

**DPC**

**Contraception chez les femmes  
à haut risque vasculaire**

**Dr LETOMBE**

**Dr ROBIN**

**Dr MOUSTEOU**

# Documents pédagogiques (à télécharger)

- Document pédagogique du DPC
- Diaporamas intégraux de la journée
- Recommandations et fiches mémo HAS

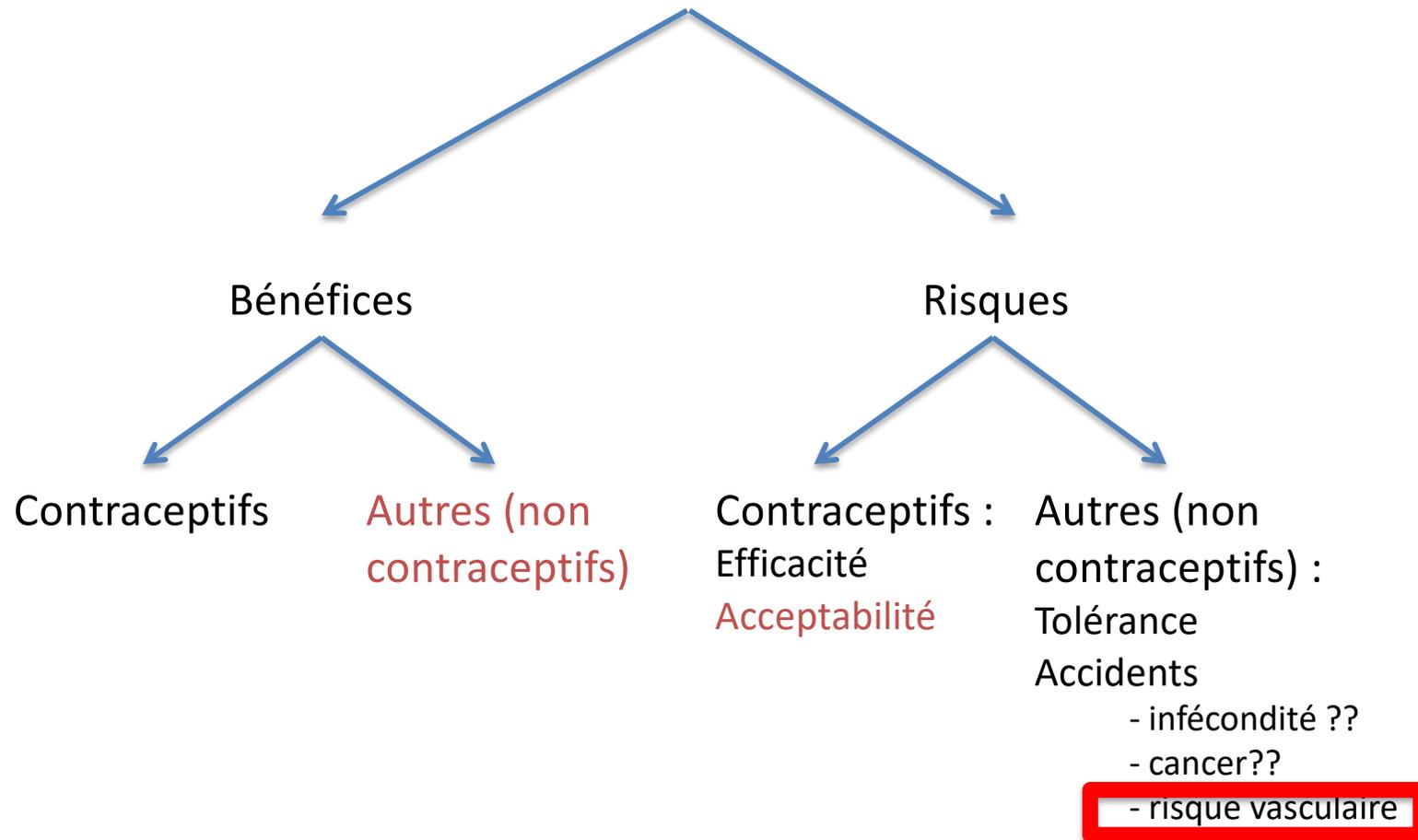
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

