

## COMMUNICATION

### Risque cardiovasculaire de la contraception hormonale chez la femme

MOTS-CLÉS : THROMBOSE. CONTRACEPTION. ŒSTROGÈNES. INFARCTUS DU MYOCARDE. ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

### *Cardiovascular risk of hormonal contraception in women*

KEY WORDS : THROMBOSIS. CONTRACEPTION. ESTROGENS. MYOCARDIAL INFARCTION. STROKE

Sophie CHRISTIN-MAITRE \*

**L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

## RÉSUMÉ

*La pilule œstroprogestative (EP) a vu le jour en 1960. Des cas de phlébites et d'embolie pulmonaire sous pilule EP ont été décrits immédiatement, dans les mois qui ont suivi. Malgré la baisse d'œstrogènes au cours des années, le risque vasculaire le plus important d'une contraception EP reste le risque veineux. Il est évalué entre 4 à 8/ 10 000 années-femmes. Ce risque est proportionnel à la dose d'œstrogène et au type de progestatif. Pour évaluer ce risque, l'association des deux composés, œstrogènes et progestatif, est à prendre en considération, et non pas uniquement la génération du progestatif. Le risque veineux augmente avec la présence d'une thrombophilie et l'âge de la femme, surtout après 40 ans. Il est à mettre en perspective avec le risque de thrombose du postpartum qui est de 40 à 60/ 10 000 AF. Le risque artériel d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral sous contraception EP est environ 10 fois plus faible que le risque veineux. La contraception progestative pure n'est pas associée à une augmentation du risque vasculaire veineux ou artériel.*

*La contraception EP représente encore à ce jour une avancée majeure pour les couples. Au vu de son efficacité, elle permet de planifier les grossesses et d'éviter les grossesses non désirées. De plus, elle présente des avantages non contraceptifs. Le risque vasculaire d'une*

\* Université Pierre et Marie Curie, INSERM U933, Service d'Endocrinologie, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, 184 rue du faubourg St Antoine 75012 Paris ;  
e-mail : sophie.christin-maitre@aphp.fr

Tirés à part : Professeur Sophie CHRISTIN-MAITRE Service d'Endocrinologie, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, 184 rue du faubourg St Antoine 75012 Paris

Article reçu le 2 novembre 2016

*contraception EP existe mais il reste faible. Afin de le réduire, une éducation médicale est nécessaire afin que les praticiens recherchent systématiquement la présence de facteurs de risque veineux et artériels, pour chaque femme, à chaque renouvellement de la contraception. Des avancées sur les facteurs de risque de thrombose devraient minimiser encore plus le risque veineux dans les années à venir.*

## SUMMARY

*A combined pill containing estrogen and progestin was born in 1960. Venous thrombosis and pulmonary embolisms have been reported in women taking this contraception, few months afterwards. Although the estrogen dose has been lowered over the years, the most important cardiovascular risk of a combined pill remains the venous thromboembolic (VTE) risk. It is estimated around 4-8/ 10 000 women-year (WY). It depends on the amount of estrogen as well as the type of progestin. In order to evaluate this risk, both components, such as estrogens and progestins should be taken into account, as the generation of the progestin by itself is insufficient. VTE risk increases in case of thrombophilia and with the age of the woman, especially after the age of 40. It should be put into perspective with the VTE risk observed in the postpartum period as it reaches 40-60/ 10 000 WY. The arterial risk of myocardial infarction and stroke in women taking a combined hormonal contraception is 10 times lower than the VTE risk. Hormonal contraception with progestin only is not associated with VTE risk or arterial risk.*

*Combined hormonal contraception still represents a major advance. Due to its efficacy, couples may plan their pregnancies and avoid undesired pregnancies. Furthermore, this type of contraception has non contraceptive benefits. The vascular risk remains low. In order to decrease this risk, physicians should be educated in order to evaluate cardiovascular risk factor, for each woman, at each treatment renewal. Advances on risks factors of thrombosis should minimize even more VTE risk within the next years.*

## INTRODUCTION

La première contraception œstroprogestative (EP) a vu le jour en 1960 sous le nom d'Enovid®. Entre 1961 et 1963 ont été décrits 347 cas de phlébite et 35 cas mortels d'embolie pulmonaire chez des femmes prenant ce type de contraception [1]. Dans ce chapitre, après un état des lieux des différents types de contraception utilisés à travers le monde et un rappel sur des différents types de contraception hormonale seront présentées les données sur les risques veineux et artériels des contraceptions œstroprogestatives ainsi que les risques des contraceptions progestatives pures.

