

REVUES GÉNÉRALES

Contraception

Contraception chez les femmes à risque cardiovasculaire

RÉSUMÉ : Compte tenu du risque d'accident cardiovasculaire artériel et veineux – certes, très faible en valeur absolue – généré par certaines méthodes de contraception hormonale (notamment les contraceptions estroprogestatives), la recherche des facteurs de risque vasculaire est incontournable avant toute prescription de contraceptifs hormonaux.

L'objectif de cette revue est de voir comment la présence de certains d'entre eux doit influencer le choix contraceptif. Si la présence de certains facteurs de risque constitue une contre-indication absolue et définitive aux estroprogestatifs, la présence d'autres facteurs de risque n'exclue en revanche pas leur prescription mais seulement sous certaines conditions.



→ G. ROBIN

Service de Gynécologie médicale, d'Orthogénie et de Médecine du couple, Service de Gynécologie endocrinienne et Médecine de la reproduction, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de LILLE.

Le principal effet secondaire potentiellement grave des contraceptions hormonales estroprogestatives est représenté par les accidents vasculaires thrombotiques artériels et veineux [1]. Ce risque est dans l'absolu très faible, mais il peut être très significativement majoré chez les femmes qui présentent des facteurs de risque vasculaire préexistants (âge > 35 ans, hypertension artérielle [HTA], diabète, dyslipidémie, obésité, migraine, tabagisme actif, thrombophilie connue) [1].

Cette dernière situation peut mettre en difficulté le clinicien, mais aussi parfois la patiente qui peut se trouver "privée" de certaines méthodes de contraception qu'elle tolérerait jusqu'à présent très bien. Il existe peu d'études spécifiques de haut niveau de preuve concernant les stratégies de prise en charge contraceptive optimale dans les situations particulières des femmes présentant des facteurs de risque vasculaire artériel ou veineux, et la plupart des recommandations qui seront

exposées dans cet article reposent sur des avis d'experts [2-4].

Contraception et hypertension artérielle essentielle

Les estrogènes exercent un effet vasopresseur par des effets directs et indirects sur le réseau artériel mais aussi *via* un effet aldostérone-like. De plus, lors de l'effet de premier passage hépatique des estrogènes, on observe une augmentation de la synthèse et de la sécrétion d'angiotensinogène par les hépatocytes. L'effet des progestatifs sur les paramètres tensionnels est variable selon les propriétés pharmacologiques de chaque molécule et la dose utilisée. En pratique, il est le plus souvent négligeable avec les méthodes actuellement disponibles en matière de contraception hormonale, en dehors de l'injection trimestrielle d'acétate de médorxyprogestérone en dépôt pour laquelle les données sont contradictoires.

Pour la plupart des sociétés savantes internationales et dans les principaux textes de recommandations pour la pratique clinique en contraception, l'hypertension artérielle constitue donc une contre-indication à la prescription des estroprogestatifs [2]. Cette contre-indication est théoriquement maintenue, même dans le cas d'une hypertension artérielle traitée et équilibrée. Néanmoins, en cas d'hypertension artérielle modérée, bien contrôlée par une monothérapie, il est possible de proposer – seulement en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance des autres méthodes de contraception – des estroprogestatifs faiblement dosés en estrogènes chez des femmes de moins de 35 ans ne présentant aucun autre facteur de risque cardiovasculaire artériel et sous surveillance tensionnelle régulière dans les mois suivant la prescription [2].

En cas d'hypertension artérielle essentielle, toutes les autres méthodes contraceptives sont envisageables, sauf l'injection trimestrielle de fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone en dépôt. En effet, ce progestatif possède une activité glucocorticoïde et androgénique intrinsèque susceptible d'élever les chiffres tensionnels et d'exercer une action délétère sur le plan cardiovasculaire en cas d'utilisation prolongée [5].

La surveillance de la tension artérielle au décours de la prescription d'une contraception progestative reste recommandée de principe [2].