# DPC Contraception et risque vasculaire

Objectif général :

**Réduire dans sa pratique clinique individuelle le risque de survenue d'un accident thrombotique chez une jeune femme à laquelle on aurait prescrit une contraception**

# Balance Bénéfices/Risques



Contraception **efficace** nécessite: **SATISFACTION** pour qu' il y ait  
**Adhésion , Observance , Persistance**

# Contraception et Bénéfices additionnels

## Bénéfices Contraceptifs

Grossesses non désirées



Avortements (induits ou spontanés)



GEU



Morbidité/mortalité des grossesses (dont les RCV)



+

## Bénéfices Additionnels

Contrôle du cycle Disménorrhée



Anémie (/ménorragies)



Acné, séborrhée



Syndrome Prémenstruel



PID



Tumeurs Bénignes ovariennes et mammaires



Cancers Ovariens, endométriaux, et coliques



Notre association AVEP regroupe les victimes d'embolies pulmonaires et AVC causés par la prise de la pilule, sujet qui est trop souvent qualifié d'"extrêmement rare", et donc négligé; nous considérons que le nombre des victimes est actuellement largement sous estimé, et qu'il se situe entre 500 et 1000 femmes par an, ce qui n'est pas marginal, comparé par exemple aux victimes du Mediator.

Si vous avez une estimation différente, nous serions heureux de connaître vos chiffres et leur source.

Je vous adresse le document que notre association a déjà partagé avec l'AFSSAPS lors d'une réunion avec M Delorme, puis avec la HAS ( M Biosse Duplan); nous avons une proposition d'action en 3 points :

1/ dépistage *pour toutes* de tous les risques connus (en particulier les anomalies de l'hémostase), obligatoire pour les mineures; nous constatons aujourd'hui que ces tests sont pratiqués de façon discriminatoire par "ceux qui savent" pour leurs proches.

2/ respect des recommandations de la HAS en matière de prescription : pas de pilule de 3eme ou 4eme génération en première intention

3/ information des médecins et des patientes, en particulier rendre plus explicites les brochures et notices des labos (à titre d'exemple, voir les décisions de la FDA en avril dernier vis à vis des labos).

## Thrombose et contraception oestro-progestative

*Réponses des collèges nationaux de Gynécologues-Obstétriciens et de Gynécologues Médicaux (CNGOF Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français; FNCGM Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale), appuyées sur un groupe de travail élargi au Groupe d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose (GEHT) et à la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV)*

*Les missionnés du GEHT et de la SFMV ont participé à l'élaboration des réponses aux questions relevant de leurs domaines de travail. En conséquence ils ne se positionnent pas sur les questions 2 et 3.*

La survenue d'une thrombose en rapport avec une contraception hormonale oestro-progestative est un accident peu fréquent mais potentiellement grave. Les évolutions de la contraception hormonale oestro-progestative se sont faites dans le sens d'une réduction des doses d'œstrogènes et du renforcement de la puissance gonado-inhibitrice du progestatif dans le but de réduire la fréquence des accidents thrombotiques et d'améliorer la tolérance, et donc l'observance. Cependant, les études épidémiologiques récentes (2011-2012), venant corroborer les résultats d'autres études, ont amené l'ANSM et la HAS à publier une fiche de Bon Usage des Médicaments recommandant la prescription de contraceptifs oestro-progestatifs de 1<sup>ière</sup> ou 2<sup>ième</sup> génération de préférence à ceux de 3<sup>ième</sup> génération (Juin 2012). Par ailleurs, le ministère de la Santé a décidé de supprimer la prise en charge par l'Assurance Maladie des pilules de 3<sup>ième</sup> génération, en fixant la date de cette suppression en Septembre 2013, date qui a été par la suite avancée à Mars 2013, à la suite d'une vague d'interrogations médiatiques qui a suivi le dépôt de plaintes de patientes contre l'industrie pharmaceutique et les autorités sanitaires.

