

Contraception chez la femme à risque vasculaire

Ajustement et surveillance sont indispensables.

Geneviève Plu-Bureau

Unité de gynécologie endocrinienne et laboratoire d'hémostase, hôpital Cochin Port-Royal, Paris.

Brigitte Raccach-Tebeka

Service de gynéco-obstétrique, hôpital Robert-Debré, Paris.

Lorraine Maitrot-Mantelet

Unité de gynécologie endocrinienne, hôpital Cochin Port-Royal, Paris.

Ces derniers mois, un vent de panique a soufflé sur la contraception. Le risque vasculaire chez les utilisatrices de contraception estroprogestative (COP) a occupé le devant de la scène et l'importance de l'évaluation de leur balance bénéfiques/risques a été à nouveau fortement soulignée. Il convient donc d'être particulièrement vigilant chez les femmes ayant un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire (FDRV). Par ailleurs, certaines situations cliniques sont à ce jour mieux étudiées en termes de stratégie contraceptive optimale.

Méthodes contraceptives

Contraceptions combinées

Dans les COP, la molécule d'estrogène est dans la majorité des pilules la même depuis plus de 50 ans (éthinyloestradiol [EE]), à des doses variant entre 50 et 15 µg (tableau 1).

Sont disponibles deux contraceptions combinées contenant de l'estradiol. La première (Qlaira) contient du valérate d'estradiol à doses variables (1 à 3 mg) sur les 28 jours d'utilisation, combiné à un nouveau progestatif : le diénogest (2 à 3 mg), dérivé de la 19-nortestostérone ayant perdu la plupart des propriétés androgéniques des norstéroïdes en raison de sa conformation moléculaire. La deuxième (Zoely) associe du 17-β-estradiol (1,5 mg) à l'acétate de nomégestrol (2,5 mg), dérivé norpregnane ne possédant pas, en théorie, de propriété androgénique.

Les progestatifs dérivés de la testostérone sont classés en génération (1^{re}, 2^e et 3^e) selon leur date de mise sur le marché (tableau 1). Plus récente, une COP contenant une molécule progestative non dérivée de la testostérone : la drospirénone. Ce progestatif antiminéralocorticoïde, dérivé de la spironolactone, exerce une action anti-androgène, plus faible que celle de l'acétate de cyprotérone.

Enfin, 2 voies d'administration sont une alternative à la voie orale : la voie vaginale délivrant par jour 15 µg d'EE et 120 µg

d'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel (Nuvaring, anneau vaginal) et la voie transdermique délivrant par jour 20 µg d'EE et 150 µg de norelgestromine, métabolite actif du norgestimate (Evra, patch).

Contraceptions progestatives seules

Microprogestatifs par voie orale. Deux sont à notre disposition (tableau 2) : le lévonorgestrel à petites doses (Microval) et le désogestrel (Cérazette, Antigone, Desopop, Claréal). Globalement, leur tolérance clinique semble identique quelle que soit la molécule utilisée. Leur principal inconvénient est un moindre contrôle utérin par rapport aux COP.

Implant. En France, le seul disponible est celui contenant de l'étonogestrel (Nexplanon), à mettre en place en sous-cutané à la face interne du bras. Son efficacité dure 3 ans. L'avantage de cette voie d'administration est bien sûr son observance optimale. La tolérance clinique est identique à celle de la contraception orale microprogestative.

Dispositif intra-utérin (DIU) hormonal. Il délivre directement en intra-utérin de faibles doses de lévonorgestrel (Mirena). Durée d'action : 5 ans. La tolérance clinique est habituellement bonne.

L'acétate de médroxyprogestérone injectable en intramusculaire est très rarement utilisé en France, du fait d'importants effets secondaires métaboliques et vasculaires principalement.

