

L'ANNÉE EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Contraception : quoi de neuf ?



→ C. ROCHE

Service de Médecine
de la Reproduction,
Hôpital Jean-Verdier, BONDY.

L'année en contraception a été marquée par la controverse autour des contraceptifs oraux combinés (COC) et du risque vasculaire associé. Nous consacrerons donc la plus grande partie de cette mise au point à comprendre le rationnel, les incertitudes et les conséquences de cette polémique.

Pilules de 3^e génération et risque vasculaire : la grande polémique

On aura rarement autant parlé de contraception qu'en ce début d'année 2013. La polémique concernant les pilules estroprogestatives (EP) a largement alimenté le débat médiatique et médical, amenant à une prise de conscience générale nécessaire, mais qui mérite analyse et pondération.

1. D'où vient la controverse ?

Le 14 décembre 2012, première en France, une plainte au pénal est déposée contre une pilule contraceptive. La victime, une jeune femme de 25 ans, accuse sa pilule de 3^e génération (Méliane) d'avoir provoqué son accident vasculaire cérébral (AVC). Cet événement est le détonateur d'une longue série de plaintes qui se sont alors succédées.

Rapidement, le ministère de la Santé avance le déremboursement annoncé des pilules contenant un progestatif de 3^e génération (désogestrel, gestodène, norgestimate) et l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) adresse une mise en garde aux prescripteurs rappelant la nécessité de privilégier la prescription des contraceptifs oraux combinés (COC) de deuxième génération (2G) [1].

Le 26 mars 2013, l'ANSM diffuse au grand public une étude pharmaco-épidémiologique visant à estimer le nombre d'accidents thromboemboliques veineux (ATEV) attribuables aux COC en France entre 2000 et 2011, chez les femmes âgées de 15 à 49 ans. Sur la période étudiée, le nombre annuel de cas d'ATEV dus aux COC est estimé à 2549, dont 1751 sont attribuables aux pilules de 3^e et de 4^e générations (pilules contenant de la drospirénone, de l'acétate de chlormadinone, du dienogest ou de l'acétate de nomégestrol). La COC serait à l'origine de 20 décès annuels par embolie pulmonaire (6 décès attribuables aux COC de 1^{re} et de 2^e générations et 14 attribuables aux COC de 3^e et 4^e générations) [2].

2. Risque vasculaire et pilule : données connues

Le lien entre pilule estroprogestative et risque vasculaire n'est pas une donnée nouvelle.

Depuis l'introduction des COC en 1961, le risque de thrombose veineuse est un effet indésirable bien connu, rare, mais potentiellement grave. En 1991, Gerstmann, dans une étude portant sur plus de 200 000 femmes prenant une COC, a retrouvé une augmentation du risque thromboembolique (TE) proportionnelle à la dose d'éthinyl estradiol (EE) contenue dans la pilule (50 mcg vs 35 mcg) [3]. Heinemann *et al.* ont rapporté, en 1998, dans une étude cas témoin, que les femmes sous COC de 2G avaient un risque d'AVC multiplié par 2,7 par rapport aux non utilisatrices, et multiplié par 3,4 sous COC de 3G [4]. En 2001, une première méta-analyse conclut que les pilules de 3G multipliaient par 1,7 (IC 95 % : 1,4-2,0) le risque de survenue d'accident TE par rapport aux COC de 2G [5].

Ces données ont amené la Haute autorité de santé à publier en 2007 une réévaluation des contraceptifs oraux de 3G, incitant à proposer en première intention une pilule de 2G lors d'une primo-prescription (les contraceptifs oraux de 3G ne devant être proposés qu'en cas d'intolérance au COC de 2G) [6].

3. Pilule et risque vasculaire : où en sommes nous ?

Il est important de différencier au sein du risque vasculaire le risque artériel du risque veineux.

CONTRACEPTION

● Risque artériel

Les données récentes des grandes cohortes américaines et danoises montrent que le risque artériel est dix fois moins important que le risque veineux.

Dans l'étude de la *Food and Drug Administration* (FDA), l'incidence des infarctus du myocarde (IDM) est de 0,67/10 000 femmes par an utilisatrices de COC, et des AVC de 0,87/10 000 [7].