Contraception et thrombophilies constitutionnelles

La découverte d'une thrombophilie constitutionnelle (mutation du facteur V Leiden, mutation G20210A du facteur II, déficits en protéine C, protéine S ou antithrombine...) au décours d'une enquête familiale chez

une patiente n'ayant jamais présenté personnellement d'accident thromboembolique veineux constitue une contre-indication absolue et définitive aux estroprogestatifs [2-4]. En effet, ces derniers exercent un effet synergique puissant avec la thrombophilie sur le risque de déclarer un accident thromboembolique veineux.

Toutes les autres méthodes de contraception ne contenant pas d'estrogènes sont envisageables sans restriction dans cette situation, même les progestatifs de 3^e génération (désogestrel en continu ainsi que l'implant sous-cutané à l'étonogestrel). Les macroprogestatifs utilisés hors AMM en contraception, et particulièrement l'acétate de chlormadinone, peuvent être utilisés chez les patientes présentant une thrombophilie constitutionnelle. À noter que l'injection intramusculaire trimestrielle de 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone en dépôt fait encore exception car il s'agit de la seule méthode de contraception progestative exposant à un risque d'accident thromboembolique veineux comparable à celui observé avec les pilules estroprogestatives de 2^e génération [6].

Contraception et diabète

Les hormones stéroïdes sexuelles exogènes, et surtout les estrogènes, sont susceptibles de perturber l'équilibre glycémique chez une patiente diabétique. Ce risque est moins important en cas de diabète de type 1 qu'en cas de diabète de type 2 [5].

En pratique, la contraception intra-utérine reste donc une méthode de choix chez les patientes diabétiques, car il s'agit d'une contraception efficace, sans interférences sur le métabolisme glucidique. Les microprogestatifs ont, quant à eux, un impact très faible sur l'équilibre glycémique de la majorité des femmes diabétiques et sont donc

envisageables quel que soit le type de diabète [7]. Il en est de même pour les macroprogestatifs utilisés hors AMM en contraception. En revanche, la contraception macroprogestative injectable par acétate de médroxyprogestérone peut perturber l'équilibre glycémique en raison de ses effets glucocorticoïde-like [8].

Concernant les estroprogestatifs, ils peuvent être prescrits chez une femme diabétique en l'absence de tout autre facteur de risque cardiovasculaire associé (âge > 35 ans, HTA, obésité, tabagisme ≥ 15 cigarettes/jour, dyslipidémie avérée, migraines, durée d'évolution du diabète > 20 ans) et en l'absence de complication micro ou macroangiopathique du diabète. Uniquement dans ces conditions, il est possible de prescrire une pilule estroprogestative, les *patchs* contraceptifs ou l'anneau vaginal :

- en 1^{re} intention chez une femme présentant un diabète de type 1 [2, 7] ;
- en 2^{de} intention, chez une femme présentant un diabète de type 2, en cas d'intolérance à la contraception intra-utérine ou progestative [2, 7].

Bien entendu, dans ces situations, une surveillance régulière de l'équilibre du diabète dans les semaines et mois suivant l'introduction de la contraception estroprogestative sera incontournable [2, 7].

Contraception et obésité

L'obésité, problème majeur de santé publique en France, est également un facteur de risque d'accident vasculaire artériel, mais aussi de thrombose veineuse profonde. Isolément, chez une femme de moins de 35 ans, l'obésité n'est pas une contre-indication à la contraception estroprogestative en l'absence de tout autre facteur de risque cardiovasculaire associé (âge > 35 ans, HTA, diabète, tabagisme ≥ 15 cigarettes/jour, dyslipidémie avérée, migraines) [9].

REVUES GÉNÉRALES

Contraception

Dans les autres situations, les contraceptions progestatives ou intra-utérines restent envisageables.

Les données de la littérature sont relativement divergentes concernant une éventuelle diminution – très modérée mais significative pour certains auteurs – de l'efficacité contraceptive des pilules estroprogestatives et microprogestatives chez les femmes obèses [9]. Concernant le *patch* estroprogestatif Evra, nous ne disposons pas de données précises concernant son efficacité chez les femmes de plus de 90 kg. Il n'est pas fait mention dans l'AMM du *patch* Lisvy d'une éventuelle diminution d'efficacité en cas d'obésité.