Les macroprogestatifs per os n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché. Les dérivés pregnanes ou norpregnanes

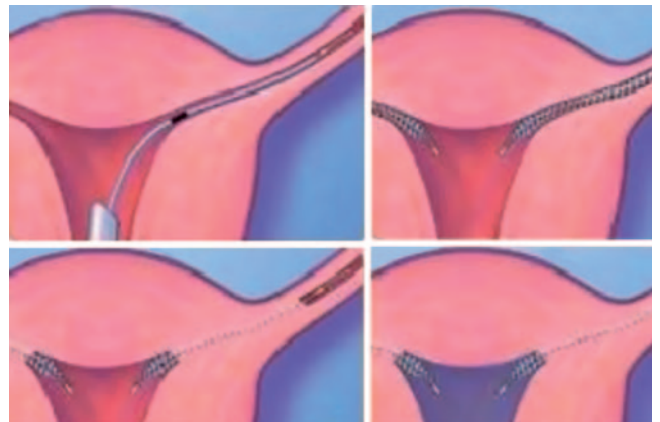


Fig. 1 – Contraception définitive par voie hystéroscopique.

Tableau 1. **Les différentes contraceptions estroprogestatives**

Progestatif	Doses EE (µg)	Doses de progestatif	Nom commercial
1 ^{re} génération	35	Noréthistérone (0,5-0,75-1 mg)	Triella
2 ^e génération	50 30/40 30/40/30 30 20	Norgestrel (0,5 mg) Lévonorgestrel (0,15-0,20 mg) Lévonorgestrel (0,05-0,075-0,125 mg) Lévonorgestrel (0,15 mg) Lévonorgestrel (0,1 mg)	Stédiril Adepal, Pacilia Trinordiol, Daily, Evanecia, Amarance Minidril, Ludéal, Zikiale, Optidril Leeloo, Lovavulo, Optilova
3 ^e génération	30/40/30 35 35 30 30 20 20 15	Gestodène (0,05-0,07-0,1 mg) Norgestimate (0,25 mg) Norgestimate (0,18-0,215-0,25 mg) Désogestrel (0,15 mg) Gestodène (0,075 mg) Désogestrel (0,15 mg) Gestodène (0,075 mg) Gestodène (0,06 mg)	Phaeva, Tri-Minulet Cilest, Effiprev Triafemi, Tricilest Varnoline, Cycléane 30, Désobel 30 Minulet, Moneva, Efezial 30, Carlin 30, Felixita 30 Cycléane 20, Mercilon, Désobel 20 Harmonet, Méliane, Carlin 20, Efezial 20, Felixita 20 Mélodia, Minesse
Autres progestatifs	30 20 30 35* (pas d'AMM)	Drospirénone (3 mg) Drospirénone (3 mg) 21 j/28 Drospirénone (3 mg) 24 j/28 Acétate de chlormadinone (2 mg) Acétate de cyprotérone (2 mg)	Jasmine, Drospibel 30, Convuline Jasminelle, Drospibel 20, Belanette Rimendia, Yaz Belara Diane 35, Minerva, Lumalia, Holgyeme, Evepar**
Autres types	Estradiol Estradiol	2 cp : 3 mg de valérate d'estradiol (VE) 5 cp : 2 mg de VE + 2 mg de diénogest 17 cp : 2 mg de VE et 3 mg de diénogest 2 cp : 1 mg de VE 2 cp blancs de placebo 1,5 mg estradiol + 2,5 mg acétate de nomégestrol	Qlaira Zoely

* Pas d'AMM contraception mais traitement anti-acnéique ; ** toutes ces pilules ont été transitoirement retirées du marché (en attente de l'avis de l'Agence européenne).

(acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone) sont utilisés hors AMM par certaines équipes chez des femmes ayant des pathologies particulières, notamment veineuses ou hormonodépendantes, en raison de leur action antigonadotrope (tableau 3).

Contraceptions mécaniques. Les DIU ont évolué. Divers types d'inserteur, souple ou rigide, de nouvelles tailles permettent de s'adapter aux différentes anatomies. Il est relativement facile de poser un DIU chez une nullipare, à condition qu'elle n'ait pas de sur-risque d'infection génitale (recommandation de l'OMS et des autorités de santé française).