# Campagne médiatique

## à la suite d'une action judiciaire

- contre le laboratoire Bayer
- contre le directeur de l'ANSM

## avec des conséquences

- sur les patientes
- sur les prescriptions médicales
- sur les décisions gouvernementales et administratives
- sur les prescripteurs



# Conséquences pour les patientes

- Trouble, interrogation, peur
- Risque d'arrêt inopiné de leur pilule contraceptive
- Discrédit de la contraception
- Discrédit de leur médecin

La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? *N Bajos (Fécond) Pop et Soc N° 511 mai 2014*



**L'antécédent du « *pill scare* »**

# Conséquences pour les médecins

**"Nous travaillons tous, pour le bien des femmes, avec l'industrie pharmaceutique, dans le respect de la loi et de l'éthique médicale et dans la transparence. Nous ne sommes pour autant ni achetés, ni vendus"**

# Décisions gouvernementales et administratives

- Déremboursement des pilules de 3<sup>e</sup> génération
- Limitation de leur prescription aux seuls spécialistes
- Inscription sur l'ordonnance une mention d'alerte
- Demande de révision des autorisations de mise sur le marché par les instances européennes
- Suppression de l'AMM de Diane 35®
- Mobilisation des agences gouvernementales (pharmacovigilance, observatoire des prescriptions et des accidents, formation des prescripteurs...)

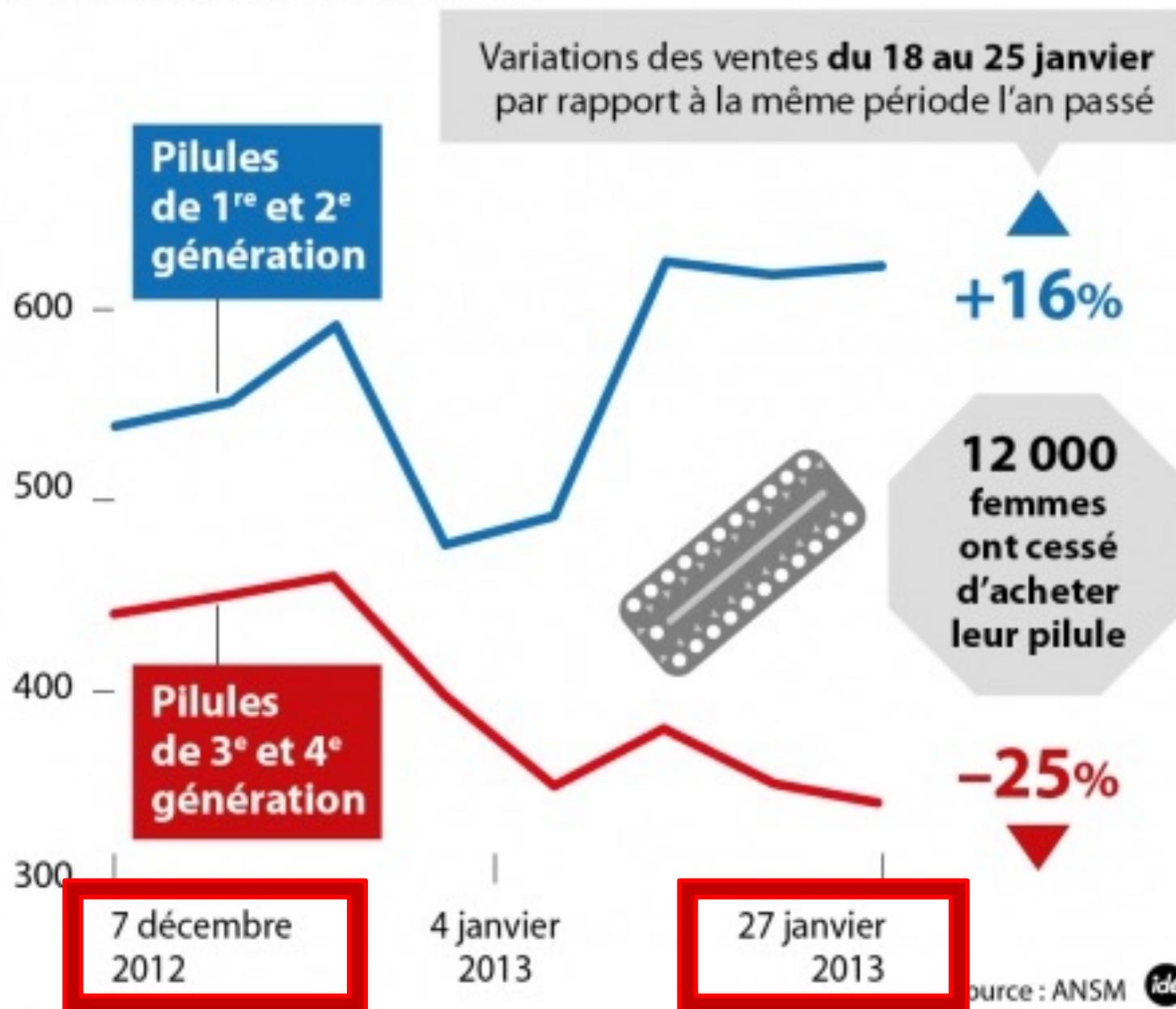
# Diane 35: Bruxelles impose à la France de remettre le traitement sur le marché

