

Consensus

Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : Recommandations de la Société française d'endocrinologie.

Hormonal contraception in women at risk for vascular or metabolic diseases: Guidelines of the French society of endocrinology.

Pierre Gourdy (1)*, Anne Bachelot (2), Sophie Catteau-Jonard (3), Nathalie Chabbert-Buffet (4), Sophie Christin-Maître (5), Jacqueline Conard (6), Alexandre Fredenrich (7) Anne Gompel (8), Françoise Lamiche-Lorenzini (1), Caroline Moreau (9), Geneviève Plu-Bureau (8), Anne Vambergue (10), Bruno Vergès (11), Véronique Kerlan (12)*.

(1) Service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, CHU de Toulouse et INSERM U1048, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, Université Toulouse 3.

(2) Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière et Université UPMC, Paris.

(3) Service de Gynécologie Endocrinienne et Médecine de la Reproduction, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, et Faculté de Médecine de Lille, Université de Lille II.

(4) Service de Gynécologie Obstétrique Médecine de la Reproduction, AP-HP Hôpital Tenon, UPMC Université Paris 06.

(5) Service d'Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, Hôpital Saint-Antoine, GH Est, Université UPMC, Paris.

(6) Service d'Hématologie Biologique, Hôtel-Dieu de Paris, Université Paris-Descartes.

(7) Service de Diabétologie-Endocrinologie, Hôpital Pasteur, CHU de Nice.

(8) Unité de Gynécologie endocrinienne, APHP, Cochin-Hotel-Dieu, Université Paris Descartes.

(9) Equipe « Genre, santé sexuelle et reproductive », Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, INSERM U1018, Le Kremlin-Bicêtre.

(10) Service Endocrinologie Diabétologie et Métabolisme, CHU de Lille.

(11) Service Endocrinologie, Diabétologie et maladies Métaboliques, CHU de Dijon et INSERM CRI866, Dijon.

(12) Service d'endocrinologie, CHU de Brest, Université de Bretagne Occidentale.

* Correspondance (coordonateurs du groupe consensus 2010 de la société française d'endocrinologie) :

pierre.gourdy@inserm.fr (P. Gourdy)

veronique.kerlan@chu-brest.fr (V. Kerlan)

Conflits d'intérêt :

Participation en tant qu'investigateur à des protocoles de recherche clinique menés par les laboratoires Théramex (Merck Serono), Organon (Schering Plough) et HRA Pharma (N. Chabbert-Bufferet).
Activité d'expert/consultant pour les laboratoires Théramex (S. Christin-Maître, G. Plu-Bureau) et HRA Pharma (N. Chabbert-Bufferet, C. Moreau). Aucun conflit d'intérêt en rapport avec le thème du consensus n'a été rapporté par les autres membres du groupe d'expert.

Résumé

Le recours aux méthodes contraceptives hormonales est très répandu en France, incluant principalement les pilules œstroprogestatives, mais également les contraceptions œstroprogestatives par voie non-orales (patch, anneau vaginal) et les contraceptions progestatives par voie orale, implant ou dispositif intra-utérin.

L'influence de la contraception hormonale sur le métabolisme lipidique et glucidique est modeste, mais différents risques vasculaires ont été rattachés à l'utilisation des contraceptions œstroprogestatives. Le risque de thrombose veineuse est ainsi globalement multiplié par quatre, plus ou moins marqué en fonction de l'âge, des molécules utilisées et des autres facteurs de risque (notamment les thrombophilies biologiques, les antécédents personnels de thrombose), tandis que le risque d'événement artériel se trouve uniquement majoré chez les femmes présentant des facteurs de risque associés. Concernant les contraceptions progestatives, les données ne montrent pas de sur-risque, mais sont malheureusement nettement moins nombreuses.

A l'initiative de la Société Française d'Endocrinologie, un groupe d'experts s'est réuni en 2010 dans le but d'élaborer un consensus guidant l'utilisation des méthodes contraceptives hormonales dans les situations de risque vasculaire ou métabolique, sur la base des données disponibles et des recommandations internationales publiées par l'OMS en 2009, secondairement adaptées au contexte des Etats-Unis. Ce texte, volontairement limité à la contraception hormonale, se présente donc comme un outil d'aide à la prescription dans des situations cliniques particulières telles que les antécédents familiaux ou personnels de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle, ou l'existence de facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, tabagisme, diabète, dyslipidémie, obésité).

1. Introduction

En France, la contraception est très médicalisée comme le confirment les données épidémiologiques les plus récentes. Ainsi, selon une vaste enquête nationale réalisée en 2005 [1], 3 femmes de 15 à 49 ans sur 4 utilisent une contraception, médicalisée dans 82 % des cas. Malgré cette couverture contraceptive, les échecs de la contraception restent fréquents, si bien qu'en France, un tiers des grossesses sont non programmées et 40 % des femmes auront recours à une interruption volontaire de grossesse (IVG) au cours de leur vie reproductive.

Dans ces conditions, il est évident que la contraception doit être efficace, facile d'utilisation, s'accorder à la préférence des femmes et des couples et avec le minimum de risque pour la santé. A ce titre, les risques vasculaires potentiellement liés à l'utilisation d'une contraception hormonale se situent au centre des débats, qu'il s'agisse du versant thromboembolique veineux, ou de la survenue plus rare d'événements artériels, en particulier d'accidents vasculaires cérébraux. La situation est d'autant plus préoccupante que l'exposition aux facteurs de risque vasculaire progresse rapidement dans la population féminine.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2009 des recommandations internationales concernant la prescription de la contraception dans différentes situations, tenant compte du niveau d'exposition aux différents risques identifiés [2]. Le classement de l'OMS est établi en 4 niveaux du niveau 1 correspondant à l'absence totale de restriction, au niveau 4 se rapportant au risque inacceptable en passant par le niveau 2 où les bénéfices dépassent les risques et le 3 où les risques sont supérieurs aux bénéfices. A la demande de la Société Française d'Endocrinologie, un groupe d'experts s'est réuni dans le but d'élaborer un consensus sur la contraception hormonale chez la femme à risque métabolique et vasculaire. Reprenant l'ensemble des études qui ont évalué l'impact des contraceptions hormonales sur le risque vasculaire, le groupe a élaboré un texte de consensus s'appuyant largement sur les recommandations OMS 2009 [2] et leur adaptation en 2010 au contexte des Etats-Unis [3], tout en adaptant certains critères à la situation française.

2. Situation de la contraception hormonale en France

En France, le recours à la contraception est quasiment systématique chez les femmes en âge de procréer. Qui utilise la contraception ? Quels sont les moyens contraceptifs les plus employés ? Dans quelles conditions d'efficacité et de sécurité sont mises en œuvre ces méthodes ? Autant de questions primordiales pour évaluer la qualité de la prise en charge dans le cadre de la planification familiale.

Cette première partie résume les tendances actuelles et les enjeux restants dans le domaine de la contraception, tout particulièrement concernant les méthodes hormonales qui représentent la majorité des moyens utilisés en France.

2.1 Evolution de la contraception en France depuis trente ans.

L'arrivée de méthodes très efficaces de contraception, légalisée en France depuis 1967, a marqué un tournant crucial pour la modernisation de notre société, permettant aux femmes françaises de contrôler leur fertilité. Ces méthodes, tout particulièrement la pilule [4], ont connu un vif succès, conduisant à la généralisation rapide de la contraception [5].

Au cours des trois dernières décennies, la proportion de femmes utilisant la pilule a augmenté de 28% à 45% au sein de la tranche d'âge 20-44 ans, tandis que le recours aux dispositifs intra-utérins progressait de 8%, évoluant de 9% à 17% de cette population féminine. A l'inverse, l'utilisation des méthodes locales dites mécaniques a décliné de 31% à 12% au cours de la même période.

Selon les estimations issues de l'étude « baromètre de santé », une vaste enquête nationale conduite en 2005, 72,1% des 14,3 millions de femmes âgées de 15 à 49 ans en France ont recours à la contraception (Tableau 1) [1]. Ces chiffres ne permettent pas une déduction directe des besoins contraceptifs non satisfaits. En effet, parmi les 4 millions de femmes n'utilisant pas de contraception, 94,8% n'en avait pas d'utilité pour des raisons diverses : grossesse, désir de grossesse, stérilité, absence d'activité sexuelle [1]. Au total, les estimations font état de 207 000 femmes présentant un risque potentiel de grossesse non désirée et n'utilisant pas de contraception [1]. Ces femmes représentent 2% de la population considérée à risque car sexuellement active sans grossesse ou désir de grossesse.

2.2 Utilisation actuelle des contraceptions hormonales

La contraception hormonale est le mode de contraception le plus répandu en France (Tableau 2) : plus de 7 millions de femmes françaises utilisent une contraception hormonale, principalement la pilule (6,1 millions), plus rarement un implant sous-cutané ou un dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel, même si le recours à cette méthode progresse.

Le choix des moyens contraceptifs varie en fonction de l'âge (Figure 1) [4], suivant une véritable norme contraceptive qui favorise l'utilisation des préservatifs au début de la vie sexuelle, suivie par la pilule dans des conditions de relation stable, et s'achevant par la mise en place d'un DIU lorsque le nombre d'enfants désirés est atteint [6].

2.3 Un taux élevé de grossesses non désirées

En dépit de l'utilisation généralisée de méthodes contraceptives efficaces, on dénombre chaque année 350 000 grossesses non désirées en France, représentant un tiers de l'ensemble des grossesses [7][8]. 62% de ces grossesses non désirées s'achèvent par une procédure d'avortement, représentant 21% du nombre total de grossesses en France [8] .

Les grossesses non désirées conduisant à l'avortement ne sont pas le seul fait de jeunes femmes désirant différer leur parentalité, mais concernent également des femmes plus âgées ne souhaitant plus d'enfant ou désirant espacer les naissances [9]. Ainsi, 39% des avortements sont réalisés chez des jeunes filles de moins de 25 ans, mais 38% chez des femmes de 30 ans ou plus.

Les trois facteurs majeurs contribuant à ce nombre important de grossesses non désirées sont l'absence de contraception ou son arrêt, un taux élevé d'échec contraceptif, et l'utilisation de méthodes moins efficaces [10]. Les résultats issus d'un large échantillon représentatif des femmes ayant recours à une interruption volontaire de grossesse en France en 2007 montrent que seulement un tiers des avortements concernent la minorité de femmes exposées à ce risque et n'utilisant pas de contraception (moins de 3% des femmes en âge de procréer) [11]. Deux tiers des avortements sont donc à rattacher à des échecs de contraception [11]. Ces grossesses non désirées ne se limitent pas aux femmes utilisant des méthodes naturelles ou mécaniques, mais résultent également d'échecs de méthodes pourtant plus sûres, particulièrement la pilule du fait des difficultés d'observance [11].

2.4 Choix de la méthode contraceptive

Efficacité, simplicité d'utilisation et sécurité d'emploi sont les trois éléments à prendre en compte par le prescripteur pour informer les femmes et leur permettre un choix éclairé de leur méthode contraceptive.

2.4.1 Efficacité contraceptive

Le taux élevé de grossesses non désirées liées à un échec de contraception reflète les difficultés rencontrées au quotidien pour la gestion de certaines méthodes contraceptives. Ces difficultés de mise en œuvre expliquent les différences majeures observées en termes d'échec entre les conditions d'utilisation optimale et d'utilisation en vie réelle des différentes méthodes [12][13]. Le taux d'échec en utilisation optimale mesure la probabilité de grossesse au cours d'une année, les utilisatrices suivant précisément les règles d'utilisation préconisées dans le cadre d'études cliniques permettant un suivi rapproché. Le taux d'échec en situation de vie réelle est quant à lui estimé à partir d'études de cohortes incluant des femmes respectant plus ou moins les recommandations d'utilisation.

Le taux d'échec est typiquement supérieur pour les méthodes demandant une observance quotidienne, telles que la contraception orale, par comparaison aux méthodes à effet prolongé, plus simple d'utilisation [10]. Cependant, toutes les contraceptions hormonales s'avèrent plus efficaces que les méthodes naturelles ou mécaniques. Enfin, il n'y a pas d'arguments en faveur de l'influence de la composition des pilules sur le taux d'échec, bien que, sur un plan théorique, les contraintes liées à l'utilisation des contraceptions progestatives laisse supposer de plus grandes difficultés.

2.4.2 Acceptation de la contraception

Le taux d'arrêt de la contraception (incluant le changement de méthode) parmi des femmes qui demeurent exposées à un risque grossesse qu'elles ne souhaitent pas, peut être perçu comme un témoin de l'acceptation de la méthode et de sa simplicité d'utilisation. Ces arrêts transitoires ou prolongés de contraception contribuent largement à la survenue de grossesses non désirées [14]. Le taux d'arrêt pour des raisons directement liées au mode de contraception (excluant les situations de grossesse ou désir de grossesse, stérilité, absence d'activité sexuelle) est directement dépendant de la méthode utilisée. D'après les données de la cohorte Cocon, 11% des utilisatrices de DIU, 20% des femmes sous pilule et 30% des femmes utilisant une méthode naturelle ou mécanique arrêtent ce mode de contraception avant la fin de la première année d'utilisation alors que l'utilité de cette démarche contraceptive est toujours justifiée [14]. De plus, on note une augmentation de ce taux d'arrêt avec la décroissance des doses d'œstrogènes dans les pilules combinées. Ces résultats sont en accord avec les conclusions d'une récente analyse des études randomisées contrôlées indiquant que les pilules combinées contenant plus de 20 µg d'œstrogène s'accompagnent d'un taux d'arrêt moindre que celui observé pour les pilules moins dosées [15]. Bien que la majorité des femmes reprennent rapidement une contraception après l'abandon de la méthode précédente [14], ces périodes de transition, même brèves, les exposent à un risque significatif de grossesse non désirée. Ces considérations sont préoccupantes car plusieurs études soulignent qu'une proportion importante des femmes arrêtant la pilule opte pour des méthodes moins efficaces, voire arrêtent toute contraception [16][17].

2.4.3 Sécurité d'emploi de la contraception

Au final, il est important d'établir une balance entre les bénéfices et les risques rattachés à chaque méthode contraceptive afin de permettre un choix adapté à l'échelle individuelle, combinant acceptabilité par l'utilisatrice, efficacité et profil de tolérance optimal à long terme.