Contraception définitive

Outre la ligature de trompe classique par voie coelioscopique, nous disposons d'une nouvelle technique (Essure) ne nécessitant pas d'anesthésie générale, dans la plupart des cas. Elle consiste à introduire dans les trompes sous hystérocopie deux petits ressorts (équivalents à des stents) provoquant ainsi une fibrose irréversible (fig. 1).

Risque veineux

Les maladies veineuses thrombo-emboliques profondes (MVTE) constituent le principal effet délétère des COP. Cependant, l'absence de MVTE personnelle n'exclut pas un risque veineux potentiel, qui doit rendre prudent dans

certaines circonstances cliniques. Trois sont importantes à prendre en compte :

- une maladie veineuse thrombo-embolique personnelle avec ou sans thrombophilie biologique ;
- une thrombophilie congénitale ou acquise sans antécédent de MVTE ;
- des antécédents familiaux thrombo-emboliques veineux (thrombophilie familiale) sans histoire personnelle de MVTE.

Tableau 2. **Microprogestatifs**

Nom	Molécule	Dose/ comprimé
Microval	Lévonorgestrel	0,03 mg
Cérazette, Antigone, Desopop, Claréal	Désogestrel	0,075 mg

Tableau 3. **Progestatifs macrodosés (hors AMM)**

Classe	Nom	Molécule	Doses anti-gonadotropes
Dérivés de la progestérone			
Pregnanes	Colprone	Médrogestone	2 cp à 5 mg
	Lutéran	Acétate de chlormadinone	10 mg
	Androcur	Acétate de cyprotérone	50 mg
Norpregnanes	Lutényl	Acétate de nomégestrol	5 mg
	Surgestone	Promégestone	0,500 mg

Maladie veineuse thrombo-embolique

Les MVTE, incluant thromboses veineuses profondes (membres inférieurs, membres supérieurs, cerveau, système porte, vaisseaux du cou...) et embolie pulmonaire, sont des maladies rares puisque l'incidence (quel que soit l'âge) pour 1 000 femmes par an se situe aux alentours de 1 à 3 dans les pays occidentaux.¹ En France, la fréquence des thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs est estimée à 70 000 cas/an. Ces données sont issues d'une étude épidémiologique bretonne menée en 1998-1999. L'incidence des TVP est estimée à 124/10 000 habitants tandis que celle des embolies pulmonaires est de 60/10 000 habitants.¹

L'évolution exponentielle de cette incidence avec l'âge est particulièrement flagrante chez les utilisatrices de COP (fig. 2), ce qui impose d'adapter les méthodes contraceptives après 35-40 ans.²

La thrombose est dite proximale lorsque le thrombus est poplité ou sus-poplité (fémoral, iliaque...) et distale, ou surale, lorsqu'il siège au niveau des veines du mollet. Plus le caillot est proximal, plus le risque d'EP augmente. En général, le thrombus se forme dans les veines de l'étage sural où la stase est importante, puis il peut progresser vers l'étage supérieur (fémoral, iliaque), veine cave et poumon.

La COP augmente indéniablement le risque d'événements thrombo-emboliques veineux d'un facteur 3 à 6 par rapport aux non-utilisatrices.^{3,4} Il existe un effet « starter » puisque ce risque est nettement plus important la première année d'utilisation. Il diminue les années suivantes tout en restant toujours significativement plus important que chez les femmes ne prenant pas la pilule. Cette augmentation dépend de l'équilibre hormonal de la combinaison.