Une méta-analyse récente étudie risque artériel et COC: le risque d'IDM est multiplié par 1,7 (1,2-1,3/11 études), le risque d'AVC est multiplié par 1,8 (1,2-2,8/14 études). Ce risque est identique pour les progestatifs de 2G et de 3G alors qu'il est plus important avec les progestatifs de première génération [8] (**tableau I**). Par ailleurs, d'après les données de la FDA, il existe une majoration du risque artériel avec les pilules à la drospirénone par rapport au lévonorgestrel (LNG) chez les nouvelles utilisatrices (OR: 2,01; IC 95 %: 1,06-3,81). Ce risque est majoré chez les femmes de plus de 35 ans seulement (0,64 entre 10 et 34 ans, 2,60 entre 35 et 55 ans) [9]. Enfin, il n'a pas été retrouvé de différence en fonction de la dose d'œstrogène utilisée (30 mcg d'EE ou moins) [10].

La recherche de facteurs de risque artériel est essentielle. La migraine augmente les AVC ischémiques (la migraine avec aura est une contre-indication absolue à la pilule EP), le tabac, l'hypertension artérielle (HTA) et les autres facteurs de risque cardiovasculaires sont aussi à rechercher. Rappelons que la prise de la pression artérielle est le seul geste clinique obligatoire à effectuer lors de la prescription d'une pilule EP.

Génération du progestatif	Risque d'IDM	Risque d'AVC
1 ^{re} génération	2,9 (2,1-4,1)	2,6 (2-3,4)
2 ^e génération	2,1 (1,7-2,4)	1,9 (1,6-2,2)
3 ^e génération	1,8 (1,6-2,1)	1,9 (1,7-2,1)

TABEAU I : Risque vasculaire artériel en cas d'utilisation de COC: impact du progestatif (d'après [8]).

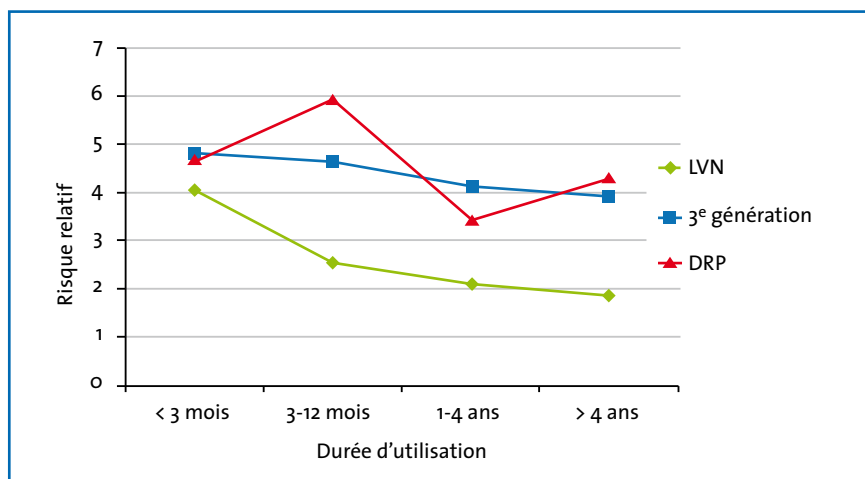


FIG. 1 : Risque vasculaire veineux en cas d'utilisation de COC: impact du progestatif et évolution dans le temps [11].

● Risque veineux

Il s'agit du risque le plus important mais il reste faible puisque dans l'étude de la FDA, l'incidence de survenue d'un accident veineux est de 7/10 000 femmes utilisatrices de COC par an [7], soit un risque d'ATEV augmenté d'un facteur 3 à 6 par rapport aux non-utilisatrices [11].

Ce risque est surtout important chez les nouvelles utilisatrices dans les 3 à 6 premiers mois de prise de la pilule EP. C'est l'"effet starter" déjà retrouvé dans une large étude cas témoin en 2009 [12]; il peut s'expliquer par la présence de thrombophilie héréditaire non dépistée (en particulier une mutation du facteur V leiden), mais également par des variations individuelles de la coagulation en dehors d'une véritable thrombophilie. Ainsi, la principale question à poser à la patiente lors de la prescription d'EP est la notion d'antécédents personnel ou familial de phlébite et/ou d'embolie pulmonaire.

