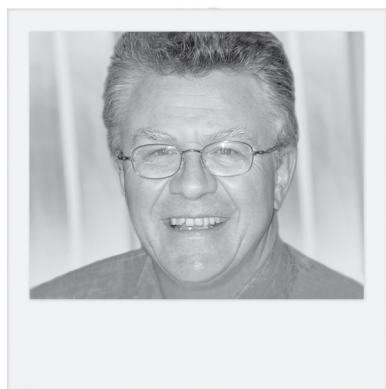


Contraception et traitement hormonal substitutif : actualités pour le cardiologue

RÉSUMÉ : L'utilisation d'un estroprogestatif augmente le risque veineux avec tous les produits, même avec la nouvelle génération contenant un estrogène naturel, quelle que soit la voie d'administration, et tout particulièrement la première année après introduction de l'estroprogestatif. Un respect sans faille des contre-indications est une nécessité et la surveillance biologique est une fausse sécurité.

Les risques d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes utilisant une contraception estroprogestative sont avérés, mais ils sont plus faciles à éviter que la thrombose veineuse car très dépendants de facteurs déclenchants (tabac après 35 ans, diabète et HTA). La base de la contraception chez la cardiaque est la micropilule progestative, mais la pose d'un DIU est possible.

Le THS est "en cours de réhabilitation cardiovasculaire, les soupçons s'évanouissant les uns après les autres". Le THS, prescrit de 50 à 59 ans, n'augmente pas le risque cardiovasculaire chez les femmes en bonne santé et pourrait même le diminuer. La voie d'administration de l'estrogène naturel par voie percutanée et l'utilisation conjointe de progestérone naturelle diminue le risque de thrombose veineuse. En revanche, il y a peu de place pour le THS chez les patientes cardiaques, car si l'innocuité cardiovasculaire est établie chez les femmes en bonne santé et de moins de 60 ans, il n'en est pas de même dès qu'existe un facteur de risque. On aura alors recours aux traitements non hormonaux des troubles du climatère.



→ C. QUEREUX
Faculté de Médecine, REIMS.

Les hormones de la féminité et de l'amour ne sont pas source que de bonheur, sur le plan cardiovasculaire en particulier. Certes, elles expliquent bien la relative protection vis-à-vis de l'infarctus, du moins tant que la femme n'est pas ménopausée, mais ensuite les courbes se rejoignent avec celles des hommes du fait de la disparition des estrogènes naturels et de leurs effets vasodilatateurs sur les parois artérielles. Quelles actualités pour un cardiologue ?

En contraception

1. Des réalités

● *L'effet délétère principal de la contraception orale estroprogestative (EP) en*

termes de fréquence est le risque de thrombose veineuse (TEV) :

>>> L'utilisation d'un estroprogestatif (EP) augmente le risque veineux, avec tous les produits, y compris la nouvelle génération contenant un estrogène naturel (Qlaira, Zoely) et quelle que soit la voie d'administration, orale, cutanée par patch ou vaginale par anneau, et tout particulièrement la première année après introduction de l'EP. Les principales études cas-témoins et les études de cohortes récentes montrent un risque de thrombose veineuse profonde **multiplié par 2,7 à 4,5**. Le risque n'est pas corrélé à la durée de l'administration et peut survenir dès le premier mois [1].

L'estrogène est le principal responsable, dose-dépendant du risque veineux par

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

le biais de modifications de l'hémostase [2] induisant à la fois une hypercoagulation et une hyperfibrinolyse. Ces deux modifications s'équilibrent à peu près chez des patientes en bonne santé dont l'hémostase est normale, mais il n'en est sûrement pas de même en cas d'anomalies acquise ou congénitale de l'hémostase, ce qui est volontiers le cas chez les patientes victimes d'une phlébite.

>>> **Concernant le risque veineux sous progestatifs seuls**, il n'existe pas de preuve épidémiologique d'une augmentation du risque de TEV lors de l'utilisation en continu à faible dose et il n'y a pas d'effets connus des progestatifs sur les différents paramètres sanguins de la coagulation [3].