Les niveaux de risque sont assez équivalents entre les pilules de 3^e génération et toutes les autres COP (drospirénone, acétate de cyprotérone, anneau, patch) comparativement aux COP contenant un progestatif de 2^e génération (tableau 4).³ Résultats tout à fait plausibles : la COP modifie les synthèses hépatiques des protéines de la coagulation, entraînant un déséquilibre de l'hémostase, plus important si le climat hormonal est volontiers estrogénique ou moins androgénique.⁵

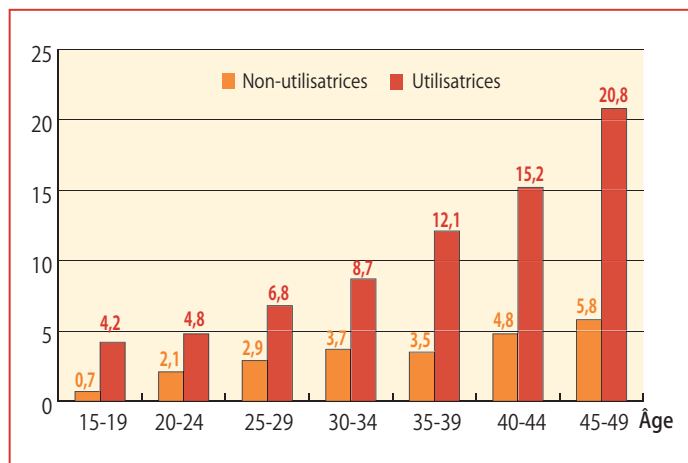


Fig. 2 – Incidence des MVTE (pour 10 000 années-femmes) selon l'utilisation d'une COP et l'âge.²

Tableau 4. Risques associés aux différentes contraceptions combinées*

Type de COP	Risque de TVP
3 ^e génération + EE	1,7 (1,4-2,0)
Drospirénone + EE	1,7 (1,4-2,2)
Acétate de cyprotérone + EE	1,8 (1,4-2,3)
Patch → norgestimate + EE	1,5 (1,2-1,8)
Anneau → étonogestrel + EE	1,7 (1,3-2,3)

* par rapport aux COP contenant du lévonorgestrel, d'après 8.
EE : éthinylestradiol.

La contraception progestative seule est une bonne alternative pour les femmes ayant une contre-indication à la COP. Aucune augmentation significative du risque de thrombose veineuse n'a été rapportée que ce soit par voie orale, intramusculaire ou utérine.⁶ Ce qui est cohérent : les progestatifs ne modifient pas les paramètres de la coagulation.⁷

En revanche, l'acétate de médroxyprogestérone par voie intramusculaire multiplie par 3 le risque de thrombose veineuse.³ Cela pourrait être expliqué par son effet glucocorticoïde délétère sur les facteurs de risque vasculaire.

En cas d'antécédent personnel de MVTE, toutes les COP sont contre-indiquées quelle que soit la voie d'administration (orale, patch ou anneau) et quel que soit le type d'estrogènes (EE ou estradiol). Les contraceptions progestatives seules (orale, implant ou intra-utérine) peuvent être utilisées à distance de la phase aiguë, de même que les DIU au cuivre ou autre contraception mécanique.

Thrombophilies biologiques congénitales

Il faut en tenir compte dans l'évaluation du risque veineux (encadré). Toutes les thrombophilies biologiques n'induisent pas le même niveau de risque thrombo-embolique. L'incidence la plus élevée est observée en cas de déficit en antithrombine (1,7 %), la plus faible s'il s'agit d'un facteur V Leiden hétérozygote (0,1 %).

Thrombophilie et pilule ont une action synergique sur le risque de MVTE. Ainsi, chez les femmes sous COP ayant une mutation du facteur V Leiden, il est de 15,62 (8,66-28,15 ; IC à 95 %), alors qu'il n'est que de 3,1 (2,17-4,42 ; IC à 95 %) chez

Principales thrombophilies biologiques congénitales

- Déficit en antithrombine/en protéine S/ en protéine C
- Mutation du facteur V Leiden
- Mutation 20210A de la prothrombine
- Homocystéinémie élevée
- Hypo- et dysfibrinogénémies

les utilisatrices de COP et de 3,78 (2,22-6,42 ; IC à 95 %), chez les non-utilisatrices porteuses du facteur V Leiden seul.⁸

Par ailleurs, les femmes ayant une thrombophilie biologique et utilisant une COP feront plus souvent une thrombose veineuse mais aussi plus rapidement (les premiers mois d'utilisation), comparativement à celles sans anomalies biologiques.

