

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT
2026

Pharmacovigilance

Contraception hormonale + AINS : qu'en est-il du risque thromboembolique veineux ?

Le risque de thromboembolie veineuse (TEV) associé aux contraceptifs estroprogestatifs est bien connu. Les AINS ont eux aussi été associés à des TEV, mais le lien de causalité reste incertain. Jusqu'à présent, aucune donnée n'était disponible concernant le risque thromboembolique lié à l'utilisation *simultanée* d'une contraception hormonale et d'un AINS. Il s'agit pourtant d'une question de recherche pertinente compte tenu de la fréquence de cette association chez les jeunes femmes et de la gravité des TEV. Une étude de cohorte danoise à l'échelle nationale s'est penchée sur la question.

Messages clés

- L'étude de cohorte danoise nationale montre que la contraception hormonale (en particulier les contraceptifs à haut risque et à risque modéré) et les AINS, **pris séparément**, augmentent le risque thromboembolique veineux (TEV). Pour la contraception hormonale, ce résultat est conforme aux attentes. Pour les AINS, il s'agit d'un signal important, déjà évoqué dans d'autres publications.
- **L'utilisation simultanée d'une contraception hormonale et d'un AINS** majorait le risque de TEV, surtout en cas d'utilisation de contraceptifs à haut risque. Par rapport à l'utilisation des contraceptifs à haut risque seuls, l'association contraceptifs à haut risque + AINS a entraîné un risque 11 fois plus élevé, avec 23 événements supplémentaires pour 100 000 femmes au cours de la première semaine d'utilisation de l'AINS. Cette augmentation du risque est considérée comme « **synergique** » : elle est supérieure à la simple somme des risques associés respectivement aux AINS et à la contraception hormonale.
- **Conclusion du CBIP** : lorsque l'on aborde le risque limité, mais réel, des TEV chez les femmes utilisant une contraception hormonale, il convient de mentionner que la prise simultanée d'un AINS peut encore accroître ce risque. Cette augmentation du risque est surtout marquée chez les femmes utilisant une contraception à haut risque, et est potentiellement plus importante pour le diclofénac que pour les autres AINS. Il est important d'informer les femmes des symptômes cliniques qui doivent les inciter à consulter rapidement un médecin.

En quoi cette étude est-elle importante?

Le risque de thromboembolie veineuse (TEV) associé aux contraceptifs estroprogestatifs (pilule combinée, patch transdermique, anneau vaginal) est bien connu. Ce risque dépend de la teneur en estrogènes (risque le plus élevé avec les préparations contenant $\geq 50 \mu\text{g}$ d'éthinylestradiol, qui ne sont plus disponibles en Belgique) et du type de progestatif. Dans le Répertoire 6.2.1., nous indiquons que « le risque est plus élevé avec les associations contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest, par rapport au lévonogestrel ou au norgestimate ». Certaines données montrent un risque similaire ou plus élevé avec les voies d'administration transdermiques et vaginales. Pour la chloromadinone et le nomégestrol, ce risque reste incertain (voir également Folia décembre 2020).

Les AINS ont également été associés à un risque de TEV (notamment dans une méta-analyse de 2015¹). Il n'est pas certain qu'il s'agisse d'un lien de causalité, car la plupart des données proviennent d'études observationnelles, pour lesquelles on ne peut exclure la présence de biais et de facteurs de confusion résiduels.¹⁻³

Il n'existait jusqu'à présent aucune donnée concernant le risque de TEV en cas d'utilisation *simultanée* d'une contraception hormonale et d'AINS. Il s'agit pourtant d'une question de recherche pertinente, compte tenu de la fréquence de cette association chez les jeunes femmes et de la gravité des TEV. L'étude de cohorte danoise à l'échelle nationale évoquée ici avait pour objectif principal d'évaluer le risque de TEV en cas d'utilisation simultanée de contraceptifs hormonaux et d'AINS.²

Protocole de l'étude

Étude de cohorte rétrospective nationale danoise (1996-2017) menée auprès de femmes âgées de 15 à 49 ans ($n = \pm 2$ millions) sans antécédents de thromboembolie.

529 704 femmes utilisant une contraception hormonale ont retiré en pharmacie, sur ordonnance d'un médecin, un AINS au cours de la période d'étude. Ces femmes ont été considérées dans l'étude comme des utilisatrices simultanées.

La contraception hormonale a été classée en fonction du risque de TEV :

- **Risque élevé** : associations œstro-progestatives (comprimés, patchs transdermiques, anneau vaginal) contenant comme progestatif le désogestrel, le gestodène, la drospirénone, la cyprotérone, l'étonogestrel ou la norelgestromine, ou contenant $\geq 50 \mu\text{g}$ d'éthinylestradiol (qui n'est plus commercialisé en Belgique).
- **Risque modéré** : toutes les autres associations œstro-progestatives (c'est-à-dire contenant comme progestatif le lévonorgestrel, le norgestimate, la noréthistérone, le diénogest (mais voir « + plus d'infos ») ou le nomégestrol), injection de méthoxyprogesterone (pilule injectable).

