

# LA CONTRACEPTION HORMONALE EN 2013

par **Sophie CHRISTIN-MAITRE** et **Léopoldine BRICAIRE** (Paris)

■ La contraception estroprogestative (EP) a vu le jour en 1960. L'augmentation du risque vasculaire, qu'il soit veineux ou artériel sous EP est connu depuis cette date. Il est à la base de la diminution, au fur à mesure des années, de la quantité d'éthinyl estradiol contenue dans les contraceptifs EP. Ces risques vasculaires sont faibles, puisqu'ils sont respectivement de 4 à 6/10 000 années femmes (AF) pour le risque veineux de phlébite et/ou d'embolie pulmonaire et de 0,6/10 000 AF pour le risque artériel, d'infarctus ou d'accident vasculaire. Ils sont nettement plus faibles que les risques veineux de la grossesse et surtout du postpartum. Pour évaluer la balance bénéfice-risque d'une contraception EP, il est nécessaire de prendre en considération le risque des grossesses non désirées mais aussi les effets non contraceptifs des EP. Ces principaux effets sont la diminution des douleurs, une diminution de l'acné et de l'intensité des saignements ainsi qu'une diminution du risque de cancer de l'ovaire. La Haute Autorité de santé (HAS) a publié en 2013 huit fiches de recommandations pour la prescription des contraceptions, la dernière concernant les femmes avec un risque cardiovasculaire. Consultez-les, utilisez-les et dédramatisez l'impact des EP sur la santé de la femme !

**Mots-clé :** Pilule contraceptive, estradiol, progestatif de 2ème génération, progestatif de 3ème génération, nouveaux progestatifs, risque thromboembolique veineux.

En Mars 2013, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a annoncé que « les pilules estroprogestatives (EP) provoquent chaque année en moyenne 2549 accidents thromboemboliques veineux et 20 décès prématurés de femmes ». Ces données ont effrayé les femmes, les couples et les prescripteurs de contraception. Que penser de ces chiffres ? Quels sont les risques des différentes pilules EP ? Comment évaluer la balance bénéfice-risque d'une contraception estroprogestative ? Quelle contraception choisir pour quelle femme ?

La première pilule EP, appelée Enovid® a vu le jour en 1960. Elle a fait suite à la découverte de la noréthistérone par Carl Djerassi et aux travaux de Gregory Pincus (1). La contraception EP est prise à ce jour par plus de 100 millions de femmes dans le monde. Elle ne représente cependant que moins de 10% des différentes méthodes de contraception utilisées. La stérilisation reste à ce jour, la première méthode de contraception utilisée dans le monde, alors que cette méthode est non réversible. Selon les chiffres de l'Organisation des Nations Unies, la répartition des méthodes de contraception est très différente selon les pays. Au Japon, l'utilisation de la contraception EP est faible car sa commercialisation a été très tardive, avec une légalisation seulement en 1999. Aux Etats-Unis, elle est utilisée par 20% des femmes. L'enquête CoCon en 2000 et l'enquête FeCond en 2010 ont permis d'évaluer les différentes méthodes utilisées en France (2,3). Il existe une particularité française car la contraception EP est une des plus utilisées au monde. Dans la tranche d'âge 15

Paris, 29-30 novembre 2013

à 44 ans, environ 60% des femmes utilisent la contraception EP, soit plus de 6 millions de femmes. Cependant, pour la première fois, en 2010 a été constatée une diminution de la prise de pilule EP en France. Les chiffres de 2012 ne sont pas encore disponibles.

Par définition, les pilules EP contiennent un estrogène et un progestatif. Le rôle du progestatif est essentiellement un rôle antigonadotrope. Il diminue la FSH et donc le recrutement et la maturation finale des follicules ovariens. L'efficacité de la contraception dépend donc essentiellement du progestatif. Le rôle de l'estrogène est essentiellement de réguler les saignements et de compenser l'effet antigonadotrope induit par le progestatif. Il permet de maintenir un taux d'estrogène physiologique pour les principaux organes cibles que sont la glande mammaire, la peau, l'os, le système nerveux central et le système cardiovasculaire.