L'utilisation de contraceptifs peut s'avérer délétère dans certaines situations médicales, soit parce que la méthode contraceptive aggrave les pathologies sous-jacentes, soit parce que la pathologie et/ou son traitement réduit l'efficacité de la contraception. Tout particulièrement, l'augmentation rapide du nombre de femmes exposées aux différents facteurs de risque vasculaire alors qu'elles sont encore en âge de procréer pose de sérieux problèmes pour le choix des stratégies contraceptives. En effet, l'existence d'un risque cardiovasculaire accru rend primordiale la mise en place d'une contraception efficace pour limiter les complications potentielles liées à la survenue d'une grossesse. D'autre part, le

choix de méthodes efficaces, en particulier hormonales, est susceptible de majorer les risques vasculo-métaboliques, et en particulier de favoriser la survenue d'événement vasculaires.

Face à ces enjeux de santé publique, l'OMS, en relation avec un consortium d'agences de santé impliquées dans le domaine de la planification familiale, a récemment édité des recommandations afin de guider le choix de la contraception. S'appuyant sur une analyse exhaustive des données de la littérature, ces recommandations indiquent en particulier les possibilités d'utilisation des différentes méthodes contraceptives en fonction du profil de risque des femmes vis-à-vis de différentes pathologies dont les maladies vasculaires et métaboliques [2].

3. Les méthodes de contraception hormonale disponibles en France en 2010.

La pilule a fêté ses 50 ans d'existence en 2010. Depuis sa mise au point initiale par Pincus, la dose d'éthinyl-œstradiol (EO) a diminué au fil des années, afin de réduire le risque d'événement vasculaire, en particulier sur le plan thrombo-embolique. En 2010, le recours aux contraceptions hormonales est très fréquent en France, et les pilules combinées demeurent les moyens contraceptifs les plus largement utilisés.

3.1 Contraception orale combinée

L'œstrogène utilisé dans toutes les pilules combinées était jusqu'à présent l'EO, excepté pour deux d'entre elles. La première, disponible depuis 2009, contient du valérate d'œstradiol (OV) (Qlaira®) et la seconde, mise à disposition fin 2011, du 17β-œstradiol (O) (Zoely®). La dose d'EO varie dans les différents types de pilule, de 50 à 15 µg, la dose d'OV est comprise entre 1 et 3 milligrammes et celle d'O est de 1,5 milligramme par jour. La découverte de nouveaux progestatifs a permis de décroître progressivement les doses d'EO (Tableau 3).

Les progestatifs de la famille des norstéroïdes se répartissent de la façon suivante : 1) première génération (lynestrénol et norethistérone) 2) seconde génération (norgestrel et levonorgestrel) 3) troisième génération (gestodène, norgestimate, désogestrel). La génération du progestatif utilisé indique la génération de la pilule. Des progestatifs appartenant à d'autres classes pharmacologiques sont aussi utilisés en association avec l'EO ou l'O, à savoir l'acétate de chlormadinone (Belara®, EO), l'acétate de cyprotérone (Diane®, EO), la drospirénone (Jasmine®, Jasminelle®, Yaz® EO), le dienogest (Qlaira®, OV) et l'acétate de Nomégestrol (Zoely®, O).

Les pilules combinées peuvent également être classées selon la séquence d'administration mensuelle des hormones stéroïdes. Certaines pilules combinées sont dites monophasiques, c'est-à-dire que le dosage des stéroïdes est identique pour l'ensemble des comprimés, tandis que d'autres sont qualifiées de biphasiques ou triphasiques, correspondant à deux ou trois combinaisons hormonales différentes au

cours du mois. Dans les schémas mensuels les plus récents, le nombre de comprimés actifs a augmenté dans le but de limiter les phénomènes d'échappement, en particulier si la femme oublie de débiter une nouvelle plaquette. De plus, pour certaines pilules, 4 à 7 comprimés contenant un placebo ont été inclus, permettant un schéma d'administration continue afin de limiter le risque d'oubli.

L'association œstroprogestative à visée contraceptive peut également être administrée par voie non orale. Ainsi, un anneau vaginal délivrant de l'EO et de l'étonogestrel (Nuvaring®) est disponible depuis 2004. Ce dispositif est mis en place pour trois semaines. L'administration par patch, contenant de l'EO et de la norelgestromine (Evra®), représente une autre alternative, nécessitant une mise en place hebdomadaire trois semaines consécutives par mois.

3.2 Contraception progestative

Deux types de microprogestifs oraux sont actuellement disponibles : le lévonorgestrel (0,03 mg par comprimé, Microval®) et le désogestrel (0,075 mg par comprimé, Cérazette®). Les macroprogestatifs, bien que très largement utilisés en France, ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de contraception. Ils exercent cependant une action contraceptive s'ils sont administrés 21 jours par mois. Ces progestatifs se divisent en deux classes distinctes, les pregnanes et les norpregnanes (Tableau 4). Les pregnanes, tels que l'acétate de chormadinone, la médrogestérone et l'acétate de cyprotérone sont des dérivés de la progestérone. Les norpregnanes, tels que l'acétate de nomégestrol (NOMAC) ou la promégestone sont quant à eux des dérivés de la 19-norprogestérone.

Les progestatifs à visée contraceptive peuvent également être administrés par des voies alternatives à la voie orale. Un dispositif implanté, délivrant de l'étonogestrel pendant trois ans (Nexplanon®), est disponible depuis 2001. Sa nouvelle formulation est radio-opaque. Il existe d'autre part un dispositif intra-utérin diffusant du lévonorgestrel pendant 5 ans (Mirena®), commercialisé depuis 1997. L'administration intramusculaire trimestrielle d'acétate de médroxyprogestérone n'est que très rarement proposée en France, mais largement utilisée dans de nombreux pays.

3.3 Contraception d'urgence

Bien que très utile, la contraception d'urgence ne devrait être utilisée qu'en deuxième intention, ne devant jamais être considérée comme un moyen contraceptif habituel. Deux types de molécules sont désormais disponibles en France. La première, disponible depuis 1999, contient 1,5 mg de lévonorgestrel (Norlevo® ou Vikela®). Elle se présente désormais sous la forme d'un comprimé unique à prendre dans les 72h suivant le rapport sexuel. Le second moyen contraceptif d'urgence, mis à disposition en 2010, contient 30 mg d'acétate d'ulipristal (Ellaone®). Cette pilule appartient à une nouvelle classe de molécules contraceptives appelées SPRM (pour Selective Progesterone Receptor Modulator) et peut être administrée jusqu'à cinq jours après le rapport sexuel.

En synthèse, plus de 40 méthodes contraceptives hormonales sont actuellement disponibles en France, et il est donc important de définir les choix préférentiels chez les femmes présentant un risque métabolique ou vasculaire identifié.

4. Contraception hormonale et risque vasculaire

4.1 Contraception hormonale combinée et risque thromboembolique veineux

La contraception orale œstroprogestative est associée à un risque d'événement thromboembolique veineux globalement multiplié par 4 [18][19][20][21], l'incidence annuelle restant faible (< 0,5 pour mille). Ce risque dépend de la dose d'œstrogène : il est plus important pour les doses quotidiennes d'EO de 50 µg que pour les doses de 30 µg, il reste imparfaitement évalué pour les pilules contenant 15 à 20 µg d'EO [18][19][20] (Tableau 5). Le risque varie également avec le type du progestatif associé à l'EO, et par comparaison aux progestatifs de 2^{ème} génération, à dose égale d'EO (30µg), il est plus élevé avec les progestatifs de 3^{ème} génération ou avec certains progestatifs comme l'acétate de cyprotérone ou la drospirénone [18][19][21][20][22][23][24] (Tableau 6). Des anomalies de l'hémostase sont observées sous contraception œstroprogestative et confèrent une plausibilité biologique à la survenue des thromboses veineuses : diminution de la protéine S et de l'antithrombine, résistance acquise à la protéine C activée) [25][26][27][28][29][30]. Les taux de SHBG (sex hormone binding globulin) qui reflètent le climat œstrogénique de l'association EO et progestatif, sont plus élevés avec les progestatifs de 3^e génération, l'acétate de cyprotérone et la drospirénone qu'avec les progestatifs de 2^e génération [31][32][33][34]. Ainsi, la SHBG est considérée aussi comme un marqueur de risque de thrombose [35]

Le risque veineux est plus élevé au cours de la première année d'utilisation [18][21] et de nombreux facteurs de prédisposition sont susceptibles de moduler l'effet thrombogène de la contraception hormonale. En effet, le risque veineux associé à la contraception œstroprogestative augmente de façon significative avec l'âge, en particulier au-delà de 40 ans [19] (Tableau 7), mais également en cas d'antécédent personnel de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire [36], en cas de thrombophilie héréditaire (risque multiplié par un facteur 5 à 16) [37], ou lorsqu'il existe d'autres facteurs de risque de thrombose (obésité, post-partum, chirurgie, immobilisation, long voyage) [19].

Les contraceptifs œstroprogestatifs par voie non-orale (patch, anneau vaginal) augmentent aussi le risque de maladie thrombo-embolique (risque multiplié par un facteur 3 à 4) [38][39], et entraînent des modifications de différents paramètres de l'hémostase [34][40][41][42][43]. Ainsi, comme pour l'administration orale, ces formulations modifient significativement les taux circulants

d'antithrombine et de protéine S et la résistance à la protéine C activée et augmentent aussi les concentrations plasmatiques de SHBG [34]. Bien que les effets indésirables des nouvelles pilules contenant de l'œstradiol ne soient pas encore connus de façon définitive, il est possible qu'un certain degré de risque veineux soit également associé à l'utilisation de valérate d'œstradiol ou de 17β-œstradiol per os.

4.2 Contraception progestative et risque thromboembolique veineux

Six études ont été publiées avant 2002, réalisées pour la plupart en Europe, une seule ayant été conduite par l'OMS sur plusieurs continents. Une première méta-analyse ne tenant compte que de quatre de ces études a évalué le risque de maladie veineuse thrombo-embolique (thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, embolie pulmonaire ou thrombose veineuse cérébrale) lié à la contraception progestative (OR : 1,45 [0,92-2,26 ; IC à 95%) [44]. Cependant, ce risque varie en fonction des molécules [45]. Aucun sur-risque n'est relevé avec l'utilisation du lévonorgestrel 30 µg, de la noréthistérone 350 µg, du désogestrel 75 µg ou du DIU au lévonorgestrel (Tableau 8) [46]. Les premières données épidémiologiques concernant la contraception microprogestative par voie orale contenant du désogestrel et le DIU au lévonorgestrel sont en effet très rassurantes, ne montrant pas d'augmentation significative du risque thrombo-embolique veineux par rapport aux femmes non utilisatrices [19][18]. Ces résultats étaient attendus sur le plan physiopathologique puisque ces progestatifs utilisés à petites doses ne modifient pas les paramètres de l'hémostase.

Une seule étude a évalué le risque de récurrence de thrombose veineuse liée à l'utilisation de l'acétate de chlormadinone à dose antigonadotrope [47]. Ces données sont rassurantes puisqu'elles ne montrent pas d'influence significative sur ce risque (RR : 0,8 [0,2-3,9]), bien qu'il s'agisse de femmes ayant des facteurs de risque veineux (antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse et/ou thrombophilie biologique). Cependant, il s'agit d'une étude dont le nombre de sujets est relativement faible et qui nécessite d'être confirmée par des études de taille plus importante. Enfin, les deux études analysant le lien entre l'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone et le risque de thrombose veineuse incitent à la prudence [48][49]. En effet, l'étude de l'OMS retrouve une tendance non significative (2,19 [0,66-7,26]), tandis qu'une augmentation significative de ce risque a été retrouvée par ailleurs [49]. Les propriétés pharmacologiques de ce progestatif utilisé à fortes doses pourraient expliquer ces résultats.

4.3 Contraception orale combinée et risque d'accidents artériels ischémiques

Les données de la Nurses' Health Study, à partir d'une population initiale de 119 061 femmes suivies pendant 8 années, ne font pas apparaître d'augmentation du risque d'événements cardio-

vasculaires chez les utilisatrices de contraceptifs oraux (OR: 0,95 [0,81-1,11]) [50]. Après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaire associés, le risque relatif chez les femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux était de 0,8 (0,6-1,0) pour les événements coronariens, de 1,0 (0,7-1,3) pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de 0,90 (0,7-1,2) pour la mortalité cardio-vasculaire [50]. Dans cette étude, il n'est pas retrouvé d'association entre la durée d'utilisation des contraceptifs oraux et le risque de survenue d'accidents cardio-vasculaires [50]. Cependant, chez les femmes en cours de contraception orale, un risque relatif d'accidents cardio-vasculaires augmenté de 2,5 (1,3-4,9) était noté, en signalant que 70% des accidents cardio-vasculaires étaient survenus chez des fumeuses [51]. Une analyse post-hoc de l'étude WHI (Women's Health Initiative) n'a pas retrouvé d'augmentation du risque d'accidents cardio-vasculaires chez les femmes ayant un passé d'utilisation de contraceptifs oraux [52].

Dans l'étude cas-témoin MICA, réalisée chez 2176 femmes, le risque relatif (RR) d'infarctus du myocarde n'était pas significativement augmenté chez les femmes sous contraception orale (1,4 [0,78-2,52]) [53]. Après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaire, ces RR étaient de 1,1 (0,52-2,30) pour les contraceptifs de seconde génération (EO + lévonorgestrel ou norethistérone) et de 1,78 (0,66-4,83) pour ceux de troisième génération (EO + gestodène ou désogestrel) [53]. Dans l'étude cas-témoins réalisée par Tanis et coll. chez 1173 femmes, celles sous contraception orale présentent un risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de 2,0 (1,5-2,8) [54]. Dans cette étude, l'augmentation du risque apparaît significative seulement chez les femmes sous contraceptifs oraux de seconde génération (EO + lévonorgestrel) (RR: 2,7 [1,6-4,3]), mais pas chez celles sous contraceptifs de troisième génération (EO + gestodène ou désogestrel) (RR: 1,3 [0,8-2,3]) [54]. L'étude cas-contrôle de l'OMS réalisée chez 1309 femmes en Europe et dans des pays en voie de développement, objective un risque relatif d'infarctus du myocarde associé à la prise de contraception orale de 1,1 (0,12-9,69) chez les femmes non fumeuses et normo-tendues [55]. En revanche, cette étude souligne l'augmentation forte du risque d'infarctus du myocarde, sous contraception orale, chez les femmes ayant des facteurs de risque associés : femmes non fumeuses et hypertendues (RR: 16,4 [3,08-87,7]), femmes fumeuses et normo-tendues (RR: 26,6 [7,00-101]), femmes fumeuses et hypertendues (RR: 71,4 [16,5-309]) (Tableau 9) [55].

