les premiers mois de la prise d'une pilule œstroprogestative. Ce mouvement médiatique, similaire à celui observé, en 1995, en Angleterre à la suite de trois publications rapportant l'augmentation du risque de thrombose, est pour le moment limité à la France (1-4). Il n'a pas eu à ce jour de retentissement significatif dans les autres pays de l'Union, ni en dehors de l'Europe, et aucune décision de retrait de certaines pilules par les agences européenne ou américaine n'a été prise, à ce jour.

Récemment, la FDA américaine a refusé d'accéder à la demande du groupe de consommateurs « Public Citizen » de retirer du marché les pilules de 3ème génération, en raison du risque de thrombose veineuse qui est associé à leur utilisation. Cette agence a également revu les risques associés aux pilules de 4ème génération sans autre décision qu'un renforcement des informations dans la notice. Les événements médiatiques récents nous incitent, cependant, à réfléchir sur le rapport bénéfice-risque de ces méthodes contraceptives hormonales.

\* membres de l'Académie nationale de médecine

\*\* Hématologie biologique, Hôtel-Dieu et Médecine Vasculaire, Hôpital Saint Joseph

\*\*\* The Population Council, New York, NY, USA

**L'histoire de la contraception orale est récente:** La première association œstroprogestative a été mise sur le marché aux Etats Unis le 11 mai 1960, et en France, dans les années 70 en France à la suite de la loi Neuwirth de 1967. Sa commercialisation a rencontré de nombreuses difficultés. Les plus importantes ont été d'ordre sociétal, comme la loi Comstock de 1872 qui interdisait aux Etats-Unis toute discussion sur un sujet considéré comme dangereux pour les mœurs. L'Encyclique « Humanae vitae » de Paul VI en 1968 a aussi freiné le développement de la contraception orale. Le risque thromboembolique veineux et pulmonaire a constitué l'autre difficulté principale, découvert peu après sa mise sur le marché et sous estimé pendant plusieurs années. Ce risque a en effet été suggéré dès 1961, et nié par le génial concepteur de la pilule, Gregory Goodwin Pincus. Il ne sera reconnu qu'après l'audit sénatorial du sénateur Gaylord Nelson de 1970, qui a abouti pour la première fois dans l'histoire de la médecine à l'obligation d'une notice informant les femmes des risques encourus. Cette constatation et le rapprochement entre les accidents thromboemboliques et la présence d'un œstrogène de synthèse, à l'époque le mestranol (150 µg par comprimé !), puis l'éthinylestradiol, vont rapidement imposer la diminution des doses à 100 µg, puis 50µg et, enfin, 15-35 µg d'éthinylestradiol (EE). Cette diminution de dose va permettre de réduire le risque veineux sans toutefois l'annuler comme le montrent les études récentes (5,6).

**Avant d'analyser le mécanisme et l'importance du risque, il convient d'éclairer la réflexion par deux constats essentiels:**

- 1- La contraception est un progrès médical et social qui a transformé la vie des femmes. Eviter les grossesses non désirées (plus de 80 millions dans le monde), et les avortements qui en résultent, demeure un objectif prioritaire de santé publique. Dans certains pays, aux Etats Unis par exemple, le nombre de grossesses non désirées est considérable, puisqu' il représente presque 40 % de toutes les grossesses, ce qui témoigne d'une couverture contraceptive et d'une éducation à la contraception, remarquablement insuffisantes. Presque la moitié de ces grossesses non désirées sont dues à l'absence de contraception, en particulier chez les adolescentes. Cependant, des grossesses sont aussi observées chez des femmes sous pilule, qui, ne sont pas satisfaites de la méthode utilisée et/ou qui constatent des effets secondaires, et arrêtent le traitement. Il est démontré par ailleurs qu'une contraception efficace et aisément disponible améliore la santé maternelle et réduit de manière significative la morbi-mortalité des femmes enceintes, objectif N° 5 des « Millenium goals » des Nations Unies.

La contraception orale est utilisée, en France, par près de 80 % des femmes jeunes. Dans le contexte du risque d'un nombre élevé de grossesses non désirées, il est apparu nécessaire de diversifier le paysage contraceptif, pour que les femmes puissent choisir au sein d'une gamme large de produits. C'est la position qui a prévalu jusqu'à présent et qui est adoptée dans beaucoup de pays dans le monde, avec de plus, éventuellement un accès simplifié pour les adolescentes.

- 2- La contraception orale devance de loin les autres méthodes : dispositif intra utérin, ou les autres méthodes hormonales : système intra utérin, anneau vaginal, patch, ou enfin implant. Nous verrons d'ailleurs plus loin que les méthodes d'administration d'œstroprogestatifs par patch, ou anneau vaginal engendrent des risques vasculaires quasi similaires à ceux des pilules. Toutefois, afin d'améliorer l'observance et donc l'efficacité, d'autres méthodes ont été développées, et l'idéal serait une contraception de longue durée, réversible, hormonale ou non, dénuée d'effets secondaires.