→ En pratique

>>> **L'interrogatoire** est l'étape la plus importante dans l'administration de la pilule et il faut rechercher une notion de phlébite ou d'embolie chez un parent proche, l'antécédent au premier degré étant le plus significatif.

>>> **Un respect sans faille des contre-indications** est une nécessité. **La surveillance biologique est une fausse sécurité** car il n'y a pas de marqueurs permettant de prévoir en routine un accident veineux en l'absence d'antécédent familial.

>>> **En cas d'antécédent thrombo-embolique documenté**, si une contraception hormonale est souhaitée, il est possible de prescrire une contraception par progestatif seul, type microprogestatif, mais "à distance de tout antécédent thrombo-embolique veineux profond". On est plus restrictif avec les macroprogestatifs mais, parmi les produits, l'acétate de chlormadinone (Lutéran) est le mieux étudié et reconnu comme utilisable. La pose d'un implant (Nexplanon) à distance d'un épisode phlébitique est possible. En revanche, la survenue d'une phlébite chez une patiente porteuse d'un implant doit en justifier le retrait.

>>> **Après phlébite** [4], la contraception est préférentiellement mécanique par dispositif intra-utérin (DIU). Il en existe deux types :

– la seule réticence pour un **DIU au cuivre** est la possible augmentation complémentaire du volume des règles, notamment en cas de traitement anticoagulant. Toutefois, il est possible de le poser tout en ayant prévenu la patiente du petit surrisque de ménorragies et de la nécessité parfois d'un traitement visant à diminuer le flux (antiprostaglandine) ;

– la seule réticence pour le choix du **SIU hormonal** (Mirena) est... sa nature hormonale, mais la quantité journalière de lévonorgestrel libérée par le SIU est inférieure à la quantité de progestatif d'une micropilule, ce qui est rassurant. Chez les patientes sous anticoagulants, c'est un choix préférentiel du fait du faible volume habituel, voire de l'aménorrhée engendrée. Il est plus difficile de répondre si une patiente déclare une phlébite alors qu'elle est porteuse d'un SIU ; faut-il le retirer ? Probablement oui au nom du principe de précaution.

>>> **La stérilisation** peut être un choix intéressant, mais chez des patientes moins jeunes et ayant renoncé à toute fécondité ; il faudrait alors donner une large préférence au système Essure perhystéroscopique, beaucoup moins à risque qu'une stérilisation coelioscopique.

● **Le risque artériel est moindre**

Bien que depuis longtemps suspectée, l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et d'infarctus du myocarde (IDM) chez les femmes utilisant une contraception EP n'a été évalué que par peu d'études et leurs résultats restent contradictoires. Une très récente étude de cohorte incluant 1 626 158 femmes danoises âgées de 15 à 49 ans rapporte une augmentation de 50 à 100 % du risque du nombre d'événements thrombotiques

artériels supplémentaires attribuable aux EP [5].

>>> Les principales complications artérielles sont **coronariennes**, multipliées par 1 à 2 ; **cérébrales**, multipliées par 1,2 à 2,9 et **artérielles des membres inférieurs**, multipliées par 4. Les accidents sont estrogène-dose dépendants, mais les progestatifs ne sont pas innocents quand ils ont une certaine androgénicité ; en revanche, les progestatifs de 3^e génération semblent diminuer ce risque. On peut légitimement penser, sans l'avoir à ce jour démontré, que les nouvelles pilules à l'estrogène naturel seront moins à risque sur le plan artériel comme l'est l'estrogène de la femme, le 17 bêta-estradiol.

>>> **La cause des accidents n'est pas univoque**. Il est très probable que les troubles de l'hémostase et les spasmes vasculaires soient des mécanismes infiniment plus réalistes que l'hypothèse lipidique athérogène, autrefois évoquée. L'hypertension artérielle peut apparaître sous pilule chez 0,6 à 5 % des utilisatrices, résolutive après l'arrêt dans la majorité des cas. Le responsable en est surtout l'éthinyl-estradiol, l'estrogène de la pilule, par action hépatique sur la sécrétion d'angiotensinogène qui est augmentée, et par la rétention sodée.

→ En pratique

>>> Les accidents cardio-artériels sont plus faciles à éviter que la thrombose veineuse car très dépendants de **facteurs déclenchants** [6].