Enfin, une large étude prospective suédoise, ayant suivi 48 321 femmes pendant 11 années, n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde chez les femmes utilisant ou ayant utilisé des contraceptifs oraux [56]. Après ajustement sur l'âge, le niveau d'étude, l'activité physique, la consommation d'alcool et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme, diabète), le risque relatif d'infarctus du myocarde était de 0,7 (0,4-1,4) chez les femmes sous contraception orale et de 1,0 (0,7-1,4) chez les anciennes utilisatrices de contraceptifs oraux [56]. En outre, la durée d'utilisation des contraceptifs oraux n'était pas associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

Ainsi, l'ensemble des données épidémiologiques disponibles n'objective pas d'augmentation significative du risque d'accidents ischémiques (infarctus du myocarde, AVC) chez les femmes utilisatrices de contraception orale, en l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire associés. En revanche, il est constamment noté une majoration significative du risque d'accidents cardio-vasculaires, sous contraceptifs oraux, chez les femmes fumeuses.

4.4 Contraception progestative et risque d'accidents artériels ischémiques

Les données publiées concernant la contraception progestative seule sont beaucoup moins nombreuses que les études analysant le lien entre contraception orale combinée œstroprogestative et le risque de pathologies vasculaires.

Seules des études cas-témoins ont analysé le lien entre l'utilisation d'une contraception progestative et le risque d'AVC [48][57][58][59][46][45], aucune étude de cohorte n'ayant été publiée dans ce domaine. Six études cas-témoins sont disponibles. Quatre d'entre elles ont été réalisées en Europe, une aux Etats-Unis et une conduite par l'OMS dans différents continents. Dans chacune de ces études, les cas d'AVC sont bien documentés et la nature de l'AVC, ischémique ou hémorragique, est déterminée. Mais les auteurs ont parfois combiné le risque de ces deux types d'AVC. Les femmes incluses dans ces études sont âgées de 15 à 44 ans. Les femmes témoins sont bien évidemment appariées sur l'âge dans toutes les études. Le nombre de sujets (cas) des différentes études est très variable allant de 26 à 1828 cas. La précision de l'information est donc très différente d'une étude à l'autre. La méta-analyse de ces 6 études regroupe donc un total de 3091 cas et 11385 femmes témoins [60]. La nature de la contraception progestative est aussi différente en fonction des études ; quatre d'entre elles analysent les contraceptions micro-progestatives, une étude inclut aussi la contraception injectable par acétate de médroxyprogestérone (MPA), et la dernière analyse uniquement l'implant au lévonorgestrel. Le risque combiné d'AVC associé à l'utilisation d'une contraception progestative, quelle que soit la voie d'administration, est de 0,96 (95% CI: 0,70-1,31) Les études sont homogènes (test d'hétérogénéité non significatif, p-value=0,989). Le risque lié au MPA est de 0,89 [0,53-1,49 ; IC à 95%] [60]. Il n'existe aucune donnée concernant le risque lié à l'utilisation de la contraception microprogestative contenant du désogestrel ou lié à l'utilisation d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel.

Concernant le risque d'infarctus du myocarde (IDM), seules 6 études cas-témoins sont disponibles ; 3 effectuées en Europe, deux aux Etats-Unis et celle conduite par l'OMS [48][59][53][61][62][46]. La tranche d'âge des femmes étudiées est la même que précédemment. Deux études analysent l'association entre le risque de décès par IDM et l'utilisation d'une contraception progestative seule. Les femmes témoins sont différentes en fonction des études. Il s'agit de témoins hospitaliers dans deux études, de femmes témoins recrutées en population générale dans deux autres études, la dernière étude

a recruté ces deux types de témoins. La méta-analyse a été effectuée sur un total de 1817 cas et 6822 femmes témoins appariées sur l'âge [63]. Les principaux facteurs de risque artériel sont pris en compte dans le calcul de risque pour chaque étude. Le risque combiné d'infarctus du myocarde associé à l'utilisation d'une contraception progestative, quelle que soit la voie d'administration, est de 1,07 (95% CI: 0,62-1,83). Les études sont homogènes (test d'hétérogénéité non significatif, p-value = 0.55). Le risque lié au DMPA est de 0,66 [0,07-6,00 ; IC à 95%] [63]. Il n'existe aucune donnée concernant le risque lié à l'utilisation de la contraception microprogestative contenant du désogestrel ou lié à l'utilisation d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel.

Enfin une étude observationnelle française sur une population d'environ 200 femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé avec ou sans anticorps antiphospholipides ayant utilisé l'acétate de chlormadinone ou de cyprotérone n'a pas montré d'augmentation de risque d'accidents veineux ou artériels par rapport à la fréquence attendue [64].

5. Choix de la contraception hormonale en situation de risque vasculaire et/ou métabolique

5.1 Contraception hormonale chez les femmes à risque de thrombose veineuse

En cas d'antécédent personnel de maladie thrombo-embolique, la contre-indication de la contraception œstroprogestative est définitive. En phase aiguë, ce type de contraception doit être interrompu et remplacé par une contraception mécanique et l'utilisation éventuelle d'une contraception d'urgence. **A distance, si le choix est celui d'une contraception hormonale, il est possible d'utiliser un microprogestatif ou un progestatif macrodosé.**

En cas de thrombophilie biologique authentifiée sans évènement clinique, l'attitude est la même : contre-indication définitive à la contraception œstroprogestative et recours possible à une contraception progestative microdosée ou macrodosée.

L'existence d'un antécédent familial d'évènement thrombo-embolique, chez une personne apparentée au 1er degré et avant 60 ans, correspond à une contre-indication relative à la contraception œstroprogestative. Il est préférable d'utiliser en première intention une contraception progestative microdosée ou macrodosée.

En revanche, un antécédent personnel de thrombose veineuse superficielle ne représente pas une contre-indication aux contraceptions hormonales dans leur ensemble.

Enfin, sur le plan pratique, la recherche d'une thrombophilie ne doit pas être systématique lors de la prescription d'une contraception hormonale, se limitant aux situations d'antécédent familial au premier degré avant 60 ans [65]. Dans ce cas, le bilan comprendra les mesures suivantes : Temps de Quick (TQ), Temps de céphaline+activateur (TCA), antithrombine, protéine C, protéine S, facteur V Leiden, prothrombine (FII) 20210A.

5.2 Contraception hormonale chez les femmes en situation de prévention cardio-vasculaire secondaire

En cas d'antécédent personnel d'événement artériel (coronaropathie et/ou AVC) la contraception œstroprogestative est définitivement contre-indiquée. Le choix se portera en première intention sur l'utilisation de méthodes contraceptives non hormonales, en particulier le DIU au cuivre. Si celles-ci sont mal tolérées, le recours à une contraception progestative (microdosée ou macrodosée) ne pourra s'envisager qu'après discussion multidisciplinaire. En fonction de l'âge, la réalisation d'une stérilisation définitive peut être discutée (ligature de trompes ou dispositif intra-tubaire).

La même stratégie décisionnelle doit s'appliquer aux femmes présentant des antécédents familiaux d'événements cardiovasculaires précoces (avant 50 ans) et au terrain de migraines avec aura.

5.3 Contraception hormonale et dyslipidémie

La contraception hormonale est susceptible de modifier le profil lipidique, mais il convient de considérer trois situations cliniques différentes, selon que la femme est porteuse d'une dyslipidémie avant la mise sous contraception orale, traitée ou non, ou que la dyslipidémie est révélée par la prise de la contraception.

5.3.1 Effets de la contraception orale sur le métabolisme lipidique

L'influence des contraceptifs oraux sur le taux des lipides plasmatiques dépend de la dose d'œstrogènes et du caractère androgénique plus ou moins marqué du progestatif. D'une manière globale, le taux de triglycérides augmente légèrement, mais on n'observe pas de changement significatif dans les taux de HDL-cholestérol ou de LDL-cholestérol [66][67].

Le composant œstrogénique est responsable de l'augmentation de la triglycéridémie et du taux de HDL-cholestérol, ainsi que de la baisse du taux de LDL-cholestérol. L'impact des différents progestatifs sur les paramètres lipidiques est modeste et dans la plupart des cas non significatif (modification inférieure à un écart-type de la moyenne). Cependant, il dépend des propriétés pharmacologiques de chaque molécule [68][69]. Si le progestatif exerce une activité androgénique (norgestrel et lévonorgestrel), il augmente habituellement le taux de LDL-cholestérol et diminue celui du HDL-cholestérol. C'est également le cas de l'acétate de médroxyprogestérone. Les contraceptifs contenant des faibles doses de noréthistérone diminuent le taux de LDL-cholestérol et augmentent celui du HDL-cholestérol à cause de l'effet dominant de l'œstrogène et de l'androgénicité plutôt faible de ce progestatif [67]. Les progestatifs de dernière génération, moins androgéniques (désogestrel, norgestimate, gestodène), tendent à élever le HDL-cholestérol et à baisser le LDL-cholestérol. Ainsi, dans une méta-analyse de 18 études, la prise d'une contraception contenant du désogestrel augmente le HDL-cholestérol de 0.058 g/l, et diminue le LDL-cholestérol de 0.045 g/l [66].

5.3.2 Contraception hormonale chez la femme dyslipidémique

Une dyslipidémie connue est une contre-indication relative à la prise de contraceptifs œstroprogestatifs. Cela signifie que, outre la prise en compte soigneuse du rapport bénéfice/risque, la prescription doit être individualisée et résulter d'une concertation aboutie entre la patiente et le médecin [70]. **En ce qui concerne le LDL-cholestérol, un taux plasmatique de 2,20 g/l peut être retenu comme limite acceptable, en l'absence de facteur de risque associé. Au-delà de ce seuil, la contraception orale œstroprogestative est contre-indiquée, mais il est possible d'utiliser une contraception progestative pure, en optant de préférence pour un composé sans activité androgénique significative.** Par ailleurs, une valeur basale de LDL-cholestérol supérieure à 2,20 g/l doit faire poser la question d'une hypercholestérolémie familiale et d'une prise en charge appropriée. Un taux plasmatique inférieur à 2,20 g/l autorise la prise d'un contraceptif œstroprogestatif, pour autant que la femme ne présente aucun facteur de risque cardio-vasculaire supplémentaire, et particulièrement pas de tabagisme (Tableau 10).

En ce qui concerne les triglycérides, le seuil critique peut être fixé à 2,00 g/l. Une valeur supérieure contre-indique la contraception œstroprogestative. Il faut alors privilégier une contraception par microprogestatif, sans oublier de réévaluer la prise en charge diététique puisque 90% des hypertriglycéridémies sont dépendantes de facteurs alimentaires.

5.3.3 Contraception hormonale chez la femme traitée par normolipémiant

S'il s'agit d'une hypercholestérolémie caractérisée par une augmentation du LDL-cholestérol, que celle-ci est maîtrisée par le traitement normolipémiant et qu'il n'existe pas de facteur de risque

cardiovasculaire associé, la contraception œstroprogestative est autorisée, à condition que la dose d'EO soit inférieure ou égale à 35 µg/jour. Dans tous les autres cas, il faut envisager un autre mode de contraception, et/ou considérer une contraception progestative pure [70].

En cas d'hypertriglycéridémie isolée, il convient d'interpréter avec prudence les taux constatés sous traitement à un instant donné, en raison des fluctuations importantes de ce paramètre pouvant relever d'erreurs diététiques ponctuelles. Cependant, la constatation de valeurs de triglycéridémie excédant 2,00 g/l de façon chronique rend préférable le recours à une contraception progestative.

5.3.4 Dyslipidémie révélée par la contraception hormonale

Les recommandations 2004 de l'ANAES concernant les stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme précisent que « chez une femme sans antécédents personnel ou familial de maladie métabolique ou thrombo-embolique, qui ne fume pas et dont l'examen clinique est normal, le premier bilan lipidique peut être réalisé dans les 3 à 6 mois après le début de la contraception (même œstroprogestative) » [71]. Dans tous les cas, un bilan lipidique doit donc être pratiqué 3 à 6 mois après le début de la contraception [51].

La constatation d'une hypercholestérolémie sous œstroprogestatif impose de vérifier qu'il ne s'agit pas d'une augmentation isolée du HDL-cholestérol, situation fréquente sous EO, qui doit être respectée. En revanche, si le LDL-cholestérol se trouve élevé, l'arrêt de la contraception hormonale doit être discuté en fonction du taux observé et des facteurs de risque associés. **L'arrêt est impératif si le taux est supérieur à 2,20 g/l en l'absence de facteur de risque associé, en particulier d'un tabagisme. La présence de facteurs de risque amène à abaisser le seuil de LDL-cholestérol toléré proportionnellement à leur nombre, par palier de 0,30 g/l pour chaque facteur de risque supplémentaire (Tableau 8) [51].** Lorsqu'une hypertriglycéridémie est identifiée, la contraception hormonale devra être interrompue si le taux dépasse 2,00 g/l.

5.4 Contraception hormonale et hypertension artérielle

Parmi les femmes en âge de procréer, 4% des femmes de 18 à 34 ans et 8% des femmes de 35 à 44 ans sont hypertendues [72]. L'hypertension artérielle (HTA) majore le risque d'accident vasculaire, notamment d'accident vasculaire cérébral (AVC) [73]. La morbi-mortalité de ce type d'accident reste majeure. Sur ce terrain, la prescription d'une contraception peut être délicate. Cependant, les femmes ayant une hypertension artérielle systolique supérieure à 160 mmHg ou diastolique supérieure à 100 mmHg sont à risque accru de présenter des complications en cas de grossesse, et il est donc indispensable de leur proposer une contraception efficace.

5.4.1 Impact des contraceptifs hormonaux sur la pression artérielle

Quelle que soit la voie d'administration (orale, transdermique ou vaginale), une augmentation mineure de la pression artérielle de 5 à 7 mm Hg est observée sous œstroprogestatifs, mais une hypertension artérielle franche peut apparaître chez 0,6 à 2,8% des utilisatrices. Cet effet s'explique en partie par l'action de l'EO qui augmente la synthèse hépatique d'angiotensinogène et stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone, lors de son administration par voie orale mais aussi vaginale [68] ou transdermique [69]. Cet effet traduit la puissance pharmacologique de cet œstrogène, liée notamment à l'absence de métabolisation hépatique. La réduction des doses d'œstrogènes au cours des dernières années n'a pas démontré une sécurité tensionnelle supérieure à celle des formulations œstroprogestatives plus fortement dosées. La Nurses' Health Study confirme ainsi l'élévation significative du risque de développer une hypertension, sans différence en fonction de la dose d'EO, que celle-ci soit ou non supérieure à 30 µg [74].