Les dispositifs intra-utérins, répondent à cette définition, mais restent peu utilisés chez les adolescentes et les femmes jeunes.

La mise au point de nouvelles méthodes est un objectif que poursuivent activement de multiples ONG comme le Population Council, CONRAD, des organisations internationales comme l'OMS, l'UN FPA, et des fonds de recherche comme la Fondation Bill & Melinda Gates, et la fondation Buffet, lesquels ont permis le développement et l'accès à la contraception à des millions de femmes dans le monde. Ces organisations tendent à remplacer la recherche industrielle, l'industrie se désintéressant du domaine, en raison du faible retour sur investissement, et du risque de procès.

### **Les complications thrombotiques veineuses et artérielles sous contraception orale**

**Les facteurs de risque de thrombose veineuse sont différents des facteurs de risque de thrombose artérielle. La contraception orale est la cause de thrombose veineuse des membres la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, en dehors de la grossesse, laquelle est le plus grand pourvoyeur de thrombose. Elle est souvent associée aux autres facteurs de risque de thrombose veineuse comme l'âge supérieur à 35 ans, l'obésité, et, les antécédents familiaux de thrombose veineuse, ou l'existence de facteurs biologiques de thrombose veineuse. Les thromboses veineuses peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire, un accident rare, responsable de 10 décès par million d'utilisatrices de contraception et par an. Toutes les pilules oestroprogestatives augmentent le risque de thrombose, mais moins que la grossesse.**

**Les thromboses artérielles (accident ischémique cérébral, infarctus du myocarde) n'ont pas les mêmes facteurs de risque, en dehors de l'âge. Il s'agit le plus souvent de tabagisme, hypertension artérielle, diabète, dyslipémie, migraine avec aura.**

**Les mécanismes des complications thromboemboliques :** Seules les contraceptions œstroprogestatives augmentent le risque de complications veineuses (5-7) et très accessoirement artérielles (8-9). Les progestatifs seuls, utilisés chez les femmes à risque ayant une contre-indication à la prise d'estrogènes, n'ont pas d'impact sur le risque thromboembolique (6-11).

- 1- Les contraceptifs hormonaux œstroprogestatifs contiennent tous, jusqu'à récemment, un œstrogène de synthèse, dans la droite ligne de la découverte de Pincus, et de ses collaborateurs. Il s'agit de l' éthinylœstradiol, qui est associé à un progestatif. L'éthinylœstradiol assure la suppression du développement folliculaire et un bon contrôle du cycle, tandis que l'inhibition de l'ovulation repose sur le progestatif associé, comme l'avait suggéré Pincus.
- 2- *Les progestatifs sont classés en générations* : en fonction de la date de leur mise sur le marché, en association à l' éthinylœstradiol. Cette classification a été imposée par l'industrie du médicament, souvent dans une stratégie commerciale évidente, mettant en avant le caractère « novateur » des pilules les plus récemment commercialisées. On a d'abord eu recours à des dérivés progestatifs androgéniques : norethistérone, ou noréthindrone, puis pour la 2<sup>ème</sup> génération le lévonorgestrel, enfin dans les pilules de 3<sup>ème</sup> génération, le désogestrel, le gestodène, et le norgestimate. Ces progestatifs sont puissants et permettent de réduire la dose d' éthinylœstradiol. Considérés isolément, ils sont aussi androgéniques que le lévonorgestrel, mais leur association avec l' éthinylœstradiol résulterait en une biodisponibilité accrue de l' éthinylœstradiol, de mécanisme mal élucidé. Ils atténueraient ainsi moins l'effet pro-thrombotique de l' éthinylœstradiol que le lévonorgestrel. L'association œstroprogestative, avec un progestatif de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération possède une activité androgénique réduite ou nulle et avec, pour conséquence, un effet plus œstrogénique, comme en témoigne l'augmentation plus importante de la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) (12,13). Les pilules dites de 4<sup>ème</sup> génération associent un progestatif non androgénique dérivé de la 17 hydroxy progestérone, ou de la 19-Nor progestérone, ou bien la drospironone, ou encore le dienogest, ces derniers démontrant un pouvoir anti-androgénique. On rapproche des pilules de 4<sup>ème</sup> génération une association composée d' éthinylœstradiol, et d'acétate de cyprotérone, Diane<sup>R</sup> et ses génériques, médicament anti androgène utilisé dans le traitement de l'acné, qui a aussi une efficacité contraceptive bien qu'elle n'ait pas, en France, d'AMM comme contraceptif, mais uniquement comme traitement de l'acné.
- 3- Les contraceptions progestatives pures, qui contiennent le lévonorgestrel ou le désogestrel, n'ont pas d'impact sur la coagulation par voie orale, et n'augmentent pas le risque de thrombose veineuse, qu'ils soient administrés par voie orale, en implant, ou sous forme d'un système intra-utérin (6, 10, 11.). Il existe une exception, un progestatif injectable, l'acétate de medroxyprogestérone, rarement prescrit en France (DEPOPROVERA<sup>R</sup>), mais qui est utilisé par des millions de femmes, aux USA, en Afrique, et en Amérique latine, par voie intramusculaire pour réaliser une contraception de longue durée. Cette méthode est associée, à un risque de thrombose veineuse significatif (14), possiblement, en rapport avec l'action glucocorticoïde de ce progestatif, et la prise de poids qui résulte souvent de son usage. La contraception progestative continue, à faible dose, est en général réservée aux femmes à risque, ayant une contre-indication aux estrogènes, mais la tolérance en est souvent médiocre (acné, aménorrhée, et/ou saignements).
- 4- Le risque thromboembolique est donc une conséquence de l'effet des œstrogènes, essentiellement l' éthinylœstradiol, et probablement à un moindre degré le 17 β- ou le valérate d'œstradiol donnés par voie orale, sur le foie, donc sur le lieu de synthèse des facteurs de la coagulation. L' éthinylœstradiol est un œstrogène synthétique très puissant, peu métabolisable, à forte biodisponibilité, et à élimination lente,