## ÉTATS DES LIEUX DE LA CONTRACEPTION

Selon les dernières données des Nations Unies, la prévalence de la contraception chez les femmes en âge de procréer, âgées de 15 à 49 ans dans le monde s'élève à 63 % [2]. Il est intéressant de noter que la répartition des types de contraception est très variable en fonction des continents. En effet, 28 % des femmes en Amérique latine,

24 % des femmes en Asie et 20 % en Amérique du Nord ont encore recours à la stérilisation féminine, contre moins de 5 % en Europe. La contraception hormonale, qui comprend la somme des pilules, des implants et des injectables est utilisée par moins de 10 % des femmes en Asie, 18 % des femmes en Amérique du Nord, 22 % des femmes en Amérique latine et 25 % des femmes en Europe. En France la contraception hormonale représente 40 à 50 % des méthodes contraceptives. À ce jour, plus de 104 millions de femmes à travers le monde utilisent au quotidien une contraception hormonale [3].

## **DIFFÉRENTS TYPES DE CONTRACEPTION HORMONALE**

Parmi les contraceptions hormonales, il est important de distinguer les contraceptions œstroprogestatives (EP), des contraceptions progestatives pures.

### **Les contraceptions œstroprogestatives**

Les contraceptions EP se distinguent tout d'abord par la quantité d'œstrogènes contenue dans chaque comprimé. La majorité des pilules contiennent de l'éthinyl estradiol (EE), un œstrogène puissant non dégradé au niveau digestif. Les pilules disponibles à l'heure actuelle contiennent de 50 à 10 microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) d'EE. Il existe de plus, depuis 2009 en France, une pilule contenant du valérate d'estradiol qui est un œstrogène de synthèse, métabolisé en  $17\beta$  estradiol au niveau de la paroi intestinale à la dose de 1, 2, 3 mg selon les comprimés. Depuis 2009, il existe une pilule contenant du  $17\beta$  estradiol à la dose de 1,5 mg par comprimé. Le type du progestatif contenu dans la pilule EP détermine la génération de la pilule œstroprogestative. Les progestatifs de première génération, très peu utilisés à l'heure actuelle, sont la noréthistérone et le lynestrénol. Les progestatifs de 2<sup>e</sup> génération sont le lévonorgestrel, le norgestrel et ceux de 3<sup>e</sup> génération le gestodène, le norgestimate et le désogestrel. Le terme de génération vient de l'époque à laquelle le progestatif a été utilisé dans les pilules EP. Au fil des années de nouveaux progestatifs ont été développés et utilisés dans les pilules EP, afin d'avoir un effet androgénique plus faible. Les dernières pilules disponibles contiennent d'autres progestatifs, comme l'acétate de cyprotérone, la drospirénone, l'acétate de chlormadinone et le dienogest. Ces progestatifs ont été appelés 4<sup>e</sup> génération mais ils devraient plutôt être classés en « nouveaux progestatifs » ou « autres progestatifs ». Le progestatif contenu dans les pilules EP, disponibles à l'heure actuelle, joue un rôle antigonadotrope. L'œstrogène est présent essentiellement pour régulariser les saignements et éviter la carence œstrogénique secondaire à l'insuffisance gonadotrope. Les contraceptions œstroprogestatives sont disponibles surtout sous forme de pilule mais aussi de patches ou d'anneaux vaginaux.