La stratégie contraceptive est la même que précédemment : seules les contraceptions progestatives ou par DIU peuvent être envisagées.

Thrombophilies cliniques familiales

Les antécédents thrombo-emboliques veineux familiaux sont un facteur de risque majeur de MVTE. Il faut alors tenir compte de plusieurs facteurs : le degré de parenté du sujet atteint, le nombre de personnes ayant thrombosé dans la famille, l'âge de survenue des cas de thrombose familiale (moins de 60 ans), les circonstances favorisantes, notamment si l'apparenté est une femme, les facteurs déclenchants hormonaux (contraception, grossesse, post-partum, traitement hormonal de ménopause, PMA, etc.).

Globalement, sans tenir compte des facteurs biologiques associés, le risque de MVTE est multiplié par 3 à 4 en cas d'antécédents familiaux.⁹ Par ailleurs, il est d'autant plus élevé que le degré de parenté est proche (premier degré). Le risque de thrombose de l'apparenté est 3 fois plus important si le premier patient atteint (propositus) a moins de 45 ans au moment de sa thrombose comparativement à un propositus âgé de plus de 71 ans.¹⁰ Par ailleurs, plus le nombre d'apparentés ayant thrombosé est élevé, plus le risque est important. Si ce nombre est supérieur à 3, le risque est multiplié par 54.¹¹

Que faire en cas d'antécédents familiaux sans antécédent personnel de MVTE ni thrombophilie biologique congénitale ? C'est dans cette situation que notre vigilance s'impose. L'interrogatoire doit guider la prescription contraceptive. On recherche l'âge de survenue de la MVTE familiale, le ou les types de cas familiaux, le nombre de sujets atteints et les facteurs déclenchants. En cas de MVTE survenant chez la mère ou la sœur de la patiente accompagnée d'un facteur déclenchant hormonal, les COP sont contre-indiquées. La stratégie contraceptive est la même que pour les deux situations précédentes. Les autres doivent être discutées au cas par cas après avis éventuel d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée (rcp.contraceptiondifficile@cch.aphp.fr). Quel que soit le risque, une contraception progestative seule ou mécanique (DIU) peut toujours être proposée initialement et rediscutée secondairement en fonction de la tolérance clinique et gynécologique.

Risque artériel

En cas de risque artériel clairement déterminé, antécédent personnel d'accident ischémique cérébral ou infarctus du myocarde, les contraceptions mécaniques doivent toujours être proposées en première intention puis évaluées en fonction de la tolérance clinique. Pour l'OMS, il n'y a pas de contre-indication absolue aux contraceptions microprogestatives,

Tableau 5. **LDL-cholestérol acceptable sous COP***

Facteurs de risque vasculaire	
<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire chez un parent au 1^{er} degré < 55 ans (sexe masculin) et < 65 ans (féminin) • Tabagisme actif ou arrêté depuis moins de 3 ans • HTA ou traitement antihypertenseur • Diabète traité ou non • HDL-cholestérol < 0,40 g/L (protecteur si > 0,6 g/L) • Obésité • Âge > 35 ans • Migraine simple ou avec aura • Facteur protecteur : HDL-cholestérol > 0,60 g/L 	
Valeur seuil de LDL-cholestérol	
Aucun facteur de risque	LDL < 2,20 g/L
1 facteur de risque	LDL < 1,90 g/L
2 facteurs de risque	LDL < 1,60 g/L
3 ou +	LDL < 1,30 g/L
Prévention secondaire	LDL < 1,00 g/L

même s'il n'existe que peu d'études ayant évalué leur innocuité.¹² Mais il faut aussi tenir compte des facteurs de risque vasculaire.