caractéristique qui fait de lui le facteur de risque essentiel d'accidents thromboemboliques, quelle qu'en soit la voie d'administration (5, 6,15).

- 5- De fait, ce risque, indéniable par voie orale, est aussi observé avec les voies non orales d'administration de l' éthinylœstradiol: patchs (éthinylœstradiol et norelgestromine), et anneaux vaginaux, associant éthinylœstradiol et etonogestrel, et ce, en raison du très fort impact hépatique de ce stéroïde puissant (15-16).
- 6- Le risque veineux est potentiellement grave car il expose au risque d'embolie pulmonaire, qui reste une complication à fort risque de mortalité. Il est heureusement très rare (Voir plus loin). Ce risque existe de façon encore plus importante encore pendant la grossesse et le postpartum.
- 7- L'impact des œstrogènes sur le foie est responsable de modifications de la coagulation: augmentation de différents facteurs de coagulation (II, VIII), du fibrinogène, diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, en particulier de la protéine S, et anomalie acquise du test de résistance à la protéine C activée (17-18). Ce dernier test avait été décrit pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1993, rattaché à une particularité génétique, la mutation Facteur V Leiden en 1994, et une résistance acquise (non liée au Facteur V Leiden) avait été observée sous contraception orale œstroprogestative dès 1999 (19). Ces modifications de la coagulation, en particulier la résistance à la protéine C activée, sont plus importantes avec les œstroprogestatifs contenant un progestatif de 3<sup>ème</sup> génération, qu'avec ceux de 2<sup>ème</sup> génération, ce qui est maintenant considéré comme une plausibilité biologique au risque plus élevé de thrombose veineuse (voir plus loin). Le taux de SHBG, comme d'ailleurs celui d'angiotensinogène, qui reflète le climat œstrogénique global, augmente au cours de la contraception œstroprogestative et augmente même davantage avec les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération, la drospirenone ou l'acétate de cyprotérone (12,13). Ainsi, certains considèrent que l'augmentation de la SHBG est aussi un marqueur du risque de thrombose veineuse.
- 8- Outre le risque d'accidents veineux, il existe lors de la prise de contraception hormonale, un risque d'accidents artériels (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral), toutefois beaucoup plus rares. Le risque artériel est augmenté sous œstroprogestatifs, sans qu'on puisse différencier un risque plus élevé selon la classe de pilule (peut être même moins élevé, avec les pilules de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations). Les accidents ischémiques artériels (IDM et AVC) sont en effet rares sous contraception œstroprogestative: Leur risque est multiplié par 0.9-1.7 avec une association contenant 20 µg d' éthinylœstradiol et de 1.3-2.3 avec 30- 40 µg. Contrairement aux accidents veineux, il n'y a pas de différence selon le type de progestatif (8-9). Ils sont observés essentiellement chez les femmes à risque artériel notamment chez les fumeuses, chez qui la contraception hormonale, œstroprogestative est contre-indiquée après 35 ans ou en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, ou de migraines avec aura (8).