#### *Les différents types de pilules EP*

La majorité des pilules utilisées en France à ce jour contiennent de l'éthinyl estradiol (EE). Cet estrogène a été synthétisé à Berlin en 1943. Il est le premier estrogène de synthèse obtenu avec une activité par voie orale. Il s'agit de l'estradiol substitué en  $17\alpha$  par un radical éthinyl. En raison de l'effet thromboembolique décrit dès les années 60, la dose d'EE a été progressivement diminuée dans les pilules EP. Si les doses des premières pilules étaient de 150  $\mu\text{g}$ , la majorité des pilules disponibles à l'heure actuelle contient moins de 35  $\mu\text{g}$ . En raison de cette concentration inférieure ou égale à 35  $\mu\text{g}$ , elles sont toutes à l'heure actuelle appelées minidosées, en dehors d'une seule pilule contenant 50  $\mu\text{g}$  d'EE (Stédiril®). Les pilules minidosées ne doivent pas être confondues avec les pilules microdosées qui sont des pilules sans estrogène, ne contenant que des progestatifs (contraception microprogestative).

Les tentatives effectuées depuis les années 70 pour concevoir une pilule contenant du  $17\beta$  estradiol, l'hormone endogène, ont longtemps échoué. Les principales raisons des échecs étaient d'une part un effet antigonadotrope trop faible et donc une absence d'efficacité contraceptive et d'autre part des saignements non contrôlés avec une mauvaise tolérance. Depuis 2009, est commercialisée en France une pilule contenant du valérate d'estradiol. Cet estrogène de synthèse est métabolisé au niveau de l'intestin en  $17\beta$  estradiol (4). Depuis 2012 est commercialisée une pilule contenant 1,5 mg de  $17\beta$  estradiol (5). Les différences entre l'EE et l'estradiol reposent en partie sur le métabolisme et l'impact hépatique différents de ces molécules. L'EE possède un impact plus important au niveau hépatique. Si la puissance relative de l'effet estrogénique est évaluée par la montée de la SHBG, l'EE est 600 plus puissant que le  $17\beta$  estradiol, à une concentration identique (6). De plus, son mécanisme de dégradation est différent. En raison du radical éthinyl en  $17\alpha$ , la molécule est moins conjuguée et donc dégradée moins rapidement. De plus, elle ne se lie pas à la SHBG, contrairement à l'estradiol. Sur le plan pharmacodynamique, une concentration de 5 à 10  $\mu\text{g}$  d'EE correspond à 1 mg de  $17\beta$  estradiol.

Différents progestatifs ont été utilisés depuis 1960 dans les contraceptifs EP. Ils permettent de définir la génération des pilules EP (7). Cependant, le terme de génération ne s'applique pas aux pilules contenant uniquement un progestatif, comme les pilules microprogestatives. Le numéro de la génération de la contraception EP est basé essentiellement sur la date d'utilisation de ces molécules dans les pilules EP. Les progestatifs de première génération ne sont quasiment plus utilisés en France, en dehors d'une seule pilule qui contient de la noréthistérone (Triella®). Les pilules de deuxième génération comprennent 2 molécules : le norgestrel et le lévonorgestrel. Les progestatifs de 3ème génération ont été mis au point pour

diminuer les effets androgéniques par rapport aux progestatifs de 2<sup>ème</sup> génération. Leur famille comprend trois membres majoritaires : le désogestrel, le norgestimate et le gestodène ainsi qu'un métabolite actif du désogestrel, l'étonogestrel ou 3-keto-desogestrel. L'utilisation de ces progestatifs dans les pilules EP a permis d'obtenir des pilules avec une concentration moindre en EE.

Alors que les progestatifs de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération sont dérivés de la testostérone, de nouveaux progestatifs ont été mis au point, dérivés soit de la progestérone, soit de la spironolactone. A ce jour, il existe des pilules EP qui contiennent des progestatifs appelés « nouveaux progestatifs ». Ces molécules sont : l'acétate de chlormadinone, l'acétate de cyprotérone, l'acétate de nomégestrol, la drospirénone et le dienogest. Les pilules EP qui contiennent ces nouveaux progestatifs ne sont pas classés dans une génération particulière, même si les médias les ont classés en 4<sup>ème</sup> génération. Ces différents progestatifs possèdent d'autres propriétés que l'effet progestatif, comme des effets androgéniques ou anti-androgéniques, glucocorticoïdes ou anti-minéralocorticoïdes (7). Ces effets sont testés soit sur des cultures cellulaires *in vitro*, susceptibles d'évaluer la liaison de l'hormone aux différents récepteurs, soit sur des modèles animaux, *in vivo*, en particulier des modèles de souris ou de lapines pour évaluer les effets tissulaires. Un de ces tests est le test de McPhail qui évalue les modifications de l'endomètre de lapines castrées traitées par estrogènes. L'effet d'un progestatif est évalué sur sa capacité à diminuer l'épaisseur de l'endomètre. Un autre test *in vivo* est le test d'inhibition de l'ovulation (8).

