

POINT DE VUE

Dérembourser les contraceptifs oraux de 3^e génération : une aberration

Du ces pilules sont dangereuses et il faut les interdire, ou elles sont sans risque accru et il faut les rembourser.

Israël NISAND

Le 3 janvier, Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, a annoncé que les pilules contraceptives de 3^e génération ne seront plus remboursées dès le 31 mars prochain, avançant de six mois un déremboursement déjà annoncé en septembre dernier. La raison ? Des études auraient montré que le risque de thrombose veineuse serait double par rapport à la contraception orale de 2^e génération. Les pilules de 3^e génération sont-elles à proscrire ? Les études invoquées ne sont pas suffisantes pour conclure à leur dangerosité.

Les contraceptifs dont il est question ici sont des pilules combinant des formes synthétiques des deux hormones produites par les ovaires et impliquées dans la régulation du cycle menstruel, l'œstrogène (famille des œstrogènes) et la progestérone. Selon le progestatif utilisé (la forme synthétique imitant la progestérone), ces pilules, nommées contraceptifs oraux combinés, ont été divisées en trois « générations », classées par ordre d'apparition sur le marché. Les différentes générations de contraceptifs utilisent toutes le même œstrogène de synthèse, l'éthinyl-œstadiol, à des concentrations variées.

L'annonce de septembre dernier faisait suite à deux rapports récents : d'une part, une revue, effectuée en mai 2011 par l'Agence européenne du médicament, des dernières publications sur les risques thromboemboliques associés à des pilules de 4^e génération ; d'autre part, la réévaluation, en juin 2012, des contraceptifs oraux de 3^e génération par la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé, saisie sur ce sujet en

décembre 2011 par la Direction générale de la santé. Il s'agissait en particulier d'apprécier le service médical rendu par ces traitements, leur place dans la stratégie thérapeutique et leur périmètre de prise en charge. Les contraceptifs de 4^e génération n'étant pas remboursés, ils n'étaient pas concernés.

Une thrombose veineuse est la formation d'un caillot dans une veine. Les thromboses veineuses surviennent en général dans les jambes. Leurs conséquences peuvent être graves si le caillot se détache de la paroi veineuse : il peut en résulter une embolie, c'est-à-dire l'obstruction d'une artère, qui peut être fatale. Le risque thromboembolique existe en dehors de toute contraception orale : il est

NE SERAIT-IL PAS PLUS JUDICIEUX de rembourser *Cérazette*, la pilule la plus dénuée de risque thromboembolique qui soit ?

estimé à 0,5 à 1 cas pour 10 000 femmes non utilisatrices de pilules par an, ce qui est très faible. Il augmente à 2 cas pour 10 000 parmi les femmes prenant une contraception de 2^e génération à base de lévonorgestrel (la plupart des pilules de 2^e génération). Et selon les études citées dans ces rapports, le risque serait de 3 à 4 cas pour 10 000 femmes utilisatrices de contraceptifs de 3^e génération.

Or ces études – neuf en tout, dont seulement trois concernent les contraceptifs de 3^e génération – sont pour la plupart des études cas-témoins, c'est-à-dire des études observationnelles rétrospectives : à partir de registres, *a posteriori*, on recense le nombre de femmes ayant eu une thrombose veineuse et la contraception qu'elles utilisent. De telles

études ne permettent pas de savoir s'il y a eu des biais dans le recrutement des femmes, notamment si celles qui ont pris des contraceptifs de 3^e génération avaient un risque thromboembolique plus élevé que les autres.

Seule une analyse – au Danemark – a été effectuée sur une cohorte, c'est-à-dire sur une population de femmes de 15 à 49 ans sélectionnées (hors période de grossesse, sans antécédent de cancer ni de maladie cardio-vasculaire) et suivies de 1995 à 2005. Cette étude indique que pour une même dose d'œstrogène, la proportion d'événements thromboemboliques était 1,8 fois plus élevée pour certains contraceptifs de 3^e génération (à base de désogestrel et de gestodène) par rapport à celle enregistrée pour ceux de 2^e génération (à base de lévonorgestrel), mais équivalente pour les autres de 3^e génération (à base de norgestimate).

De surcroît, pour un progestatif donné, le risque thromboembolique diminue avec la dose d'œstrogène. Ce dernier résultat corrobore le fait que jusqu'à présent, aucun risque thromboembolique accru n'ait été associé à des contraceptifs oraux à base de progestatif seul, sans œstrogène (il en existe deux, *Microval*, à base de lévonorgestrel et *Cérazette*, à base de désogestrel).