## **Incidence des accidents thromboemboliques veineux**

Les accidents thromboemboliques veineux (ATEV) augmentent avec la prise d'un œstrogène naturel par voie orale (étudié seulement après la ménopause), et surtout avec l'éthinylœstradiol, œstrogène de synthèse très puissant et peu biodégradable quelle que soit la voie d'administration (5-6). Le premier cas d'embolie pulmonaire (EP) avait été décrit en 1961 par Jordan, et un grand nombre d'ATEV ont été rapportés dans les suites immédiates de la mise sur le marché d'Enovid aux USA, certaines compliquées d'EP. Quelques années plus tard, une commission de la FDA a colligé 272 cas d'embolies pulmonaires avec 72 décès, pour 2 millions d'utilisatrices. Il a ensuite fallu attendre l'étude du RCGP au Royaume Uni, initiée en 1968, du comité Dunlop aux USA, et surtout d'un audit sénatorial, en 1970, dirigé par le sénateur Gaylord Nelson pour que ce risque soit unanimement reconnu.

La conséquence a été, outre une signalisation du risque sur la notice des boîtes de pilules, la réduction des doses d'éthinylœstradiol (EE) qui avait été déjà identifié comme la source de ces complications graves. La dose a donc été réduite à 50 µg puis 30 µg, et même 20 et 15 µg EE. Autant la dose de 50µg semble aujourd'hui associée à un risque significatif d'ATEV, autant ce risque est réduit avec la dose de 30 µg EE alors que les effets des doses de 15 et 20 µg semblent peu différents de ceux observés avec 30 µg.

Fait important, du fait d'une probable sélection des femmes à risques, les ATEV sont plus fréquents dans les 3 mois après l'initiation de la contraception, le risque diminue avec l'usage mais persiste d'autant que d'autres facteurs de risque peuvent s'associer à la contraception (5). Ce risque disparaît dans les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

**Le risque relatif de thromboses chez les utilisatrices de contraception œstroprogestative est globalement 3 à 8 fois celui des non utilisatrices, pour un risque absolu qui demeure faible.**

La mortalité qui résulte des ATEV sous contraception est de l'ordre de 10.5 cas par million d'utilisatrices et par an, (CI 95% : 6.2-16.6) (20).

Le risque plus élevé des œstroprogestatifs contenant un progestatif de troisième génération par rapport à ceux contenant un progestatif de deuxième génération a été reconnu dès 1995 (2-4), et confirmé par la méta analyse de Kemerren en 2001 (21). Cette augmentation est la conséquence, de l'usage des œstroprogestatifs 3G, et peut-être également d'une dérive des prescriptions vers les pilules les plus récemment mises sur le marché. Il est également possible que l'absence d'interrogatoire avant la prescription ait pu dans certains cas faire méconnaître l'existence de thrombophilies héréditaires (facteurs de risque biologiques) qui auraient pu être détectées. Des modifications plus importantes de l'hémostase (déficit en protéine S et résistance acquise à la protéine C activée) avec les œstroprogestatifs 3G ont apporté une plausibilité biologique aux différences de risque de ces contraceptions et peuvent entraîner un sur-risque en cas de thrombophilie héréditaire.

Risque d'accident thromboembolique veineux exprimé en incidence annuelle (5-7):

Non-utilisatrices de contraception : 3.01/10.000 années femmes  
Utilisatrices : 6.29/10.000

Ces risques restent inférieurs à celui de la grossesse (29/10.000 années femmes), et du post partum (300-400/10.000 années femmes)(20).

Les risques exprimés en risques relatifs RR (IC 95%) sont les suivants :

- par rapport à l'absence de contraception (6):

EE + 2G *	2.9 (2.2-3.8)
EE + 3G gestodène**	6.2 (5.6-7.0)
EE + 3G désogestrel **	6.6 (5.6-7.8)
EE + drospirénone	6.4 (5.4-7.5)
EE + acétate de cyprotérone	6.8 (4.7-10.0) (ref 5)

- en risque relatif par rapport aux 2G (6)

EE + 3G : désogestrel	2.2 (1.7-3.0)
EE + 3G : gestodène :	2.1 (1.6-2.8)
EE + drospirénone :	2.1 (1.6-2.8)
EE + acétate de cyprotérone :	1.8 (1.4-2.3) (7)

\* 2/10000 femmes/an

\*\* 4/10000 femmes/an

Ainsi, par rapport à l'absence de contraception, selon ces études, le risque de thrombose veineuse, sous contraception œstroprogestative, est multiplié par 3 pour les progestatifs de 2ème génération, 5-6 pour ceux de 3ème, et 6-8 pour ceux de 4ème génération et pour l'association d'éthinylœstradiol à l'acétate de cyprotérone.

Il faut toutefois signaler que les études épidémiologiques récemment publiées sont de plusieurs ordres de validité et ont suscité une grande controverse quant à l'interprétation des résultats.

En effet, les études prospectives de surveillance longitudinales où peu de sujets sont perdus de vue, ne montrent pas de différence entre les pilules contenant de la drospirénone, et celles n'en contenant pas (22).