>>> Le tabagisme augmente significativement le risque **au-delà de 35 ans** : à cet âge, entre pilule et tabac, il faut choisir.

>>> L'HTA (avec risque d'infarctus et d'AVC multiplié par 10 à 100), un diabète, l'existence d'une dyslipémie sont des facteurs artériels reconnus. Leur dépistage par un suivi clinique annuel et une biologie tous les 5 ans sont néces-

saires. Leur découverte impose un changement de contraception au bénéfice du DIU ou des progestatifs

2. Des mythes

>>> **Toutes les cardiopathies ne sont pas une contre-indication aux EP.** Il y a en fait beaucoup de situations où la contraception EP peut être utilisée: lésions valvulaires mineures, prolapsus valvulaire mitral, bicuspidie aortique, sténose aortique modérée, coarctation opérée, cardiopathies opérées dans l'enfance et sans séquelles [6].

>>> **La toxémie gravidique n'est pas une CI à la pilule:** un antécédent d'hypertension gravidique avec chiffres tensionnels et bilan normalisés n'est pas une contre-indication à la pilule, car c'est une hypertension liée à un défaut de placentation, événement en principe unique.

>>> **Le DIU n'est pas contre-indiqué chez la cardiaque:** on a longtemps affirmé que les DIU étaient contre-indiqués chez la cardiaque, surtout du fait de complications infectieuses avec possible greffe valvulaire. Les travaux les plus récents infirment cette notion et n'ont en particulier montré aucune bactériémie après pose de DIU [7].

>>> **Fumer avant 35 ans n'est pas une contre-indication à la pilule,** en particulier chez l'adolescente et la jeune femme. On ne peut pas dire à cet âge "c'est incompatible". Si on dit "pilule ou tabac, il faut choisir", c'est la pilule que les jeunes arrêtent pour ne pas se marginaliser d'un groupe et l'IVG guette. L'information tabac est bien sûr très importante, mais il faut arrêter de terroriser et ne pas diaboliser; mieux vaut trouver des arguments constructifs les amenant à trouver elles-mêmes leur solution (un jour).

3. La contraception chez les cardiaques [6]

Pour les raisons de thrombose tant artérielles que veineuses, les contraceptions

POINTS FORTS

- ➔ L'utilisation d'un EP en contraception augmente le risque veineux avec tous les produits, même avec la nouvelle génération de pilule contenant un estrogène naturel.
- ➔ Après phlébite, la contraception est préférentiellement mécanique par stérilet. Les estroprogestatifs sont formellement contre-indiqués, mais la contraception par progestatif seul est possible, implant et SIU hormonal compris.
- ➔ Chez la cardiaque, la contraception hormonale est peu recommandée, sauf la micropilule progestative
- ➔ L'âge est un des facteurs les plus déterminants du risque thrombotique artériel en contraception et en ménopause.
- ➔ Le THS n'est pas associé à un risque cardiovasculaire à condition d'une instauration précoce, avec des estrogènes transdermiques à dose modérée (<50 µg/j), associés avec de la progestérone naturelle.

contenant de l'estrogène (même naturel) sont globalement inutilisables. Cela ne pose guère de difficultés tant beaucoup d'autres autres moyens contraceptifs sont recevables, micropilule en particulier.

Sous traitement hormonal substitutif (THS)

Quelle saga ! L'histoire du THS s'écrit en trois parties : "des années d'insouciance où en dehors du THS il n'y avait pas de salut; l'ère du purgatoire à la suite des travaux américains de la WHI montrant un surcroît d'accidents cardiovasculaires et de cancer du sein (ce qui a découragé patientes et prescripteurs); et celle en cours de réhabilitation, les soupçons s'évanouissant les uns après les autres" [8].

➔ Ce qu'il faut savoir [8-10]

>>> Il est fondamental, chez toute femme consultant pour ménopause, d'identifier les facteurs de risques cardiovasculaires: tabagisme, dyslipémie,

diabète, IMC élevé, hypertension artérielle... La prise en charge de ces facteurs de risques est prioritaire.