Si cette analyse présente un niveau de preuve supérieur à celui des études cas-témoins, elle ne suffit pas, à elle seule, pour conclure que les pilules de 3^e génération augmentent le risque thromboembolique par rapport à celles de 2^e génération. En choisissant de ne plus rembourser les contraceptifs de 3^e génération, le gouvernement

français fait tout simplement une économie de plusieurs dizaines de millions d'euros sur les dépenses de santé. Les seules victimes en seront les femmes. Devant la variété de leurs profils hormonaux, il est nécessaire de disposer d'un large spectre de contraceptifs afin d'adapter le traitement à chaque cas – allier tolérance et efficacité tout en tenant compte des facteurs de risque et contre-indications (tabagisme, cholestérol, antécédents familiaux tels que des maladies cardio-vasculaires). Quand une femme ne supporte pas une pilule de 2^e génération, qu'elle a des nausées, de l'acné, qu'elle saigne, il faut pouvoir lui prescrire une pilule de 3^e génération si ses antécédents le permettent.

Toute contraception doit s'accompagner d'un entretien approfondi avec un médecin, d'un examen sanguin et d'un suivi régulier.

Les contraceptifs oraux, combinés ou non, sont parmi les moyens les plus efficaces pour la prévention des grossesses non désirées. D'autres tout aussi efficaces sont insuffisamment utilisés en France pour diverses raisons. L'implant sous le bras, pour trois ans, d'un contraceptif à base de progestatif, beaucoup pratiqué aux États-Unis, présente l'avantage, par rapport à la pilule, de ne pouvoir être oublié. Il est cependant peu prescrit en France, car dans un cas sur six à sept, on est obligé de le retirer dans les trois mois à cause de désagréments (acné, prise de poids ou saignements pendant le cycle). Les stérilets, dispositifs intra-utérins au progestatif ou au cuivre, ne sont pas prescrits aux adolescentes, car ils nécessitent un examen gynécologique considéré comme superflu et agressif à cet âge.

Le risque thromboembolique existe même sans contraception. Il est multiplié par six lors d'une grossesse. Au lieu de jeter l'anathème sur les contraceptifs oraux de 3^e et 4^e générations en fonction de données scientifiques insuffisantes et au risque de voir nombre de jeunes femmes paniquées arrêter toute contraception et tomber enceintes, au lieu de rembourser par ailleurs à 100 pour cent les interruptions volontaires de grossesse, ne serait-il pas plus judicieux de rembourser Cérazette, la pilule la plus dénuée de risque thromboembolique qui soit, et de rembourser à 100 pour cent l'implant ? ■

Israël NISAND est gynécologue obstétricien au CHU de Strasbourg.



Réagissez en direct à cet article sur www.pourlascience.fr

DÉVELOPPEMENT DURABLE

La diversité génétique, oubliée des politiques de préservation

Une étude européenne a montré que la diversité génétique varie indépendamment de la diversité en espèces. Protéger la seconde ne suffit donc pas à protéger la première.

Pierre TABERLET

La Convention pour la diversité biologique, adoptée à Rio en 1992, représente l'outil de politique internationale le plus important pour la préservation de la biodiversité. Elle stipule que la biodiversité comprend trois niveaux emboîtés : la diversité des écosystèmes, la diversité des espèces composant l'écosystème, et la diversité génétique à l'intérieur de chaque espèce. Les 193 États signataires de cette convention (dont les États-Unis ne font pas partie) doivent donc préserver ces trois niveaux.

Lors de la conception de parcs ou de réserves naturelles, seuls les niveaux « éco-

système » et « espèce » sont habituellement pris en compte. La diversité génétique intraspécifique est le plus souvent ignorée. La quasi-totalité des actions visant à la préservation ne concernent pas les espèces sauvages, mais les animaux domestiques et les plantes cultivées. En outre, elles sont dotées de moyens insuffisants.

Pourtant, une grande diversité génétique favorise la survie à long terme d'une espèce : elle lui permet de s'adapter plus facilement aux modifications de son environnement et elle facilite la sélection d'une souche résistante lors de la contamination par un pathogène. De plus, diverses

études expérimentales ont montré que les écosystèmes résistent mieux aux perturbations naturelles ou anthropiques si les espèces qui les composent ont une grande diversité génétique.

Plusieurs raisons expliquent que la diversité génétique soit rarement prise en compte dans les politiques de conservation. Premièrement, elle est difficile à évaluer. Deuxièmement, la plupart des scientifiques pensent qu'elle varie comme la richesse en espèces, hypothèse proposée en 2004 par Mark Vellend, du Centre américain d'analyse et de synthèse écologiques. Autrement dit, plus il y a d'espèces dans un milieu,