Les études épidémiologiques de Lidegaard (6) ont comparé d'anciennes utilisatrices de 2ème génération et de nouvelles utilisatrices de 3ème génération, or l'on sait que le risque est le plus important dans la 1ère année d'utilisation. Les mêmes résultats ont été confirmés par le même auteur après re-considération des méthodes diagnostiques de thrombose veineuse, et inclusion de l'administration d'un traitement anticoagulant consécutif au diagnostic de thrombose, ce qui n'avait pas été fait dans l'étude antérieure (23). Cette information apporte du poids au diagnostic de thrombose dans ces études.

Les études de bases de données de pharmacie apportent peu d'information, et ne permettent pas d'ajuster le risque sur les facteurs de confusion connus tels l'obésité (indice de masse corporelle >30), l'âge, le tabac, éléments non recueillis dans ces bases de données (24).

**Le rapport bénéfice risque** est évidemment le problème crucial. Il est en faveur de la contraception œstroprogestative, qui permet l'espacement des naissances, la diminution des grossesses non désirées, et donc du nombre d'interruptions de grossesse dont les conséquences sont parfois dramatiques, même en France.

Les œstroprogestatifs ont par ailleurs des bénéfices supplémentaires : Ils réduisent le risque de cancer de l'ovaire de 40%, diminution qui perdure des années après l'arrêt du traitement, ils permettent un contrôle du cycle souvent bénéfique, ils réduisent l'acné, et les douleurs pelviennes souvent secondaires à une endométriose minime, qui touche presque 7-10 % des femmes.

Hannaford et al ont récemment rapporté que globalement les femmes qui prennent la pilule ont une mortalité réduite par rapport aux non utilisatrices (RR ajusté : 0.88, IC 95% 0.82 to 0.93) (25).

### **Un problème crucial : comment réduire ce risque:**

**L'interdiction des pilules de 3<sup>ème</sup> génération, ne paraît pas raisonnable**, compte tenu de leur tolérance clinique parfois supérieure aux contraceptifs de deuxième génération, volontiers androgéniques. La tolérance clinique supérieure des 3 et 4G résulte possiblement de la conséquence du caractère œstrogénique de l'association œstroprogestative, justement à l'origine du risque thrombotique plus élevé. Lorsqu'elles sont utilisées en deuxième intention, l'augmentation du risque d'ATEV apparaît limité, surtout si les femmes qui présentent des facteurs de risque ont été identifiées, dans la mesure du possible. C'est la position qui a prévalu en Angleterre en 1995 et plus tard (1,26).

Pour prévenir un évènement thromboembolique chaque année, il faudrait que 2000 femmes changent leur contraception 3 G ou 4G pour une contraception 2G (6).

Les pilules de 4<sup>ème</sup> génération, ont un sur-risque de l'ordre de celui des 3<sup>ème</sup> génération, ou faiblement plus élevé, rendant leur usage réservé à une deuxième intention, dans le cadre de l'élargissement de l'arsenal thérapeutique proposé aux femmes. L'agence américaine (FDA) a déjà considéré ce problème, et, a décidé de conserver cette classe de contraceptif sur le marché pour les mêmes raisons que les 3G. Il paraîtrait donc raisonnable de faire de la sorte et surtout recommander un dépistage très soigneux des facteurs de risque et suivre notamment les critères d'éligibilité des contraceptifs établis par l'OMS avant une première prescription.

L'association éthinyloestradiol (35 µg) à 2 mg d'acétate de cyprotérone, indiquée dans le traitement de l'acné, sans indication contraceptive, pourtant largement utilisée dans cette indication en France, et dans de nombreux pays, nécessite une révision européenne de son usage, et, une forte visibilité du risque thromboembolique ainsi qu'un enregistrement adéquat dans le domaine contraceptif. En attendant ces nouvelles études éventuelles, l'usage devra en être limité. La position européenne est également attendue, la France, qui a décidé du retrait, ne pouvant se désolidariser de l'analyse de l'Agence Européenne (EMA).

**Le risque de thrombose artérielle, est commun à tous les œstroprogestatifs**, 2ème, 3ème et 4ème génération, et, impose le dépistage des facteurs de risque spécifiques : âge >35 ans, tabac, hypertension artérielle, hyperlipidémie, obésité, existence d'une migraine avec aura.

### **Le déremboursement est-il une arme valide pour prévenir les ATEV ?**

Evidemment non, soit les œstroprogestatifs répondent aux critères d'efficacité et ne présentent pas un risque sanitaire, et ils doivent être remboursés, tant est importante la demande de contraception, cruciale pour la santé de la femme, soit ils ne remplissent pas ces critères et ils ne doivent alors pas être autorisés. Bien sûr ces mesures doivent être harmonisées au niveau de l'Europe. A l'heure actuelle, seule une minorité des pilules 3G sont remboursées, ce qui constitue une source supplémentaire d'inégalités aux soins.

