

Mots clés :

Accident vasculaire cérébral ;
Contraceptifs oraux hormonaux ;
Infarctus du myocarde
[Contraceptives, Oral, Hormonal ;
Myocardial Infarction
Stroke]

À l'occasion des « 50 ans de la pilule », une équipe américaine¹ rappelle que les contraceptifs estroprogestatifs (CEP) sont des *médicaments* qui, même dans cette indication qui n'est pas la *maladie*, ont des effets adverses possibles. Les premières craintes concernaient le cancer : le recul de plus de 50 ans est rassurant ; il est même probable que les estrogènes à faible dose réduisent le risque de cancers de l'ovaire, de l'endomètre et peut-être du côlon. La médiatisation récente d'accidents dramatiques a remis en lumière les risques vasculaires des CEP. Les données de méta-analyses²⁻³ et études récentes^{4,5} en permettent une approche qui reste cependant assez incertaine.

Contraception orale et risque artériel

AVC ischémiques

Le risque « de base » est faible, de 6 à 20-24 ans par million de femmes et par an à 16 à 40-44 ans (données OMS 2000). Selon les données issues de méta-analyses d'études de cohortes et cas-témoins^{2,3}, il est environ doublé (AVC ischémiques et hémorragiques confondus) en cas de prise de CEP (estrogènes < 50γ). Il semble directement proportionnel à la dose d'estrogènes, mais il existe de nombreux facteurs confondants. L'âge est le facteur de risque relativement indépendant le plus évident. Le tabac augmente le risque de base, mais surtout l'hypertension et les antécédents familiaux, même si les chiffres proposés varient dans des proportions relativement importantes selon les méta-analyses^{2,3}. Il en est de même pour la migraine, le diabète, les dyslipidémies, l'obésité, la durée de prise des CEP qui sont aussi des facteurs aggravants, dans une proportion tout aussi difficile à chiffrer. Ainsi, dans la *Women's Lifestyle and Health Cohort Study* (près de 50 000 Suédoises âgées de 30 à 49 ans suivies de 1991 à 2009), 193 AVC ischémiques ont été notifiés⁴. Aucune association statistiquement significative n'apparaît avec la prise de CEP (quelle que soit son mode ou sa durée, qu'il y ait ou non tabagisme ou HTA). Dans la cohorte rétrospective de la FDA américaine (près de 900 000 femmes-années, suivi 2000-2007), 78 AVC seulement (ischémiques ou hémorragiques) ont été notifiés, ce qui rend aléatoire toute analyse épidémiologique quand interviennent autant de covariables et facteurs confondants⁵.

AVC hémorragiques

Les données sont assez proches des précédentes. Il n'existe pas d'association claire entre prise de CEP et AVC hémorragique, sauf peut-être chez les femmes qui

débutent leur contraception après l'âge de 30 ans ou qui l'ont cessée pour raison médicale (risque multiplié par 2 à 3), mais cette association disparaît après ajustement pour les diverses covariables⁴. Globalement, avant l'âge de 35 ans, rien ne permet d'affirmer que la prise de CEP augmente le risque d'AVC hémorragique, sauf présence des co-facteurs signalés précédemment¹⁻⁶. La multiparité et l'allaitement prolongé apparaissent comme facteurs protecteurs, même après ajustement des différentes variables.

Infarctus du myocarde

Le risque de base d'infarctus du myocarde (IM) est également très faible : 0,14 par million de femmes et par an à 20-24 ans, 21 à 40-44 ans. Le RR en cas de prise de CEP varie selon les études (moyenne 1,84 ; 1,38-2,44)³. L'âge, le tabagisme et l'HTA sont des facteurs déterminants (la plupart des IM concernent des fumeuses de plus de 35 ans¹). Là encore, le faible nombre de cas notifiés (par exemple, 60 dans la vaste cohorte américaine⁵) rend hasardeuse toute évaluation de la possible association entre prise de CEP et IM.

Composition du contraceptif

Les pilules de 1^{ère} génération contenaient jusqu'à 150γ d'éthinyl estradiol, les plus fréquemment utilisées actuellement entre 20 et 35γ. Cette diminution a réduit le RR artériel de 5 à moins de 2 (cf réserves ci-dessus). Les progestatifs de 3^{ème} génération visaient à le réduire encore. Par rapport aux femmes sans CEP, celles qui prennent des CEP de 2^{ème} génération ont un RR d'IM x1,85, d'AVC x2,54 (augmentation significative pour les 2) ; de 3^{ème} génération respectivement 1,28 et 2,03 (significative pour les seuls AVC)³. Le nombre absolu d'évènements reste trop faible pour conclure.

Références

- 1- Chadwick KD et al. Fifty Years of "the Pill": Risk Reduction and Discovery of Benefits. Beyond Contraception, Reflections, and Forecast. *Toxicological Sciences*. 2012;125(1): 2-9.
- 2- Chan WS et al. Risk of Stroke in Women Exposed to Low-Dose Oral Contraceptives. A Critical Evaluation of the Evidence. *Arch Intern Med*. 2004;164:741-7.
- 3- Baillargeon JP et al. 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.
4. Yang L et al. Reproductive History, Oral Contraceptive Use, and the Risk of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in a Cohort Study of Middle-Aged Swedish Women. *Stroke*. 2009;40:1050-8.
- 5- FDA. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. *CHC-CVD final report*. 2011.
- 6- Van Rooijen M. Effects of combined oral contraceptives on hemostasis and biochemical risk indicators for thromboembolism and atherothrombosis. Stockholm: Karolinska; 2007.

Que conclure pour notre pratique ?

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

Bien que développés pour réduire le risque artériel, les progestatifs de 3^{ème} génération ne l'ont pas démontré dans les études cliniques. L'analyse précise par un institut suédois des marqueurs biologiques de l'hémostase (critères intermédiaires) conclut même à l'augmentation des facteurs/marqueurs sérique de risque artériel avec les CEP de 3^{ème} génération⁶. Le progrès attendu n'existe pas.

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

Cette revue hebdomadaire de l'UnaformeC ne bénéficie d'aucun financement public ou privé et ne dépend que de ses lecteurs.

Abonnez-vous sur notre site <http://www.unaformec.org/inscription/>

Ecrivez-nous pour toute demande d'informations à : unadoc@unaformec.org