### **Les contraceptions progestatives pures**

Les contraceptions progestatives pures comprennent surtout les microprogestatifs, qui jouent un rôle essentiellement local, en modifiant la glaire et la mobilité des spermatozoïdes. Certaines pilules contraceptives possèdent un rôle antigonadotrope, cependant moins important que l'effet des contraceptions EP, raison pour laquelle la prise de ce type de contraception doit être très régulière. La contraception avec des molécules appelées macroprogestatifs, même si elle est utilisée en France, n'a pas d'autorisation de mise sur le marché car l'indice de Pearl n'a jamais été déterminé pour ce type de contraception. Elles possèdent un effet antigonadotrope et sont réservées aux femmes qui ont des contre-indications aux autres contraceptions. La contraception progestative pure existe aussi sous forme d'un implant contenant de l'étonogestrel, mis en place dans le bras, avec un inserteur, pour une durée de 3 ans. De plus, deux types de dispositifs intrautérins ou système intra-utérin (SIU) contenant respectivement 52 ou 13,5 mg de lévonorgestrel, sont disponibles. Une contraception progestative très utilisée aux États-Unis et dans les pays en voie de développement mais très peu en France est l'injection intramusculaire d'acétate de médroxyprogestérone, pour une durée de 3 mois. Une autre forme de contraception progestative est la contraception d'urgence. Elle existe sous forme d'un comprimé de lévonorgestrel à 1,5 mg. Il existe une autre forme de contraception d'urgence disponible en France, l'acétate d'ulipristal, qui fait partie d'une nouvelle classe de molécule les SPRMs pour Selective Progesterone Receptor Modulators.

### **RISQUE VEINEUX DES CONTRACEPTIONS ŒSTROPROGESTATIVES**

Le principal risque des contraceptions EP est le risque veineux. En effet, la Food and Drug Administration (FDA) a publié sur son site en 2011, un rapport sur le nombre d'évènements cardiovasculaires chez les femmes sous pilule [4]. Ces chiffres ont été établis sur un total de 898 251 années-femmes. Pour 10 000 années femmes, le nombre d'infarctus est de 0,67, le risque d'accident vasculaire cérébral de 0,87 et le risque de maladie veineuse thromboembolique de 6,96. Le risque veineux est ainsi 10 fois plus élevé que le risque artériel.

Le risque veineux comprend la somme des phlébites, des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses cérébrales. Ce risque avec la prise de la première pilule Enovid® a été décrit dès 1961 et la relation avec la concentration d'EE a été établie dans les années qui ont suivi. Cette pilule contenait un œstrogène, le mestranol, qui est équivalent à une dose de 150 µg d'EE. Ainsi, une diminution progressive de la dose d'EE a eu lieu au cours des années avec en parallèle une diminution du risque de thrombose veineuse [5]. Ce risque est passé d'environ 40 pour 10 000 utilisatrices dans les années 60 à un risque égal à 4 à 8 pour 10 000 utilisatrices à l'heure actuelle. Si la corrélation entre la concentration d'EE et le risque de phlébite est bien établie pour une dose supérieure à 35 µg, il n'existe pas de démonstration formelle d'une corrélation entre le risque de thrombose et une dose inférieure à 35 µg, c'est-à-dire

