



Contraceptifs oraux oestroprogestatifs combinés : risque thromboembolique veineux et artériel accru ?

Référence

Weill A, Dalichampt 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. DOI : 10.1136/bmj.i2002

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles

En 2012, Minerva a analysé (1) une large étude (2) portant sur 8 010 290 femmes-années sous contraceptifs oraux oestroprogestatifs (alias pilule combinée, contraceptif oral combiné ou COC) pour identifier le risque de thromboembolie veineuse (TEV). Par rapport aux femmes qui ne prenaient pas de COC, ce risque s'est avéré trois fois plus élevé avec une pilule à base de lévonorgestrel et six fois plus élevé avec une pilule à base de désogestrel, de gestodène ou de drospirénone. L'auteur recommandait dès lors une pilule à base de lévonorgestrel comme progestatif en premier choix lors de l'instauration d'une contraception orale combinée. Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration de 2014 (3) a abouti à des conclusions assez similaires en recommandant une pilule combinée associant du lévonorgestrel avec 30 µg d'éthinylestradiol. Une autre synthèse méthodique avec méta-analyse publiée en 2013 (4) ainsi que 2 études **cas-témoins sur un échantillon** ayant utilisé 2 grandes bases de données de médecine générale au Royaume-Uni (2015) (5,6) allaient dans le même sens.

Mais qu'en est-il du versant artériel dont la thrombose peut conduire à des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et à des infarctus du myocarde (IM) ? En 2016, une équipe française de santé publique (7) a analysé une grande cohorte de femmes (n=4 945 088 ; âge moyen de 28,0 ans avec ET de 8,7 ans) sous COC en utilisant d'une part les données de la sécurité sociale pour identifier le type de pilule (il y a 8 combinaisons oestroprogestatives remboursées en France) et d'autre part la base de données des séjours hospitaliers pour identifier les accidents vasculaires. Entre juillet 2010 et septembre 2012, sur un total de 5 443 916 femmes-années sous COC, 3253 hospitalisations pour événements vasculaires sont survenus : 1800 embolies pulmonaires (EP), 1046 AVC et 407 IM. Le taux de risque absolu est respectivement de 33, 19 et 7 pour 100 000 femmes-années.

- Après ajustement au type de progestatif et à certains facteurs de risque que les auteurs ont pu évaluer dans leurs bases de données, le risque relatif pour les femmes sous faibles doses d'œstrogènes (20 µg vs 30 - 40 µg d'éthinylestradiol) était de 0,75 (avec IC à 95% de 0,67 à 0,85) pour l'EP ; de 0,82 (avec IC à 95% de 0,70 à 0,96) pour l'AVC et de 0,56 (avec IC à 95% de 0,39 à 0,79) pour l'IM.
- Après ajustement pour la dose d'œstrogènes et les mêmes facteurs de risque, le désogestrel et le gestodène par rapport au lévonorgestrel étaient associés à des risques relatifs significativement accrus d'EP : 2,16 (avec IC à 95% de 1,93 à 2,41) et 1,63 (avec IC à 95% de 1,34 à 1,97) respectivement, mais pas pour les AVC ni pour les IM.
- Pour le critère de jugement composite associant les 3 sortes d'accidents vasculaires, les résultats montrent également un risque significativement accru pour le désogestrel et le gestodène versus lévonorgestrel : 1,59 (avec IC à 95% de 1,45 à 1,74) et 1,24 (avec IC à 95% de 1,06 à 1,46) respectivement.

Les auteurs concluent que les pilules à base de 30 à 40 µg d'éthinylestradiol ou de désogestrel ou de gestodène sont à risque accru d'accidents thromboemboliques.

Cette étude a cependant des limitations dues à sa nature (analyse de méga données non conçues pour l'objectif de l'étude et nécessitant donc extrapolations et ajustements). Ainsi, par exemple, il n'a pas été tenu compte du tabagisme, facteur de risque majeur, par absence de données. Les thromboses veineuses, surtout traitées en ambulatoire, n'étaient pas identifiables car seules les données d'hospitalisation étaient disponibles, raison pour laquelle seule l'EP a pu être étudiée (en extrapolant qu'il y a toujours hospitalisation dans cette circonstance). Pour les AVC, les causes hémorragiques ont pu avoir contaminé les causes ischémiques, seules à être concernées par l'étude. Les femmes qui prenaient une pilule non remboursée par la sécurité sociale française, comme la drospirénone, n'étaient pas identifiables. De plus, même si ce n'était pas le but de l'étude analysée ici, l'efficacité

des différents COC n'a pas pu être comparée dans la cohorte. Les auteurs eux-mêmes recommandent que les résultats de leur étude soient confirmés dans des études futures correctement menées d'un point de vue méthodologique.

Conclusion

Cette étude d'une grande cohorte de femmes montre qu'il y a un risque accru, sous contraceptifs oestroprogestatifs oraux combinés, d'accidents vasculaires veineux (embolie pulmonaire) et artériels (accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde). Il convient dès lors d'en avertir les femmes qui désirent recourir à ce moyen contraceptif et de privilégier une combinaison associant des doses réduites d'éthinylestradiol (20 µg) pour l'œstrogène et du lévonorgestrel. Cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques et les résultats devront être confirmés dans d'autres études menées adéquatement.

En Belgique

- Éléonor 20®, Lavinia®, Lowette®, Microgynon 20® et Noranelle® contiennent toutes : éthinylestradiol 0,02 mg + lévonorgestrel 0,1 mg

Références

1. Peremans L. Risque de thromboembolie veineuse suite à la prise de contraceptifs oraux à des doses différentes de progestagènes et d'estrogènes. Minerva bref 28/09/2012.
2. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011;343:d6423. DOI: 10.1136/bmj.d6423
3. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2
4. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2013;347:f5298. DOI: 10.1136/bmj.f5298
5. Peremans L. Pilule et thromboembolie ? Minerva bref 18/05/2016.
6. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRPD databases. BMJ 2015;350:h2135. DOI: 10.1136/bmj.h2135
7. Weill A, Dalichampt 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. DOI: 10.1136/bmj.i2002