Âge

Principal facteur de risque d'accidents artériels sous COP, il est bien souvent négligé. En Angleterre, l'incidence annuelle des infarctus du myocarde (IDM) est estimée à 2 pour 1 million de femmes de 30-34 ans, taux multiplié par 13 chez les 40-44 ans. Celle des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques augmente également avec l'âge : autour de 7 pour 1 million entre 20 et 24 ans, elle atteint 11,8 dans la tranche d'âge 30-34 ans et 19,3 pour les 40-44 ans.¹³ En France, l'incidence des pathologies artérielles est difficile à déterminer de façon précise.

Quarante ans est souvent considéré comme la limite supérieure raisonnable de prescription d'une COP. Au-delà, cette dernière doit être bien souvent interrompue du fait du risque cardiovasculaire mais aussi thrombo-embolique. Ce seuil passe à 35 ans dès lors qu'existe un autre FDRV, en particulier le tabagisme. Les progestatifs seuls peuvent être alors utilisés qu'ils soient micro-ou macrodosés. Les DIU ont un grand intérêt à cet âge. La contraception définitive (par voie coelioscopique ou hystérocopique) est une alternative à discuter et à proposer.

Diabète

Le risque d'IDM sous COP est multiplié par un facteur 2,1 à 4,7 en cas de diabète.¹⁴⁻¹⁶ Le risque relatif d'AVC est moins bien documenté et se situerait entre 2 et 3.¹⁶ La COP chez les diabétiques n'est pas formellement contre-indiquée ; elle dépend du type de diabète, de sa durée d'évolution, de l'âge de la patiente et des éventuelles complications dégénératives. La Société française d'endocrinologie (SFE) l'autorise sous certaines conditions :

- chez les diabétiques de type 1 de moins de 35 ans, si la maladie évolue depuis moins de 20 ans et en l'absence de tout autre FDRV et de complications vasculaires du diabète ;
 - chez les diabétiques de type 2 avant 35 ans, en cas d'IMC < 30, en l'absence d'autre FDRV et/ou de complication du diabète ;
 - chez les femmes ayant fait un diabète gestationnel après retour à la normalité du bilan glycémique en post-partum.
- La COP est alors soumise à une surveillance stricte clinique et biologique afin de s'assurer de sa bonne tolérance métabolique.

Dyslipidémies

Le risque relatif d'accidents coronaires est multiplié par 4 dès que le LDL dépasse 2 g/L. L'élévation des lipoprotéines riches en triglycérides participe également au risque athérogène sous pilule. La COP chez les femmes dyslipidémiques répond à des règles strictes : triglycéridémie inférieure à 2 g/L, LDL-cholestérol inférieur à 2 g/L, normalisation sous hypolipémiant, en l'absence d'autre FDRV (tableau 5).¹⁷

Hypertension artérielle

Le risque d'accidents ischémiques, en particulier celui d'AVC, est majoré chez les femmes hypertendues. Sous COP, il est encore accru, rendant ce type de contraception inacceptable. Le risque d'IDM sous COP chez les hypertendues est autour de 16.¹⁸ Cela s'explique par les modifications biologiques observées chez certaines femmes en particulier l'augmentation de l'angiotensinogène.

Toute pression artérielle anormale (systolique > 140 mmHg et/ou diastolique > 90 mmHg) vérifiée dans de bonnes conditions contre-indique la COP. Une HTA même traitée et bien contrôlée impose la plus grande vigilance et doit toujours faire préférer une contraception sans œstrogènes. La notion d'un antécédent d'HTA gravidique impose la même prudence.