égale à 25, 20, 15 ou 10  $\mu\text{g}$  d'EE. Le risque veineux dépend non seulement de la dose d'EE mais aussi du type de progestatif contenu dans la pilule EP. En effet, le risque de phlébite chez une femme non utilisatrice est de 2 à 4 pour 10 000 femmes, chez une femme utilisant une pilule de 2<sup>e</sup> génération de 4 à 6 pour 10 000 femmes, et avec une pilule de 3<sup>e</sup> génération de 6 à 8 pour 10 000 femmes [6, 7, 8]. Il est important de comparer ce risque absolu au risque veineux observé lors d'une grossesse qui est de 5 à 20 pour 10 000 et surtout par rapport au risque veineux observé dans les 12 semaines du postpartum qui est de 40 à 60 pour 10 000 [9]. Ainsi le risque veineux observé en postpartum immédiat d'une grossesse normale est 10 fois plus élevé que le risque observé lors de la prise d'une pilule. Selon la méta-analyse réalisée par Plu-Bureau et *al.*, le risque de phlébite d'une pilule contenant un progestatif de type drospirénone par rapport à celui d'une pilule contenant du lévonorgestrel est de 1,7 (IC 95 % : 1,4-2,2) [10]. Ce risque est proche de celui des pilules contenant de l'acétate de cyprotérone, puisqu'il est de 1,8 (1,4-2,3) [10]. Une équipe d'épidémiologistes de Londres a publié dans le *British Medical Journal* (BMJ) une méta-analyse du risque veineux, évaluant tous les types de pilule EP [11]. Cette analyse a permis de quantifier le risque veineux en tenant compte à la fois de la dose d'EE et du type de progestatif. Elle montre que si le risque relatif de thrombose est de 1 chez la femme non utilisatrice de pilule EP, il est de 4 pour une femme prenant une pilule contenant 30 ou 35  $\mu\text{g}$  d'EE associé à de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone. Par contre, ce risque relatif est supérieur à 5 pour une pilule contenant du lévonorgestrel, progestatif de 2<sup>e</sup> génération avec 50  $\mu\text{g}$  d'EE. À l'inverse, le risque est seulement de 2,5 pour une pilule contenant du norgestimate, progestatif de 3<sup>e</sup> génération avec 35  $\mu\text{g}$  d'EE [11]. Ainsi la notion de génération, tenant compte du type de progestatif est devenue obsolète. Pour chaque pilule EP, il est nécessaire de tenir compte à la fois de la quantité d'œstrogène contenu dans la pilule EP ainsi que du type de progestatif. Une étude de cohorte française, publiée récemment dans le BMJ, a inclus presque 5 millions de femmes [12]. Cette étude réalisée par des médecins de la caisse d'assurances maladie et de l'ANSM (Agence Nationale pour la Sécurité Médicamenteuse) a eu pour but d'étudier le nombre d'évènements cardiovasculaires chez des femmes utilisant des pilules EP remboursées, sur une période allant de juillet 2010 à septembre 2012. Il s'agit d'un suivi de cohorte. Le critère primaire de jugement était la première hospitalisation pour un évènement vasculaire chez une femme sous contraception EP. Pour les pilules contenant du lévonorgestrel, le nombre d'embolies pulmonaires observé a été statistiquement plus faible pour des doses d'EE de 20  $\mu\text{g}$  versus des doses de 30 à 40  $\mu\text{g}$ , avec un risque de 0,74 (IC 95 % 0,59-0,91). La différence était significative pour les pilules contenant du désogestrel mais non pour celle contenant du gestodène [12]. Cette étude suggère que pour un même progestatif, le lévonorgestrel, il existe un risque plus faible lorsque la dose d'EE est de 20 versus 30 ou 40  $\mu\text{g}$  d'EE. Cependant cette étude de cohorte ne peut représenter une preuve formelle d'un risque moindre d'une dose de 20 versus 30 à 40  $\mu\text{g}$  d'EE. Il est à noter que les pilules contenant des progestatifs de 3<sup>e</sup> génération et les autres progestatifs ne sont pas évalués dans cette cohorte puisque ces pilules ne sont pas remboursées en France.