Par ailleurs, chez les utilisatrices obèses de l'implant sous-cutané à l'étonogestrel, il est classiquement recommandé, de manière empirique, de changer l'implant tous les 2 ans à 2 ans ½ selon la sévérité de l'obésité, en raison de l'augmentation du volume de distribution. Celle-ci induirait en théorie une "vidange" plus rapide du réservoir d'étonogestrel. Il n'existe néanmoins aucune étude de haut niveau de preuve pour conforter cette attitude, qui reste plutôt basée sur un principe de précaution. De plus, l'ensemble des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ne sont pas en faveur d'une baisse de l'efficacité au cours de la 3^e année d'utilisation de l'implant sous-cutané à l'étonogestrel [10]. Enfin, dans les séries colligeant les rares échecs de cette méthode de contraception, l'obésité n'est jamais reconnue comme une cause d'échec, même au cours de la 3^e année d'utilisation [11, 12].

L'acétate de médroxyprogestérone en dépôt, de par les effets androgéniques et glucocorticoïdes intrinsèques de l'acétate de médroxyprogestérone, induirait une prise de poids plus fréquente chez les utilisatrices de cette méthode. Celle-ci pourrait être discutable en 1^{re} intention de principe

POINTS FORTS

- ➔ La recherche des facteurs de risque cardiovasculaire (âge > 35 ans, HTA, diabète, dyslipidémie, obésité, tabagisme, migraines, thrombophilie...) doit être systématique lors de la primo-prescription d'une contraception hormonale ainsi que lors de son renouvellement.
- ➔ La migraine avec aura est une contre-indication absolue à la prescription d'une contraception estroprogestative, en raison d'une augmentation significative du risque d'infarctus cérébral.
- ➔ L'obésité, le tabagisme ou la migraine sans aura ne sont pas isolément des contre-indications absolues à la prescription des estroprogestatifs si, et seulement si, ils ne sont pas associés à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.
- ➔ Les estroprogestatifs peuvent être prescrits chez des patientes diabétiques mais seulement sous certaines conditions strictes.

chez les femmes obèses. En revanche, l'obésité ne semble pas en diminuer l'efficacité, mais il faut reconnaître que les doses injectées de ce progestatif restent "massives" [9]. Il est vrai que toutes les méthodes hormonales peuvent induire une prise de poids – qui reste en théorie minime – par le biais d'un effet orexigène. Il convient donc d'être particulièrement vigilant en cas de prescription de ce type de méthode chez les femmes obèses souffrant de troubles compulsifs alimentaires.

La contraception après chirurgie bariatrique induit une diminution significative de l'efficacité des contraceptifs oraux en raison de la malabsorption intestinale induite par certaines techniques chirurgicales (*gastric bypass* et dérivation biliopancréatique). Dans ces situations, les dispositifs intra-utérins et les contraceptions hormonales extra-orales sont à privilégier [9]. Enfin, deux points particuliers sont à rappeler dans ce contexte particulier de la chirurgie bariatrique :

– une contraception efficace est à recommander pendant 12 à 18 mois après l'intervention jusqu'à stabilisation du poids pour éviter la survenue d'une grossesse au cours de cette période délicate sur le plan métabo-

lique ;

– les estroprogestatifs sont formellement contre-indiqués au minimum au cours des 6 premières semaines suivant l'intervention en raison du risque thromboembolique veineux particulièrement accru chez les femmes obèses au cours de cette période postopératoire.

Contraception et dyslipidémies

Les estrogènes exercent deux effets bien démontrés sur le métabolisme lipidique : élévation des triglycérides et du HDL-cholestérol. Les progestatifs exercent, quant à eux, un effet relativement modeste sur le métabolisme du cholestérol. Néanmoins, plus le progestatif est androgénique, plus il élève les taux de LDL-cholestérol et abaisse les taux de HDL-cholestérol. En pratique, les effets des contraceptions progestatives sur le métabolisme lipidique sont le plus souvent négligeables, mais une surveillance du bilan lipidique est recommandée en cas de dyslipidémie connue. Notons néanmoins que l'injection intramusculaire trimestrielle d'acétate de médroxyprogestérone en dépôt fait encore exception car il s'agit de la seule méthode de contraception

progestative qui pourrait être volontiers pourvoyeuse de dyslipidémies [13, 14].