Les progestatifs peuvent aussi être classés en fonction de leurs demi-vies. Elles sont très variables puisqu'elles vont de 5 heures pour la norethistérone à 46 heures pour l'acétate de nomégestrol. A titre d'exemple, pour le gestodène, l'acétate de chlormadinone, la drospirénone, les demi-vies sont respectivement de 20, 37 et 40 heures.

Les évolutions dans la mise au point des contraceptions EP, ont reposé non seulement sur la nature de l'estrogène et du progestatif mais aussi sur la dose des deux composants dans les comprimés au cours de la séquence d'administration. Il existe des pilules monophasiques dont tous les comprimés de la plaquette sont identiques, contenant la même dose d'estrogène et de progestatif, et des pilules biphasiques, triphasiques et même quadriphasiques, dont les doses varient 2, 3 ou 4 fois au cours du cycle. Une étude Cochrane a tenté de comparer l'efficacité, les saignements et le taux d'interruption des pilules triphasiques par rapport aux pilules monophasiques (9). Il ne semble pas exister de différences significatives. Ainsi, la recommandation était d'utiliser en première intention une pilule monophasique.

Une autre modification faite ces dernières années réside dans l'ajout de comprimés de placebo dans les plaquettes au moment de l'interruption de la prise pilule EP. Au début, il était classique d'administrer 3 semaines de comprimés et d'effectuer une semaine d'arrêt pour favoriser l'hémorragie de privation et mimer le cycle menstruel normal. Les plaquettes contenant des comprimés de placebo permettent une prise continue et évitent les oublis lors de la reprise de la plaquette suivante. En effet, comme l'effet antigonadotrope est moins puissant avec les pilules de 3<sup>ème</sup> génération qu'avec les EP de 2<sup>ème</sup> génération, le décalage de 24 heures ou plus, au moment de la reprise de la pilule, après la fenêtre sans comprimé, risque d'induire un échappement du blocage de la maturation folliculaire et augmente donc le risque de grossesse non désirée (10). Une autre modification repose sur les « régimes étendus », traduction du terme anglais « *extended regimen* ». Ces schémas consistent en une administration continue de la pilule EP en prenant sans interruption plusieurs plaquettes de

suite, afin de diminuer la fréquence des saignements et/ou les douleurs menstruelles. Ils sont efficaces si 2 ou 3 plaquettes sont prises successivement mais apparaissent des spotting si plus de 4 plaquettes sont prises d'affilée (11).

Une combinaison EP peut être administrée par une autre voie que la voie orale. Ces contraceptions ont été développées pour faciliter l'observance en évitant une prise quotidienne du contraceptif. Il en existe deux types : l'anneau vaginal ou le patch EP. L'anneau délivre de l'EE à une dose équivalente à 15 µg et 120 µg par jour d'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel. Il est mis en place par la femme pour une durée de 3 semaines. Le patch délivre 20 µg par jour d'EE et 150 µg par jour de norelgestromine, qui est un métabolite actif du norgestimate, progestatif de 3<sup>ème</sup> génération. Il est appliqué sur la peau et changé toutes les semaines pendant 3 semaines.

#### *Quels sont les risques des contraceptions EP en 2013 ?*

Le principal risque de la prise d'une contraception EP est à ce jour, le risque thromboembolique veineux, c'est-à-dire le risque de phlébite et/ou d'embolie pulmonaire. Le risque artériel, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral est beaucoup plus rare. Le seul geste clinique recommandé par l'OMS, à ce jour, lors de la prescription d'une contraception EP est de mesurer la pression artérielle. En effet, une hypertension mal contrôlée contre-indique la prise d'EP, en raison de l'augmentation du risque d'accident vasculaire. Il est de plus nécessaire d'être vigilant chez les femmes ayant des migraines avec aura, signe clinique qui contre-indique la prescription d'une pilule EP.

