

CONTRACEPTION ORALE ET RISQUE VASCULAIRE

EXTRAIT DU RAPPORT DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE

Nous présentons ci-dessous un extrait du rapport de l'Académie nationale de médecine (26 Février 2013) rédigé par Philippe Bouchard, Alfred Spira, Yves Ville, Jacqueline Conard et Régine Sitruk-Ware. L'accès au texte intégral est possible depuis le bas de cette page. **Nous remercions l'Académie de nous avoir autorisé à mettre en ligne sur automesure.com ce rapport.**

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'œstrogénostatifs 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 (...).

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 œstroprogestatives 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^{ème} génération le lévonorgestrel, enfin dans les pilules de 3^{ème} 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^{ème} et 4^{ème} 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^{ème} 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^{ème} génération une association composée d'éthinylœstradiol, et d'acétate de cyprotérone, Diane^R 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^R), 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 œstrogènes, 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^{ère} 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^{ème} génération, qu'avec ceux de 2^{ème} 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^{ème} génération, la drospirone 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^e et 4^e 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' éthinyloestradiol 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' éthinyloestradiol, estrogène 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' éthinyloestradiol (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).

CONCLUSIONS

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^{ème} 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 patchs 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.**

Pour en savoir plus voir le [Rapport intégral](#) avec ses 30 références et ses recommandations