Sur le long terme, le risque relatif diminue, mais il reste toujours moindre avec les COC de 2G en comparaison avec les COC de 3G et les pilules à la drospirénone (**fig. 1**) [11], et disparaît rapidement après l'arrêt de la contraception EP (environ 6 semaines). Par rapport aux pilules contenant du LNG, le risque d'ATEV est augmenté d'un facteur 1,7, aussi bien avec les pilules contenant un progestatif de 2G qu'avec les pilules contenant de la drospirénone [13]. Lorsque les estroprogestatifs sont administrés par voie vaginale ou transdermique, le sur-risque est identique qu'avec les COC de 3G [13].

En fonction de la dose d'EE, il existe une diminution du risque entre 50 et 30 µg, mais il y a peu de certitudes quant à une diminution du risque entre 30 et 20 µg. Lidegaard retrouve, avec les pilules à 20 µg, une diminution du risque pour les pilules à base de désogestrel et de gestodène, mais pas de modification du risque pour les pilules à base de drospirénone [11].

● Pourquoi les COC augmentent-ils le risque d'ATEV? Une question de "climat hormonal"

Les principales évolutions dans le développement de la COC ont été une diminution progressive de la dose d'EE et l'uti-

CONTRACEPTION

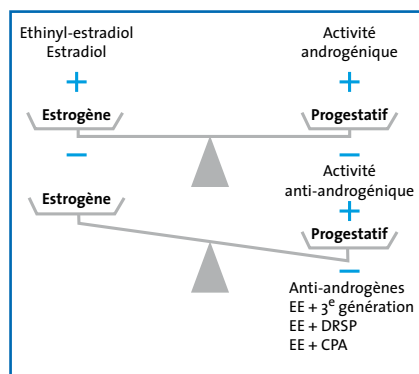


FIG. 2 : Balance hormonale des COC et risque TE (d'après Pr G. Plu-Bureau G. 2013).

lisation de nouveaux progestatifs moins androgéniques. L'objectif était d'améliorer la tolérance et d'avoir un bénéfice secondaire, en particulier sur l'acné.

Les nouveaux progestatifs sont donc moins androgéniques que les COC de 1G et 2G, avec pour conséquence une pilule au climat hormonal plus estrogénique. En effet, plus le progestatif est anti-androgénique, plus la pilule est estrogénique, et plus elle va modifier l'hémostase. Le problème ne vient donc pas du progestatif qui, seul, ne modifie pas la coagulation mais associé à l'EE augmente le risque TE car il est insuffisamment androgénique pour contrebalancer l'effet de l'EE (fig. 2).

Par ailleurs, de nombreuses études biologiques mettent en évidence une activation des facteurs de la coagulation sous l'action de la COC. Il existe une plausibilité biologique forte puisque l'on retrouve, avec les 3G, une augmentation significativement plus importante de la résistance à la protéine C activée qu'avec les 2G [14, 15]. Le corolaire de cette observation est une variation de la SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*). Le climat estrogénique de la pilule peut être estimé par le taux de SHBG plasmatique et reflète ainsi le niveau de risque TE associé à la pilule ; il est retrouvé une augmentation de la SHBG plus marquée chez les utilisatrices de drospirénone ou d'acétate de cyprotérone [16].

4. Quelles conséquences ? De nouvelles recommandations

● Les recommandations de l'ANSM

Au vu du sur-risque thromboembolique que les COC de 3G et 4G générations représentent, l'ANSM a publié une modification des conditions de leur prescription et de leur délivrance [1]. Par ailleurs, une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été déposée auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA).

L'ANSM demande aux prescripteurs :
– de privilégier la prescription des COC de deuxième génération contenant du lévonorgestrel ;
– de rechercher les facteurs de risque, notamment de thrombose, lors de toute

prescription d'un COC à une nouvelle utilisatrice ;

– d'informer les femmes du risque de thrombose et de les alerter quant aux signes cliniques évocateurs ;
– d'effectuer un suivi clinique pour surveiller la tolérance au traitement contraceptif prescrit.

● Les recommandations de la Société française de gynécologie

Parallèlement, la Société française de gynécologie a émis des recommandations sur le risque vasculaire de la contraception hormonale (**tableau II**) et propose une stratégie de prise en charge pratique (fig. 3).

