

Contraception orale et risques cardiovasculaires

Oral contraceptives and cardiovascular risk

T. Bejan-Angoulvant*, D. Angoulvant**



T. Bejan-Angoulvant

Les femmes ont cherché depuis l'Antiquité des moyens pour contrôler leur fécondité. C'est dans les années 1950, aux États-Unis, grâce à 2 femmes, Margaret Sanger (fondatrice du planning familial) et Katharine McCormick (biologiste et philanthrope), que la contraception orale hormonale va pouvoir naître. Les premiers essais cliniques ont lieu entre 1956 et 1957 à Porto Rico, en Haïti et au Mexique, démontrant l'efficacité contraceptive des associations estroprogestatives testées. Ce n'est qu'en 1960 que la première pilule contraceptive (Enovid®, laboratoires Searle) fut autorisée par la Food and Drug Administration (FDA). Il faudra

attendre 1967 pour que la commercialisation des pilules contraceptives devienne légale en France (loi Lucien Neuwirth). Les bénéfices apportés par les contraceptifs oraux combinés estroprogestatifs sont multiples (1) : réduction du risque de grossesse ectopique, des dysménorrhées et ménorragies, du risque de kystes ovariens et des tumeurs bénignes du sein, prévention de l'ostéopénie, traitement de l'acné séborrhéique et réduction du risque de cancers de l'endomètre et de l'ovaire.

La contraception orale combinée est la forme de contraception la plus utilisée

Plus de 40 % des femmes de 18-29 ans en France utilisent une contraception orale combinée (COC) [2]. La majorité COC contient l'éthinylestradiol (EE), un estrogène de synthèse, dont la dose quotidienne a été progressivement réduite de 100 µg à 30 µg ou moins. Plus récemment, 2 COC ont utilisé le 17β-estradiol, l'hormone naturelle. Les progestatifs utilisés sont considérés comme appartenant à différentes générations (tableau). Il serait cependant préférable, d'un point de vue pharmacologique, de pas parler de "génération" de progestatifs, mais de considérer chaque type de progestatif séparément. En effet, les progestatifs ont des structures différentes (3) :

- proches de la progestérone (nomégestrol, acétate de médroxyprogestérone, acétate de chlormadinone ou de cyprotérone) ;
- proches de la 19-nortestostérone, éthinylés (estrane [noréthistérone] ; gonane [lévonorgestrel, norgestrel, désogestrel, gestodène, norgestimate]) ou non éthinylés (diénogest) ;
- proches de la spironolactone (drospirénone). Ils ont ainsi des affinités variables pour les différents récepteurs à la progestérone, aux estrogènes, aux androgènes, aux glucocorticoïdes ou minéralo-

* Service de pharmacologie, CHRU de Tours.

** Unité de soins cardiologiques intensifs, CHRU de Tours.

Tableau. Les différents contraceptifs oraux combinés disponibles en France.

Progestatif	Estrogène	
	Éthinylestradiol (dose, µg)	Estradiol (dose, mg)
Première génération		
Noréthistérone	35	
Deuxième génération		
Lévonorgestrel*	20-30	
Norgestrel	50	
Troisième génération		
Désogestrel*	20-30	
Gestodène	15-30	
Norgestimate	35A	
Quatrième génération		
Drospirénone	20-30	
Chlormadinone	30	
Diénogest		1-3 ¹
Nomégestrol		1,5 ²
Acétate de cyprotérone ³	35	

* Existe seul sous forme de contraceptif progestatif microdosé en continu. ¹ valérate d'estradiol ; ² hémihydrate d'estradiol ; ³ n'a pas d'AMM comme contraceptif oral.

Points forts⁺

» La contraception estroprogestative a apporté de nombreux bénéfices aux femmes, mais n'est pas dépourvue de risques cardiovasculaires. Ces risques augmentent avec la dose et la puissance des estrogènes : ceci a conduit à progressivement réduire la dose d'éthinylestradiol et à proposer des contraceptifs à base de 17 β -estradiol.