Le rôle des progestatifs n'est pas exclu mais paraît mineur. L'association à l'EO de progestatifs à action anti-aldostérone tels que la drospirénone semble limiter l'élévation de la pression artérielle [75]. Toutefois aucune donnée sur la survenue d'événements cardiovasculaires n'est disponible à ce jour avec cette formulation. Les données sont également très limitées concernant les nouvelles associations œstroprogestatives sans EO (valérate d'œstradiol et diénogest, ou acétate de nomégestrol et 17β-œstradiol) qui conservent à ce jour les mêmes contre-indications que les pilules contenant de l'EO [32].

Les résultats publiés sur les micro-progestatifs sont plutôt rassurants en termes de sécurité cardiovasculaire, mais sont issus de faibles échantillons de femmes. Les données concernant la sécurité d'emploi des macroprogestatifs, notamment sur la pression artérielle, sont également rassurantes [76].

Comme évoqué précédemment, on note une augmentation significative du risque cardio-vasculaire lorsque les contraceptifs œstroprogestatifs sont utilisés chez des femmes hypertendues, quelle que soit la dose d'œstrogène [77][78]. D'autre part, selon les données de l'étude OMS, ce sur-risque d'événement cardio-vasculaire, en particulier d'infarctus du myocarde, s'avère significatif chez les femmes présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire identifiés, mais également chez celles qui n'ont pas eu de mesure de la pression artérielle avant traitement [50]. **La prise de la pression artérielle est par conséquent le seul examen clinique recommandé par l'OMS avant toute prescription de pilule œstroprogestative chez une femme sans antécédents familiaux ou personnels particuliers.**

5.4.2 Contraception hormonale chez les femmes hypertendues

Les principales recommandations internationales [3][79] sont en parfait accord concernant le choix des méthodes contraceptives chez les femmes hypertendues.

Pour la contraception œstroprogestative :

- Les risques théoriques ou prouvés sont supérieurs aux avantages pour les femmes présentant une HTA contrôlée ou des chiffres de pression artérielle $< 160/100$ mmHg.
- La contre-indication est absolue pour les femmes ayant une HTA non contrôlée (chiffres tensionnels $\geq 160/100$ mm Hg).
- Les avantages de cette méthode contraceptive sont en revanche supérieurs aux risques théoriques ou prouvés pour les femmes ayant un antécédent d'HTA gravidique totalement régressive.

Pour la contraception microprogestative et le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel :

- Il n'existe pas de restriction pour l'utilisation de ces méthodes contraceptives pour les femmes ayant une HTA contrôlée ou des chiffres de pression artérielle $< 160/100$ mm Hg.
- Les avantages de ces méthodes sont supérieurs aux risques théoriques ou prouvés pour les femmes ayant une HTA non contrôlée ($\geq 160/100$ mm Hg) ou un antécédent de maladie cardio-vasculaire.
- Il n'existe pas de restriction pour l'utilisation de ces méthodes contraceptives pour les femmes ayant un antécédent d'HTA gravidique.

Au total, les contraceptifs œstroprogestatifs sont contre-indiqués en première intention chez les patientes présentant une HTA, hormis pour celles ayant un antécédent d'HTA gravidique. La contre-indication est relative chez les femmes de moins de 35 ans, traitées et équilibrées, sans complication ni autre facteur de risque cardio-vasculaire. Il n'existe aucune contre-indication à l'utilisation de micro- ou macro-progestatifs qui constituent donc l'alternative hormonale de choix à la contraception œstroprogestative chez les femmes hypertendues.

5.5 Contraception hormonale et tabac

Le tabagisme a rapidement progressé dans la population féminine et s'avère désormais très fréquent chez les femmes nécessitant une contraception. La situation est préoccupante car, si la mortalité due au tabagisme a amorcé une décrue chez les Français, elle augmente de manière progressive chez les Françaises. De plus, les interactions du tabac avec la contraception imposent une vigilance accrue au moment de prescrire une contraception chez une fumeuse.

5.5.1 Contraception hormonale et tabac : une association à risque

Il est maintenant acquis que l'association œstroprogestatifs/tabac multiplie de façon exponentielle avec l'âge, le risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde. Les accidents artériels, principalement favorisés par l'association pilule/tabac, semblent liés à des phénomènes de thrombose plutôt qu'au développement accéléré de lésions athéromateuses. Ainsi, l'association de la contraception orale œstroprogestative et du tabagisme entraîne des modifications des protéines de la coagulation telles qu'une augmentation du PAI-1 (inhibiteur de la fibrinolyse) [80]. De plus, le tabagisme serait susceptible de modifier le métabolisme hépatique des œstrogènes [81].

Comme souligné précédemment, les données épidémiologiques montrent un risque accru d'infarctus du myocarde (IDM) qui s'accroît proportionnellement au nombre de cigarettes fumées quotidiennement. Ainsi, le risque relatif d'IDM atteindrait 12,5 chez les femmes fumant plus de 20 cigarettes par jour [53]. La teneur en EO des pilules joue également un rôle dans ce risque thrombogène et la diminution des doses de 100-150µg/j à 30µg/j a certainement permis de réduire ce risque vasculaire. Cependant, le risque d'accident ischémique persiste y compris avec les nouvelles pilules les plus faiblement dosées en EO [82]. Concernant les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'association tabac/œstroprogestatifs est surtout responsable d'une augmentation des accidents hémorragiques. Comme pour l'IDM, le risque est proportionnel à l'âge, à la dose d'EO et au nombre de cigarettes.

On se retrouve donc, tant pour les IDM que pour les AVC, devant une équation à trois variables (âge, nombre de cigarettes, teneur en EO) qui aboutit à un niveau plus ou moins acceptable de risque, à mettre en balance avec les avantages des différents types de contraception hormonale. Il faut malgré tout garder à l'esprit que l'incidence de ces accidents artériels reste faible en valeur absolue, mais que l'âge est un facteur de risque important. Si le RR d'AVC et d'IDM est augmenté à tout âge, la grande majorité des accidents artériels coronariens et cérébraux surviennent chez des femmes de plus de 35-40 ans et surtout chez les fumeuses. Le risque de thrombose veineuse apparaît quant à lui indépendant du tabac, mais augmente aussi avec l'âge [83][84].

5.5.2 Contraception hormonale chez les femmes fumeuses (Figure 2)

La contraception œstroprogestative, quel que soit son mode d'administration (y compris les patchs et les anneaux vaginaux), est contre-indiquée chez la fumeuse de plus de 35 ans, en particulier lorsque la consommation excède 15 cigarettes par jour.

Avant 35 ans, et quel que soit le nombre de cigarettes fumées, l'utilisation d'une contraception œstroprogestative est possible en l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire associés ou d'autre

contre-indication, car les avantages de cette méthode contraceptive l'emportent sur les risques théoriques ou prouvés [3].

La contraception par progestatifs seuls (voie orale, sous-cutanée ou dispositif intra-utérin au lévonorgestrel) peut être utilisée quels que soient l'âge et le nombre de cigarette consommées quotidiennement [3]. La mise en place d'un dispositif intra-utérin au cuivre représente une alternative aux contraceptions hormonales

Les contraceptions d'urgence par lévonorgestrel ou ulipristal acétate ne sont pas contre-indiquées chez la fumeuse.

Enfin, il est important de rappeler que les consultations visant la mise en place d'une contraception sont l'occasion privilégiée d'aborder le problème du tabagisme et de proposer une aide au sevrage. Il ne faut pas se tromper de cible et c'est bien le tabagisme et non la contraception qui doit être combattu!

5.6 Contraception hormonale et obésité

La contraception est une question essentielle chez la femme présentant une obésité. Une récente étude française a en effet montré un risque quatre fois supérieur de grossesse non désirée chez la femme obèse par comparaison aux femmes de poids normal du même âge [85]. Ces femmes avaient huit fois plus souvent une méthode contraceptive considérée comme moins efficace, ne demandant pas l'intervention d'un médecin et à plus forte raison d'un gynécologue. Il est donc indispensable d'œuvrer pour une meilleure prise en charge contraceptive de ces femmes. **Si aucune contraception n'est a priori contre-indiquée chez une femme de moins de 35 ans présentant une obésité isolée, ces femmes ont souvent des facteurs de risque cardio-vasculaire associés devant faire reconsidérer l'emploi des contraceptions œstroprogestatives.**

La question de la contraception chez la femme obèse doit être envisagée sous deux angles : l'obésité en tant que facteur de risque cardio-vasculaire et pouvant majorer ce risque lors de l'association à une contraception hormonale ; l'obésité en tant que facteur de risque d'échec d'une contraception hormonale. La littérature est néanmoins assez pauvre pour permettre de répondre à ces questions, l'obésité étant souvent un facteur d'exclusion des études, les résultats de ces études sont donc le plus souvent extrapolés aux femmes obèses.

5.6.1 Tolérance vasculaire de la contraception combinée chez la femme obèse

En dehors de toute contraception, l'obésité est associée à une augmentation du risque thromboembolique veineux. Le risque relatif de maladie thromboembolique veineuse augmente avec l'importance de l'indice de masse corporelle (IMC) de 2,2 pour un IMC compris entre 20 et 25 kg/m² à 3,1 pour un IMC supérieur à 25 kg/m² [86]. Ce risque relatif est de 3,70 pour les femmes présentant un IMC supérieur à 30 kg/m² par rapport à des valeurs inférieures à 21 kg/m² [87]. Plusieurs études ont analysé le risque thromboembolique veineux lié à l'utilisation de la contraception œstroprogestative en fonction de l'IMC [83][88][89][90]. Contrairement aux autres facteurs de risque cardio-vasculaire, la combinaison de ces deux facteurs de risque, obésité et contraception orale, semble au maximum additive [86].

Concernant le risque artériel, il existe peu d'études spécifiques chez les femmes obèses. Tanis *et al.* ont ainsi évalué le RR d'IDM à 3,4 dans une population de femmes obèses, RR s'élevant à 5,1 chez les femmes obèses sous contraception œstroprogestative [54]. Néanmoins, ces événements sont rares chez les femmes de moins de 35 ans.

5.6.2 Efficacité de la contraception combinée chez la femme obèse

Les modifications métaboliques observées au cours de l'obésité et le volume de distribution plus important peuvent être à l'origine d'une réduction de l'efficacité de la contraception hormonale chez les femmes obèses. Le risque d'échec de la contraception hormonale chez les femmes obèses ou en surpoids reste cependant très discuté dans la littérature [91][92]. Deux études cas-témoins ont rapporté un risque relatif significativement majoré de grossesse non désirée chez les femmes obèses [93][94]. A l'inverse, trois autres études rétrospectives de cohorte et une étude cas/contrôles n'ont pas mis en évidence une association entre l'échec de la contraception œstroprogestative et l'obésité [95]. Une autre étude clinique a montré que les femmes en surpoids ou obèses présentaient un risque modérément accru de grossesse que les femmes d'IMC normal, mais ce risque était à la limite de la significativité sur le plan statistique [95]. Enfin, Ziemann *et al.* ont montré une association significative entre le poids et le risque de grossesse chez les femmes utilisant un patch œstroprogestatif, mais pas entre l'IMC et le risque de grossesse [96]. A la lecture des données actuellement publiées, il n'existe donc pas de preuve formelle d'une moindre efficacité de la contraception hormonale combinée chez les femmes obèses l'utilisant correctement, même s'il n'existe quasiment pas de données pour les femmes dont l'IMC est supérieur à 35 kg/m².

Enfin il est important de noter qu'à l'échelle de populations, il n'existe pas d'argument en faveur d'une prise de poids induite par la contraception œstroprogestative chez les femmes obèses [95].

Au final, **pour une femme de moins de 35 ans, sans facteur de risque cardio-vasculaire associé, présentant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m², les avantages des méthodes contraceptives hormonales combinées l'emportent sur les risques théoriques** [2]. L'obésité est néanmoins mentionnée en tant que précaution d'emploi dans les AMM des contraceptions œstroprogestatives.

5.6.3 Tolérance et efficacité des contraceptions progestatives chez la femme obèse

Il n'existe pas d'études spécifiques permettant d'apprécier la tolérance métabolique et vasculaire des contraceptions progestatives chez les femmes obèses. De plus, très peu d'études se sont intéressées à l'efficacité de ces modes contraceptifs en situation de surpoids ou d'obésité. En particulier, aucune donnée sur l'efficacité des microprogestatifs et des macroprogestatifs par voie orale n'est disponible dans cette population spécifique aux doses prescrites habituellement.

Concernant l'implant à l'étonogestrel, l'expérience clinique au cours de la 3^e année d'utilisation est limitée chez les femmes présentant un surpoids. Il a été rapporté que les concentrations sériques d'étonogestrel mesurées à la fin des 3 ans d'administration étaient plus basses chez les femmes de poids supérieur à 70 kg que chez les femmes de poids normal [97]. L'effet contraceptif étant lié aux concentrations plasmatiques d'étonogestrel, qui sont inversement corrélées au poids corporel et qui diminuent avec le temps après l'insertion, il est donc conseillé de changer ce dispositif dès deux ans si surpoids. Il n'a néanmoins pas été observé d'augmentation du taux de grossesse non désirée chez les femmes en surpoids recevant cette contraception, il est vrai sur des séries limitées. Concernant le DMPA injectable, aucune grossesse n'a été détectée chez des femmes obèses au cours d'une étude ayant duré un an, même si les taux circulants du progestatif étaient plus bas chez les femmes obèses.

Les pilules microprogestatives, les progestatifs injectables, les implants et le DIU au lévonorgestrel sont donc classés sans restriction d'utilisation chez les femmes obèses [2]. Il existe néanmoins une augmentation de poids sous DMPA injectable chez l'adolescente obèse, ce qui doit faire discuter son utilisation [2].

5.6.3 Contraception d'urgence chez la femme obèse

Ces contraceptions peuvent être prescrites sans restriction d'utilisation chez les femmes obèses. Néanmoins, il n'existe pas actuellement d'étude spécifique portant sur l'efficacité de ces produits chez les femmes obèses aux doses habituellement prescrites. D'après des données récemment publiées, il semblerait que ces contraceptions soient un peu moins efficaces chez les patientes obèses que chez les patientes non obèses, surtout en ce qui concerne le lévonorgestrel [98].