Le risque veineux dépend d'autre part, de l'âge de la femme. En effet, Lidegaard et *al.* ont montré sur les cohortes de femmes au Danemark, que le risque de phlébite augmente avec l'âge, même chez les non utilisatrices de pilule [8]. Chez les utilisatrices, ce risque devient très significatif après l'âge de 39 ans. Il existe de plus un effet starter, c'est à dire un risque veineux plus élevé la première année de prise de pilule EP. A van Hylcklama et *al.* ont montré que le risque par rapport aux non utilisatrices était de 12,6 (IC 95 % 7,1-22,4) lors des 3 premiers mois de la prise d'une pilule EP [7]. Cet effet starter est en grande partie dû à la révélation de pathologies de la coagulation. Une étude récente italienne cas-contrôle, réalisée sur 909 femmes, vient de montrer que le risque veineux est le plus élevé lors d'une prise courte d'une pilule EP chez une femme ayant une thrombophilie par rapport au risque d'une prise longue ou très longue chez une femme sans thrombophilie [13], avec des risques respectivement de 62,2 (IC 95 % 29,8-129,6) versus 6,6 (IC 95 % 4,9-8,8). Dans cette étude, les pathologies de la coagulation les plus fréquentes étaient dans 14,4 % des mutations du facteur V Leiden, dans 13,3 % des mutations du gène de la prothrombine, dans 13,4 % des homocystéinémies et dans 12 % des élévations du facteur VIII. Les anomalies de la protéine C, de la protéine S et de l'antithrombine n'étaient présentes que dans 5,3 % des cas de thrombose [13]. À ce jour, la Haute Autorité de Santé recommande de prendre en compte les facteurs de risque plutôt que de dépister systématiquement la thrombophilie. Il est donc important dans l'interrogatoire de rechercher un antécédent thromboembolique veineux personnel mais aussi familial au premier degré, survenu avant l'âge de 50-60 ans. L'absence d'antécédents familiaux ne permet cependant pas d'éliminer un trouble de coagulation, probablement parce que certaines étiologies d'anomalies de la coagulation ne sont pas encore identifiées. L'étude PILGRIM, étude cas-contrôle réalisée à Marseille a eu pour but de déterminer les facteurs de risque de survenue de thrombose veineuse chez les femmes sous pilule EP [14]. Les facteurs retrouvés sont la thrombophilie sévère mais aussi l'obésité et un tabagisme actif. Pour la première fois, un groupe sanguin différent du groupe O a été retrouvé comme un facteur de risque de thrombose. L'explication du lien entre le groupe sanguin et la thrombose reste inconnue à ce jour. Des recherches sur des polymorphismes génétiques associés au risque de thrombose veineuse sont en cours et pourraient permettre de mieux cibler les femmes à risque de thrombose veineuse.

Le mécanisme de survenue d'un évènement veineux sous pilule EP fait intervenir essentiellement la modification des protéines hépatiques, en particulier des facteurs de la coagulation sous l'effet des œstrogènes. L'EE est un œstrogène puissant, qui ne se lie pas à la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). Contrairement au 17  $\beta$  estradiol, l'EE est peu métabolisé au niveau hépatique et réalise plusieurs passages hépatiques. Un marqueur suggéré comme un des meilleurs marqueurs de l'effet œstrogénique d'une pilule EP est la modification du taux de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) lors de la prise de cette pilule. En effet, le taux de cette protéine s'élève sous l'effet des œstrogènes. Il est associé de manière positive à la résistance à la protéine C activée et à la génération de thrombine [15]. Cependant, ce taux n'est

pas toujours corrélé à la survenue d'évènements thrombotiques veineux. Il est à noter que le risque de thrombose veineuse est identique quelle que soit la voie d'administration de la contraception EP. En effet, il est identique entre la pilule, le patch ou l'anneau vaginal contenant de l'EE [16]. Le risque veineux chez les femmes utilisant une pilule contenant du valérate d'estradiol ou du 17 $\beta$  estradiol n'est pas publié à ce jour. Il est à noter que si la dose des pilules contenant de l'EE est aux alentours de 20 à 30  $\mu$ g par comprimé, la dose de 17 $\beta$  estradiol est de 1 à 3 mg. Des données concernant le risque veineux des pilules contenant un œstrogène différent de l'EE devraient être disponibles courant 2017.