» Le risque d'accident thromboembolique veineux est le plus important, en particulier avec les dernières générations de progestatifs qui doublent le surrisque observé avec les progestatifs de deuxième génération. Le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral est également augmenté, mais reste faible dans l'absolu et ne dépend pas de la génération du progestatif.

» Les effets indésirables cardiovasculaires des contraceptifs estroprogestatifs peuvent être évités si l'on respecte leurs contre-indications et précautions d'emploi.

corticoïdes, ainsi que des effets pharmacologiques différents.

Les effets vasculaires et métaboliques des estrogènes et progestatifs varient selon la dose et la voie d'administration de l'estrogène, et le type de progestatif.

L'action du 17 β -estradiol produit par les ovaires s'exerce via les récepteurs ER α et ER β , par activation de 2 voies distinctes. Une voie est génomique, aboutissant à la modulation de l'expression génique. L'autre voie est non génomique, par liaison à un récepteur membranaire, mettant en jeu des seconds messagers tels que le monoxyde d'azote (NO) ou le calcium, pouvant activer des kinases ; cette voie explique les effets cellulaires rapides comme la vasodilatation artérielle par exemple. Le 17 β -estradiol a des effets plutôt bénéfiques sur le système cardiovasculaire (4) : prévention de l'athérosclérose (via des effets antioxydants et favorables sur la fonction endothéliale), vasodilatation artérielle (rapide via l'augmentation du NO, au long cours par inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses), réduction de l'oxydation du cholestérol LDL (*Low Density Lipoprotein*), réduction de l'agrégation plaquettaire. Ces effets expliquent le rôle probablement "protecteur" des estrogènes naturels contre les maladies cardiovasculaires chez les femmes en âge de procréer, "protection" qui disparaît après la ménopause, le risque cardiovasculaire des femmes ménopausées se rapprochant de celui des hommes.

L'EE, du fait de son groupement éthinyl qui lui confère une demi-vie prolongée, a des effets hépatiques beaucoup plus importants que l'estradiol : il augmente la synthèse de cholestérol HDL (*High Density Lipoprotein*), de VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) et d'angiotensinogène. Les effets des différents progestatifs sont moins bien connus, dépendent du type de progestatif, et sont liés à l'action agoniste ou antagoniste du progestatif sur les différents récepteurs. Plusieurs études ont montré que les estroprogestatifs à base d'EE avaient des effets variables sur le métabolisme lipidique, sur la régulation de la pression artérielle (augmentation de 7-8 mmHg de la pression, à l'exception de contraceptifs contenant de la drospirénone), sur la

régulation du métabolisme glucidique (augmentation de l'intolérance au glucose, plus importante avec la drospirénone), des effets sur l'inflammation (augmentation de la CRP) et la coagulation (4). Ainsi, les effets métaboliques des estroprogestatifs apparaissent plutôt délétères, susceptibles de favoriser le risque athéromateux et thrombotique.

Les accidents thromboemboliques veineux représentent le risque le plus important des COC

Très rapidement après la commercialisation de la COC, des notifications d'effets indésirables thromboemboliques veineux (accidents thromboemboliques veineux [ATEV], thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et artériels ont été rapportés. Ces effets étaient prévisibles, car déjà rapportées avec les estrogènes utilisés pour la suppression de la lactation, comme traitement hypocholestérolémiant après un infarctus du myocarde (IDM) ou dans le cancer de la prostate chez l'homme. Les travaux ayant étudié les risques cardiovasculaires des COC concernent les associations à base d'EE ; les données de sécurité des COC contenant l'estradiol étant pour le moment absentes.

Le risque spontané d'ATEV est faible chez les femmes jeunes et augmente avec l'âge

Le risque d'ATEV passe de 7 cas/100 000 femmes-années chez les 15-19 ans à 60 cas/100 000 femmes-années chez les 40 à 49 ans. Les principaux facteurs prédisposant au risque de thrombose veineuse profonde chez la femme jeune sont : la thrombophilie (la mutation du facteur V Leiden hétérozygote multiplie le risque par 7), l'obésité (multiplie le risque par 2), le tabagisme actif, l'hypertension artérielle, le syndrome métabolique, la grossesse et le post-partum. À titre de comparaison, la grossesse augmente ce risque à 60 cas/100 000 femmes enceintes.