Concernant les contraceptifs estroprogestatifs, le risque de perturbation du métabolisme lipidique est théoriquement plus important, mais en pratique très variable d'une femme à l'autre [2-4]. Le dépistage d'une dyslipidémie avant la prescription d'une contraception estroprogestative ne se justifie qu'en cas d'antécédents personnels ou familiaux évocateurs. Dans toutes les autres situations – majoritaires en pratique – une exploration complète des anomalies du bilan lipidique (comportant un dosage du cholestérol total, du HDL-cholestérol, du LDL-cholestérol et des triglycérides) doit être réalisée 3 à 6 mois après l'initiation de la contraception estroprogestative. La conduite à tenir en fonction des résultats de ce bilan est résumée dans la **figure 1** (d'après [2]).

Contraception et tabagisme

En association avec les estrogènes, le tabac constitue un indéniable facteur de risque cardiovasculaire artériel mais aussi, pour certains auteurs, un facteur de risque de thrombose veineuse profonde, notamment en cas d'association avec une contraception estroprogestative [15]. Le seuil de 15 cigarettes/jour est classiquement reconnu comme étant la dose toxique sur le plan cardiovasculaire [2-4, 15]. L'utilisation de la contraception estroprogestative est envisageable chez la fumeuse "jeune" (c'est-à-dire âgée de moins de 35 ans), en l'absence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Quoiqu'il en soit, il conviendra d'informer les femmes sur leur risque vasculaire artériel et veineux qui se retrouve particulièrement majoré par rapport aux femmes non fumeuses, même si la balance bénéfices/risques reste relativement acceptable chez les femmes de moins de 35 ans. Pour la Haute Autorité

de Santé (HAS), le tabagisme reste contre-indiqué chez la femme de plus de 35 ans (contre-indication relative si la consommation est inférieure à 15 cigarettes par jour et contre-indication absolue en cas de consommation supérieure à 15 cigarettes par jour).

Contraception et migraine

La migraine est la pathologie neurovasculaire la plus fréquente et touche préférentiellement les femmes. Outre son caractère très invalidant au quotidien, cette pathologie constitue un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (ou infarctus cérébral). Si l'augmentation du risque reste réelle mais modérée en cas de migraines sans aura (risque relatif [RR] = 2-3), elle est nettement plus élevée chez les patientes qui présentent de manière constante (ou non) des auras migraineuses (RR = 6-8) [16]. Les estroprogestatifs exercent un effet synergique avec la migraine sur le risque d'accident vasculaire ischémique (RR = 5-14 en cas de migraines sans aura et RR = 17 en cas de migraines avec aura). Cet effet synergique est également considérablement amplifié par un tabagisme associé. Ainsi, la prescription des estroprogestatifs n'est envisageable qu'en cas de migraines sans aura et chez les femmes jeunes de moins de 35 ans ne présentant aucun autre facteur de risque cardiovasculaire artériel associé [16]. Les estroprogestatifs restent, en revanche, contre-indiqués de manière absolue chez les femmes présentant des migraines avec aura.

La conduite à tenir en termes de choix contraceptif chez les femmes migraineuses est résumée dans la **figure 2** (d'après [16]).