## **LE RISQUE ARTÉRIEL DES CONTRACTIONS ŒSTROPROGES-TATIVES**

Le risque artériel comprend la somme du risque d'infarctus du myocarde et du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Une méta-analyse réalisée par Baillargeon et *al.* en 2005, a montré avec les pilules contenant moins de 50  $\mu$ g d'EE, un risque d'infarctus égal à 1,84 (IC 95 % 1,38-2,44) et un risque d'accident vasculaire cérébral égal à 2,12 (IC 95 % 1,56-2,86) par rapport aux non utilisatrices [17]. Il existe donc un léger sur risque mais il est important de rappeler que ce risque en risque absolu est extrêmement faible dans cette population de femmes jeunes. La revue de Pettiti et *al.*, publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2003, a évalué l'excès de cas d'infarctus du myocarde et/ou d'accident vasculaire cérébral, imputables à la prise de la pilule EP, en fonction des tranches d'âge des femmes, entre 20-24 ans, 30-34 ans et 40-44 ans [18]. Parmi les femmes non fumeuses, ces chiffres d'excès de pathologie cardiovasculaire sont respectivement de 0,4/ 0,6/ 2 pour 100 000 AF d'utilisation, pour les 3 tranches d'âge. Ils passent à 1/2/20 parmi les fumeuses et 4/7/29 chez les femmes hypertendues. L'Organisation Mondiale de la Santé vient de publier la 5<sup>e</sup> édition des critères de prescription d'une contraception et recommande comme seul geste clinique à réaliser lors d'une prescription d'une pilule EP, la prise de la pression artérielle [19]. Ces chiffres d'excès d'infarctus et d'accidents vasculaires cérébraux montrent une augmentation importante du risque artériel, surtout après l'âge de 40 ans. Ainsi, la prescription de pilule EP après cet âge est à éviter. En présence de facteurs de risque vasculaire, comme une dyslipidémie, un diabète, une obésité ou un tabagisme, des précautions d'emploi de la contraception EP sont à respecter. Des recommandations de prescription de la contraception chez les femmes à risque vasculaire ont été émises par la Société Française d'Endocrinologie et ont été reprises par l'HAS [20]. Dans la revue de Pettiti, il est intéressant de comparer les chiffres d'accidents vasculaires avec le nombre de décès imputables à une grossesse au sein des mêmes tranches d'âge. Les décès liés à la grossesse sont respectivement de 10/ 12/45, soit des chiffres beaucoup plus élevés que lors de la prise d'une pilule [18]. G Plu-Bureau et *al.* en 2013, ont réalisé une méta-analyse illustrant le fait qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative du risque d'infarctus myocardique ou d'accident vasculaire ischémique cérébral sous pilule EP, en

fonction du type de progestatif qu'il soit de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> génération [21]. Une étude Cochrane évaluant le risque artériel des pilules EP a été publiée fin 2015 [22]. Parmi les 1298 études publiées dans la littérature, 24 ont été retenues. Les données ont montré que le risque relatif des utilisatrices versus les utilisatrices pour l'accident vasculaire ischémique est de 1,7 (IC 95 % 1,5-1,9), pour l'infarctus de 1,6 (IC 95 % 1,2-2,1). Ces chiffres sont assez proches de la méta-analyse de 2003. L'étude Cochrane ne montre pas de différence de risque artériel en fonction du type de progestatif. Par contre le risque cardiovasculaire artériel est plus élevé pour les pilules contenant plus de 50 µg d'EE [22]. Cependant ces pilules ne sont quasiment plus utilisées à l'heure actuelle. L'étude de cohortes ayant inclus presque 5 millions de femmes françaises a montré après ajustement sur le type de progestatif, un risque d'accident vasculaire cérébral moindre pour les pilules contenant 20 µg d'EE versus 30-40 µg d'EE, avec un risque relatif de 0,82 (IC 95 % 0,7-0,96) [12]. Cette baisse du risque relatif est aussi constatée pour le risque d'infarctus avec un risque relatif de 0,56 (IC 95 % 0,39-0,79). Comme il s'agit d'une étude de cohortes, il n'existe pas de preuve absolue et il pourrait exister par exemple un biais de prescription. Cependant la prescription d'une pilule contenant 20 µg d'EE aurait pu être plus importante chez des femmes ayant un facteur de risque vasculaire plus élevé, ce qui aurait à l'inverse majoré le risque artériel.

## **RISQUES VEINEUX ET ARTÉRIEL DES CONTRACTIONS PROGESTATIVES PURES**

Il existe beaucoup moins de données disponibles sur les risques vasculaires des contraceptions progestatives pures. Une des raisons principales est que leur prescription est moins diffuse et plus récente, en particulier pour l'implant ou les dispositifs intra-utérins contenant un progestatif. Une méta-analyse a montré l'absence de risque veineux sous contraception progestative pure, à l'exception de l'acétate de médroxyprogestérone [23]. Une étude réalisée à Brest, a inclus 502 femmes, âgées de moins de 50 ans, ayant un antécédent de thrombose veineuse. En raison de la contre-indication aux œstrogènes, vu l'antécédent de phlébite, certaines femmes étaient sous contraception progestative pure et d'autres sous contraception non hormonale. Cette étude de cohorte a montré une absence de différence statistiquement significative sur le taux de récurrence de phlébite entre les deux groupes de femmes [24]. Ainsi, le risque veineux sous contraception progestative n'est pas augmenté. Dans cette étude, aucune femme n'était sous acétate de médroxyprogestérone.