Mots-clés

Contraception orale

Estroprogestatifs

Risque cardiovasculaire

Thrombose veineuse profonde

Highlights

» *Combined oral contraceptive brought numerous health benefits to women, although it also increases cardiovascular risk. However, cardiovascular risk steeply increases with the dose and type of estrogens: this led to progressively reduce the dose of ethinylestradiol and market new contraceptives based on 17beta-estradiol.*

» *Venous thromboembolism is the most important risk, particularly with the third and fourth generations of progestogens that double the risk observed with the second generation progestogens. The risks of myocardial infarction and cerebrovascular accident are also increased, but remain low on an absolute scale, and do not depend on the generation of progestogens.*

» *Adverse cardiovascular effects of combined oral contraceptives can be prevented if prescribers respect their contra-indications and warnings.*

Keywords

Oral contraception

Combined oral contraceptives

Cardiovascular risk

Venous thromboembolism

Le risque d'ATEV des COC dépend de la dose d'estrogènes et du type de progestatif

Comparativement aux femmes sans contraception orale, l'association 30-40 µg EE-lévonorgestrel multiplie le risque d'ATEV confirmés par 3 (5). Comparativement au lévonorgestrel seul, la dose d'EE de 50 µg multiplie le risque par 6 et la dose de 30-40 µg par 4 (5) ; une dose d'EE de 20 µg permet de réduire encore ce risque de 25 % comparativement à la dose supérieure (6). Ce risque dépend du type de progestatif (figure) : le risque le plus faible a été observé avec la noréthistérone (première génération) et le lévonorgestrel/norgestrel (deuxième génération), et ce risque est multiplié par 1,6 à 2,1 par les COC à base de gestodène, désogestrel, norgestimate (troisième génération), drospirénone (quatrième génération) ou acétate de cyprotérone. Cependant, une méta-analyse récente (7) a montré que l'effet de la dose d'EE sur le risque d'ATEV dépendait aussi du type de progestatif, les auteurs recommandant d'étudier ce risque pour chaque COC, sans essayer de faire des regroupements notamment sur la génération du progestatif. **Les progestatifs seuls n'augmentent pas le risque d'ATEV (8).**

Le risque spontané d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral est très faible chez les femmes jeunes

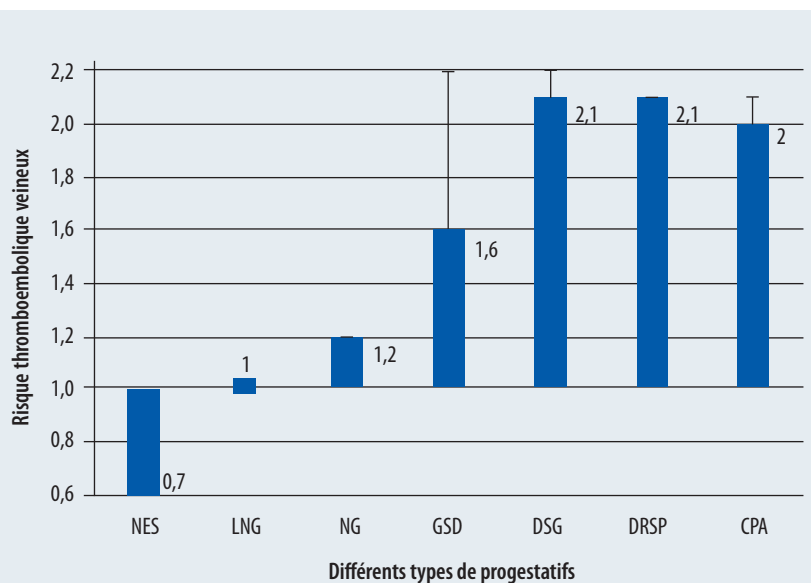
Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) est environ 2 fois plus important que le risque d'infarctus du myocarde (IDM). L'incidence des hospitalisations pour IDM chez les femmes de 35 à 44 ans a été estimée, en France, de 10 à 12 pour 100 000 femmes (9) et celle des hospitalisations pour AVC de 27 à 35 pour 100 000 femmes (5). Le risque cardiovasculaire augmente avec la présence de facteurs de risque non modifiables (âge, sexe masculin et hérédité) ou modifiables (tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, existence d'une insuffisance rénale). Le poids de ces facteurs est différent (par exemple l'hypertension artérielle) selon que l'on considère le risque coronarien ou le risque d'AVC. Le rôle favorisant d'autres facteurs (sédentarité, obésité, présence d'un syndrome métabolique) est moins bien établi. Le risque cardiovasculaire des COC s'ajoute donc à un risque cardiovasculaire propre à chaque femme.