Rappelons également que la Société française d'endocrinologie a proposé

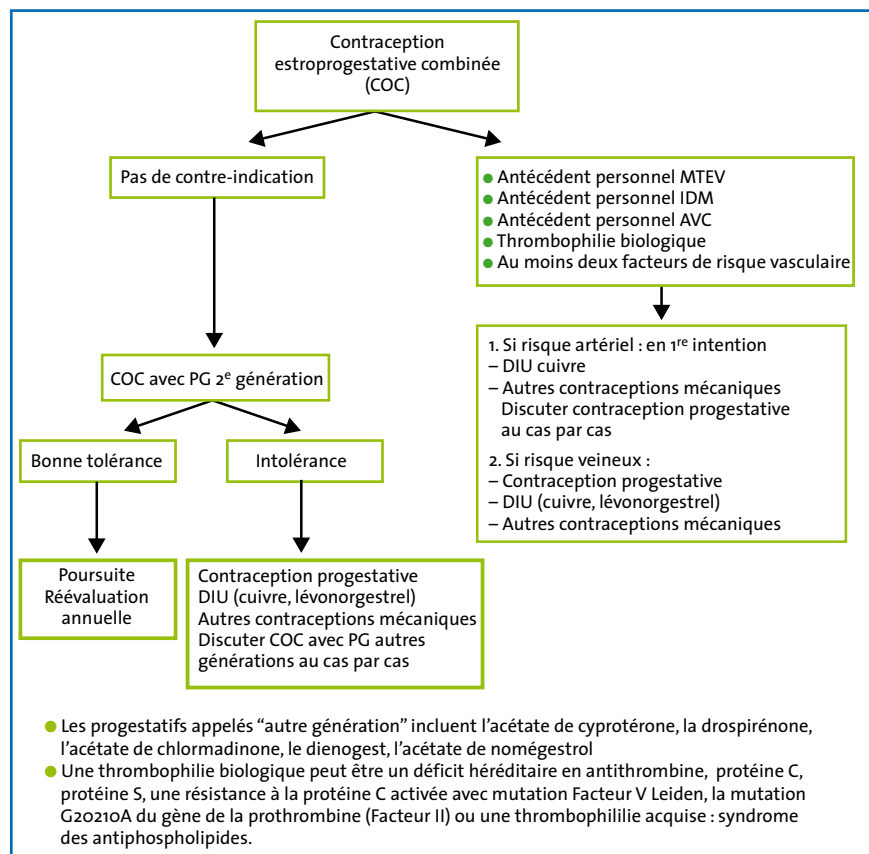


FIG. 3 : Stratégie de prise en charge du risque vasculaire pour la prescription d'une COC. Groupe "Thrombose" de la SFG : J.F. Arnal, J. Conard, Th. Maudelonde, C. Pélissier, P. Priollet, G. Plu-Bureau, P.Y. Scarabin, D. Serfaty.

Avant la prescription d'une contraception, un interrogatoire à la recherche de facteurs de risque vasculaire est indispensable. Un questionnaire standardisé pourrait être utile.
Les facteurs de risque vasculaire à rechercher sont les suivants : ● Risque artériel : antécédent personnel d'accident artériel (IDM ou AVC), âge > 35 ans, tabagisme, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, obésité et surpoids, migraine simple et a fortiori avec aura, antécédents familiaux d'accident artériel chez un(e) apparenté(e) jeune (moins de 60 ans). ● Risque veineux : antécédent personnel d'accident veineux (thrombose veineuse, embolie pulmonaire), âge > 35 ans, antécédents familiaux chez un(e) apparenté(e) jeune (moins de 60 ans), existence d'une thrombophilie biologique connue, obésité et surpoids.
Dans l'état actuel de nos connaissances, la recherche d'une thrombophilie biologique n'est pas justifiée à titre systématique avant toute contraception. Elle est conseillée s'il existe des antécédents personnels, ou des antécédents familiaux de thrombose veineuse ou embolie pulmonaire avant 60 ans chez un(e) apparenté(e) de 1 ^{er} degré.
Les contre-indications à la contraception estroprogestative doivent être respectées . Elles s'appliquent à la voie orale ou non orale (patch, anneau vaginal), quelle que soit la dose d'œstrogène (éthinyll-estradiol, et aussi 17-β œstradiol ou valérate d'œstradiol dans l'attente d'informations complémentaires) et quel que soit le progestatif associé à l'œstrogène. Les traitements anti-acné associant éthinyll-estradiol et acétate de cyprotérone ont les mêmes contre-indications que les autres associations estroprogestatives.
Si une contraception estroprogestative est proposée, celle contenant un progestatif de 2^e génération doit être utilisée en première intention .
Les contraceptions estroprogestatives contenant un progestatif de 3^e génération ou autre génération doivent être discutées en cas d'intolérance à celles contenant un progestatif de 2^e génération après avoir envisagé et exclu les autres stratégies contraceptives.
Il est nécessaire de réévaluer à chaque consultation de renouvellement de prescription l'ensemble des facteurs de risque vasculaire afin d'optimiser les stratégies contraceptives au cours de la vie reproductive de chaque femme.
Chez les femmes utilisant une COC contenant un progestatif de 3 ^e ou autre génération, la réévaluation des facteurs de risque est nécessaire lors de la consultation de renouvellement. Une COC avec progestatif de 2 ^e génération devrait être proposée en l'absence de justification clinique autorisant la prescription d'une autre génération.
Chez les femmes ayant des antécédents personnels de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou des facteurs de risque artériels une contraception non hormonale est recommandée en première intention.
Chez les femmes ayant un antécédent personnel de thrombose veineuse et/ou des facteurs de risque veineux, en particulier une thrombophilie biologique, une contraception non hormonale ou une contraception par progestatif seul en comprimé, implant, ou dispositif intra-utérin (DIU) peut être prescrite.
Les injections d'acétate de médroxyprogestérone sont fortement déconseillées en raison d'une augmentation du risque thromboembolique veineux.
Il est nécessaire d'informer les femmes des signes cliniques de thrombose veineuse et artérielle.
Si un facteur de risque transitoire survient (immobilisation, plâtre, intervention chirurgicale en urgence, long voyage en avion > 8 heures, etc.), les stratégies préventives des maladies veineuses thromboemboliques sont recommandées chez les femmes utilisant une contraception estroprogestative combinée.
En cas de chirurgie programmée à risque thromboembolique, si possible, il est conseillé de remplacer la contraception hormonale combinée estroprogestative par une contraception progestative seule ou non hormonale sans risque thromboembolique.