5.7 Contraception après chirurgie de l'obésité

Il est conseillé aux femmes subissant une chirurgie de l'obésité de différer la mise en route d'une grossesse de 12 à 18 mois, à la fois pour obtenir une perte de poids optimale et un poids stable au moment de la grossesse, et dans le but de démarrer celle-ci avec un statut vitaminique et nutritionnel optimal. Or la perte de poids rapide restaure parfois l'ovulation, et 7% des femmes ayant subi une chirurgie bariatrique sont enceintes dans l'année suivant l'intervention. Aborder cette question s'avère parfois délicat avec des couples qui, précisément, souffrent de stérilité, et à qui la perte de poids a été préconisée comme préalable à l'assistance à la procréation. Il faut donc faire preuve de pédagogie, et permettre aux femmes de prendre elles-mêmes la difficile décision de repousser volontairement une grossesse désirée. Enfin, chez de très jeunes femmes, ou chez des patientes qui ne sont pas en couple au moment de la chirurgie, la question de la contraception doit être posée, car l'image du corps, la féminité et la confiance dans le pouvoir de séduction peuvent être rapidement améliorés par cette perte de poids.

La contraception est donc une des questions importantes à aborder avant la chirurgie de l'obésité, et le rôle de l'endocrinologue, qui fait partie de l'équipe multidisciplinaire préparant ces patientes, est primordial.

5.7.1 Contraception et chirurgie bariatrique : des problèmes spécifiques

Il convient tout d'abord de tenir compte de la période post-opératoire immédiate, durant laquelle, comme après toute chirurgie, il est préférable d'éviter tout facteur majorant le risque thromboembolique, déjà majeur dans le contexte d'obésité sévère. La contraception œstroprogestative est donc contre-indiquée au décours de l'intervention. Les risques inhérents à chaque méthode contraceptive sont ensuite corrélés à la présence de l'obésité et de facteurs de risque associés. Tout au plus peut-on signaler la carence martiale éventuellement entretenue par des règles abondantes sous DIU au cuivre.

En termes d'efficacité, les chirurgies avec malabsorption peuvent en théorie altérer la biodisponibilité médicamenteuse. Les données se rapportant aux techniques chirurgicales actuellement utilisées en France sont cependant très restreintes [99]. Certaines séries anciennes ont noté un plus grand nombre d'échec des contraceptions orales chez des femmes ayant subi une dérivation bilio-pancréatique [100][101]. Même si nous n'avons pas de données concernant les by-pass gastriques, la prudence commande tout de même d'éviter l'utilisation de contraceptions orales chez ces patientes. En revanche, les chirurgies restrictives pures ne posent théoriquement pas de problème de malabsorption, même s'il faut être vigilant en cas de vomissements sévères [3]. Enfin, quel que soit le type de chirurgie bariatrique, il ne faut pas oublier que les scores de Pearl des contraceptifs oraux ont été établis chez des patientes de moins de 90 kg, condition rarement remplie dans cette population.

Dernier point, il est important de tenir compte de l'acceptabilité de la méthode choisie qui dépend éventuellement du mode de vie des femmes, du désir d'enfant à moyen terme, des divers antécédents personnels.

5.7.1 Quel choix contraceptif après chirurgie bariatrique ?

Les contraceptions œstroprogestatives ne doivent pas être utilisées dans les 6 semaines suivant la chirurgie compte tenu du risque thrombo-embolique majoré.

Après chirurgie restrictive pure, les contraceptifs oraux combinés ou progestatifs peuvent être employés en tenant compte des restrictions liées aux facteurs de risque associés.

Après intervention entraînant une malabsorption, bypass ou dérivation bilio-pancréatique, les contraceptifs oraux doivent être évités, en faveur des contraceptions hormonales combinées en patch ou anneau vaginal, des implants progestatifs, et des dispositifs intra-utérins.

Discuter de la contraception et la prescrire avant toute chirurgie de l'obésité, en lien avec le gynécologue habituel de la patiente doit faire partie de la consultation endocrinologique préalable au geste opératoire pour toutes les femmes en âge de procréer. Ce d'autant plus que l'amaigrissement va modifier leur fertilité, leur image d'elles-mêmes, leur confiance en elles, et souvent leur vie sexuelle. Il faudra parfois mettre en place implant ou DIU avant la chirurgie, ou prévoir une contraception de remplacement pendant la période post-opératoire lorsque les œstroprogestatifs sont envisagés au long cours.

5.8 Contraception hormonale et diabète

5.8.1 Influence des œstroprogestatifs sur le métabolisme glucidique.

La majorité des études ne montre pas de modification significative de la glycémie à jeun chez les femmes sous contraception orale [102][103][104]. Après introduction d'une contraception orale, la glycémie post-charge en glucose est quant à elle inchangée [105], ou modestement augmentée [103][106][107], selon les études. Ainsi, dans l'étude d'Oeklers et coll., il est observé une augmentation de l'aire sous la courbe des glycémies après charge en glucose, de 10% sous 15 µg EO + 3 mg drospirénone, de 14% sous 20 µg EO + 3 mg drospirénone ou sous 30 µg EO + lévonorgestrel et de 19% sous 30 µg EO + 3 mg drospirénone [106].

L'insulinémie à jeun est non modifiée [108][109] ou augmentée [103][110] sous contraception orale selon les études. Ainsi dans une étude transversale réalisée chez 559 femmes finlandaises, ce paramètre n'était pas modifié chez les femmes sous EO + lévonorgestrel ou sous EO + désogestrel par

comparaison à celles ne recevant pas de contraception orale [109]. Dans l'étude prospective CARDIA, réalisée chez 1940 femmes américaines, il est rapporté, après ajustement sur des facteurs potentiellement confondants, une augmentation significative de l'insulinémie à jeun (+ 0,12 mU/L) chez les femmes sous contraception orale par rapport aux femmes ne recevant pas de contraception orale [110]. Notons qu'une diminution de la sensibilité à l'insuline a été observée dans certaines études sous œstroprogestatifs oraux [111][112]. Cependant, d'une façon générale, l'analyse des données disponibles indique que les modifications du métabolisme glucidique sous contraception orale sont limitées chez les femmes non diabétiques [104].

La grande majorité des données épidémiologiques ne fait pas apparaître de risque de diabète lié à la prise de contraceptifs oraux. Dans la Nurses' Health Study, il n'est pas retrouvé d'augmentation significative de l'incidence du diabète chez les femmes ayant pris ou prenant des contraceptifs oraux [113][114]. Ainsi, dans l'analyse des 98 590 femmes suivies pendant 4 années à partir de 1989, le risque relatif de diabète est de 1,6 (0,9-3,1), chez les femmes sous contraception orale et de 1,2 (0,8-1,8) chez celles ayant un passé de contraception orale, après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle, les antécédents familiaux de diabète, le tabagisme, l'activité physique, la consommation d'alcool, l'hypertension artérielle, la parité et l'hypercholestérolémie [113]. De façon concordante, une étude cas-témoins réalisée chez 57 180 femmes chinoises (Shanghai Women's Health Study) n'a pas objectivé d'augmentation du risque de diabète associé à la prise d'une contraception orale œstroprogestative [115].

5.8.2 *Quelle contraception après un diabète gestationnel ?*

Le choix de la contraception chez les femmes ayant fait un diabète gestationnel (DG) est une question souvent discutée en raison du risque ultérieur de diabète de type 2 dans cette population. En effet, il existe suffisamment d'études dans la littérature qui s'accordent à dire que le risque de diabète de type 2 (DT2) après un DG est globalement multiplié par 7 [116]. Cependant, un article récent montre qu'un antécédent de DG n'est finalement pas lié à des prescriptions différentes de contraception, à quelques exceptions près [117]. Il convient néanmoins de rappeler qu'il est impératif de vérifier que la tolérance glucidique s'est normalisée au décours de l'accouchement après un DG.

Les études qui se sont intéressées aux effets d'une contraception hormonale en cas d'antécédent de DG sont rares. Il a été mis en évidence dans certaines études de courte durée une absence de modification de la tolérance au glucose, une discrète diminution de la sensibilité à l'insuline après prescription d'une contraception hormonale chez des patientes ayant eu un DG [118]. Sur des durées plus longues (7 ans), il n'a pas été mis en évidence de sur-risque de DT2 dans une cohorte de femmes hispaniques avec antécédent de DG sous œstroprogestatifs [119]. Baptiste-Roberts et al. ont repris les données de 14 études et ont confirmé que la contraception œstroprogestative n'est pas un facteur de risque de DT2 chez des patientes ayant eu un DG [120]. La seule qui ne confirme pas ces données est une étude

rétrospective portant sur 590 femmes hispaniques chez lesquelles il a été montré une détérioration du métabolisme glucidique plus importante chez les femmes sous œstroprogestatifs que chez celles avec contraception non hormonale à 2 ans [121]. En ce qui concerne le risque de DT2 chez les femmes recevant une contraception par microprogestatifs, il n'existe qu'une seule étude dans la littérature [119]. Cette étude met en évidence un sur-risque de DT2 sous microprogestatifs en période post-partum chez des femmes latino-américaines allaitantes avec antécédent de DG : le risque relatif est de 2.87 (1.57-5.27) globalement, de 2,96 (1,35-6,52) pour une durée d'exposition au microprogestatif de 4 à 8 mois et de 4,92 (1,76-13,73) pour une durée d'administration supérieure à 8 mois [119]. Ces données n'ont pas été à ce jour confirmées. De plus, il est important de souligner que dans cette étude, seules les patientes allaitantes ont été étudiées et il n'est pas certain que ce sur-risque soit retrouvé chez les patientes non allaitantes.

En l'état actuel des connaissances, le risque de favoriser l'incidence d'un DT2 par le recours à une contraception œstroprogestative chez les femmes ayant présenté un DG semble donc extrêmement faible, voire nul. Il n'existe par contre pas de données à ce jour sur le profil métabolique au long cours de l'implant ou du DIU au lévonorgestrel dans cette population de femmes ayant eu un DG.

L'utilisation d'une contraception combinée œstroprogestative, progestative pure, de l'implant au lévonorgestrel, ou d'un DIU délivrant ou non un progestatif peut être envisagée sans aucune restriction d'utilisation en cas d'antécédent de diabète gestationnel. En l'absence des contre-indications liées à l'existence d'un risque vasculaire veineux ou artériel significatif, la contraception œstroprogestative, reste donc une excellente méthode si une contraception hormonale est souhaitée par la patiente.

Cependant, compte tenu du risque thrombo-embolique du post-partum, les œstroprogestatifs sont proscrits durant les six semaines suivant l'accouchement, comme dans la population générale. Le seul mode contraceptif hormonal utilisable dans cette situation est représenté par les microprogestatifs.

5.8.3 Influence de la contraception hormonale chez la patiente diabétique de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2).

Sur le plan de l'équilibre glycémique, aucun effet notable des contraceptifs œstroprogestatifs faiblement dosés n'a été objectivé par une revue Cochrane publiée en 2006 [122]. Même s'il n'existe pas d'études ayant comparé les différentes doses d'EO, les travaux réalisés chez les patientes DT1 n'ont pas mis en évidence d'augmentation des besoins en insuline sous contraception œstroprogestative. Toujours dans le DT1, aucune modification du métabolisme glucidique n'a été retrouvée lors de l'utilisation d'un anneau vaginal libérant des œstroprogestatifs [123].

Une question importante est celle de la susceptibilité d'aggravation des complications du diabète, notamment microvasculaires, lors de l'utilisation d'une contraception hormonale par la patiente

diabétique. Clairement, les complications microvasculaires ne sont ni plus fréquentes ni plus sévères chez les patientes DT1 sous œstroprogestatifs puisque plusieurs études n'ont pas montré d'effet délétère en termes de fréquence ou de gravité des lésions de rétinopathie ou de néphropathie (microalbuminurie). Ainsi, la progression des complications microangiopathiques a été étudiée de façon prospective chez 86 patientes DT1 (durée d'évolution moyenne de diabète de 14 ans, HbA1c proche de 12%), ne montrant pas d'influence de la contraception combinée œstroprogestative après un an de suivi [124]. Il n'a pas non plus été montré d'aggravation de la rétinopathie ni de l'incidence de l'œdème maculaire à 10 ans chez 400 femmes DT1 sous œstroprogestatifs [125]. Seule une étude observationnelle d'un effectif réduit de patientes DT1 a constaté une majoration significative de la protéinurie chez des patientes sous œstroprogestatifs [126]. Il reste donc indispensable de garder à l'esprit que la prescription d'une contraception œstroprogestative doit être prudente en cas de rétinopathie sévère, ischémique ou proliférante, d'œdème maculaire et de glomérulopathie avec protéinurie, en raison de l'effet potentiellement délétère de ces molécules sur les phénomènes microcirculatoires d'une part, et de l'absence de données prospectives suffisantes sur la sécurité de ce mode contraceptif dans ce contexte d'autre part.

Au-delà de l'équilibre glycémique et des complications de microangiopathie, le profil de tolérance des différentes méthodes contraceptives hormonales doit être considéré à la lumière du niveau de risque cardio-vasculaire, en particulier chez les femmes présentant un DT2, fréquemment associé à d'autres facteurs de risque vasculaire. Nous ne disposons pas d'étude spécifique chez les patientes diabétiques, mais des résultats issus de l'analyse de sous-groupes. Ainsi, dans l'étude OMS, le risque d'AVC est plus élevé (RR de 2,6) chez les patientes diabétiques [127]. Une autre étude rapporte également un risque relatif d'AVC plus élevé à 7,1 (3,5-16,1) chez des femmes traitées pour un diabète et recevant une contraception orale [128]. Une seule étude cas-témoins a analysé le risque d'IDM lié à la prise d'une contraception œstroprogestative en fonction de l'existence d'un diabète. L'utilisation d'œstroprogestatifs était associée à une augmentation significative du risque d'infarctus chez les diabétiques recevant ce type de contraception (RR= 17,4 IC (3,1-98,1) par rapport au risque présenté par les diabétiques non utilisatrices (RR= 4,2 IC (1,6-10,9) [54].

Il n'a pas été démontré de modifications biologiques induites par les œstroprogestatifs sur la sensibilité à l'insuline, le métabolisme lipidique et la coagulation dans une population de femmes diabétiques de type 1 comparativement à une population non diabétique [129]. En revanche, il n'existe pas d'étude spécifique concernant l'effet des œstroprogestatifs sur la pression artérielle chez les patientes diabétiques. Cependant, la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque associé au diabète doit amener à reconsidérer la prescription d'une contraception combinée. En cas d'HTA mal contrôlée ou de néphropathie avec macroprotéinurie, la contre-indication est absolue. Si les œstroprogestatifs délivrés par voie transdermique (patch) et par voie vaginale (anneau) permettent de limiter l'effet de premier passage hépatique, ils n'ont pas fait la preuve de leur innocuité sur le plan cardio-vasculaire et

les contre-indications restent donc les mêmes que celles des œstroprogestatifs par voie orale chez les femmes diabétiques.

