

Contraception orale et risque cardiovasculaire : résultats d'une vaste étude observationnelle française

Par Claire LEWANDOWSKI

Date de publication : 19 Mai 2016

En France, la contraception orale est le **moyen contraceptif le plus utilisé par les femmes**, loin devant les autres modes de contraception.

De nombreuses études ont montré une légère mais **significative augmentation du risque d'embolie pulmonaire, voire d'infarctus ou d'AVC** en cas de prise régulière de contraceptifs hormonaux.

Par ailleurs, un **léger surrisque d'accident thromboembolique veineux associé spécifiquement à la prise des pilules de troisième génération** (par rapport à celles contenant du levonorgestrel comme progestatif) avait conduit les autorités de santé françaises à les **dérembourser en 2013**.

Afin de confirmer ou infirmer ces surrisques, Alain Weil et ses collaborateurs de l'Assurance Maladie ont scruté, à la demande du ministère de la santé, les données de l'Assurance Maladie permettant d'analyser les **prescriptions de ville (SNIIRAM)** et les **admissions hospitalières (PMSI)**.

Les résultats, portant sur les **données de près de 5 000 000 de Françaises**, ont été [publiés le 10 mai 2016 dans le BMJ](#). Ils procurent une **estimation affinée de la fréquence globale des événements cardiovasculaires sous pilule**. Cette fréquence semble **légèrement plus élevée**, au moins pour les accidents thromboemboliques veineux, **que dans la population générale**.

Ces analyses montrent aussi, malgré d'importantes limites, que **la prise d'une pilule contenant du levonorgestrel était associée à une forte diminution du risque thromboembolique veineux**, confirmant l'analyse des autorités de santé françaises de 2013.

Le risque cardiovasculaire relatif constaté est **également diminué chez les femmes utilisant des estrogènes à faible dose**. Enfin, le **nombre le plus faible d'incidents cardiovasculaires** a été relevé chez les femmes utilisant une **combinaison lévonorgestrel – estrogènes à faible dose**.

Les auteurs préconisent donc, logiquement, de **"limiter l'utilisation des contraceptifs oraux dont la prise est associée aux risques les plus élevés"**.

La meilleure contraception, indépendamment des risques, est celle qui est le mieux acceptée par les utilisatrices (illustration).



Plus de 100 millions de femmes dans le monde utilisent une contraception orale, à base d'estrogènes et/ou de progestérone.

Les différents progestatifs et estrogènes contenus dans les pilules combinées remboursées en

France

En France, 4 combinaisons estro-progestatives sont actuellement remboursées par l'Assurance Maladie. Ces pilules associent :

- un progestatif : [noréthistérone](#) (1^{re} génération) ou [lévonorgestrel](#) ou [norgestrel](#) (2^e génération),
- un œstrogène : concentration d'[éthinyloestradiol](#) allant de 20 à 50 µg par comprimé.

Par contre, **les pilules combinées contenant comme progestatif du [désogestrel](#) ou du [gestodène](#) (3^e génération) ne sont plus remboursées depuis 2013**, en raison d'un léger surrisque thrombo-embolique veineux associé à leur utilisation (en comparaison à l'utilisation d'autres progestatifs, voir [l'avis de la Commission de la transparence de juin 2012](#) et [notre article de mars 2013](#)).

Analyse des risques thrombo-emboliques associés à la prise de ces contraceptifs oraux par près de 5 millions de femmes de 15 à 49 ans

Le Dr Alain Weill (CNAMTS) et ses collaborateurs (CNAM, ANSM) ont donc réalisé une **étude de cohorte observationnelle pour évaluer précisément**, pour la première fois, les surrisques d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde éventuellement associés à la prise des différentes pilules sur le marché français.

Les risques relatifs et absolus ont été calculés à partir des données de remboursement en ville par l'assurance maladie (SNIIRAM "Système national d'informations inter-régimes de l'Assurance Maladie") et à partir de celles provenant de l'ensemble des hôpitaux français (PMSI "Programme de Médicalisation des systèmes d'information").

Les données concernant **4 945 088 femmes âgées de 15 à 49 ans** (âge moyen : 28 ans), vivant en France et ayant été remboursées au moins une fois pour un contraceptif oral entre juillet 2010 et septembre 2012 ont été analysées. L'étude a donc **inclus les femmes prenant des pilules de 3^e génération**, puisque ces dernières étaient alors remboursées.