TABLEAU II : Recommandations du groupe "Thrombose" de la Société française de gynécologie (28/02/2013).

des recommandations très complètes concernant la prise en charge de la contraception chez la femme à risque, en particulier à risque vasculaire [17].

Le cas Diane 35

Diane 35 est au cœur de la controverse. Ayant obtenu l'AMM comme traitement antiacnéique depuis 1987, Diane 35 a été utilisée comme contraceptif du fait de son action antigonadotrope. Ainsi, dans plus de 80 % des cas, c'est à visée contraceptive qu'elle a été prescrite (Enquête permanente de la prescription médicale).

1. Efficacité contraceptive ?

Aucune étude clinique appropriée n'a aujourd'hui permis de démontrer l'efficacité contraceptive de Diane 35, pourtant largement utilisée en pratique avec succès. En 1999, en appui de sa demande de modification de l'AMM – "*traitement de l'acné chez la femme désirant ou acceptant une contraception*", le laboratoire commercialisant la molécule a fourni les résultats d'une étude observationnelle dont les objectifs étaient d'évaluer l'efficacité de Diane 35 sur les signes d'imprégnation androgénique. D'après cette publication, l'indice de Pearl est de 0,12 (IP non corrigé) avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % à 0,44. Au vu des résultats de cette étude, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Afssaps) a émis un avis défavorable à la demande de modification de l'AMM [18].

A noter qu'en 2011, le laboratoire a complété son dossier bibliographique par la sous-analyse d'une étude observationnelle EURAS publiée en 2007 par Dinger *et al.* : cette étude n'avait pas pour objectif de déterminer l'efficacité contraceptive et sa méthodologie ne correspondait pas aux recommandations européennes pour l'évaluation de l'efficacité contraceptive [19].

CONTRACEPTION

2. Risque vasculaire ?

Une méta-analyse récente sur 5 études met en évidence une augmentation du risque d'événement TE sous Diane 35 avec un OR à 6,4 (5,4-7,7) [13]. Ces résultats sont comparables au sur-risque observé avec les COC de 3G et les COC contenant de la drospirénone.

Le risque thromboembolique artériel, qui est de 2,42 (AVC) et de 1,32 (IM) cas pour 10 000 femmes sans COC suivies pendant 1 an, est multiplié par 1,4 chez les femmes recevant Diane 35. Ce sur-risque est comparable à celui des COC de 2G, 3G, et à celui des COC contenant de la drospirénone.