Enfin, il est important de rappeler que risque thromboembolique est globalement augmenté chez la patiente diabétique, essentiellement en raison de l'obésité associée au DT2, l'hyperglycémie n'ayant pas d'impact significatif sur ce risque veineux.

5.8.4 Quelle contraception chez la patiente diabétique de type 1(DT1) ? (Figure 3)

Chez la patiente nullipare ou multipare, il convient de tenir compte des facteurs de risque (dyslipidémie, HTA, tabagisme, durée de diabète supérieure à 20 ans) et des complications associés au diabète.

S'il n'existe aucun facteur de risque chez une patiente n'ayant par ailleurs aucune complication macroangiopathique ou microangiopathique, une contraception œstroprogestative peut être proposée.

En cas de complication avérée, à savoir une néphropathie, une rétinopathie évoluée (œdémateuse ischémique ou proliférante), une pathologie cardiovasculaire ou une neuropathie, l'utilisation de micro-progestatifs ou la mise en place d'un DIU sont préconisées.

L'existence d'une rétinopathie minime ou modérée simple n'est pas une contre-indication à l'utilisation des œstroprogestatifs.

5.8.4 Quelle contraception chez la patiente diabétique de type 2 (DT2) ? (Figure 4)

Chez la patiente nullipare ou multipare, la contraception de choix est représentée par les progestatifs oraux, l'implant au lévonorgestrel ou la mise en place d'un DIU délivrant ou non un progestatif. Il est important de préciser que le DT2 survient chez des femmes de plus en plus jeunes et le plus souvent nullipare, dans un contexte de surcharge pondérale ou obésité associée.

Dans le cadre du DT2, la place des œstroprogestatifs doit être très limitée. Les contraceptions combinées œstroprogestatives peuvent être utilisées chez une patientes DT2 uniquement dans les conditions suivantes : absence d'obésité (IMC < 30 kg/m²), absence de facteur de risque cardiovasculaire associés et absence de complication microangiopathique ou macroangiopathique. La prescription d'une contraception œstroprogestative impose dans tous les cas un suivi régulier du poids, de l'équilibre glycémique et de la pression artérielle.

5.9 Alternatives à la contraception hormonale chez les femmes à risque

Le dispositif intra-utérin au cuivre constitue une méthode utilisable sans restriction pour toutes les femmes présentant des facteurs de risque vasculaire ou métabolique. Cette contraception peut également être proposée si nécessaire chez les nullipares selon les recommandations récentes de l'OMS [2][79]. Du fait de leur indice de Pearl bas, les contraceptions mécaniques, en particulier l'utilisation du préservatif, sont à éviter, à visée contraceptive chez les femmes hypertendues, diabétiques ou obèses dont les grossesses doivent être programmées en raison des risques maternels et fœtaux.

Enfin, dans certains cas particuliers, chez des femmes n'ayant plus de désir de grossesse et pour lesquelles aucune autre solution contraceptive n'est acceptable, la stérilisation contraceptive peut être discutée. Ce choix doit être présenté comme définitif et mis en œuvre dans un contexte réglementaire incluant un délai de réflexion de 4 mois. La ligature des trompes par voie coelioscopique ou l'insertion sous contrôle hystéroscopique dans les ostia tubaires de dispositifs entraînant une fibrose (méthode Essure) sont désormais disponibles.

6. Conclusion

En dépit de l'élargissement des moyens contraceptifs, et en particulier de l'arrivée de nouvelles pilules, la gestion du risque veineux et artériel lié à l'utilisation des contraceptions hormonales demeure une question complexe mais prioritaire. Ce consensus SFE 2010 n'a pas la prétention de résoudre tous les cas de contraception difficile chez les femmes à risque vasculaire ou métabolique. Il permet néanmoins de poser des limites chiffrées concernant l'utilisation des œstroprogestatifs. Il est cependant important de préciser que les facteurs de risque vasculaires sont rarement isolés, et l'existence de plusieurs facteurs de risque justifie bien entendu des réserves supplémentaires pour la prescription de ce type de combinaison hormonale. De plus, notre propos se limite ici à la seule contraception hormonale, sachant que la contraception mécanique propose souvent une alternative très intéressante chez ces femmes cumulant les facteurs de risque.

Références

1. Moreau C, Lydie N, Warzwaski J, Bajos N (2008) Activité sexuelle, infections sexuellement transmissibles, contraception. In: INPES e, editor. baromètre Santé 2005.
2. WHO (2009) Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth Edition, 2009. A WHO family planning cornerstone. Geneva: World Health Organization.
3. (2010) U S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition. MMWR Recomm Rep. 1-86 p.
4. Leridon H, Oustry P, Bajos N, Cocon. elg (2002) La médicalisation croissante de la contraception en France Population & Sociétés: 1-4.

5. Bajos N, Leridon H, Job-Spira N (2004) Contraception et avortement en France dans les années 2000. *Population* 59(3-4): 347-356.
6. Bajos N, Ferrand M, GINE a (2002) De la contraception à l'avortement. *Sociologie des grossesses non prévues*; (ed.) I, editor. Paris.
7. Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N (2003) Contraception: from accessibility to efficiency. *Hum Reprod* 18: 994-999.
8. Bajos N, Moreau C, Leridon H, Ferrand M (2004) Pourquoi le nombre d'avortements n'a-t-il pas baissé en France depuis 30 ans ? *Population & Sociétés*.
9. Vilain A (2009) Les interruptions volontaires de grossesse en 2007. *Etudes et Résultats*: 1-6.
10. Trussell J, Wynn LL (2008) Reducing unintended pregnancy in the United States. *Contraception* 77: 1-5.
11. Moreau C, Trussell J, Desfreres J, Bajos N (2010) Patterns of contraceptive use before and after an abortion: results from a nationally representative survey of women undergoing an abortion in France. *Contraception* 82: 337-344.
12. Kost K, Singh S, Vaughan B, Trussell J, Bankole A (2008) Estimates of contraceptive failure from the 2002 National Survey of Family Growth. *Contraception* 77: 10-21.
13. Moreau C, Trussell J, Rodriguez G, Bajos N, Bouyer J (2007) Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey. *Hum Reprod* 22: 2422-2427.
14. Moreau C, Bouyer J, Bajos N, Rodriguez G, Trussell J (2009) Frequency of discontinuation of contraceptive use: results from a French population-based cohort. *Hum Reprod* 24: 1387-1392.
15. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF (2011) 20 microg versus >20 microg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003989.
16. Rosenberg MJ, Waugh MS, Long S (1995) Unintended pregnancies and use, misuse and discontinuation of oral contraceptives. *J Reprod Med* 40: 355-360.
17. Rosenberg MJ, Waugh MS (1998) Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 179: 577-582.
18. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR (2009) The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 339: b2921.
19. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C (2009) Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 339: b2890.
20. Hannaford PC (2011) Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res* 127 Suppl 3: S30-34.
21. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S (2011) Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 9: 257-266.
22. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE (2001) Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 323: 131-134.
23. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS (2011) Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 342: d2139.
24. Jick SS, Hernandez RK (2011) Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 342: d2151.
25. Kluft C, Lansink M (1997) Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 78: 315-326.
26. Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, Christella M, Thomassen LG, et al. (1999) Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* 354: 2036-2040.
27. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, van Enk A, Bouma BN, et al. (2000) Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost* 84: 4-8.

28. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, et al. (2000) A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 84: 15-21.
29. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonnet S, Kirzin JM, Aiach M, et al. (2004) Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *J Thromb Haemost* 2: 1594-1600.
30. van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, Rosendaal FR, Rosing J, et al. (2008) Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost* 6: 346-351.
31. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A (2002) Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 81: 482-490.
32. Wiegatz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, et al. (2003) Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception* 67: 25-32.
33. van Vliet HA, Frolich M, Christella M, Thomassen LG, Doggen CJ, et al. (2005) Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Hum Reprod* 20: 563-568.
34. Rad M, Klufft C, Menard J, Burggraaf J, de Kam ML, et al. (2006) Comparative effects of a contraceptive vaginal ring delivering a nonandrogenic progestin and continuous ethinyl estradiol and a combined oral contraceptive containing levonorgestrel on hemostasis variables. *Am J Obstet Gynecol* 195: 72-77.
35. van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM (2009) Sex hormone-binding globulin: an adequate surrogate marker for venous thromboembolism in women using new hormonal contraceptives. *Contraception* 79: 328-329; author reply 329-330.
36. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR (2005) Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 293: 2352-2361.
37. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, et al. (2005) Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 131: 80-90.
38. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H (2006) Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 73: 223-228.
39. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM (2007) Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 109: 339-346.
40. Johnson JV, Lowell J, Badger GJ, Rosing J, Tchaikovski S, et al. (2008) Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 111: 278-284.
41. Klufft C, Meijer P, LaGuardia KD, Fisher AC (2008) Comparison of a transdermal contraceptive patch vs. oral contraceptives on hemostasis variables. *Contraception* 77: 77-83.
42. Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Tchaikovski S, et al. (2009) Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Thromb Res* 123: 429-435.
43. van Vliet HA, Rosendaal FR, Fleischer K, Rosing J, Helmerhorst FM (2010) Effects of the contraceptive vaginal ring, the contraceptive transdermal patch and combined oral contraceptives on markers of hemostasis. *Contraception* 81: 88-89; author reply 89-90.
44. Bergendal A, Odland V, Persson I, Kieler H (2009) Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88: 261-266.
45. Lidegaard O, Kreiner S (2002) Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception* 65: 197-205.

46. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E (1999) Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 4: 67-73.
47. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, et al. (2004) Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 70: 437-441.
48. (1998) Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Contraception* 57: 315-324.
49. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR (2010) The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30: 2297-2300.
50. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH (1988) A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 319: 1313-1317.
51. Shufelt CL, Bairey Merz CN (2009) Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 53: 221-231.
52. Stefanick ML, Prentice RL, Anderson G, Gass M, Manson JE, et al. (2005) Reanalysis of the Women's Health Initiative oral contraceptive data reveals no evidence of delayed cardiovascular benefit. *Fertil Steril* 83: 853-854.
53. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, et al. (1999) Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 318: 1579-1583.
54. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, et al. (2001) Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 345: 1787-1793.
55. (1997) 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* 349: 1202-1209.
56. Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weiderpass E (2007) A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 88: 310-316.
57. Lidegaard O (1993) Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ* 306: 956-963.
58. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, et al. (1995) Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 310: 830-833.
59. Petitti DB, Siscovick DS, Sidney S, Schwartz SM, Quesenberry CP, et al. (1998) Norplant implants and cardiovascular disease. *Contraception* 57: 361-362.
60. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, et al. (2009) Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 40: 1059-1062.
61. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S (2001) Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 161: 1065-1070.
62. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M (1991) Is oral contraceptive use still associated with an increased risk of fatal myocardial infarction? Report of a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 98: 1245-1253.
63. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin PY, Plu-Bureau G (2011) Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1169-1174.
64. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin PY, Frances C, Levy DP, et al. Progesterone progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception* 83: 229-237.
65. Plu-Bureau G, Horellou MH, Gompel A, Conard J (2008) [Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: When to ask for an assessment of hemostasis? Which parameters?]. *Gynecol Obstet Fertil* 36: 448-454.
66. Lobo RA, Skinner JB, Lippman JS, Cirillo SJ (1996) Plasma lipids and desogestrel and ethinyl estradiol: a meta-analysis. *Fertil Steril* 65: 1100-1109.

67. LaRosa JC (1989) Effects of oral contraceptives on circulating lipids and lipoproteins: maximizing benefit, minimizing risk. *Int J Fertil* 34 Suppl: 71-84.
68. Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J, Conard J, Kumar S, et al. (2007) Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2074-2079.
69. Burkman RT (2007) Transdermal hormonal contraception: benefits and risks. *Am J Obstet Gynecol* 197: 134 e131-136.
70. Seibert C, Barbouche E, Fagan J, Myint E, Wetterneck T, et al. (2003) Prescribing oral contraceptives for women older than 35 years of age. *Ann Intern Med* 138: 54-64.
71. ANAES (2004) Recommandations pour la pratique clinique. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Anaes-Afssaps-Inpes. Service des recommandations professionnelles de l'ANAES.
72. Godet-Thobie H, Vernay M, Noukpoape A, Salanave B, Malon A, et al. (2008) Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *BEH* 49-50: 478-483.
73. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, et al. (2010) Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42: 517-584.
74. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. (1996) Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 94: 483-489.
75. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, et al. (2010) Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 82: 139-146.
76. Bouchard P (2005) Chlormadinone acetate (CMA) in oral contraception--a new opportunity. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 10 Suppl 1: 7-11.
77. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, et al. (2004) Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 164: 741-747.
78. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE (2005) Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3863-3870.
79. Curtis KM, Jamieson DJ, Peterson HB, Marchbanks PA (2010) Adaptation of the World Health Organization's medical eligibility criteria for contraceptive use for use in the United States. *Contraception* 82: 3-9.
80. Fruzzetti F, Ricci C, Fioretti P (1994) Haemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception* 49: 579-592.
81. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM (1996) Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 174: 628-632.
82. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC (2000) Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 284: 72-78.
83. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, et al. (2000) The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 5: 265-274.
84. Lawson DH, Davidson JF, Jick H (1977) Oral contraceptive use and venous thromboembolism: absence of an effect of smoking. *Br Med J* 2: 729-730.
85. Bajos N, Wellings K, Laborde C, Moreau C (2010) Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ* 340: c2573.
86. (1995) Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 346: 1582-1588.
87. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S (1998) Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception* 57: 291-301.