Le HuffPost/AFP | Publication: 30/07/2013 17h13 CEST | Mis à jour: 30/07/2013 17h13 CEST

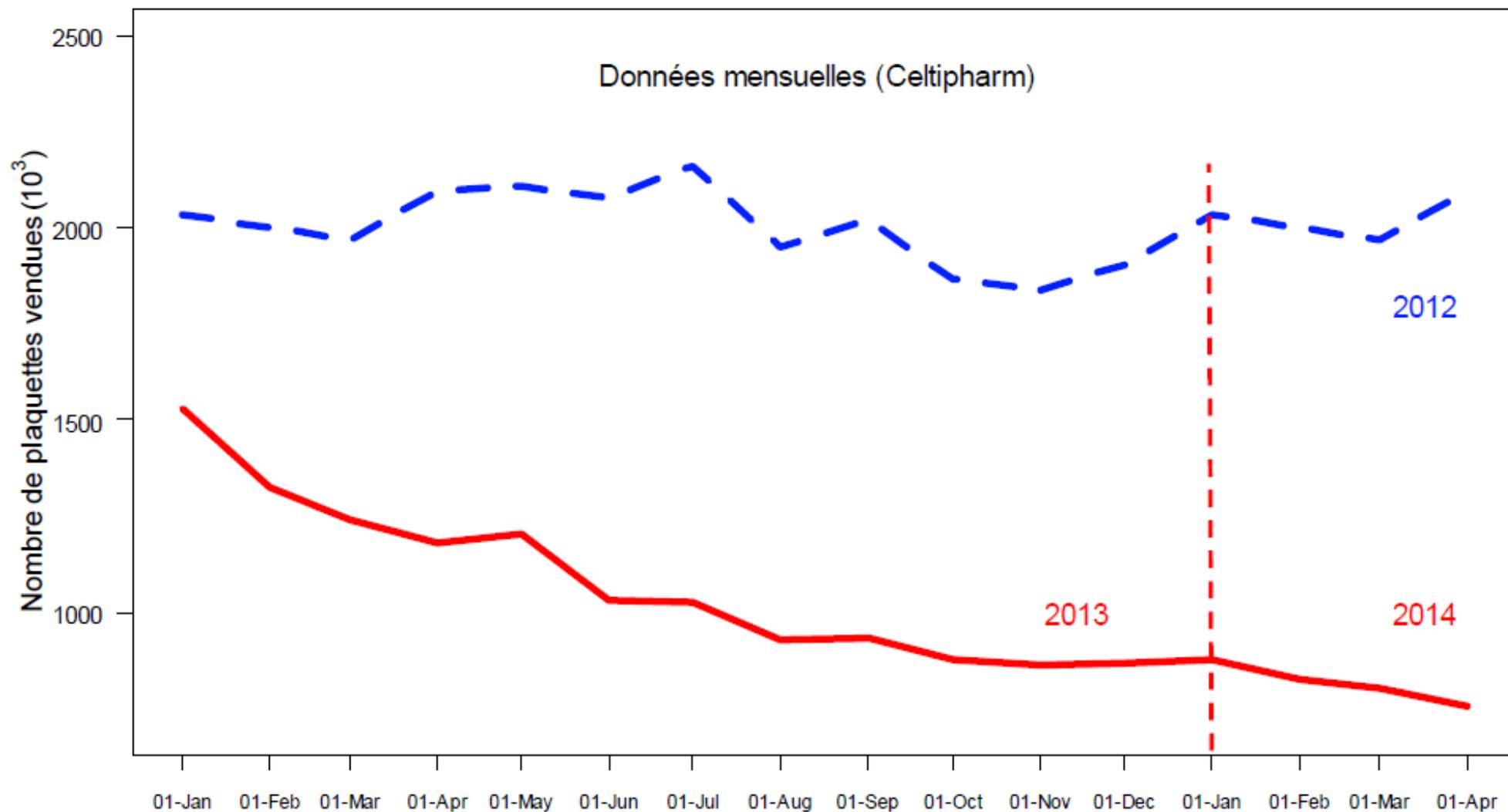


# Chute des ventes de pilules