Dans cette étude, les associations contenant du diénogest sont classées parmi les contraceptifs à risque modéré. Dans le Répertoire, en revanche, nous classons ces associations parmi les contraceptifs à haut risque: au vu des incidences mentionnées dans [Folia de décembre 2020](#), cela semble justifié.

- **Risque faible ou nul** : progestatif oral, implant, DIU contenant du lévonorgestrel.

Critère d'évaluation : premier diagnostic d'un événement thromboembolique veineux (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde des membres inférieurs).

Des ajustements ont été effectués pour tenir compte de divers facteurs : âge, année civile, niveau d'éducation, hypertension, diabète, syndrome des ovaires polykystiques, endométriose, migraine, maladies systémiques du tissu conjonctif et polyarthropathie inflammatoire.

Résultats en bref

Au cours de la période de suivi d'une durée médiane de 10 ans, 8 710 cas de TEV ont été recensés, dont 31 % d'embolies pulmonaires et 69 % de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs.

58 % des femmes utilisaient une contraception hormonale présentant un « risque élevé » de TEV, 23 % une contraception hormonale présentant un « risque modéré » et 19 % une contraception hormonale présentant un « risque faible ».

Les utilisatrices simultanées ont obtenu en moyenne 2 ordonnances d'AINS. Les ordonnances délivrées concernaient surtout l'ibuprofène (60 %), le diclofénac (20 %) et le naproxène (6 %). Dans 98 % des cas, il s'agissait d'une boîte contenant au maximum 30 comprimés, ce qui correspond à une utilisation de relativement courte durée.

Risque de TEV par rapport au groupe témoin, exprimé sous forme de *rapport d'incidence (IRR) ajusté* :

- **Contraception hormonale par rapport à l'absence d'AINS + absence de contraception hormonale** :
 - contraception à haut risque : risque x 4,1 (IC à 95 % : 3,9 à 4,3);
 - contraception à risque modéré : risque x 3,0 (IC à 95 % : 2,8 à 3,2);
 - contraception à risque faible ou sans risque : risque x 1,1 (IC à 95 % : 1,0 à 1,2).
- **AINS par rapport à l'absence d'AINS + absence de contraception hormonale** : risque x 7,2 (IC à 95 % : 6,0 à 8,5). L'IRR ajusté était le plus élevé pour le diclofénac (risque x 12,0).
- **Contraception hormonale + AINS par rapport à la contraception seule** :
 - **contraception à haut risque + AINS** : risque x 11,0 (IC à 95 % : 9,6 à 12,6);
 - **contraception à risque modéré + AINS** : risque x 7,9 (IC à 95 % : 5,9 à 10,6);
 - **contraception à risque faible/sans risque + AINS** : risque x 4,5 (IC à 95 % : 2,6 à 8,1).

Les chercheurs ont estimé le **nombre d'événements supplémentaires pour 100 000 femmes au cours de la première semaine de prise d'AINS** comme suit:

- 4 événements supplémentaires (IC à 95 % : 3 à 5) pour les AINS par rapport à l'absence d'AINS + l'absence de contraception hormonale.
- 23 événements supplémentaires (IC à 95 % : 19 à 27) pour la contraception à haut risque + AINS par rapport à la contraception seule.
- 11 événements supplémentaires (IC à 95 % : 7 à 15) pour la contraception à risque moyen + AINS par rapport à la contraception seule.
- 3 événements supplémentaires (IC à 95 % : 0 à 5) pour la contraception à faible risque ou sans risque + AINS par rapport à la contraception seule.

Une analyse de sensibilité a montré, dans le sous-groupe des « femmes en bonne santé »*, une augmentation encore plus importante du risque de TEV avec la prise d'AINS seuls (par rapport à l'absence d'utilisation) et avec une contraception à haut risque/à risque modéré + AINS (par rapport à la contraception seule).

* Les « femmes en bonne santé » ont été définies comme des femmes sans antécédents de : maladies cardiovasculaires, diabète, maladie hépatique, maladie rénale chronique, endométriose, syndrome des ovaires polykystiques, migraine, troubles musculo-squelettiques, cancer, thrombophilie, prise d'anticoagulants, troubles thyroïdiens, prise d'acide tranexamique, hystérectomie, ovariectomie bilatérale, hormonothérapie ou traitement de la fertilité.

Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, ce qui ne permet pas d'exclure tout biais ou facteur de confusion résiduel. La correction des effets du tabagisme et de l'IMC, deux facteurs de risque connus de TEV, a été rendue difficile car ces informations faisaient défaut pour la majeure partie de la période de suivi des participantes. De plus, nous ne savons pas si les femmes qui ont retiré l'AINS prescrit en pharmacie l'ont effectivement pris. Les données relatives à l'achat d'AINS en vente libre (c'est-à-dire sans ordonnance) n'étaient pas disponibles dans la base de données danoise, mais – sur la base d'études antérieures – les auteurs affirment que cela n'influence guère les résultats des études portant sur le lien entre la prise d'AINS et les effets sur la santé.