En ce qui concerne le risque d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus, il n'existe pas d'augmentation du risque sous contraception progestative pure, sauf avec l'acétate de médroxyprogestérone [25, 26].

Ainsi, la contraception progestative pure semble une contraception idéale sur le plan cardiovasculaire. Cependant, ce type de contraception n'est pas toujours bien



tolérée car elle peut être associée à des troubles du cycle à type de spotting ou de saignements abondants. De plus, certaines contraceptions progestatives, comme l'implant et surtout l'acétate de médroxyprogestérone peuvent induire une certaine prise de poids. Enfin, sachant que leur effet antigonadotrope est le plus souvent faible, ces contraceptions n'ont pas d'effet bénéfique sur l'acné et/ou la pilosité et elles peuvent éventuellement les majorer.

## CONCLUSION

Les contraceptions EP ont représenté et représentent encore à l'heure actuelle une avancée majeure pour la vie des femmes, et des couples, car elles permettent de planifier la survenue de grossesses et d'éviter les grossesses non désirées. Leur principal risque sur le plan statistique est le risque veineux qui reste cependant faible. Le risque artériel est exceptionnel mais souvent avec des répercussions cliniques graves. Quelques évaluations ont été réalisées et ont montré que ces risques devraient pouvoir être évités dans environ 40-50 % des cas, si les facteurs de risque étaient systématiquement bien pris en considération. Ainsi, la prévention auprès des médecins et l'éducation des médecins et des femmes représentent des étapes majeures dans la prescription d'une contraception hormonale. L'OMS vient de publier en 2016 la 5<sup>e</sup> édition des recommandations de prescription d'une contraception [19]. Pour chaque prescription, il est nécessaire de mettre dans un plateau de la balance le risque veineux et le risque artériel et dans l'autre plateau, l'efficacité, la tolérance et les effets non contraceptifs de la pilule EP comme la diminution de la dysménorrhée, des métrorragies, de l'acné et de l'hirsutisme et même la diminution du risque de cancer de l'ovaire.

La contraception idéale du futur devra être une contraception tout aussi efficace et tout aussi bien tolérée, avec les mêmes bénéfices que les pilules EP mais avec un risque vasculaire si possible encore plus faible.

## RÉFÉRENCES

- [1] Tyner ET. Oral contraception and venous thrombosis. *JAMA*. 1963;185:131-2.
- [2] [En ligne] Disponible sur : [www.un.org/en/development/desa/population/publications/dataset/contraception](http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/dataset/contraception)
- [3] Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:3-12.
- [4] [En ligne] Disponible sur : [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm2777346.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm2777346.htm)
- [5] Bottiger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease : effects of lowering oestrogen content. *Lancet*. 1980;1:1097-101.

- [6] Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis : meta-analysis. *BMJ.* 2001;323:131-4.
- [7] van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effets of oestrogen dose and progestogen type : results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009; 339:e2921.
- [8] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses : Danish cohort study *BMJ.* 2011;343:e6423.
- [9] [En ligne] Disponible sur : [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm)
- [10] 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.
- [11] Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis : systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347 : e 5298.
- [12] Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, Alla F, Zureik M. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke and myocardial infarction in five million French women : cohort study. *BMJ.* 2016;353:e2002.
- [13] Martinelli I, Maino A, Abbattista M, Bucciarelli P, Passamonti SM, Artoni A, et al. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. *Thromb Res.* 2016;141:153-57.
- [14] Suchon P, Ai Frouh F, Henneuse A, Ibrahim M, Brunet D, Barthet MC, et al. Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive. The PILI Genetic Risk Monitoring (PILGRIM) study. *Thromb Haemost* 2016; 115:135-42.
- [15] Hugon-Rodin J, Alhenc-Gelas M, Hemker HC, Brailly-Tabard S, Guiochon-Mantel A, Plu-Bureau G, et al. Sex hormone-binding globulin and thrombin generation in women using hormonal contraception. *Biomarkers.* 2016;1-5 [epub ahead of print]
- [16] 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;344:e2290.
- [17] 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.
- [18] Pettiti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med.* 2003;349:1443-50.
- [19] [En ligne] Dispnable sur : [www.who.int/reproductivehealth/publication/family\\_planning/Ex-Summ-MEC-5/en](http://www.who.int/reproductivehealth/publication/family_planning/Ex-Summ-MEC-5/en)
- [20] Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maitre S, Conard J, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders : guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol.* 2012;73:469-87.
- [21] 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.
- [22] Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives : the risk of myocardial infarction and ischemic stroke *cochrane Database Syst Rev.* 2015 ; 8:CD011054.
- [23] Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM . Progestin-only contraception and thromboembolism : a systematic review. *Contraception.* 2016;30037-46 [epub ahead of print]