de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération

Ventes de plaquettes, en milliers



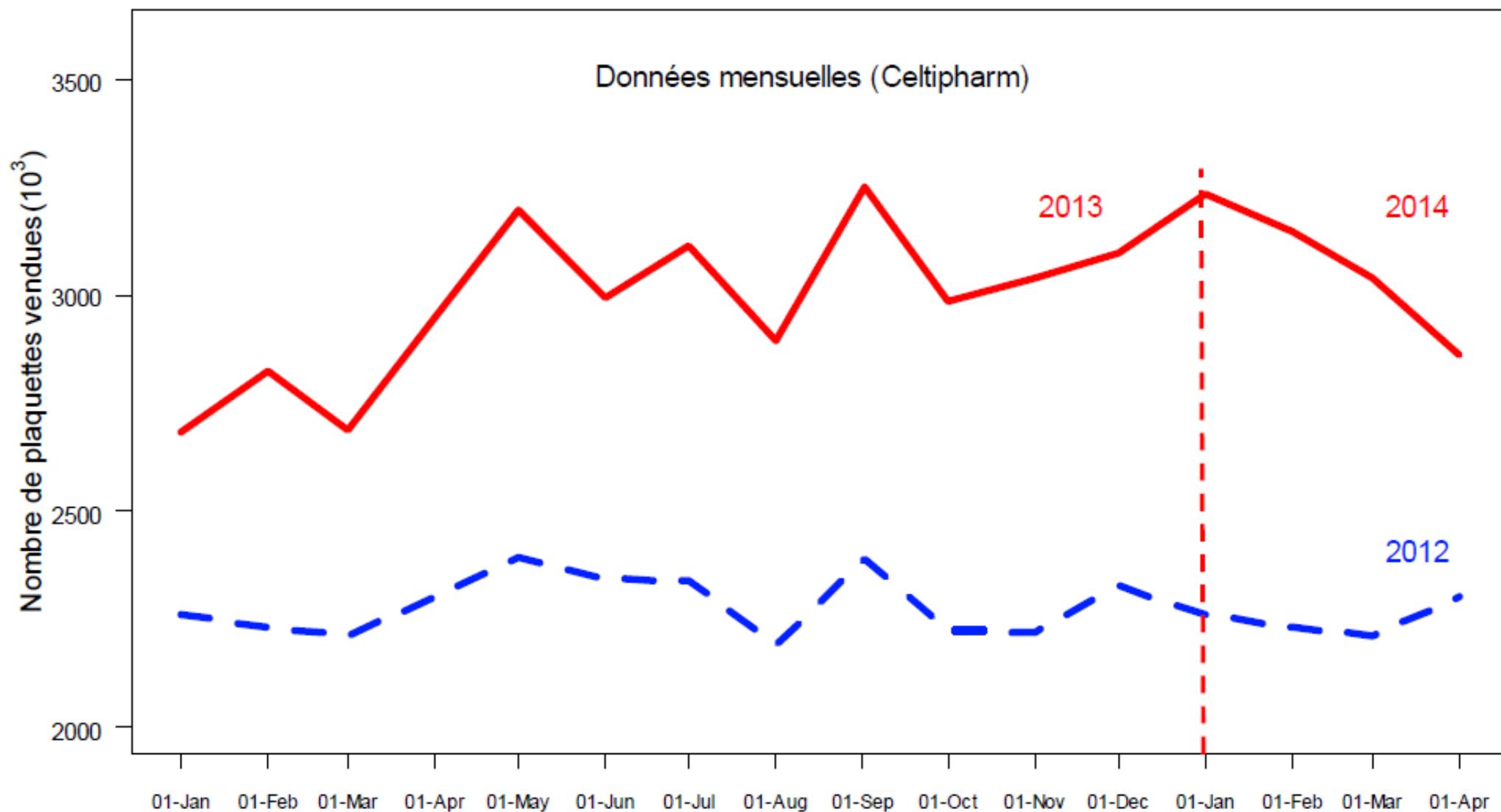
# Evolution des ventes des COP G3 et « G4 »