Selon un commentaire publié dans l'*ACP Journal Club*, un biais de confusion par indication ne peut pas non plus être exclu : l'association entre la prise d'AINS et les TEV pourrait résulter de l'affection sous-jacente pour laquelle l'AINS a été utilisé (par exemple, la douleur liée à une affection inflammatoire qui, en soi, augmente le risque de TEV).⁴

Commentaire du CBIP

La thromboembolie veineuse est un effet indésirable rare, mais potentiellement très grave, voire mortel, associé à **certains contraceptifs hormonaux**. Cette étude menée auprès de femmes en âge de procréer montre également une **augmentation de l'incidence des TEV liée à la prise d'AINS**. L'augmentation du risque avec les AINS était plus importante que celle observée dans la méta-analyse de 2015.¹ Cela pourrait s'expliquer par le faible risque de base des femmes participant à l'étude discutée ici. La mise en évidence d'un lien entre la prise d'AINS et le risque de TEV constitue un signal important. Des recherches supplémentaires sur la causalité et le mécanisme restent nécessaires.

L'un des principaux résultats de cette étude est l'**augmentation de l'incidence des TEV en cas d'utilisation simultanée d'une contraception hormonale et d'un AINS, surtout avec les contraceptifs à haut risque**. Cette augmentation du risque est considérée comme « **synergique** » : elle est supérieure à la simple somme des risques liés respectivement aux AINS et à la contraception hormonale pris séparément.

Selon l'étude, le risque absolu de TEV au cours de la première semaine suivant le début du traitement par AINS reste faible, même chez les femmes utilisant des contraceptifs à haut risque (23 événements supplémentaires pour 100 000 femmes). L'augmentation du risque est toutefois **significative au niveau de la population**, étant donné que les jeunes femmes utilisent souvent simultanément des AINS et des contraceptifs hormonaux.³

Malgré les limites de l'étude, sa portée nationale et l'augmentation manifeste du risque de TEV justifient qu'une certaine

prudence soit de mise en cas d'utilisation simultanée d'une contraception hormonale et d'un AINS.^{4,5} L'auteur de l'éditorial correspondant³ conclut qu'il vaut mieux envisager une alternative aux AINS pour le traitement de la douleur chez les femmes utilisant une contraception hormonale. Lorsqu'un AINS est nécessaire, l'auteur estime qu'il vaut mieux opter pour un AINS autre que le diclofénac. Chez toutes les femmes, une contraception à risque faible ou nul telle que stérilet au cuivre ou au lévonorgestrel, implant, progestatif oral est préférable (voir Répertoire 6.2. Contraception). C'est d'autant plus important si on sait que la femme utilise des AINS.³

Conclusion: lorsque l'on aborde le risque limité, mais réel, de TEV chez les femmes utilisant une contraception hormonale, il convient de mentionner que la prise concomitante d'AINS peut encore accroître ce risque. Cette augmentation du risque est la plus marquée chez les femmes utilisant une contraception à haut risque, et elle est potentiellement plus importante avec le diclofénac qu'avec d'autres AINS. Il est important d'informer les femmes des symptômes cliniques qui doivent les inciter à consulter rapidement un médecin.

Noms des spécialités concernées:

- Contraceptifs:
 - Estroprogestatifs oraux à usage contraceptif: voir le [Répertoire](#)
 - Estroprogestatifs transdermiques à usage contraceptif: voir le [Répertoire](#)
 - Estroprogestatifs vaginaux à usage contraceptif: voir le [Répertoire](#)
 - Progestatifs à usage contraceptif: voir le [Répertoire](#)
 - Dispositifs intra-utérins (DIU): voir le [Répertoire](#)
- AINS (usage systémique): voir le [Répertoire](#)

Sources

1. Ungprasert P et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2015;54:736742 ([doi:10.1093/rheumatology/keu408](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu408)).
2. Meaidi A, Mascolo A, Sessa M et al. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. *BMJ* 2023;382:e074450 ([doi:10.1136/bmj-2022-074450](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074450)).
3. Schmidt M. Editorial. NSAIDs, hormonal contraception, and venous thromboembolism. A harmful drug interaction that deserves more attention. *BMJ* 2023;382:p1990 ([doi: https://doi.org/10.1136/bmj.p1990](https://doi.org/10.1136/bmj.p1990)).
4. Parks A.L. en Stevens S.M.. NSAIDs and hormonal contraceptives are linked to VTE in women with no previous thrombotic disease. *ACP Journal club in Annals of Internal Medicine* 2023;172 ([doi:10.7326/J23-0099](https://doi.org/10.7326/J23-0099)).
5. The College of Sexual & Reproductive Healthcare (CoSRH). FSRH CEU Statement: Response to new study by Meaidi et al (2023) Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. Cliquez [ici](#). Pour le "full statement" (pdf), cliquez [ici](#)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.