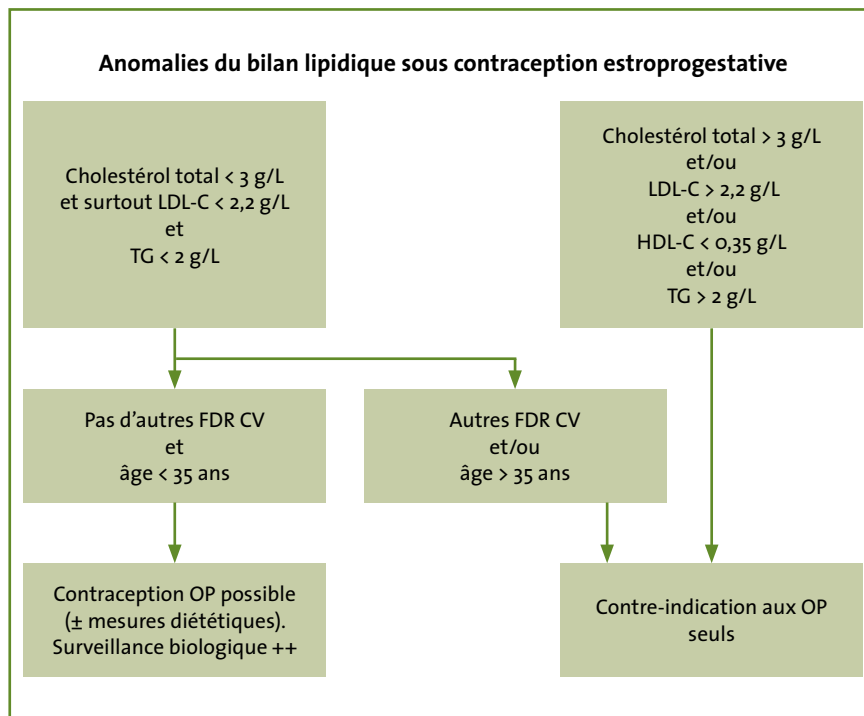


Fig. 1 : Perturbation du bilan métabolique sous contraception estroprogestative : conduite à tenir. FDR CV : facteur de risque cardiovasculaire = âge > 35 ans, tabagisme ≥ 15 cigarettes/jour, HTA, obésité, diabète, migraines; OP : estroprogestatifs; TG : triglycérides; LDL-C : LDL cholestérol; HDL-C : HDL cholestérol.