Au 21 janvier 2013, sept cas de décès imputés à Diane 35 ou ses génériques ont été enregistrés dans la Base nationale de pharmacovigilance depuis 1987. Pour quatre d'entre eux, il s'agit d'un événement thromboembolique veineux (3 cas d'embolie pulmonaire, 1 cas de thrombose cérébrale). Les trois autres cas de décès concernent des patientes avec des pathologies sous-jacentes ayant joué un rôle essentiel dans le décès (encéphalopathie hépatique, cardiomyopathie, carcinome des voies biliaires).

3. Diane 35 retirée du marché

Le 30 janvier 2013, l'ANSM annonçait qu'elle engageait une procédure de suspension de Diane 35 et de ses génériques estimant que le rapport "bénéfices/risques" était défavorable dans le traitement de l'acné au regard du risque thromboembolique veineux et artériel auquel elle expose les femmes traitées. La suspension est effective depuis le 21 mai 2013.

Il a été demandé :

- aux patientes de ne pas interrompre leur traitement et de consulter leur médecin ;
- aux médecins de ne plus le prescrire ;
- aux pharmaciens de délivrer le traitement minimal (boîte de 1 mois).

L'Agence européenne du médicament (EMA) vient tout juste de publier un avis positif concernant Diane 35 ; elle estime que sa balance bénéfices-risques est favorable dans le traitement de l'acné hormonale (acné modérée à sévère d'origine hormonale ou associée un hirsutisme, chez des femmes en âge de procréer). Dans ce contexte, les recommandations de prise en charge de l'acné incluant une hormonothérapie, établies par l'ANSM en 2007, sont en cours de révision.

Les conséquences de cet emballement médiatique ?

1. De nombreuses femmes se détournent de la COC

La polémique, largement alimentée par les médias, est à l'origine d'une perte de crédibilité de la pilule, en particulier auprès des plus jeunes. Dans un contexte de méfiance croissante à l'égard des médicaments, cette campagne journalistique trouve preneur et nourrit cette crise de confiance. C'est toute la contraception hormonale qui est touchée, avec potentiellement des conséquences graves.

D'après un sondage Ifop réalisé en janvier 2013 chez les 15-25 ans, 29 % des moins de 25 ans qui prennent la pilule envisagent de l'arrêter. Quelles alternatives envisagent-elles ? 31 % souhaitent passer à une deuxième génération, 20 % au préservatif, 16 % à l'implant et 22 % au stérilet [20].

2. Le risque des grossesses non désirées

De nombreuses patientes ont arrêté d'elles-mêmes leur contraception les exposant au risque de grossesses non désirées. Il faut mettre en balance le risque de mortalité en cas de grossesse non désirée et d'interruption volontaire de grossesse (IVG) par rapport à celui de la pilule ; pendant la grossesse, le risque d'ATEV est multiplié par 5 à

10 par rapport à une femme de même âge non enceinte, avec une incidence de 8 à 13 ATEV pour 10 000/années femmes. En post-partum, le risque se majore de manière importante, avec une incidence d'ATEV 15 à 35 fois plus élevée que chez une femme non enceinte de même âge (l'équivalent de 48 événements pour 10 000/années femmes) [21].

3. Ecouter et informer

La pilule étant au centre des préoccupations, c'est le moment idéal pour relancer le dialogue avec les patientes sur les différents moyens de contraception, leur mode d'action et leurs risques. Ce climat de peur autour de la pilule est aussi l'occasion de rappeler les bénéfices non contraceptifs de la pilule EP (diminution des douleurs, traitement des ménorragies, de l'acné mais également un effet protecteur sur le cancer de l'ovaire) [22]. Les patientes, ainsi mieux éduquées et conseillées, pourront retrouver une place centrale dans le choix de leur contraception.

4. Quelles alternatives ?

Cette crise de la pilule remet sûrement en question le dogme français du "tout-pilule". Comme l'a souligné Nathalie Bajos dans l'étude Fécond, le modèle contraceptif français est relativement figé : recours important au préservatif en début de vie sexuelle, utilisation de la pilule dès que la vie sexuelle se régularise et recours au stérilet après les grossesses [23].

Les patientes veulent de plus en plus du "non hormonal", du "naturel". Le DIU au cuivre revient largement sur le devant de la scène, avec une demande de plus en plus fréquente chez les femmes jeunes souvent nullipares. Rappelons que depuis 10 ans l'HAS autorise la pose d'un DIU chez une femme nullipare. Le risque infectieux est faible, lié à la présence d'une infection sexuellement transmissible avant la pose qu'il faut dépister en cas de facteur de risque.