**L'industrie pharmaceutique joue-t-elle un rôle dans les accidents récents en laissant sur le marché des pilules dangereuses, et en influençant les médecins ?** Il ne semble pas que le premier grief puisse être retenu puisque ces pilules sont passées par le filtre de l'Agence européenne, et de la FDA américaine. De plus le risque d'ATEV apparaît pour l'essentiel pouvoir être réduit par la prévention, et des règles de prescription stricte. Quant à l'influence de l'industrie sur les médecins, elle existe bien sûr, dans ce domaine comme dans les autres, les prescripteurs, les leaders d'opinion et les media constituent une cible primordiale pour les industriels du secteur. La demande de contraception

doit être encadrée par les règles incontournables de prescription, ainsi que par la qualité de la communication indirecte vers le grand public, en particulier via les media. Ses bénéfices majeurs, non seulement sur la santé mais sur les évolutions sociales, en ont fait un phénomène massif (plus de 100 millions d'utilisatrices de contraceptifs oraux dans le monde, 5 millions en France). La contraception est prescrite à des personnes bien portantes, il ne s'agit donc pas d'un traitement curatif : Les femmes doivent donc être informées des risques potentiels des œstrogénostatifs, au mieux par un document écrit. En Allemagne un formulaire de consentement est proposé aux femmes.

**Les médecins généralistes peuvent ils prescrire la pilule ?** La naïveté d'une telle question est étonnante, l'accès à la contraception est une condition du développement, et de la qualité de vie des femmes. La réduction du recours à l'IVG passe obligatoirement par la prescription de la contraception par le médecin généraliste. Comme les gynécologues il doit être formé, et respecter les règles de prescription.

## CONCLUSIONS

### 1-Les règles de prescription :

Elles représentent la condition la plus importante pour maintenir un accès à la contraception en réduisant le risque thromboembolique :

- Recherche par un interrogatoire soigneux d'un antécédent de thrombose veineuse (phlébite) ou embolie pulmonaire avant l'âge de 50 ans chez un(e) apparenté(e) du premier degré de la consultante. Dans ce cas, et dans ce cas seulement, une recherche de facteurs de risque biologiques (thrombophilie biologique) est conseillée : dosages d'antithrombine, protéine C, protéine S, résistance à la protéine C activée ou recherche de la mutation du facteur V de Leiden et de la mutation de la prothrombine ou facteur II G20210A. Certains de ces examens ne sont pas remboursés, anomalie qu'il importe de corriger rapidement. Ces examens sont inutiles en l'absence d'antécédents évocateurs.
- En cas d'antécédent personnel d'ATEV ou de thrombophilie biologique connue, les œstrogénostatifs sont contre-indiqués, quelle que soit la dose d'EE, quel que soit le type de progestatif, et quelle que soit la voie d'administration.
- Ne jamais prescrire d'œstrogénostatifs en cas de pathologie associée à un risque de thrombose : Maladie Lupique, syndrome des antiphospholipides, cardiopathie emboligène sauf éventuellement en cas de traitement anticoagulant. Egalement un traitement par œstrogénostatif doit être interrompu avant une intervention chirurgicale ou en cas d'alitement prolongé, si un traitement anticoagulant n'est pas proposé.

- En première intention, se limiter aux œstroprogestatifs contenant un progestatif de 2<sup>ème</sup> génération, en l'absence d'antécédent personnel de thrombose ou de thrombophilie. Il est toutefois clair que les pilules associant EE et lévonorgestrel augmentent aussi le risque de thrombose veineuse significativement, et sont soumises aux contre-indications des 3 et 4G, et à la même information des femmes.
- Toute prescription d'œstroprogestatif doit, en effet, s'accompagner d'une information des femmes, au mieux par un document écrit, précisant les risques, et les signes pouvant évoquer une phlébite, ou une embolie pulmonaire.
- Déconseiller l'usage d'œstroprogestatifs en cas d'IMC >30 ou en cas d'antécédent familial sévère même en l'absence de thrombophilie biologique..
- Restreindre l'usage des œstroprogestatifs après 35-40 ans.
- Déconseiller les œstroprogestatifs en cas de migraines avec aura
- Respecter les contre- indications dans le domaine artériel.
- Le risque supplémentaire des contraceptifs de troisième génération a été reconnu dès 1995 (2-4), et confirmé par la méta analyse de 2001 (21). Cette augmentation est la conséquence, de l'usage des œstroprogestatifs 3G, mais aussi d'une dérive des indications de prescription vers des femmes à risques. C'est à la même période qu'a été découverte la résistance à la protéine C activée par Dalhback en 1993 (27) et son association à la mutation du Facteur V par Bertina à Leiden aux Pays Bas en 1994 (28). Il existe une diminution de la protéine S, et une résistance acquise à la protéine C activée (en dehors de la présence de la mutation Facteur V) induite par l' éthinylœstradiol et plus importante lorsque l' éthinylœstradiol est associé aux progestatifs 3G, comme cela a été rapporté en 2000 (16,17).