Le risque veineux sous contraception EP n'est pas un phénomène nouveau puisque des publications avaient rapporté dès les années 60, une augmentation de ce risque sous pilule EP (12). La survenue de ces accidents a été à la base d'une diminution progressive de la dose d'EE dans les pilules EP. Les données épidémiologiques récentes ont surtout été obtenues au Danemark, grâce au registre national de patients, et essentiellement rapportées par le groupe de Lidegaard (13). Les différentes études publiées ces dernières années convergent pour estimer le risque veineux à 4/10 000 années femmes avec les pilules de 2<sup>ème</sup> génération et d'environ 6/10 000 avec les pilules de 3<sup>ème</sup> génération. Le risque veineux est surtout élevé lors de la première année de prise de la pilule car il existe un effet « starter » du risque thromboembolique. En effet, l'étude cas-contrôle, appelée MEGA, réalisée aux Pays-Bas a montré un risque relatif de 12,6 lors des trois premiers mois de prise de pilule EP (14). Ces événements thromboemboliques surviennent souvent chez des femmes qui ont des antécédents familiaux de thrombose et/ou qui présentent une anomalie de la coagulation sous-jacente, en particulier une mutation du facteur V Leiden. Ainsi, la principale question à poser à la patiente lors de la prescription d'EP est la notion d'antécédent personnel ou familial de phlébite et/ou d'embolie pulmonaire. De plus, le risque de thrombose augmente nettement après 40 ans, lors d'une immobilisation prolongée et lors d'une obésité importante. D'après les études épidémiologiques récentes, le risque relatif d'accident thromboembolique sous EP est de 1,7 (IC 95% 1,4-2,0) avec les pilules de 3<sup>ème</sup> génération, comparativement aux pilules de 2<sup>ème</sup> génération. Ces données ont amené la Haute Autorité de Santé à proposer en première intention, lors d'une primo-prescription une pilule de deuxième génération ([www.has-sante.fr/portail/strategies de choix des methodes contraceptives chez la femme](http://www.has-sante.fr/portail/strategies_de_choix_des_methodes_contraceptives_chez_la_femme)). Ce risque relatif des pilules de 3<sup>ème</sup> génération par rapport aux pilules de 2<sup>ème</sup> génération vient d'être confirmé par une méta-analyse récente (15).

Le risque thromboembolique dépend de la dose d'estrogène et du type de progestatif, contenus dans la pilule. Pour les estrogènes, une dose d'EE inférieure ou égale à 35 µg induit un risque de thrombose plus faible qu'une dose plus élevée. Cependant, il n'est pas démontré à ce jour qu'une dose de 20 µg diminue le risque par rapport à une pilule de 30 µg. Le risque veineux des pilules contenant de l'estradiol, et non de l'EE, est peu évalué à ce jour, en raison du faible recul par rapport à leur commercialisation.

En ce qui concerne le type de progestatif, le risque de phlébite induit par les pilules contenant de l'acétate de cyprotérone et 35 µg d'EE a entraîné un arrêt de commercialisation en Mai 2013, par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments. Ces pilules avaient une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement de l'acné, elles étaient aussi utilisées comme contraceptifs. Une méta-analyse a montré un risque relatif par rapport aux pilules dites de référence, contenant du lévonorgestrel (deuxième génération) de 1,8 (1,4-2,3) (15). Il est donc quasiment identique au risque des pilules de 3ème génération. Une évaluation de la balance bénéfico-risque a eu lieu par l'EMA (Agence Européenne des Médicaments). La recommandation publiée le 30 Mai 2013 par l'EMA indique que les bénéfices de ce type de pilule EP dépassent les risques chez certaines patientes.

Le risque de phlébite des pilules contenant de la drospirénone est plus élevé que le risque des pilules de deuxième génération. Ce risque a été évalué à 1,7 (1,4-2,2) (15). Même si la méthodologie de certaines études évaluant le risque de phlébite sous pilule contenant de la drospirénone, a été contestée, en raison de l'absence de vérification systématique par doppler des cas de phlébite, deux méta-analyses récentes ont confirmé un risque plus élevé qu'avec les pilules de deuxième génération (16,17). La majorité des données concernant le risque de phlébite, vu la rareté des événements, a été établie grâce à des études de cohorte et non des études randomisées évaluant par tirage au sort, une contraception par rapport à une autre. Même si la valeur méthodologique de ces études est plus faible, en raison de biais potentiels de sélection de contraception chez certaines patientes, leurs résultats ne peuvent être négligés vu le nombre très important de femmes incluses dans ces cohortes. La dernière méta-analyse suggère le fait qu'il n'est plus souhaitable d'évaluer le risque veineux en fonction de la génération de la pilule mais en fonction du type de progestatif et sa concentration tout en tenant compte de la dose d'éthinyl estradiol contenue dans chaque pilule (17).

Les différents modes d'administration des EP ont été évalués vis-à-vis du risque veineux. Ce risque est identique à celui des pilules de 3ème génération lorsque les EP sont administrés par voie vaginale ou en transdermique. Il ne faut pas utiliser la voie vaginale ou la voie transdermique pour la contraception chez des patientes à risque thromboembolique.