Le petit système intra-utérin (SIU) au lévonorgestrel sera également une alternative chez les femmes jeunes ne souhaitant pas ou ne pouvant pas prendre une COC. On nous l'avait promis pour le printemps mais il se fait attendre, on l'espère avant la fin de l'année 2013.

Dans ce contexte, est réapparu sur le marché un système de monitoring du cycle (moniteur de contraception Clearblue). Il détecte dans les urines deux hormones : l'E3G (estrone 3 glucuronide), métabolite urinaire de l'estradiol, et la LH. La zone considérée comme fertile (rouge) débute dès l'augmentation urinaire de l'E3G (période sans rapports ou rapports protégés, 11 jours en moyenne par mois). L'efficacité contraceptive est estimée à 94 %, donc insuffisante pour que l'on puisse l'intégrer au panel des méthodes contraceptives efficaces. Le fournisseur est d'ailleurs prudent puisqu'il précise : *"Si une grossesse est totalement inacceptable pour vous, alors vous ne devriez pas utiliser cette méthode"*.

Autres actualités

1. La pilule sauve (aussi) des vies !

Une étude publiée récemment dans le *Lancet* montre que la contraception diminue la mortalité maternelle [24]. A partir des données collectées à travers 172 pays, cette étude estime que l'utilisation de la contraception (tous types confondus) a permis d'éviter en 2008 plus de 250 000 décès maternels en permettant d'éviter des grossesses non désirées ou dangereuses. La contraception permet de limiter les grossesses à risque par différents mécanismes ; elle permet d'éviter les grossesses trop précoces (en retardant l'âge de la première grossesse) ou trop tardives qui sont plus à risques. De plus, elle permet de réduire les risques associés aux grossesses trop rapprochées (prématurité et faible poids de naissance). Enfin, elle est à l'origine d'une diminution du risque d'avorte-

ments non médicalisés responsables de 13 % des décès maternels dans les pays en développement.

Un rapport des Nations unies de novembre 2012, concernant la planification familiale, rappelle que 222 millions de femmes dans le monde n'ont pas accès à la contraception. Selon leurs estimations, environ 80 millions de grossesses non désirées ont eu lieu en 2011 dans le monde.

Les bénéfices des contraceptifs modernes à la santé des femmes l'emportent donc largement sur les risques et un accès "universel" à la contraception permettrait d'éviter 30 % des décès maternels. L'ONU s'est fixée, dans ses objectifs millénaires pour le développement, de fournir *"un accès universel à la santé reproductive"* d'ici 2015.

2. Long acting reversible contraception

L'efficacité de la contraception réversible longue durée – DIU et implant – a été confirmée dans une grande étude de cohorte, incluant 7 486 patientes âgées de 14 à 45 ans, publiée en mai 2012 dans le *New England Journal of Medicine* [25]. Durant la période d'observation, il est survenu 334 grossesses non désirées. La fréquence des échecs de contraception parmi les utilisatrices de pilule, de patch ou d'anneau vaginal a été de 4,55 pour 100 années-femme contre 0,27 chez les utilisatrices de méthodes longue durée. Parmi les utilisatrices de pilule, patch ou anneau, le risque de survenue d'une grossesse non désirée était deux fois plus important chez les femmes de moins de 21 ans. En revanche, chez les utilisatrices de méthode longue durée, ce risque restait faible quel que soit leur âge. Cette étude confirme que les méthodes de contraception longue durée sont plus efficaces que les contraceptions par pilule, patch ou anneau et ce, à tout âge. Ceci mérite d'être rappelé avec force aux patientes.

3. De nouveaux génériques et de nouveaux remboursements

● De nouvelles pilules

Enfin des pilules de deuxième génération en schéma continu, Optilova (100 g de lévonorgestrel et 20 d'EE) et Optidril (100 g de LNG et 30 d'EE). Ces deux nouvelles pilules sont remboursées par la Sécurité sociale et coûtent 2,39 euros (3 plaquettes coûtent 5,06 euro). Des génériques de Cérazette sont dorénavant disponibles : Antigone, Désogestrel Teva, Diamilla 75.