Aucune d'entre elles n'avait été auparavant hospitalisée pour un cancer, une embolie pulmonaire, un accident vasculaire cérébral ischémique ou un infarctus du myocarde.

Les pilules les plus fréquemment utilisées par ces 5 millions de Françaises entre 2010 et 2012

Près de **34 % des femmes**, dont les données anonymisées ont été scrutées, ont utilisé un contraceptif oral contenant **20 µg d'œstrogène**.

Les 4 combinaisons estro-progestatives les plus couramment utilisées étaient, entre 2010 et 2012 :

1. lévonorgestrel combiné à 30 à 40 µg d'œstrogène (58,3% des femmes),
2. lévonorgestrel et 20 µg d'œstrogènes (15,3%),
3. désogestrel et 20 µg d'œstrogène (13,9%),
4. désogestrel et 30 µg d'œstrogènes (13,2%).

Le suivi gynécologique variait considérablement en fonction du contraceptif oral utilisé, de 33,5 % en moyenne chez les utilisatrices de pilules combinant lévonorgestrel avec 30 à 40 µg d'œstrogène à 61,3 % (gestodène avec 20 µg d'œstrogène).

Sur 100 000 femmes utilisant une contraception estroprogestative pendant 1 an, environ 60 évènements cardiovasculaires ont été relevés

Les données issues de cette cohorte ont généré un total de **5 443 916 années d'utilisation de contraceptifs oraux**.

Sur cette durée (nombre de femmes multiplié par nombre d'années de prise), **3 253 évènements ont été rapportés :**

- 1 800 embolies pulmonaires (3,3%),
- 1 046 accidents vasculaires cérébraux (AVC) (1,9%),
- 407 infarctus du myocarde (0,7%).

En rapportant ces chiffres **sur 100 000 femmes utilisant la pilule pendant 1 an**, les auteurs estiment le nombre d'évènements cardiovasculaires à **33 embolies pulmonaires, 19 AVC, 7 infarctus du myocarde**.

En moyenne, **60 "évènements"** (un ou plusieurs incidents cumulés) **pour 100 000 femmes** (risque absolu, sans que la causalité de la pilule soit démontrée) sont donc survenus **sur une année de prise de la pilule**.

Comparaison par rapport à la population générale pour les accidents thromboemboliques veineux

En 2013, **l'ANSM a procédé à une revue de la littérature internationale** pour tenter d'évaluer l'incidence des accidents thromboemboliques veineux (embolies pulmonaires, mais aussi phlébites, non prise en compte par l'étude de la CNAM) dans la population générale.

Les résultats montrent une **incidence croissante avec l'âge**, qu'elles prennent ou non une pilule contraceptive :

Tableau 8 : Taux d'incidence des ATEV chez les femmes âgées de 15 à 49 ans non utilisatrices de COC appliqués pour la période étudiée :

Classe d'âge (années)	Taux d'incidence des ATEV pour 10 000 PA (IC 95%)*
15-19	0,7 (0,5-0,9)*
20-24	2,1 (1,6-2,6)*
25-29	2,9 (2,4-3,4)*
30-34	3,2 (2,8-3,6)*
35-39	3,5 (3,1-3,9)*
40-44	4,8 (4,4-5,2)*
45-49	5,8 (5,3-6,3)*

* les intervalles de confiances ont été calculés à partir des données disponibles dans l'étude de Lidegaard.

Pour les femmes d'âge moyen de 28 ans, comme dans l'étude de la CNAM, **le risque absolu constaté varie entre 7 et 30/100 000/an**, selon les différentes études analysées par l'ANSM.

Or, dans l'étude de la CNAM, 33 embolies pulmonaires/100 000/an ont été constatées (et combien de phlébites ?).

Les chiffres obtenus par la CNAM semblent donc confirmer une **augmentation, au moins légère, du risque d'accidents thromboemboliques veineux** chez les femmes utilisant une contraception orale par rapport à la population générale.

Une diminution relative du risque thrombo-embolique veineux (et non artériel) constatée dans les sous-groupes "lévonorgestrel"

Après ajustement par la dose d'estrogène et les facteurs de risque, **la prise de désogestrel est associée à un risque relatif d'embolie pulmonaire significativement plus élevé par rapport au lévonorgestrel** (augmentation de 116 % : RR = 2,16 ; IC95% = 1,93 à 2,4).