En ce qui concerne le risque artériel des contraceptions EP, il est beaucoup plus faible que le risque veineux. Son incidence est d'environ 0,6/10 000 année femme. Une méta-analyse a évalué ce risque artériel pour les différents types de contraception EP (18). De manière globale, l'utilisation d'une contraception EP multiplie le risque d'infarctus par 1,7 (IC 95% 1,2-2,3) et le risque d'accident vasculaire ischémique par 1,8 (IC 95% 1,2-2,8). Il n'existe pas d'augmentation du risque d'accident hémorragique sous pilule EP dans les études qui l'ont étudié. L'augmentation des pathologies ischémiques est plus élevée avec les pilules de 1ère génération par comparaison aux pilules de 2ème ou de 3ème génération.

La plus grande étude publiée à ce jour est l'étude danoise qui a évalué les femmes âgées de 15 à 49 ans. Dans cette cohorte, 1725 infarctus du myocarde ont été rapportés dont 1497

sous contraception EP, parmi 1 626 158 femmes (19). Les anciennes utilisatrices avaient un risque identique aux femmes n'ayant jamais utilisé une contraception EP. Par rapport aux non utilisatrices, le risque d'infarctus était 1,5-2 fois plus élevé chez la femme sous contraception EP avec 30-40 µg d'EE, quelque que soit le progestatif contenu dans la pilule. Si les femmes prenaient une contraception contenant une dose plus faible d'EE, égale à 20 µg avec un progestatif de 3ème génération, le risque était de 1,5 par rapport aux non utilisatrices. La méta-analyse a confirmé l'absence de différence de risque artériel entre les pilules de 2ème et de 3ème génération. Les données concernant l'anneau vaginal ou le patch ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions sur le risque artériel de ces méthodes.

Le risque d'accident vasculaire ischémique est plus élevé avec les contraceptions de 1ère génération. D'après le registre national danois, le risque d'AVC était de 1,4-2,2 fois celui des non utilisatrices avec les pilules contenant 30 à 40 µg d'EE, quel que soit le type de progestatif. Par exemple, avec le gestodène, le risque d'AVC était similaire que la dose d'EE soit de 30-40 ou 20 µg. Avec une pilule contenant de la drospirénone et 30 µg d'EE, le risque était de 1,64 (IC 95% 1,24-2,18) par rapport au risque des non utilisatrices.

*Quels éléments prendre en considération pour évaluer la balance bénéfice-risque des contraceptions EP?*

Il est important lors de l'évaluation du risque, de replacer la notion de risques veineux et artériels par rapport à d'autres risques de la vie quotidienne. A titre d'exemple, en France, en 2012, 3645 personnes ont été tuées sur les routes, d'après les chiffres de la prévention routière. Il est d'autre part nécessaire de rappeler que le nombre de décès en France, en per et post-partum est d'environ 70-75 femmes par an. La majorité de ces décès reste liée à des hémorragies, mais certains sont liés à une embolie pulmonaire. Pendant la grossesse et le postpartum, le risque thromboembolique est plus élevé qu'en dehors de la grossesse. Il est environ 4 à 6 fois plus élevé pendant la grossesse par rapport au risque en dehors de la grossesse. Lors du postpartum, il est 20 à 80 fois plus élevé qu'en dehors de la grossesse. Lors de la première semaine après l'accouchement ce risque est 100 fois plus élevé qu'en dehors de la grossesse (20). Ces chiffres sont incomparables par rapport aux risques veineux induits par la prise d'une contraception EP. Une notion importante est que les femmes qui présentent un évènement thromboembolique sous EP sont des femmes qui sont à très haut risque de phlébite ou d'embolie pulmonaire pendant une grossesse.

Dans l'évaluation du risque des EP, il est d'autre part nécessaire de prendre en considération le risque des grossesses non désirées et/ou les risques dus aux interruptions de grossesse. En Angleterre, en 1995, une crise identique à la « crise » vécue début 2013 en France, vis-à-vis des pilules EP, appelée « *pill scare* », a induit une augmentation du taux d'interruptions volontaires de grossesse de 15% dans les années 90. Les chiffres sur le nombre d'IVG en France en 2012, 2013 ne sont bien sûr pas encore disponibles. D'autre part, une étude publiée dans le Lancet, en 2012, a montré que la contraception, tous types de contraception confondus, n'est pas un facteur augmentant la mortalité maternelle mais au contraire, elle contribue à la diminuer (21). Cette donnée semble paradoxale dans le contexte médiatique du début de l'année 2013. Les données ont été obtenues à partir de la Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group (MMEIG) de l'OMS et des données des Nations Unies, incluant 172 pays répartis à travers le monde. Selon un modèle mathématique, l'utilisation de la contraception, tous types de contraception confondus, a permis d'éviter 272 040 décès maternels. Cette diminution est essentiellement due à la diminution d'interruptions de



