

Mots clés :

Contraceptifs ;
Contraceptifs
oraux hormo-
naux ; Throm-
bose veineuse
[Contraceptive
Agents; Contra-
ceptives, Oral,
Hormonal; Ve-
nous Thrombo-
sis]

Comparativement aux femmes qui n'utilisent pas de contraceptifs estroprogestatifs (CEP) oraux, celles qui les utilisent ont un risque artériel (*Bibliomed* 693) et veineux (*Bibliomed* 573) augmenté. Parmi de nombreuses publications récentes, une revue systématique française¹ et une méta-analyse² confirment les risques thromboemboliques veineux (TEV). Les « nouveaux » progestatifs (PG) n'ont pas réduit le risque artériel des CEP. Ils ont alourdi leur risque TEV. Ils n'en ont pas amélioré les effets indésirables (acné, prise de poids, nausées, mastodynies, dysménorrhée, aménorrhée et méno-métrorragies)². Par ailleurs, risques artériels et TEV semblent liés³. Les cohortes danoise⁴ et américaine⁵ complètent ces données sur les contraceptions hormonales non orales.

Contraception hormonale et risque veineux

Les « générations » de progestatifs

La commission de transparence de la HAS résume utilement leurs caractéristiques en soulignant que le concept de « génération » est inapproprié : rien ne permet de penser que les plus récents sont un progrès par rapport aux précédents⁶. La *noréthistérone* est PG de 1^{ère} génération, le *lévonorgestrel* et le *norgestrel* de 2^{ème}, le *désogestrel*, le *gestodène* et le *norgestimate* de 3^{ème}, associés dans les CEP à 20 à 50γ d'*éthinyloestradiol* (EE). Une 4^{ème} (?) génération associe *chlormadinone* ou *drosipirénone* à l'EE, *nomégestrol* et *diénogest* à l'estradiol.

Risque veineux : données précédentes confirmées

La méta-analyse la plus récente² prend pour comparatif le *lévonorgestrel* (la *noréthistérone* est au même niveau de risque), responsable de 8 évènements TEV (5,2-11,7) annuels pour 10 000 femmes européennes, alors que le nombre absolu d'évènements, hors grossesse ou CEP, est de 2,3 (3-13,3). Par rapport à ce risque, celui du *norgestrel* est x1,11 (IC 95%: 0,84-1,46), du *gestodène* x1,33 (1,08-1,63), du *cyprotérone* x1,65 (1,30 à 2,11), de la *drosipirénone* x1,67 (1,10-2,55), du *désogestrel* x1,93 (1,31-2,83). Pour mémoire, le nombre d'accidents TEV en cas de grossesse est de 29,4 (6-82) par an pour 10 000 femmes. Les CEP au *lévonorgestrel* et au *norgestrel* apparaissent comme les moins dangereux pour le risque TEV, qui est fonction de la durée de la contraception : plus élevé dans les 3 premiers mois (OR 12,6 ; 7,1-22,3) puis diminue progressivement jusqu'à 5 (3,4-7,4) entre 12 et 24 mois, restant du même ordre jusqu'à plus de 60 mois. Les 1^{ères} données de pharmacovigilance sur les PG les plus récents confirment que leur niveau de

risque est identique à celui des PG de 3^{ème} génération (données ANSM 2013).

Contraception hormonale non orale

Dans la cohorte danoise (1,6 millions de femmes suivies de 2001 à 2010), plus de 300 000 utilisaient une contraception hormonale par *patch* EE-norelgestromine, *anneau vaginal* EE-etonorgestrel, *implant* étonorgestrel seul, ou *stérilet* au *lévonorgestrel*⁴. Par rapport aux non-utilisatrices, après ajustements pour l'âge la durée d'utilisation et le niveau d'éducation, le RR TEV était de 7,9 (3,5-17,7) pour le patch, 6,5 (4,7-8,9) pour l'anneau, 1,4 (0,6-3,4) pour l'implant, 0,6 (0,4-0,8) pour le stérilet. Par rapport à un CEP au *lévonorgestrel*, ces risques étaient de 2,3 (1-5,2) pour le patch et 1,9 (1,3-2,7) pour l'anneau. Les données de la cohorte américaine sont similaires⁵.

Les risques veineux et artériel sont-ils liés ?

C'est ce que montrent de nombreuses publications des 5 dernières années, par exemple une méta-analyse (21 études cas-témoins et cohortes, 63 552 patients)³. Par rapport aux témoins, le risque TEV était augmenté en cas de facteurs de risque cardiovasculaire : obésité (x2,33), HTA (1,51), diabète (1,42), tabac (1,18), dyslipidémies (1,16). Les auteurs concluaient que les principaux facteurs de risque cardiovasculaire interviennent probablement sur le risque TEV par le biais de l'athérosclérose elle-même et qu'il faut en tenir compte pour la prévention. Dans une autre étude⁷, les modifications des marqueurs sériques des risques TEV et athérothrombotiques sont plus importants avec les CEP de 3^{ème} génération qu'avec ceux de 2^{ème}.

Que conclure pour notre pratique ?

« Préférez les 'pilules' de 1^{ère} ou 2^{ème} génération » n'est pas un slogan rétrograde ou à simple visée économique⁶. Le *Primum non nocere* est la règle, même si le nombre absolu d'évènements graves reste faible (si 3 décès par million d'utilisatrices de moins de 35 ans sont dus chaque année aux CEP, 10 le sont au tabac²). Les données scientifiques sont maintenant suffisantes pour que le déremboursement prévu en France des CEP de 3^{ème} génération apparaisse comme une demi-mesure bien en deçà du nécessaire...

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

Références

- 1- HAS. Contraceptifs oraux de 3^{ème} génération. Réévaluation. Juin 2012.
- 2- Martinez F et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Reprod Contracept Reprod HealthCare*. 2012;17:7-29.
- 3- Ageno W et al. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism. A Meta-Analysis. *Circulation*. 2008;117:93-102.
- 4- Lidegaard O et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- 5- FDA. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. CHC-CVD final report. 2011.
- 6- HAS. Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1^{ère} ou 2^{ème} génération. 2013.
- 7- Van Rooijen M. Effects of combined oral contraceptives on hemostasis and biochemical risk indicators for thromboembolism and atherothrombosis. Stockholm: Karolinska Institutet; 2007.