88. (1995) Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 346: 1575-1582.
89. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ (2007) Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 139: 289-296.
90. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, et al. (2004) Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 70: 3-10.
91. Grimes DA, Shields WC (2005) Family planning for obese women: challenges and opportunities. *Contraception* 72: 1-4.
92. Trussell J, Schwarz EB, Guthrie K (2009) Obesity and oral contraceptive pill failure. *Contraception* 79: 334-338.
93. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR (2002) Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstet Gynecol* 99: 820-827.
94. Holt VL, Scholes D, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Daling JR (2005) Body mass index, weight, and oral contraceptive failure risk. *Obstet Gynecol* 105: 46-52.
95. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, et al. (2010) Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008452.
96. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, et al. (2002) Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 77: S13-18.
97. Huber J, Wenzl R (1998) Pharmacokinetics of Implanon. An integrated analysis. *Contraception* 58: 85S-90S.
98. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 84: 363-367.
99. Gerrits EG, Ceulemans R, van Hee R, Hendrickx L, Totte E (2003) Contraceptive treatment after biliopancreatic diversion needs consensus. *Obes Surg* 13: 378-382.
100. Andersen AN, Lebech PE, Sorensen TI, Borggaard B (1982) Sex hormone levels and intestinal absorption of estradiol and D-norgestrel in women following bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes* 6: 91-96.
101. Victor A, Odland V, Kral JG (1987) Oral contraceptive absorption and sex hormone binding globulins in obese women: effects of jejunoileal bypass. *Gastroenterol Clin North Am* 16: 483-491.
102. Croft JB, Freedman DS, Cresanta JL, Srinivasan SR, Burke GL, et al. (1987) Adverse influences of alcohol, tobacco, and oral contraceptive use on cardiovascular risk factors during transition to adulthood. *Am J Epidemiol* 126: 202-213.
103. Simon D, Senan C, Garnier P, Saint-Paul M, Garat E, et al. (1990) Effects of oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolisms in a healthy population: the Telecom study. *Am J Obstet Gynecol* 163: 382-387.
104. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF (2007) Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*: CD006133.
105. Kjos SL, Gregory K, Henry OA, Collins C (1993) Evaluation of routine diabetes and lipid screening after age 35 in candidates for or current users of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 82: 925-930.
106. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R (1995) Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1816-1821.
107. (1985) A randomized double-blind study of the effects of two low-dose combined oral contraceptives on biochemical aspects. Report from a seven-centred study. WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Task force on Oral Contraceptives. *Contraception* 32: 223-236.

108. Yu AF, Wu SX, Liu JL, Liu AR, Li JZ, et al. (1988) Metabolic changes in women using a long-acting monthly oral contraceptive and return of ovulation on discontinuation. *Contraception* 37: 517-528.
109. Porkka KV, Erkkola R, Taimela S, Raitakari OT, Dahlen GH, et al. (1995) Influence of oral contraceptive use on lipoprotein (a) and other coronary heart disease risk factors. *Ann Med* 27: 193-198.
110. Kim C, Siscovick DS, Sidney S, Lewis CE, Kiefe CI, et al. (2002) Oral contraceptive use and association with glucose, insulin, and diabetes in young adult women: the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Diabetes Care* 25: 1027-1032.
111. Crook D, Godsland I (1998) Safety evaluation of modern oral contraceptives. Effects on lipoprotein and carbohydrate metabolism. *Contraception* 57: 189-201.
112. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, Zanin R, Volpe A (2009) Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonorgestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study. *Contraception* 80: 34-39.
113. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. (1992) Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia* 35: 967-972.
114. Chasan-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, Hunter DJ, Colditz GA, et al. (1997) A prospective study of oral contraceptives and NIDDM among U.S. women. *Diabetes Care* 20: 330-335.
115. Rosenthal AD, Shu XO, Jin F, Yang G, Elasy TA, et al. (2004) Oral contraceptive use and risk of diabetes among Chinese women. *Contraception* 69: 251-257.
116. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D (2009) Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373: 1773-1779.
117. Beydoun HA, Beydoun MA, Tamim H (2009) How does gestational diabetes affect postpartum contraception in nondiabetic primiparous women? *Contraception* 79: 290-296.
118. Skouby SO, Kuhl C, Molsted-Pedersen L, Petersen K, Christensen MS (1985) Triphasic oral contraception: metabolic effects in normal women and those with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 153: 495-500.
119. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, et al. (1998) Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 280: 533-538.
120. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, Wilson LM, et al. (2009) Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 122: 207-214 e204.
121. Nelson AL, Le MH, Musherraf Z, Vanberckelaer A (2008) Intermediate-term glucose tolerance in women with a history of gestational diabetes: natural history and potential associations with breastfeeding and contraception. *Am J Obstet Gynecol* 198: 699 e691-697; discussion 699 e697-698.
122. Visser J, Snel M, Van Vliet HA (2006) Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003990.
123. Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. (2006) Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 22: 198-206.
124. Garg SK, Chase HP, Marshall G, Hoops SL, Holmes DL, et al. (1994) Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 271: 1099-1102.
125. Klein BE, Klein R, Moss SE (1999) Exogenous estrogen exposures and changes in diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 22: 1984-1987.
126. Ahmed SB, Hovind P, Parving HH, Rossing P, Price DA, et al. (2005) Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 28: 1988-1994.
127. (1996) Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 348: 498-505.

128. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, et al. (1996) Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 335: 8-15.
129. Petersen KR (2002) Pharmacodynamic effects of oral contraceptive steroids on biochemical markers for arterial thrombosis. Studies in non-diabetic women and in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 49: 43-60.

Tableau 1. Nombre de femmes en âge de procréer et proportion d'utilisatrices de contraceptifs en France. D'après [1].

	Nombre de femmes	
	(en millions)	%
Femmes 15-49 ans	14,35	100
Femmes 15-49 ans à risque de grossesse non désirée	10,51	73,2
Utilisatrices de contraception	10,35	72,1
Non utilisatrices de contraception	4,0	27,9
Femmes à risque n'utilisant pas de contraception	0,21	2,0

Tableau 2. Distribution des méthodes de contraception utilisées par les femmes de 15 à 49 ans en France. D'après[1].

Méthode	Nb. d'utilisatrices	% d'utilisatrices
Pilule	6.1 millions	59.2
DIU (levonorgestrel)	0.98 million	9.5
Implant	134 550	1.3
DIU (cuivre)	1.48 millions	14.3
Préservatif	1.17 millions	11.3
Retrait	113 850	1.1
Abstinence Périodique	41,400	0.4
spermicides	72,450	0.7
stérilisation	183,195	1.77

Tableau 3. Différentes combinaisons contraceptives orales œstroprogestatives disponibles en France.

Nom	Dose d'EO (µg)	Progestatif	Génération	Séquence
Triella®	35	Noresthisterone	1 ^{ère}	triphase
Stediril®	50	Norgestrel	2 ^{ème}	monophasique
Minidril® / Ludéal® Ge/ Zikiale®	30	Lévonorgestrel	2 ^{ème}	monophasique
Adépal® / Pacilia®	30-40	Lévonorgestrel	2 ^{ème}	biphase
Trinordiol® /Daily® Ge/Amarance®/Evanecia®	30-40	Lévonorgestrel	2 ^{ème}	triphase
Leeloo®, Lovavulo®	20	Lévonorgestrel	2 ^{ème}	monophasique
Triafemi®/ Tricilest®	35	Norgestimate	3 ^{ème}	triphase
Cilest® /Effiprev®	35	Norgestimate	3 ^{ème}	monophasique
Melodia®/ Minesse®	15	Gestodène	3 ^{ème}	monophasique/continue
Harmonet®/Méliane®/Carlin®/Felixita®/ Efezial®	20	Gestodène	3 ^{ème}	monophasique
Cycleane 20®/Mercilon® / Desobel G®	20	Desogestrel	3 ^{ème}	monophasique
Cycleane 30®/ Varnoline®/ Desobel G®	30	Desogestrel	3 ^{ème}	monophasique
Minulet®/Moneva®/ /Efézial® /Felixita®/ Carlin 30®	30	Désogestrel	3 ^{ème}	monophasique
Varnoline continu®	30	Désogestrel	3 ^{ème}	monophasique 21cp+7 placebo
Phaeva®/Perleane®/ Triminulet®	30-40	Gestodène	3 ^{ème}	triphase
Belara®	30	Acétate de chlormadinone	Autre	monophasique
Diane 35®/Evepar®/Holgyème®/Lumalia®/Minerva®	35	Acétate de cyprotérone		monophasique
Jasmine®/ Convuline®/ Drospibel 30	30	Drospirénone	Autre	monophasique
Jasminelle®/Belanette®/ Drospibel® 20	20	Drospirénone	Autre	monophasique
Jasminelle® continu	20	Drospirénone	Autre	monophasique 21/7 placebo
Yaz®	20	Drospirénone	Autre	monophasique 24cp/4 placebo

Qlaira®	Valérate d'O (1-3 mg)	Dienogest	quadriphasique
Zoely®	O (1,5mg)	Acetate de nomegestrol	monophasique

Tableau 4. Différents macroprogestatifs oraux disponibles en France.

Classe	Molécule	Doses disponibles	Dose anti-gonadotropes
Pregnanes (dérivés de la progestérone)			
	Acétate de chlormadinone	2, 5, 10 mg	10 mg 21j/28
	Medrogestérone	5 mg	10 mg 21j/28
	Acétate de cyprotérone	50 mg	50 mg 21J/28
Norpregnanes			
	Acétate de nomégestrol	3,75 -5 mg	5 mg 21J/28
	Promégestone	0,25-0,5 mg	0,5 mg 21j/28

Tableau 5. Risque d'événement thrombo-embolique veineux associé à la dose d'EO. OR ajustés sur l'âge (IC 95%). D'après [18]

Dose d'EO (µg)	Utilisatrices (%)	Lévonorgestrel	Gestodène	Désogestrel
20	11,2	1,1 (0,4-3,1)	0,3 (0,2-0,7)	0,7 (0,4-1,2)
30	84,4	1	1	1
50	4,4	2,2 (1,3-3,7)		

Tableau 6. Risque d'événement thrombo-embolique veineux observé lors de la première année de contraception par l'association d'EO à la dose de 30 à 40 µg à différents progestatifs. D'après [19].

Progestatif utilisé	Risque veineux OR (IC 95%)
Levonorgestrel	1,91 (1,31-2,79)
Norgestimate	3,37 (2,38-4,76)
Gestodène	4,38 (3,65-5,24)
Désogestrel	5,58 (4,13-7,55)
Cyprotérone acétate	6,68 (4,50-9,94)
Drosopirénone	7,90 (5,65-11,0)
Pas de contraception orale	1

Tableau 7. Risque d'événement thrombo-embolique veineux associé à l'utilisation des contraceptions œstroprogestatives orales en fonction de l'âge. D'après [19].

Age	Incidence annuelle chez les non - utilisatrices pour 10 000 femmes	Risque relatif (95% IC)	Incidence annuelle chez les utilisatrices pour 10 000 femmes
< 30 ans	1,2	3,1 (2.2 - 4.6)	3,7
30 – 40 ans	2,0	5,0 (3.8 - 6.5)	10,0
40-50 ans	2,3	5,8 (4.6 - 7.3)	13,3

Tableau 8. Risque d'événement thrombo-embolique veineux associé aux contraceptions progestatives. D'après [19] et [49].

Type de contraception	Lidegaard et al. 2009	Van Hylckama et al. 2010
<u>Voie orale</u>		
Lévonorgestrel 30 µg ou Noréthistérone 350 µg	0,59 (0,33-1,04)	
Désogestrel 75 µg	1,10 (0,35-3,41)	
<u>Dispositif intra-utérin</u>		
Lévonorgestrel	0,89 (0,64-1,26)	0,30 (0,10-1,10)

Risque relatif (IC 95%) des femmes en cours d'utilisation par comparaison aux femmes non utilisatrices.

Tableau 9. Risque d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraception œstroprogestative orale (comparées aux femmes sans contraception orale), en fonction de la présence d'un tabagisme et/ou d'une hypertension artérielle. Données de l'étude OMS [55].

	Odd Ratio (IC 95%) <i>(Infarctus du Myocarde)</i>
Tabac + et HTA +	71.4 (16.5 – 309)
Tabac + et HTA -	26.6 (7.00 – 101)
Tabac - et HTA +	16.4 (3.10 – 87.7)
Tabac - et HTA -	1.10 (0.12 – 9.69)

Tableau 10. Valeurs de LDL-cholestérol tolérées sous contraception œstroprogestative selon le nombre de facteurs de risque. Les facteurs de risque à prendre en compte sont :

- Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire chez un parent au 1^{er} degré de moins de 55 ans pour un parent masculin et de moins de 65 ans pour un parent féminin
- Tabagisme actif ou arrêté depuis moins de 3 ans
- HTA ou traitement anti-hypertenseur
- Diabète traité ou non
- HDL-cholestérol < 0.40 g/l
- Facteur protecteur : HDL-cholestérol > 0.60 g/l

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 facteurs de risque	LDL < 1.30 g/l
Prévention secondaire	LDL < 1.00 g/l

Figure 1. Choix contraceptifs en fonction de l'âge dans la population générale. D'après [4].

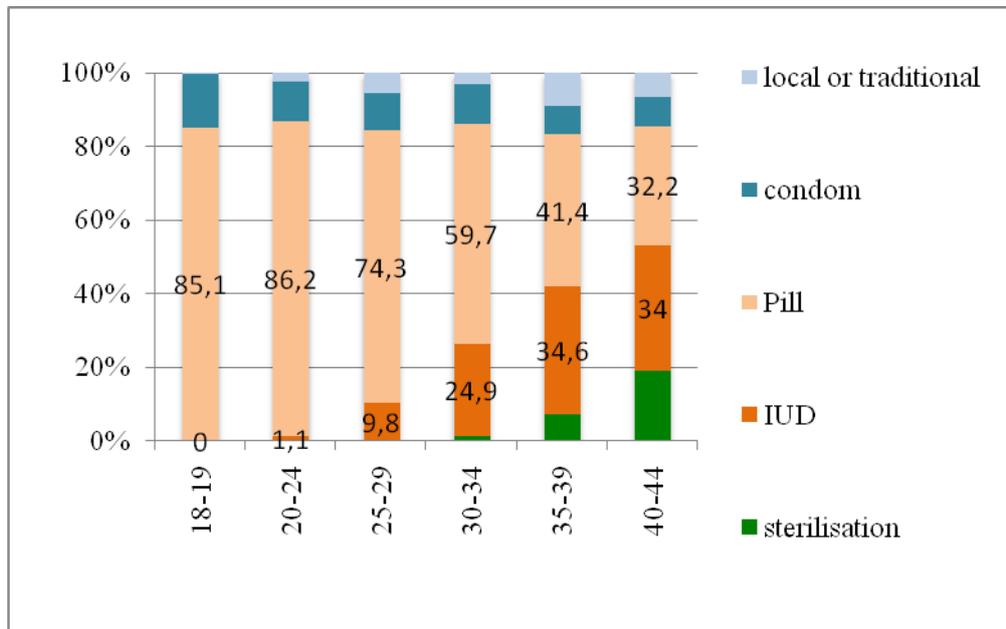


Figure 2. Choix du mode contraceptif chez la fumeuse.