- [24] Le Moigne E, Tromeur C, Delluc A, Gouillou M Alavi Z, Lacut K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism on progestin-only contraception : a cohort study. Haematologica. 2016;101:12-4.
- [25] Chakhtoura Z, Canonico M Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke : a meta-analysis. Stroke. 2009;40:1059-62.
- [26] Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction : a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1169-74.

## DISCUSSION

### M. Pierre GODEAU

*Faut-il faire une recherche systématique de thrombophilie avec une prescription de pilule contraceptive. Serait-ce trop coûteux en politique de santé publique ?*

Plusieurs sociétés savantes européennes et la Haute Autorité de Santé se sont posé la question de la recherche systématique d'une thrombophilie avant la prescription d'une pilule oestroprogestative. La réponse à l'heure actuelle est qu'il n'est pas souhaitable de faire cette recherche. Les arguments sont que d'une part toutes les anomalies de la coagulation ne sont pas décelables lors d'un bilan de thrombophilie, que d'autre part la présence de certaines anomalies ne s'accompagne pas obligatoirement de la survenue de thromboses sous pilule. Il n'existe pas à ce jour d'étude ayant prouvé que le dépistage permettait d'éviter des évènements thromboemboliques. De plus, des études de modélisation économique suggèrent que le rapport coût-efficacité de la recherche de thrombophilie est très élevé. En effet le nombre d'évènements potentiellement évités serait très faible pour un coût très important. Il est par contre recommandé de rechercher des antécédents thromboemboliques personnels ou familiaux, survenus avant l'âge de 50-60 ans, chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré et d'évaluer à chaque prescription et/ou renouvellement de pilule oestroprogestative, les facteurs de risque de thrombose.

### M<sup>me</sup> Marie-Odile RÉTHORÉ

*Dans beaucoup de centres on exige la prise de contraceptif pour les jeunes femmes handicapées mentales. Je constate beaucoup de phlébites en particulier chez les trisomiques 21. Que faire en cas de cardiopathie congénitale ?*

S'il existe une cardiopathie congénitale, la contraception à privilégier est la contraception progestative. En effet, une contraception oestroprogestative est contre-indiquée en cas de pathologie cardiaque avérée. Sachant que la contraception progestative, en dehors de l'acétate de médroxyprogestérone ne comporte pas de risque veineux, un implant progestatif représente potentiellement une bonne solution.

**M. Jean-Yves LE GALL**

*Des études ont-elles été réalisées pour confirmer et préciser la notion de prédisposition génétique ?*

Des études sont en cours afin de mieux connaître les prédispositions génétiques de risque de thrombose veineuse. À titre d'exemple, l'étude PILGRIM (PILI Genetic Risk Monitoring), coordonnée par le groupe de PE Morange à Marseille a évalué différents polymorphismes situés sur les gènes *KNG1*, *F11*, *F5*, *F2*, *PROCR*, *FGG*, *TSPAN* et *SLC44A2*. À ce jour, une vingtaine de variation de gènes sont connues comme impliquées dans le risque veineux. Ces polymorphismes représentent cependant moins de 5 % de l'héritabilité de thrombose. Ainsi, des recherches sont nécessaires pour mieux connaître les populations à risque de thrombose.