>>> Le THS prescrit aux femmes de 50 à 59 ans n'augmente pas le risque cardiovasculaire chez les femmes en bonne santé et pourrait même le diminuer. Lors de l'étude WHI, le traitement par estrogènes seuls fut associé à une diminution des calcifications coronariennes.

>>> Les résultats d'études randomisées entre 50 et 59 ans sont identiques aux études observationnelles plus anciennes suggérant un effet protecteur. On est loin du surrisque décrit dans WHI où la moyenne d'âge se situait vers 64 ans.

>>> Le risque de thrombose veineuse est réel, approximativement doublé, mais le risque de phlébite est un événement rare chez les patientes en bonne santé de moins de 60 ans. Il existe des arguments forts pour penser que la voie d'administration de l'estrogène naturel par voie percutanée et l'utilisation conjointe de progestérone naturelle diminuent le risque de thrombose veineuse.

REVUES GÉNÉRALES

Vasculaire

>>> Une augmentation du risque d'AVC ischémiques n'est pas avérée sous THS de 50 à 59 ans dans la plupart des études... mais pas toutes. La récente étude des généralistes anglais [11] ne montre pas d'augmentation de risque (RR 0,95 [0,75-1,20]), mais il y a un effet dose car le RR est de 1,89 (1,15-3,11) avec de fortes doses.

>>> Sur le plan carcinologique, personne ne remet en cause l'augmentation du risque mammaire, en particulier dans les administrations de THS moins de 3 ans après la ménopause. Mais quand il y a indication du fait d'un syndrome climatérique gênant, le THS reste légitime. Concernant le cancer de l'endomètre, il est augmenté dans les traitements estroprogestatifs si l'on utilise de la progestérone naturelle comme adjuvant de l'estrogène (RR 2,52 [1,53-3,83]), ce qui ne doit pas remettre en cause le bien-fondé de cette association eu égard à ses bénéfices cardiovasculaires et mammaires [12].

>>> Globalement, il y a peu de place chez les patientes cardiaques pour le

THS, car si l'innocuité CV est établie chez les femmes en bonne santé et de moins de 60 ans, il n'en est pas de même dès qu'existe un facteur de risque. On aura alors recours aux traitements non hormonaux des troubles du climatère. Un échec de cette prescription peut conduire à réévaluer la place possible d'une estrogénothérapie en fonction de l'avis impératif du cardiologue.

Bibliographie

1. Anaes – Afssaps – Inpes Service des recommandations professionnelles de l'Anaes. Stratégies et choix des méthodes contraceptives chez la femme. Déc. 2004.
2. CONARD J. Hémostase thrombose veineuse et contraception orale. In : Masson Edit 2011 : 145-152.
3. CHANU B. Accidents cardiovasculaires et contraception hormonale orale. *Contraception Serfaty Masson Edit*, 2011 : 159-170.
4. QUEREUX C, GRAESSLIN O, RAIMOND E. Les contraceptions difficiles. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 2009; 38 (Hors-série 3): F25-F29.
5. LIDEGAARD O *et al.* Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*, 2012; 366 : 2257-2266.
6. COURNOT M. Contraception chez la cardiaque et l'hypertendue ? In : *Contraception*, Serfaty, Masson Edit, 2011 : 386-396.
7. SURI V, AGGARWAL N, KAUR R *et al.* Safety of intrauterine contraceptive device in women with cardiac disease. *Contraception*, 2008; 78 : 315-318.
8. JAMIN C. THM contre WHI : round final. *Genesis*, 2010; 150 : 4-5.
9. MATTROT-MANTELET L, PLU-BUREAU G. THM : mise au point actuelle. *Reflexions en gynecologie-obstetrique*, 2011; 15 : 5-7.
10. ROZENBAUM H. Un nouveau consensus de l'International Menopause Society : Age, ménopause, affections cardi-vasculaires et traitement hormonal substitutif. *Reproduction humaine et hormones*, 2010; XXIII n° 3-4 : 17-18.
11. RENOUX C *et al.* Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke : a nested case-control study. *BMJ*, 2010; 340 : c2519.
12. ALLEN NE *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among post menopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and nutrition (EPIC). *Am J Epidem*, 2010; 172 : 1394-1403.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.