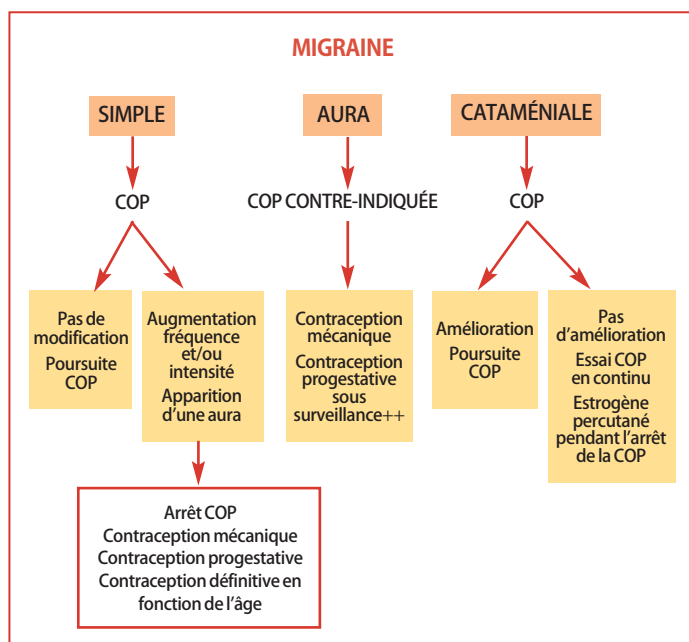


Fig. 3 – Conduite à tenir en cas de migraine.

Obésité

C'est un facteur de risque vasculaire (artériel et veineux) clairement établi depuis de longues années. Cependant, peu de données sont disponibles sur le risque cardiovasculaire des utilisatrices de COP. Une étude retrouve un risque relatif d'IDM autour de 3,4 s'élevant 5,1 sous COP.¹⁴

L'obésité isolée n'est pas une contre-indication à la COP. Cependant, un IMC > 30 kg/m² est une précaution d'emploi dans les AMM des pilules. Leur efficacité ne semble pas modifiée chez les femmes obèses mais il n'y a pas de données pour des IMC > 35 kg/m².

Il est conseillé de changer l'implant progestatif tous les 2 ans au lieu des 3 habituels.

En cas de chirurgie de l'obésité, il faut être vigilant vis-à-vis d'une malabsorption altérant la biodisponibilité de la contraception orale.

Tabac

Facteur de risque majeur, son association à une COP multiplie par 25 le risque d'IDM et par 70 si la patiente est hypertendue.¹⁸ Ainsi, chez les fumeuses prenant une COP, l'incidence de cette pathologie, faible avant 35 ans (1,73/100 000 femmes années) augmente à 19,6/100 000 femmes-années après 35 ans.

Un tabagisme important (> 20 cigarettes/j) est une contre-indication relative à la prescription d'une COP en l'absence de tout autre FDRV. Passé 35 ans, il devient une contre-indication absolue.

Migraines

Si la COP peut être prescrite chez les migraineuses, certaines précautions sont à respecter pour minimiser le risque d'accident vasculaire ischémique.¹⁹ Il faut d'abord identifier et évaluer les autres facteurs de risque vasculaire (HTA, tabagisme, dyslipidémie, surpoids, âge > 35 ans, antécédent familial). Il faut ensuite diagnostiquer le type de migraine, et rechercher une aura (fig. 3).

Si la migraine est simple, sans facteur de risque associé, la COP est autorisée avec une surveillance clinique rapprochée. Sous pilule, les signes d'appel qui imposent son arrêt ou nécessitent un bilan sont : l'augmentation de la fréquence des crises, de leur intensité ou l'apparition d'une aura. Ces trois symptômes font prescrire une contraception mécanique ou progestative seule.

Si la migraine est simple, avec des facteurs de risque vasculaire, il faut si possible les corriger (arrêt du tabac). Si cela est impossible, la COP est contre-indiquée. Les progestatifs peuvent être discutés mais aucune étude n'a été faite dans ce contexte. L'avis d'un staff pluridisciplinaire peut être utile. Les contraceptions mécaniques sont toujours autorisées.

Une aura contre-indique la COP d'après l'OMS. Les contraceptions progestatives pures sont possibles sous surveillance clinique étroite.