**2- Que retenir ?** La contraception hormonale œstroprogestative qui contient l' éthinylœstradiol quelle que soit sa voie d'administration, augmente le risque d'accident thromboembolique veineux, ce qui impose une reconnaissance des contre indications, et des facteurs de risque surajoutés. Son utilisation impose une information des femmes des risques potentiels, et, de la façon de les identifier.

- Le surrisque lié aux pilules 3G et 4G est modéré, en l'absence d'autres facteurs de risque, car la thrombose est multifactorielle (rôle de l'obésité et de l'âge, de facteurs génétiques). Cette constatation impose la détection des femmes à risque, et la recherche d'une thrombophilie biologique, non pas à titre systématique, mais en cas d'antécédent familial avant l'âge de 50 ans.

- Une contraception œstroprogestative avec un progestatif de 2<sup>ème</sup> génération doit être proposée en première intention, tout en sachant qu'elle augmente aussi le risque de thrombose veineuse et que les contre indications sont les mêmes que pour les 3G et 4G.

- Les contre-indications aux œstroprogestatifs s'appliquent aussi bien aux pilules qu'aux patches ou anneaux vaginaux contenant cette association.

- En cas de contre-indication aux œstroprogestatifs, une contraception non-hormonale ou une contraception progestative seule sans addition d'œstrogène (comprimé, implant, système intra-utérin) doit être proposée.

- L'évaluation des risques doit se faire **à chaque renouvellement de prescription.**

### 3- perspectives : L'avenir de la contraception hormonale

Le développement de nouvelles stratégies de recherche s'impose, en particulier, à un moment où l'industrie pharmaceutique se désintéresse d'un domaine thérapeutique à faible retour sur investissement, et que la recherche est actuellement réservée à des compagnies pharmaceutiques peu actives dans la recherche, et à des ONG qui ont eu le mérite de maintenir le domaine actif avec des moyens limités, et volatiles. Un investissement de la recherche académique, en particulier pour définir de nouvelles cibles thérapeutiques, apparaît la conséquence obligatoire de la crise actuelle (29).

#### **LES RECOMMANDATIONS ESSENTIELLES, IMMEDIATES, ET A LONG TERME :**

- 1- Education des médecins et des autres acteurs de la contraception, et information écrite des femmes vis à vis des risques thrombotiques, et de la façon de les reconnaître.
- 2- Mieux connaître les conditions de prescription et de recours aux différentes méthodes de contraception. Se doter d'instruments de suivi des recours et des événements indésirables (pharmaco surveillance et pharmaco épidémiologie)
- 3- Rechercher les facteurs de risque, mieux les connaître, et les prendre en compte, en particulier les gènes de susceptibilité aux thrombophilies.
- 4- Mettre au point des méthodes contraceptives avec des œstrogènes moins agressifs comme le 17 $\beta$ -œstradiol ou l'estetrol (E4). Deux pilules utilisant le 17 $\beta$ estradiol ou l'un de ses esters sont sur le marché, la surveillance du rapport bénéfice risque est en cours.
- 5- Tester de nouvelles méthodes d'administration des œstrogènes naturels par voie transdermique, par exemple, voie qui n'expose pas à un risque thrombotique lorsqu'il s'agit de l'œstradiol, alors que l'éthinylœstradiol est aussi délétère quelle que soit la voie d'administration.
- 6- Poursuivre la recherche pour identifier de nouvelles cibles contraceptives définies par la génomique et la recherche en physiologie ovarienne, ou endométriale, et l'étude des modèles animaux et des gènes de la femme responsables, dans certains cas, lorsqu'ils sont mutés, d'insuffisance ovarienne et/ou d'infertilité.
- 7- Poursuivre la recherche dans le domaine de la contraception d'urgence et de la contraception « à la demande ».
- 8- Essayer de réduire les effets secondaires des contraceptions progestatives par l'utilisation de produits anti- angiogenèse administrés de manière ponctuelle comme les modulateurs du récepteur de la progestérogène.
- 9- Mettre au point des méthodes qui auraient une efficacité également contre la transmission des maladies sexuellement transmissibles, notamment du SIDA.
- 10- Poursuivre la recherche pharmacologique pour la mise sur le marché de contraceptifs de longue durée d'action, ce que demandent les femmes.

**Dans l'immédiat, les méthodes contraceptives existantes doivent toutes rester disponibles, en harmonie avec les décisions européennes, sous stricte surveillance, avec un renforcement du dépistage des facteurs de risque, et, une information des femmes. C'est là une des retombées majeures de la crise française. C'est seulement à ce prix que la maîtrise de la contraception, et la qualité de vie des femmes resteront satisfaisantes et, permettront de diminuer encore le nombre de grossesses non désirées.**

## **Bibliographie**

- 1- Spitzer WO. [The 1995 pill scare revisited: anatomy of a non-epidemic](#). Hum Reprod. 1997 12:2347-57.
- 2- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre casecontrol study. Lancet 1995;346:157582.
- 3- 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;346:158993.
- 4- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandembroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deepvein thrombosis associated with oral contraceptives containing a thirdgeneration progestagen. Lancet 1995; 346:15936.
- 5- Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. Br Med J 2009; 339: b2921.
- 6- Lidegaard O, Hougaard L, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-2009. BMJ 2011; Oct 25;343:d6423.
- 7- Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27:25-34.
- 8- Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Wessel Skovlund C, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med 2012; 366: 2257-66.