● Des remboursements

La méthode ESSURE est remboursée pour les femmes de moins de 40 ans depuis le 14 novembre 2012. Dès le mois de juin 2012, la ministre de la Santé s'était déclarée favorable à un accès remboursé par la Sécurité sociale de toutes les méthodes de contraception définitive pour toutes les femmes, quel que soit leur âge.

Depuis le 31 mars 2013, la pilule est prise en charge à 100 % chez les mineures de 15 à 18 ans 2013. Sont concernés par ce décret les pilules de 1G et 2G, ainsi que l'implant contraceptif hormonal et le stérilet.

Les IVG sont également intégralement remboursées, pour toutes les femmes, toutes tranches d'âge confondues.

●... Et des déremboursements

Les pilules de 3G sont déremboursées depuis le 31 mars 2013.

Conclusion

L'emballlement médiatique sur le risque vasculaire des COC aura eu l'avantage de sensibiliser les autorités sanitaires et les professionnels de santé à ce risque, et de mettre en place des recommandations claires et applicables par tous. La prise

CONTRACEPTION

en compte du risque d'ATEV sous COC doit être intégrée de manière systématique à la prise en charge globale de la femme désirant utiliser une contraception.

Cette crise est préjudiciable à tous, mais surtout aux femmes. Il ne faut pas stigmatiser la pilule, rappelons qu'elle empêche des grossesses non désirées et risquées. L'évolution prochaine, déjà en marche, pourrait de faire vers les contraceptions à longue durée d'action, en particulier le DIU.

Bibliographie

1. ANSM. Contraceptifs oraux combinés (COC) et risque de thrombose veineuse : préférer les pilules de deuxième génération contenant du lévonorgestrel. 2012.
2. ANSM. Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011. 2013 [cited; Available from:]
3. GERSTMAN BB, PIPER JM, TOMITA DK *et al.* Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol*, 1991; 133: 32-37.
4. HEINEMANN LA, LEWIS MA, SPITZER WO *et al.* Thromboembolic stroke in young women. A European case-control study on oral contraceptives. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception*, 1998; 57: 29-37.
5. KEMMEREN JM, ALGRA A, GROBBEE DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001; 323: 131-134.
6. HAS. Réévaluation des contraceptifs oraux de 3^e génération. 2007.
7. FDA. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints.
8. PLU-BUREAU G, HUGON-RODIN J, MAITROT-MANTELET L *et al.* Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013; 27: 35-45.
9. SIDNEY S, CHEETHAM TC, CONNELL FA *et al.* Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*, 2012; 87: 93-100.
10. LIDEGAARD O, LOKKEGAARD E, JENSEN A *et al.* Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*, 2012; 14: 366: 2257-2266.
11. LIDEGAARD O, NIELSEN LH, SKOVHUND CW *et al.* Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*, 2011; 343: d6423.
12. VAN HYLCKAMA Vlieg A, HELMERHORST FM, VANDENBROUCKE JP *et al.* The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*, 2009; 339: b2921.
13. PLU-BUREAU G, MAITROT-MANTELET L, HUGON-RODIN J *et al.* Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013; 27: 25-34.
14. ROSING J, MIDDELDORP S, CURVERS J *et al.* Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet*, 1999; 354: 2036-2040.
15. KEMMEREN JM, ALGRA A, MEIJERS JC *et al.* Effect of second and third generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood*, 2004; 103: 927-33.
16. RAPS M, HELMERHORST FM, FLEISCHER K *et al.* Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives: reply to a rebuttal. *J Thromb Haemost*, 2012; 11: 396-397.
17. GOURDY P, BACHELOT A, CATTEAU-JONARD S *et al.* Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012; 73: 469-487.
18. AYDINLIK S. Long-term therapy of signs of androgenisation with a low-dosed anti-androgen-oestrogen combination. *Clinical trials journal*, 1990; 27: 392-402.
19. DINGER JC, HEINEMANN LA, KUHL-HABICH D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*, 2007; 75: 344-354.
20. Ifop. Les jeunes femmes et la pilule. 2013.
21. HENRIKSSON P, WESTERLUND E, WALLIN H *et al.* Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*, 2013; 346: e8632.
22. BERAL V, DOLL R, HERMON C *et al.* Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*, 2008; 26; 371: 303-314.
23. BAJOS N. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? 2012.
24. CLELAND J, CONDE-AGUDELO A, PETERSON H *et al.* Contraception and health. *Lancet*, 2012; 380: 149-156.
25. WINNER B, PEIPERT JF, ZHAO Q *et al.* Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1998-2007.

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