Conclusion

La recherche des facteurs de risque vasculaire artériel et veineux est donc

REVUES GÉNÉRALES

Contraception

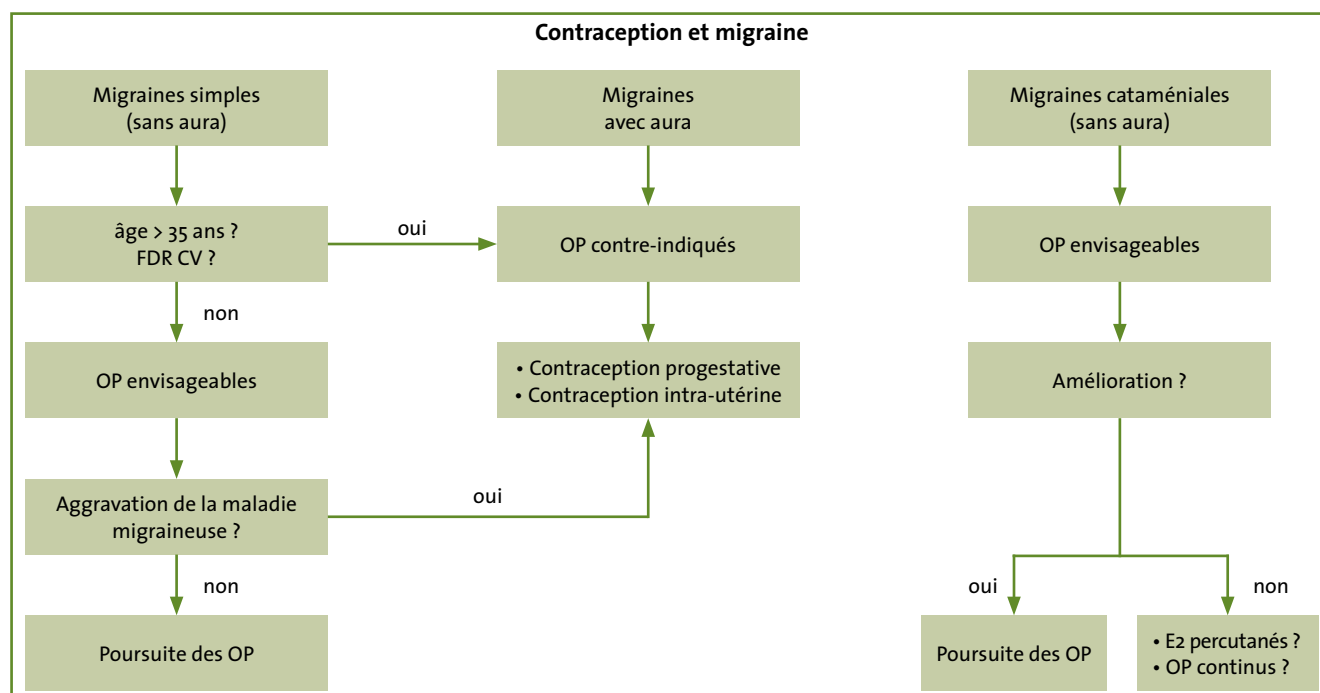


FIG. 2 : FDR CV : facteurs de risque cardiovasculaire ; OP : estroprogestatifs ; E2 : estrogènes naturels

incontournable avant toute prescription d'une contraception hormonale, notamment estroprogestative. La présence de ces facteurs de risque peut évoluer dans le temps, c'est pourquoi une réévaluation de chacun des facteurs de risque doit être réalisée lors de chaque renouvellement d'une contraception estroprogestative. La prise en compte de ces facteurs de risque lors de la prescription des contraceptifs hormonaux reste encore malheureusement très insuffisante, comme le démontre une récente étude transversale française [17].

Bibliographie

- GRONIER H, ROBIN G. [Cardiovascular risks of combined oral contraceptives - beyond the French controversy]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014;42:174-181.
- GOURDY P, BACHELOT A, CATTEAU-JONARD S *et al*. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012;73:469-487.
- WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5 ed. Geneva. *World Health Organisation*, 2015:267.
- HAS, Fiche mémo : contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. 2013.
- SORENSEN MB, COLLINS P, ONG PJ *et al*. Long-term use of contraceptive depot medroxyprogesterone acetate in young women impairs arterial endothelial function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, 2002;106:1646-1651.
- VAN HYLCKAMA Vlieg A, HELMERHORST FM, ROSENDAAL FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010;30:2297-2300.
- GOURDY P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013;27:67-76.
- KIM C, SEIDEL KW, BEGIER EA *et al*. Diabetes and depot medroxyprogesterone contraception in Navajo women. *Arch Intern Med*, 2001;161:1766-1771.
- LOBERT M, PIGEYRE M, GRONIER H *et al*. [Contraception and obesity]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2015;43:740-747.
- MORNAR S, CHAN LN, MISTRETTA S *et al*. Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;207:110.e1-6.
- HARRISON-WOOLRYCH M, HILL R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception*, 2005;71:306-308.
- XU H, WADE JA, PEIPERT JF *et al*. Contraceptive failure rates of etonogestrel subdermal implants in overweight and obese women. *Obstet Gynecol*, 2012;120:21-26.
- BERENSON AB, RAHMAN M, WILKINSON G. Effect of injectable and oral contraceptives on serum lipids. *Obstet Gynecol*, 2009;114:786-794.
- KREMER J, DE BRUIJN HW, HINDRIKS FR. Serum high density lipoprotein cholesterol levels in women using a contraceptive injection of depot-medroxyprogesterone acetate. *Contraception*, 1980;22:359-367.
- RUAN X, MUECK AO. Impact of smoking on estrogenic efficacy. *Climacteric*, 2015;18:38-46.
- CAPPY H, LUCAS C, CATTEAU-JONARD S *et al*. [Migraine and contraception]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2015;43:234-241.
- GOURBIL M, GRANDVUILLEMIN A, BEYENS MN *et al*. Thromboembolic events in women exposed to hormonal contraception or cyproterone acetate in 2012: a cross-sectional observational study in 30 French public hospitals. *Drug Saf*, 2014;37:269-282.

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