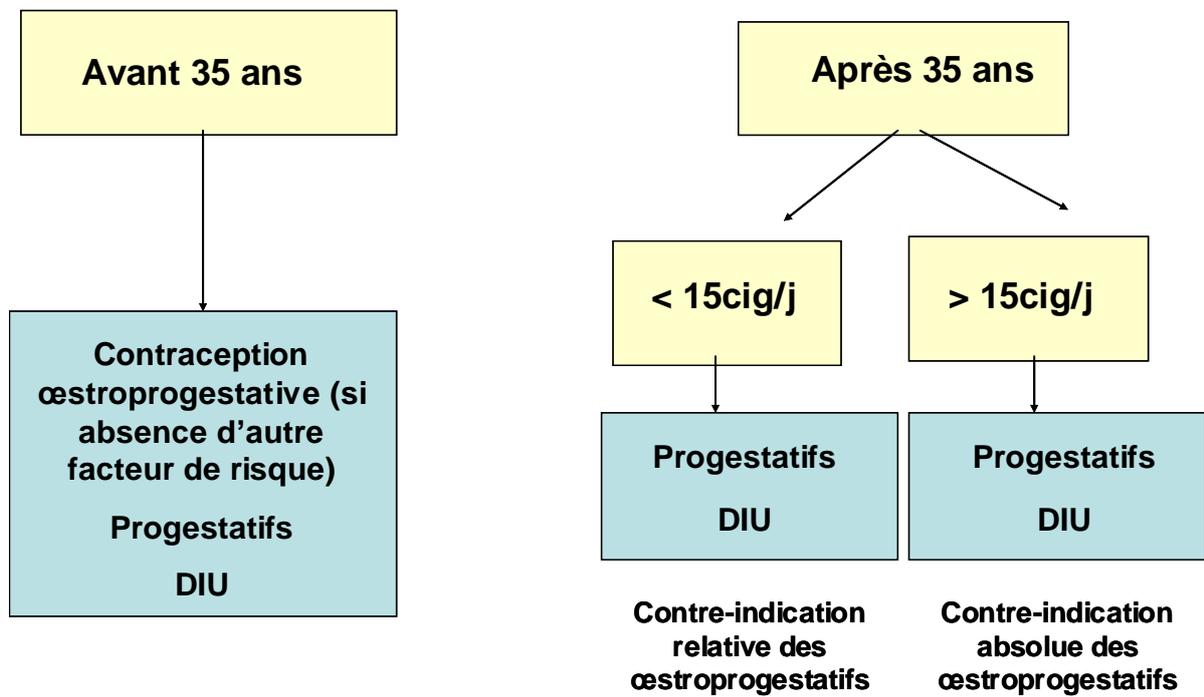


Figure 3. Choix du mode de contraception dans un contexte de diabète de type 1.

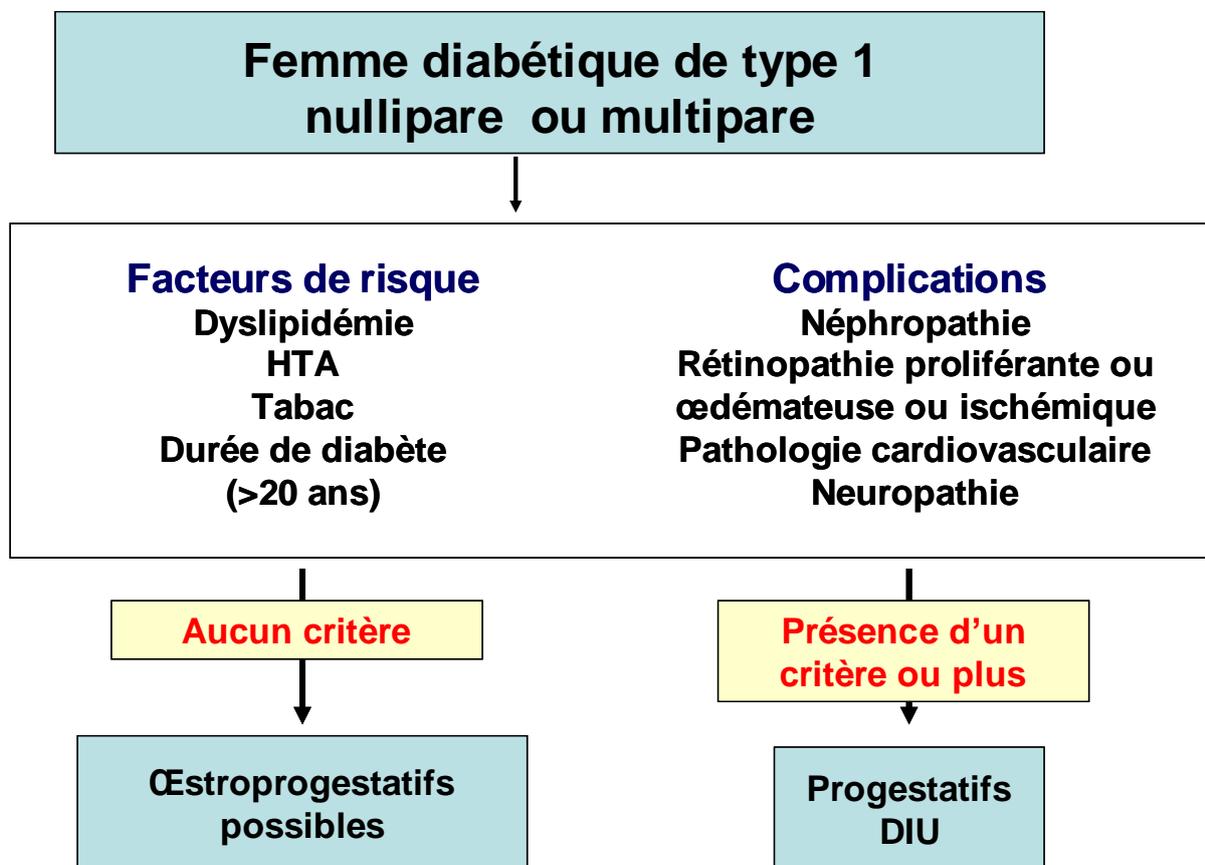
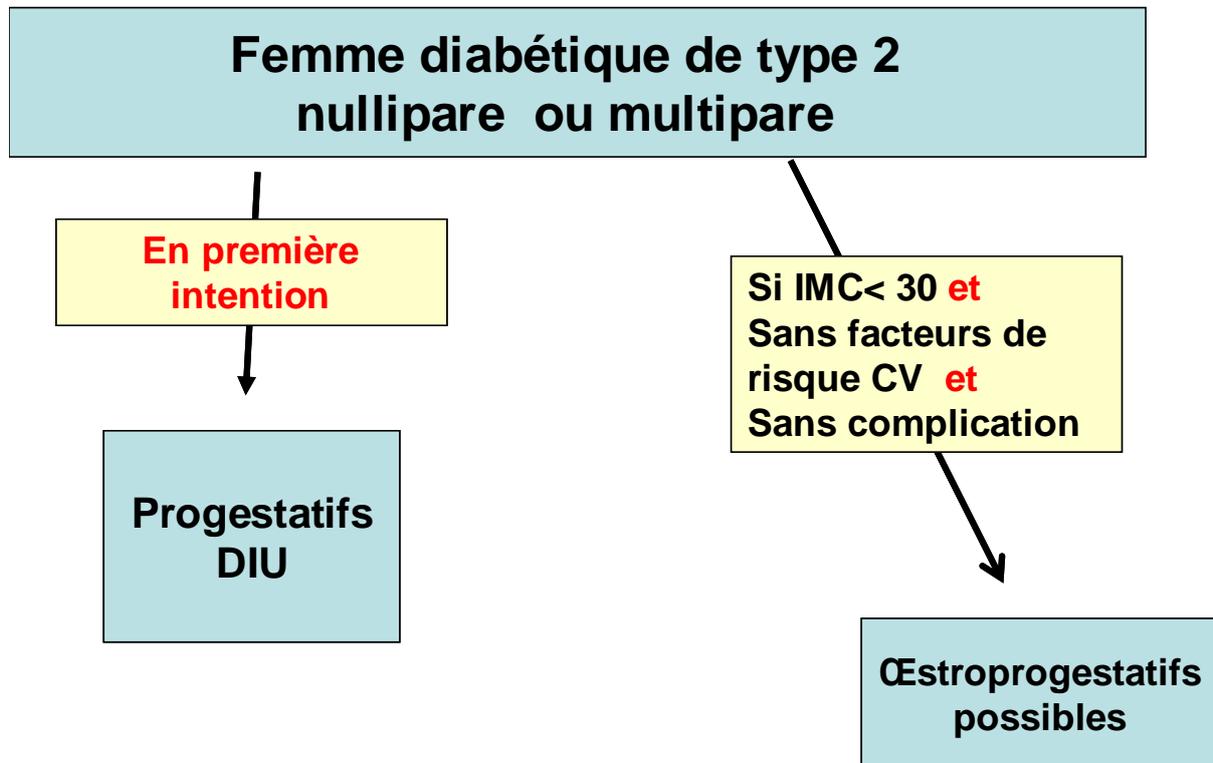


Figure 4. Choix du mode de contraception dans un contexte de diabète de type 2.



**Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique :
L'essentiel pour la pratique clinique.**

Situation à risque de maladie thrombo-embolique veineuse :

- La contraception œstroprogestative par voie orale ou non-orale est définitivement contre-indiquée en cas d'antécédent personnel de maladie thrombo-embolique ou de thrombophilie biologique authentifiée sans évènement clinique.
- Dans ces situations, à distance de l'épisode aigu, il est possible d'utiliser un microprogestatif ou un progestatif macrodosé.
- L'existence d'un antécédent familial d'évènement thrombo-embolique, chez une personne apparentée au 1er degré et avant 60 ans, représente une contre-indication relative à la contraception œstroprogestative.
- Un antécédent personnel de thrombose veineuse superficielle ne représente pas une contre-indication aux contraceptions hormonales dans leur ensemble.
- La recherche d'une thrombophilie avant prescription d'une contraception hormonale ne se justifie qu'en situation d'antécédent familial de maladie thrombo-embolique au premier degré et avant 60 ans.

Antécédents de maladies cardio-vasculaires :

- La contraception œstroprogestative est définitivement contre-indiquée en cas d'antécédent personnel d'évènement artériel (coronaropathie et/ou AVC). Privilégier les méthodes contraceptives non hormonales, le recours à une contraception progestative (microdosée ou macrodosée) imposant une discussion multidisciplinaire préalable.
- Stratégie décisionnelle identique chez les femmes présentant des antécédents familiaux d'évènements cardiovasculaires précoces (avant 50 ans) ou un terrain de migraines avec aura.

Facteurs de risque cardio-vasculaire : Dyslipidémies

- En l'absence d'antécédent personnel ou familial de maladie métabolique ou thrombo-embolique et de facteurs de risque cardiovasculaire, il n'est pas nécessaire de prescrire un bilan lipidique préalable, mais celui-ci devra être systématiquement réalisé 3 à 6 mois après l'instauration de la contraception hormonale.
- L'identification d'un taux plasmatique élevé de LDL cholestérol (> 2,20 g/l en l'absence de facteur de risque associé) ou de triglycérides (> 2,00 g/l) impose l'arrêt de la contraception œstroprogestative. Le seuil de LDL cholestérol toléré doit être abaissé de 0,30 g/l pour chaque facteur de risque supplémentaire.

- L'existence d'une dyslipidémie connue (non traitée ou traitée et non contrôlée) contre-indique si la contraception œstroprogestative si le taux plasmatique de LDL-cholestérol excède 2,20 g/l et/ou le taux de triglycérides est supérieur 2,00 g/l (seuil de LDL cholestérol abaissé si facteurs de risque cardiovasculaire associés).
- Chez la femme dyslipidémique, il est possible de proposer une contraception progestative pure, en optant pour un composé sans activité androgénique significative.

Facteurs de risque cardio-vasculaire : Hypertension artérielle

- La mesure de la pression artérielle est le seul examen clinique recommandé avant toute prescription de pilule œstroprogestative, y compris chez une femme sans antécédents familiaux ou personnels particuliers.
- La contraception œstroprogestative est contre-indiquée en première intention chez les patientes présentant une HTA, hormis pour celles ayant un antécédent d'HTA gravidique.
- La contre-indication est relative chez les femmes de moins de 35 ans, traitées et équilibrées, sans complication ni autre facteur de risque cardio-vasculaire.
- L'utilisation de micro- ou macro-progestatifs constitue l'alternative hormonale de choix chez les femmes hypertendues.

Facteurs de risque cardio-vasculaire : Tabagisme

- La contraception œstroprogestative est contre-indiquée, quel que soit son mode d'administration, chez la fumeuse de plus de 35 ans, en particulier lorsque la consommation excède 15 cigarettes par jour.
- Avant 35 ans, et quel que soit le nombre de cigarettes fumées, l'utilisation d'une contraception œstroprogestative est possible en l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire associés.
- La contraception par progestatifs seuls sous toutes ces formes peut être utilisée quels que soient l'âge et le nombre de cigarettes consommées.

Facteurs de risque cardio-vasculaire : Obésité

- Chez les femmes obèses (IMC ≥ 30 kg/m²) de moins de 35 ans, et en l'absence de facteur de risque cardio-vasculaire associé, les avantages des méthodes contraceptives combinées l'emportent sur les risques théoriques et la contraception œstroprogestative peut donc être proposée.
- Les contraceptions progestatives dans leur ensemble n'ont pas de restriction d'utilisation chez les femmes obèses.
- Après chirurgie de l'obésité entraînant une malabsorption (bypass ou dérivation bilio-pancréatique), tous les contraceptifs oraux doivent être évités, en faveur des contraceptions hormonales combinées en patch ou anneau vaginal, des implants progestatifs, et des dispositifs intra-utérins.

- Les contraceptifs oraux peuvent être employés après chirurgie restrictive pure, en tenant compte des restrictions liées aux facteurs de risque associés.

Facteurs de risque cardio-vasculaire : Diabète

- Toutes les modes de contraception hormonale peuvent être envisagées, sans aucune restriction d'utilisation, en cas d'antécédent de diabète gestationnel, en l'absence de facteur de risque vasculaire veineux ou artériel.

- Chez la femme diabétique de type 1 :

. Une contraception œstroprogestative peut être proposée s'il n'existe ni facteur de risque vasculaire, ni aucune complication macroangiopathique ou microangiopathique

. L'utilisation de micro-progestatifs ou la mise en place d'un DIU font partie des alternatives en cas de complication avérée (néphropathie protéinurique ou insuffisance rénale, rétinopathie évoluée, une pathologie cardiovasculaire ou neuropathie)

- Chez la femme diabétique de type 2 :

. La prescription d'une contraception œstroprogestative doit se limiter aux conditions suivantes : absence d'obésité ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$), de facteur de risque cardio-vasculaire associé et de complication microangiopathique ou macroangiopathique

. Dans tous les autres cas, si une contraception hormonale est envisagée, elle reposera sur l'utilisation de progestatifs seuls, quel que soit le mode d'administration