grossesse. De plus, si toutes les femmes de ces différents pays avaient eu accès à la contraception, il aurait été possible d'éviter 104 000 décès par an, soit une réduction supplémentaire de 29% ! Cette étude montre une corrélation positive entre l'utilisation de la contraception et la diminution de la mortalité maternelle.

Le troisième élément dans la balance bénéfico-risque des contraceptions EP concerne les bénéfices « non contraceptifs » des EP (22). Même si ces bénéfices ne doivent pas a priori, induire une prescription de contraception EP en première intention, il est nécessaire de les prendre en considération. Il existe sous contraception EP une diminution potentielle du syndrome prémenstruel, de l'intensité des douleurs menstruelles, une minoration des douleurs induites par une endométriose ou des kystes ovariens. Un autre effet important induit par la contraception EP est une diminution de l'abondance des règles. Une étude Cochrane vient de montrer que les pilules contenant moins de 20 µg induisent souvent des saignements plus faibles que les pilules contenant plus de 20 µg (23). Il est à noter que la fréquence des saignements irréguliers et/ou d'aménorrhée est plus importante avec les pilules contenant moins de 20 µg. Ainsi, les patientes doivent être informées de ces troubles du cycle potentiellement induits par ces traitements. Les pilules contenant des progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération ou des nouveaux progestatifs induisent des saignements plus faibles. La majorité des contraceptions en voie de développement à ce jour ont, pour beaucoup d'entre elles, l'objectif de diminuer l'intensité des saignements.

De plus, parmi les bénéfices, la plupart des pilules EP disponibles à ce jour, possèdent une activité anti-androgénique, en raison de leur effet antigonadotrope. Il peut de plus exister un effet anti-androgénique propre du aux propriétés du progestatif inclus dans cette contraception. Une étude Cochrane récente a évalué l'efficacité des contraceptions EP dans le traitement de l'acné à partir de 31 études (24). Six d'entre elles ont comparé la contraception EP à un placebo, 1 par rapport à un antibiotique et seulement 17 ont comparé une contraception par rapport à une autre. D'après cette étude, les pilules contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de cyprotérone avaient sur l'acné un effet supérieur à celui des pilules contenant du lévonorgestrel. Une pilule contenant de la drospirénone semblait plus efficace que celle contenant du norgestimate ou de l'acétate de nomégestrol, mais moins efficace que celle à base d'acétate de cyprotérone.

Enfin, il a été montré que la prise de contraception EP diminue de manière très significative le risque de cancer de l'ovaire mais aussi le risque de cancer de l'endomètre et de cancer du colon. L'effet sur le cancer de l'ovaire est majeur puisqu'une diminution de 80% de ce risque a été décrite après 10 ans d'utilisation par rapport aux non utilisatrices. Une analyse des données mondiales incluant 45 études épidémiologiques regroupant 23 000 cas de cancer de l'ovaire et 87 000 femmes contrôles a montré que l'utilisation d'une contraception EP diminue le risque global de 27% (25). Cette diminution est proportionnelle à la durée d'utilisation et persiste 30 ans après l'arrêt de la prise de la contraception EP. Dans ces études, il n'existe pas de variation de la diminution de ce risque en fonction du type de contraception utilisée. La diminution du risque de cancer du colon, obtenue à partir de 8 études cas-contrôle est plus modérée puisque le risque relatif est de 0,82 (IC 95% 0,74-0,92) (26).

#### *Quelle contraception choisir pour quelle femme ?*

La Haute Autorité de Santé a publié cette année en mai, 7 fiches de recommandations de prescription de la contraception selon différentes circonstances : la contraception chez