Si la migraine est uniquement cataméniale, la COP en continu peut très nettement améliorer la symptomatologie. Il faut se méfier des risques de spotting. Un arrêt tous les 3 mois semble une solution raisonnable. Par ailleurs, une COP plus faiblement dosée en EE ou à base d'œstrogène naturel, dont la fenêtre d'interruption est plus courte, pourrait être une alternative intéressante.

Tableau 6. **Recommandations de l'OMS en fonction des différents risques vasculaires¹²**

Situations	COP	Progestatif microdosé
Âge		
< 40 ans	1	1
> 40 ans	2	1
Tabac		
< 35 ans	2	1
≥ 35 ans		
< 15 cig/j	3	1
≥ 15 cig/j	4	1
Obésité		
≥ 30 kg/m ²	2	1
Migraine		
Sans aura, âge < 35 ans	2/3	1
Sans aura, âge ≥ 35 ans	3/4	1
Avec aura	4	2
Hypertension artérielle		
Bien contrôlée	3	1
Systolique ≥ 160 ou diastolique ≥ 100	4	1
Facteurs de risque multiples	3/4	2

1 : utilisation sans restriction ; 2 : avantages supérieurs aux risques théoriques ; 3 : risques supérieurs aux avantages ; 4 : risque inacceptable.

Antécédents familiaux artériels

Un antécédent cardiovasculaire chez un apparenté du premier degré est un des facteurs de risque artériel les plus importants, en particulier si celui-ci est survenu avant l'âge de 50 ans et si plusieurs membres de la famille en ont été victimes. Les contraceptions progestatives ou mécaniques doivent être privilégiées en première intention. Si la tolérance est médiocre, l'avis d'une RCP spécialisée est recommandé.

Des facteurs de risque multiples ?

La coexistence de 2 facteurs est une contre-indication formelle à la COP (tableau 6). Tous les estroprogestatifs sont concernés quels que soient la voie d'administration (orale, vaginale ou transdermique), le dosage en EE, le progestatif associé, la molécule d'estrogène (éthinyloestradiol ou estradiol). Il convient alors de choisir en fonction de la balance bénéfiques/risques des autres méthodes contraceptives et du désir de la patiente.

La contraception progestative pure qui n'augmente pas le risque vasculaire ni ne modifie les paramètres biologiques est une bonne option. Le choix se fait alors entre les microprogestatifs, l'implant à l'étonogestrel (Nexplanon) ou le DIU au lévonorgestrel (Mirena). Les progestatifs macrodosés en discontinu n'ont pas l'AMM en contraception et sont réservés aux patientes souffrant d'une pathologie gynécologique associée. Le DIU au cuivre est une alternative intéressante dénuée d'impact vasculaire. Son emploi est limité chez certaines par une tolérance gynécologique médiocre (ménorragies fréquentes). La contraception définitive peut être discutée chez les femmes ayant atteint leurs objectifs en termes d'enfants, en fonction de l'âge et du contexte clinique.

Le large choix contraceptif disponible en France permet d'adapter au mieux la contraception. Cependant, il existe des situations cliniques où les données scientifiques sont quasiment inexistantes et nécessitent donc le plus souvent l'avis d'un staff pluridisciplinaire existant dans certains services de gynécologie. ●

Références

- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
- Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:25-34.
- 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.
- Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update* 1999;5:672-80.
- Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.
- Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonneau S, et al. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *J Thromb Haemost* 2004;2:1594-600.
- Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005;94:17-25.
- Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004;2:1526-32.
- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation* 2011;124:1012-20.
- Couturaud F, Leroyer C, Julian JA, et al. Factors that predict risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. *Chest* 2009;136:1537-45.
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use (4th edition). Geneva: WHO Press; 2010.
- Farley TM, Meirik O, Collins J. Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: reviewing the evidence and balancing the risks. *Hum Reprod Update* 1999;5:721-35.
- Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med* 2001;345:1787-93.
- Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, et al. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:1201-8.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Eng J Med* 2012;366:2257-66.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
- Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1997;349:1202-9.
- 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.