- 9- Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. [Hormonal contraceptives and arterial disease: An epidemiological update.](#) Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 ;27:35-45.
- 10- Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. BMJ 2012; 345, e4944.
- 11- Bergendal A, Od lind V, Persson I, Kieler H. Limited knowledge on progestagen-only contraception and risk of venous thromboembolism. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2009; 88, 261–266
- 12- Od lind V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? Acta Obstet Gynecol scand 2002;81:482-90.
- 13- Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. J Thromb Haemost 2012;10:992-7.
- 14- Van Hylkama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. Arterioscl Vasc Biol 2010; 30:2297-2300
- 15- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. BMJ 2012 May 10;344:e2990.
- 16- Sitruk-Ware R, Nath A. [Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills.](#) Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27:13-24.
- 17- Middeldorp S, Meijers JC, ven den Ende AE et al. Effects on coagulation of levonorgestrel and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. Thromb Haemost 2000; 84:4-8.
- 18 -Tans G, Curvers J, Middeldorp S et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. Thromb Haemost 2000; 84:15-2
- 19-Rosing J, Middeldorp S, Curvers J et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomized cross-over study. Lancet 1999; 354:2036-40.
- 20-Blanco-Molina A, Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. Expert Rev. Cardiovasc. Ther.2010; 8 : 211–215.

- 21-Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *Brit Med J* 2001; 323: 119-20.
- 22-Dinger JC, Heinemann LAJ, Kuhl-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.
- 23-Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890.
- 24- Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012; 35:191-206.
- 25-Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott, Angus V .Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study *BMJ*;340:c927, 2010
- 26-[Jick H](#), [Kaye JA](#), [Vasilakis-Scaramozza C](#), [Jick SS](#). Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ*. 2000; 11;321:1190-5.
- 27-Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993; 90:1004-8.
- 28-Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64–67.
- 29-[Hugon-Rodin J](#), [Chabbert-Buffet N](#), [Bouchard P](#). The future of women's contraception: stakes and modalities. *Ann N Y Acad Sci*. 1205:230-9, 2010
30. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology. Pierre Gourdy, et al. *Annales d'Endocrinologie* 73 (2012) 469–487



## Principaux estroprogestatifs vendus en France, avec la dose d'EE, le progestatif associé, la Génération (30)

Triella®	35	Noresthisterone	1	Triphase
Stediril®	50	Norgestrel	2	Monophase
Minidril®/Ludeal® Ge/Zikiale®	30	Levonorgestrel	2	Monophase
Adepal®/Pacilia®	30-40	Levonorgestrel	2	Biphase
Trinordiol®/Daily® Ge/Amarance®/Evanecia®	30-40	Levonorgestrel	2	Triphase
Leeloo®/Lovavulo®	20	Levonorgestrel	2	Monophase
Triafemi®/Tricilest®	35	Norgestimate	3	Triphase
Cilest®/Effiprev®	35	Norgestimate	3	Monophase
Melodia®/Minesse®	15	Gestodene	3	Monophase/continuous
Harmonet®/Meliane®/Carlin®/Felixita®/Efezial®	20	Gestodene	3	Monophase
Cycleane 20®/Mercilon®/Desobel G®	20	Desogestrel	3	Monophase
Cycleane 30®/Varnoline®/Desobel G®	30	Desogestrel	3	Monophase
Minulet®/Moneva®//Efezial®/Felixita®/Carlin 30®	30	Desogestrel	3	Monophase
Varnoline continu®	30	Desogestrel	3	Monophase 21 tabs +7 placebo
Phaeva®/Perleane®/Triminulet®	30-40	Gestodene	3	Triphase
Belara®	30	Chlormadinone acetate	Other	Monophase
Diane 35®/Evepar®/Holgyeme®/Lumalia®/Minerva®	35	Cyproterone acetate	Other	Monophase
Jasmine®/Convuline®/Drospibel 30	30	Drospirenone	Other	Monophase
Jasminelle®/Belanette®/Drospibel® 20	20	Drospirenone	Other	Monophase
Jasminelle® continu	20	Drospirenone	Other	Monophase 21/7 placebo
Yaz®	20	Drospirenone	Other	Monophase 24 tabs/4 placebo
Qlaira®	E valerate (1-3 mg)	Dienogest		Quadriphase
Zoely®	E (1.5 mg)	Nomegestrol acetate		Monophase