la femme en âge de procréer (hors postpartum et hors IVG), la contraception chez l'adolescente, la contraception chez la femme en postpartum, la contraception chez la femme après une IVG, la contraception chez l'homme, la stérilisation chez la femme et chez l'homme et la contraception d'urgence. La dernière en date est la fiche concernant la femme à risque cardiovasculaire. Ces fiches prennent en considération les différents modes de contraception et la balance bénéfico-risque en fonction de chaque situation. Elles sont basées essentiellement sur les recommandations de l'OMS, avec des choix de couleurs : vert (méthode utilisable sans aucune restriction d'utilisation), jaune (méthode utilisable de manière générale avec un suivi plus attentif qu'en règle normale), orange (méthode non recommandée de manière générale, à moins qu'aucune méthode appropriée ne soit disponible ou acceptable), rouge (méthode à ne pas utiliser). A titre d'exemple, chez une femme de moins de 35 ans qui fume, les méthodes progestatives sont indiquées en vert et les contraceptions EP en jaune. Chez une femme de plus de 35 ans qui fume, les contraceptions EP sont en rouge si elle fume plus de 15 cigarettes par jour et en orange si elle fume moins de 15 cigarettes par jour. Chez la femme obèse, les méthodes progestatives ou les dispositifs intra-utérins sont en vert, les contraceptions EP sont en jaune. Nathalie Bajos a montré qu'en France, chez les femmes obèses, le nombre de grossesses non désirées était 4 fois plus élevé que chez les femmes non obèses, alors que leur fertilité est a priori diminuée (27). Dans cette étude, les femmes obèses de moins de 30 ans consultaient moins pour obtenir une contraception et elles avaient moins recours à la contraception EP (risque 0,34 : 0,15-0,78). Ces chiffres suggèrent que les patientes consultent moins, mais aussi probablement que les médecins ont des réticences à prescrire des contraceptions de type EP chez les femmes obèses. Robinson et Burke viennent de publier une revue sur l'efficacité des différentes méthodes contraceptives chez les femmes obèses (28), sachant que la distribution, le métabolisme et l'élimination des molécules risquent d'être modifiés par l'excès de poids de la patiente. Il existe peu de données publiées car les études réalisées pour obtenir l'AMM d'une contraception, incluent le plus souvent des femmes avec un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 30. Une étude américaine sur 50 000 femmes a montré que le taux d'échec de la contraception EP chez les femmes ayant un IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> est de 1,5 (IC 95% 1,3-1,8) par rapport au taux d'échec chez les femmes avec un IMC inférieur ou égal à 35. A l'inverse l'étude européenne EURAS-OC (*European Active Surveillance Study on Oral Contraceptives*) incluant 59 510 femmes et l'étude CHOICE Project, une grande étude prospective réalisée à St Louis dans le Missouri ont montré une absence de différence de l'efficacité contraceptive des EP, en fonction de l'IMC. Ces données suggèrent que la contraception EP fait partie des possibilités de contraception chez certaines femmes obèses.

En conclusion, il est important d'aborder le thème de la contraception lors de toute consultation. Le choix de la méthode dépend de son efficacité et du désir du couple. A ce jour, l'efficacité des contraceptions EP est élevée et elle est identique selon les différents types d'associations estro-progestatives. En raison des risques thromboemboliques veineux, il est recommandé de choisir en première intention une contraception contenant un progestatif de 2<sup>ème</sup> génération. Les différences entre les contraceptions EP disponibles à ce jour résident surtout dans l'abondance des saignements et leur retentissement sur l'acné. Il est important de rassurer les femmes et de ne pas oublier la phrase de Françoise Giroud : « La pilule contraceptive marque le Grand Tournant, ce moment inédit dans l'histoire de l'humanité où les Femmes ont commencé à contrôler leur fertilité au lieu de la subir...Ce n'est pas un simple effet de génération. C'est un saut gigantesque... ».



**Service d'Endocrinologie de la Reproduction,  
Hôpital St Antoine, Faculté Paris VI,  
184 rue du Faubourg St Antoine, 75012 Paris**

**Adresse pour la correspondance** : Professeur Sophie Christin-Maitre, adresse ci-dessus.  
**E-mail** : sophie.christin-maitre@sat.aphp.fr

## COMBINED HORMONAL CONTRACEPTION IN 2013

by **Sophie CHRISTIN-MAITRE**  
and **Léopoldine BRICAIRE** (Paris, France)

*Service d'Endocrinologie de la Reproduction, Hôpital St Antoine, Faculté Paris VI,  
184 rue du Faubourg St Antoine, 75012 Paris (France)*

### ABSTRACT

Combined hormonal contraception (COC) was born in 1960. The increase in vascular risk has been reported in women taking COC as soon as 1961. Therefore, doses of ethinyl estradiol have been decreased over the years. Vascular risks in women on COC are low as they are 4-6/10 000 woman years for venous risk of phlebitis and/or pulmonary embolism and 0.6/10 000 woman years for the arterial risk of myocardial infarction and/or stroke. They are much lower than the thrombotic risk observed during pregnancy and in the postpartum period. In order to evaluate the risk-benefit ratio of COC, the risk of undesired pregnancies as well as non contraceptive benefits of COC should be taken into account. The main non contraceptive benefits are decrease in abdominal pain, diminished acne and intensity of bleedings, as well as decreased risk of ovarian cancer. The Haute Autorité de Santé (HAS) has published in May 2013 eight sheets of recommendation concerning prescription of contraception. The last one concerns women with increased cardiovascular risk. Read them, use them and make impacts of COC on women's health less alarming!