Le risque d'IDM et d'AVC augmente avec les COC

Les études ont montré que les COC augmentent en moyenne le risque d'IDM d'un facteur 1,6 environ, et celui d'AVC d'un facteur 1,7 environ (10). Le risque d'AVC ou d'IDM augmente avec la dose d'EE, mais ne dépend pas de la génération du progestatif associé. L'augmentation absolue de ces risques est faible, environ 8 IDM et 17 AVC provoqués par la COC sur 100 000 femmes traitées (à partir des risques de l'étude de Lidegaard [6]). Le risque d'AVC ischémique est multiplié par 2 environ chez les femmes ayant une migraine avec aura ; l'âge inférieur à 45 ans, l'association au tabac et la contraception orale augmentent encore ce risque (11). **Les pilules progestatives n'entraînaient pas d'augmentation significative du risque d'AVC ni du risque d'IDM (12, 13).**

Le risque de mortalité totale avec les COC est débattu

Il est réduit dans certaines études (cohortes EPIC ["European Prospective Investigation into Cancer and



NES : norethistérone ; LNG : lévonorgestrel ; GSD : gestodène ; DSG : désogestrel ; DRSP : drospirénone ; CPA : acétate de cyprotérone ; NG : norgestimate.

Figure. Risque d'ATEV avec les COC selon le type de progestatif (lévonorgestrel considéré comme référence) : résumé des résultats des principales études.

Nutrition"] et "Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study") et neutre dans d'autres (cohortes norvégienne et des infirmières américaines "Nurses' Health Study").

Conclusion

La connaissance des facteurs de risque personnels et des risques cardiovasculaires des COC devrait permettre de choisir la méthode contraceptive ayant le meilleur rapport bénéfice-risque chez la femme à risque cardiovasculaire. La Haute Autorité de santé a proposé, en 2013, une synthèse sous forme de fiche-mémo (ou diagramme ou tableau) permet-

tant au professionnel de santé de discuter et choisir avec la patiente la meilleure méthode contraceptive selon son risque sous-jacent. Elle permet également de bien connaître les situations contre-indiquant l'initiation ou la poursuite d'une COC : les accidents cardiovasculaires aigus, les antécédents personnels de maladie thromboembolique veineuse, d'AVC ou de cardiopathie ischémique, l'existence de facteurs héréditaires de risque de thrombose, la chirurgie majeure avec immobilisation prolongée, l'hypertension artérielle $\geq 160/100$ mmHg, l'association âge > 35 ans et tabagisme actif > 15 cigarettes/jour, la présence de multiples facteurs de risque cardiovasculaire et notamment d'un diabète évoluant depuis plus de 20 ans.

T. Bejan-Angoulvant déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

D. Angoulvant n'a pas déclaré ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011. Rapport du 26 mars 2013. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/20906432df79174bc4f020ae8b137708.pdf
2. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(3):221-31.
3. Weill A, Dalichamp M, Raguideau F et al. 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:i2002.
4. Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(7):769-78.
5. de Peretti C, Chin F, Tuppin P et al. Personnes hospitalisées pour accident vasculaire cérébral en France : tendances 2002-2008. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2012;10-11:125-30.
6. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366(24):2257-66.
7. 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(4):1169-74.
8. Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(7):769-78.
9. de Peretti C, Chin F, Tuppin P, Danchin N. Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002-2008. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2012;41:459-65.
10. 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 of Systematic Reviews* 2015;(8):CD011054.
11. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
12. 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(4):1169-74.
13. 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(4):1059-62.

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publiédactionnels en marge des articles scientifiques.