Idem avec le gestodène, dont la prise est associée à un **surrisque d'embolie pulmonaire de 63 %** (RR = 1,63 ; IC95 % = 1,34 à 1,97) par rapport au lévonorgestrel.

En revanche, **les risques vasculaires artériels** (AVC ou infarctus du myocarde) **ne diffèrent pas en fonction du type de progestatif utilisé.**

Rappelons qu'il s'agit cette fois d'un risque relatif : une augmentation de 116 % du risque absolu signifie que le risque absolu d'embolie pulmonaire n'est plus de 33/100 000/an, mais de 71/100 000/an. La différence semble donc faible à titre individuel, mais **sur 5 millions de femmes**, cela équivaldrait tout de même, théoriquement, à **1 900 embolies supplémentaires par an** si elles prenaient toutes du désogestrel.

Une diminution également constatée dans les sous-groupes "estrogènes à faible dose"

Après ajustement par les facteurs de risque et le progestatif pris, les **risques relatifs** constatés chez les femmes utilisant des estrogènes à faible dose (20 µg) sont **significativement plus faibles** que ceux constatés chez les femmes prenant 30 à 40 µg d'estrogènes par jour :

- **baisse de 25 %** (IC95% = 15 – 33 %) du nombre d'**embolies pulmonaires** constatées dans le groupe "20 µg" ;
- **baisse de 18 %** (IC95% = 4 – 30 %) des **AVC** ;
- **baisse de 44 %** (IC95 % = 21 – 61 %) des **infarctus du myocarde**.

Une diminution plus forte lorsque Lévonorgestrel est combiné à une faible dose d'estrogènes

Logiquement, **la prise de lévonorgestrel combiné à 20 µg d'estrogène est associée à un risque statistiquement plus faible** que s'il est combiné à 30 ou 40 µg d'estrogène, pour chacun des trois événements indésirables graves analysés.

Au total : confirmation et affinage des risques précédemment mis en évidence, mais qui doivent être confirmés et mis en perspective avec les caractéristiques individuelles

Cette étude montre tout d'abord que **dans des conditions réelles, parmi 100 000 femmes utilisant un contraceptif oral combiné pendant un an**, environ **33** connaîtront une embolie pulmonaire, **19** un accident vasculaire cérébral ischémique, et **7** un infarctus du myocarde.

Par ailleurs, ces résultats confirment les précédentes études sur **l'association de certains progestatifs et d'une dose plus élevée d'estrogènes** à une augmentation du risque cardiovasculaire relatif.

L'association de lévonorgestrel et de 20 µg d'estrogène est donc, selon les auteurs de cette étude, **la contraception orale ayant le plus faible risque** de survenue d'événements indésirables graves.

Cependant, **même si la puissance statistique est élevée** dans cette étude avec plus de 3200 événements graves, **le nombre d'événements étant faible pour certains sous-groupes** (en particulier le nombre d'infarctus du myocarde chez les femmes traitées par gestodène ou levonorgestrel et 20 µg d'estrogène).

Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence, d'autant que le suivi était court. D'autres études sont donc nécessaires pour les confirmer.

De plus, pour chaque femme, il est de toute façon **indispensable de déterminer la méthode de contraception la plus appropriée, orale ou non.** Cette détermination doit se faire, rappellent les auteurs, **en termes de risques, mais aussi d'acceptabilité**, de préférences, voire de valeurs (**prise de décision partagée**) qui peuvent s'avérer plus importantes que ces risques populationnels aux yeux des femmes.

En savoir plus :

L'étude observationnelle de l'Assurance Maladie objet de cet article :

[Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study](#), Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, Alla F, Zureik M., BMJ, mai 2016

Autres études et documents cités :

[Réévaluation des contraceptifs de troisième génération](#), avis de la Commission de la transparence, HAS, juin 2012
[Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011](#), ANSM, mars 2013 (incluant notamment les résultats de l'étude danoise de Lidegaard Ø, et coll. : [Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9.](#), BMJ, 2011)

Sur VIDAL.fr :

[Pilules de troisième génération : déremboursement effectif au 31 mars 2013](#) (mars 2013)

Sources : CNAMts, [BMJ](#), [ANSM \(Agence Nationale de Sécurité du Médicament\)](#)