**Key-words** : contraceptive pill, 2nd generation progestins, 3rd generation progestins, new progestins, estradiol, thrombosis.

### BIBLIOGRAPHIE

- Christin-Maitre S.** History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; **27**: 3–12.
- Bajos N., H. Leridon, H. Goulard et al.** Contraception: from accessibility to efficiency. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2003; **18**: 994–999.
- Moreau C., A. Bohet, D. Hassoun et al.** Trends and determinants of use of long-acting reversible contraception use among young women in France: results from three national surveys conducted between 2000 and 2010. *Fertil. Steril.* 2013; **100**: 451–458.
- Palacios S., L. Wildt, S. Parke et al.** Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; **149**: 57–62.
- Christin-Maitre S., E. Laroche E, L. Bricaire.** A new contraceptive pill containing 17 $\beta$ -estradiol and nomegestrol acetate. *Womens Health ( Lond. Engl.)* 2013; **9**: 13–23.
- Mashchak C.A., R.A. Lobo, R. Dozono-Takano et al.** Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; **144**: 511–518.
- Sitruk-Ware R., A. Nath.** The use of newer progestins for contraception. *Contraception* 2010; **82**: 410–417.
- Kumar N., S.S. Koide, Y. Tsong et al.** Nestorone: a progestin with a unique pharmacological profile. *Steroids* 2000; **65**: 629–636.
- Van Vliet H.A., D.A. Grimes, L.M. Lopez et al.** Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; **11**: CD003553.
- Van Heusden A.M., B.C. Fauser.** Residual ovarian activity during oral steroid contraception. *Hum. Reprod. Update* 2002; **8**: 345–358.
- Read C.M.** New regimens with combined oral contraceptive pills—moving away from traditional 21/7 cycles. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care Off. J. Eur. Soc. Contracept.* 2010; **15 Suppl 2**: S32–41.
- Schatz I.J., R.F. Smith, G.M. Breneman et al.** Thromboembolic disease associated with norethynodrel: report of six cases. *JAMA.* 1964; **188**: 493–495.

**13. Lidegaard Ø., L.H. Nielsen, C.W. Skovlund 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. **14. Van Hylckama Vlieg A., F.M. Helmerhorst, J.P. Vandenbroucke et al.** The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; **339**:b2921. **15. Plu-Bureau G., L. Maitrot-Mantelet, J. Hugon-Rodin et al.** Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; **27**:25-34. **16. Wu C.Q., S.M. Grandi, K.B. Filion et al.** Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. *BJOG* 2013; **120**: 801-810. **17. Stegeman B.H., M. de Bastos, F.R. Rosendaal et al.** Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; **347**: f5298. **18. Plu-Bureau G., J. Hugon-Rodin, L. Maitrot-Mantelet et al.** Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; **27**: 35-45. **19. Lidegaard Ø., E. Løkkegaard, A. Jensen A et al.** Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N. Engl. J. Med.* 2012; **366**: 2257-2266. **20. James A.H.** Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am. Soc.Hematol. Educ. Program* 2009: 277-285. **21. Ahmed S., Q. Li, L. Liu L et al.** Maternal deaths averted by contraceptive use: an analysis of 172 countries. *Lancet* 2012; **380**: 111-125. **22. Schindler A.E.** Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2013; **11**: 41-47. **23. Gallo M.F., K. Nanda, D.A. Grimes et al.** 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; **8**: CD003989. **24. Arowojolu A.O., M.F. Gallo, L.M. Lopez et al.** Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; **7** CD004425. **25. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V., R. Doll, C. Hermon, Peto R et al.** Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; **371**: 303-314. **26. Fernandez E., C. La Vecchia, A. Balducci et al.** Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2001; **84**: 722-727. **27. Bajos N., K. Wellings, C. Laborde et al.** Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ* 2010; **340**: c2573. **28. Robinson J.A., A.E. Burke et al.** Obesity and hormonal contraceptive efficacy. *Womens Health (Lond. Engl.)* 2013; **9**: 453-466.