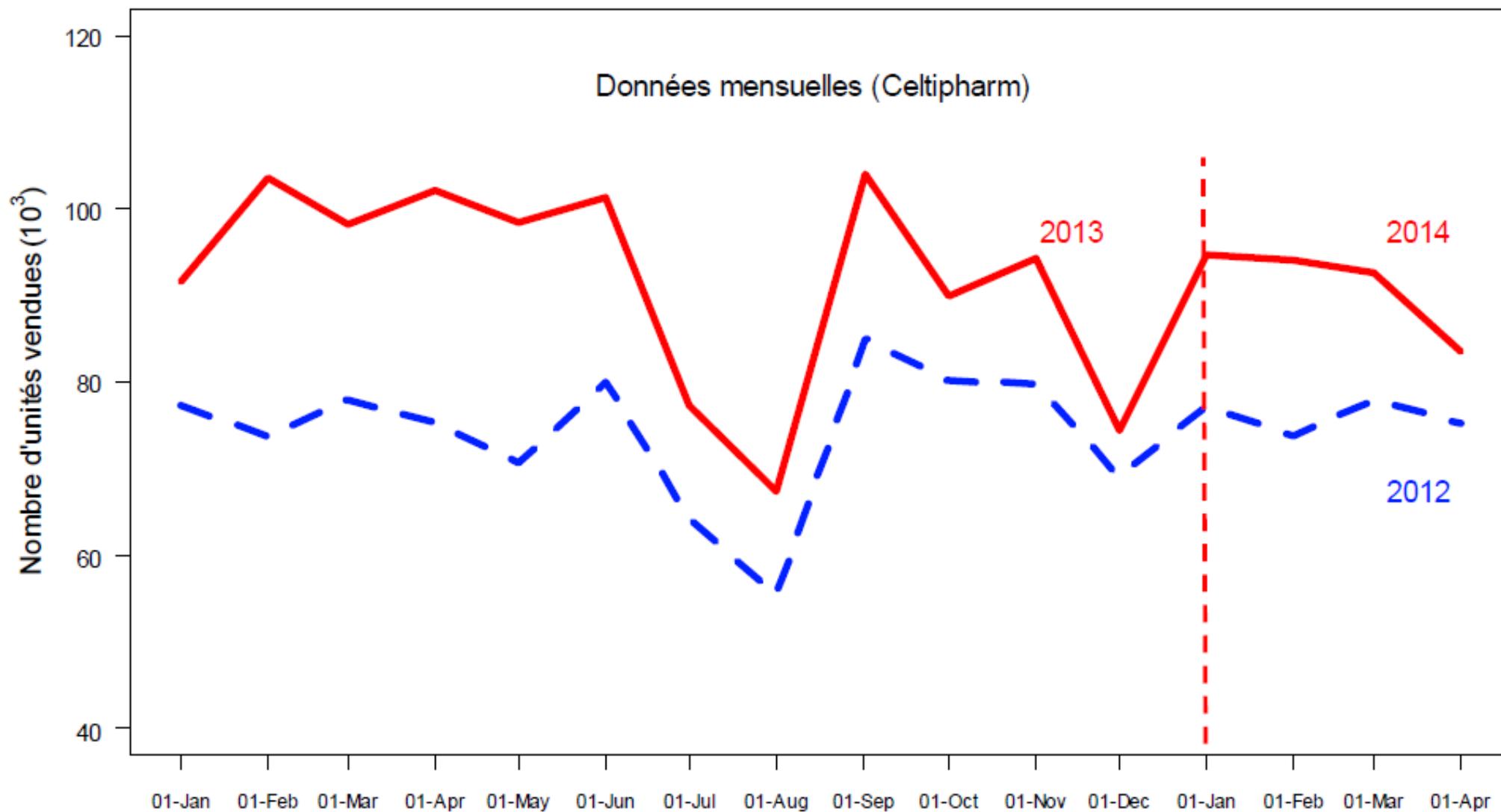
**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# Evolution des ventes des COP G2 et G1



# Evolution des ventes de Microprogestatifs et DIU



# Evolution du marché de la contraception en France

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Pilules EP **	54,6	53,5	50,0	47,4	45,8	43,7
Patch ****	404 271	401 860	324 559	301 630	265 027	249 227
Anneau vaginal ***	1 052 364	1 080 979	968 490	853 916	765 458	669 652
Micropilules progestatives **	8,0	8,4	9,3	9,9	11,1	12,3
SIU-LNG ***	369 869	374 470	417 004	388 885	400 138	390 741
DIU CU ***	290 331	308 880	437 047	377 233	343 883	376 076
Implant contraceptif ***	167 592	186 081	218 895	212 957	209 920	220 626
Progestatif injectables ***	28 929	30 630	30 489	31 608	29 775	30 790
Contraception d'urgences ***	1 271 869	1 229 732	1 276 996	1 288 142	1 333 452	1 336 057
Stérilisation contraceptive (PMSI)	34 558	35 929	46 717	44 431	40 032	33 978 (Estimé 30/01/17)

\*\*en millions d'unités par an

\*\*\*en unités par an

\*\*\*\* en « unités mensuelles » (il faut multiplier par 3 pour avoir le nombre de patches vendus par an)

Source : Industrie Pharmaceutique.

**POINT DE VUE D'EXPERT**

**Risques cardiovasculaires de la contraception orale  
estro-progestative : au-delà de la polémique. . .**

**Cardiovascular risks of combined oral contraceptives –  
beyond the French controversy**

H. Gronier-Gouvernel <sup>a,\*</sup>, G. Robin <sup>b,c</sup>

# Objectifs pédagogiques

1. connaître l'augmentation du risque de thrombose en rapport avec certaines contraceptions et le risque porté par ces accidents
2. savoir rechercher les antécédents personnels et familiaux qui influencent le risque individuel de thrombose
3. savoir repérer les évènements et les situations qui augmentent le risque de thrombose; donner les conseils qui permettent de diminuer ce risque
4. repérer les signes d'une thrombose débutante et agir de façon adaptée
5. choisir le mode de contraception **le plus adapté** pour les patientes qui ont un risque individuel de thrombose augmenté; en cas de contraception hormonale, choisir le type de formulation et la voie d'administration qui comportent le moins de risque mais aussi **le meilleur bénéfice (persistance!)**
6. connaître et comprendre les recommandations de pratique clinique publiées par la HAS afin de mieux les appliquer
7. se repérer au sein des diverses « **générations** » de pilules
8. savoir établir une balance bénéfices/risques en fonction du mode de contraception retenu et l'expliquer à la patiente
9. savoir faire évoluer la balance bénéfices/risques individuelle en fonction du temps qui passe (**âge de la patiente et autres FdR**)
10. repérer les situations individuelles dans lesquelles il serait utile de faire **changer** de mode de contraception à la patiente

# Contraception et risque vasculaire

1. Histoire de la contraception hormonale
2. Les accidents vasculaires
3. Contraception hormonale et accidents vasculaires : les données actuelles

# COP et risque de pathologies vasculaires

[www.fda.gov/Drugs/drugSafety/ucm2777346.html](http://www.fda.gov/Drugs/drugSafety/ucm2777346.html) 2011

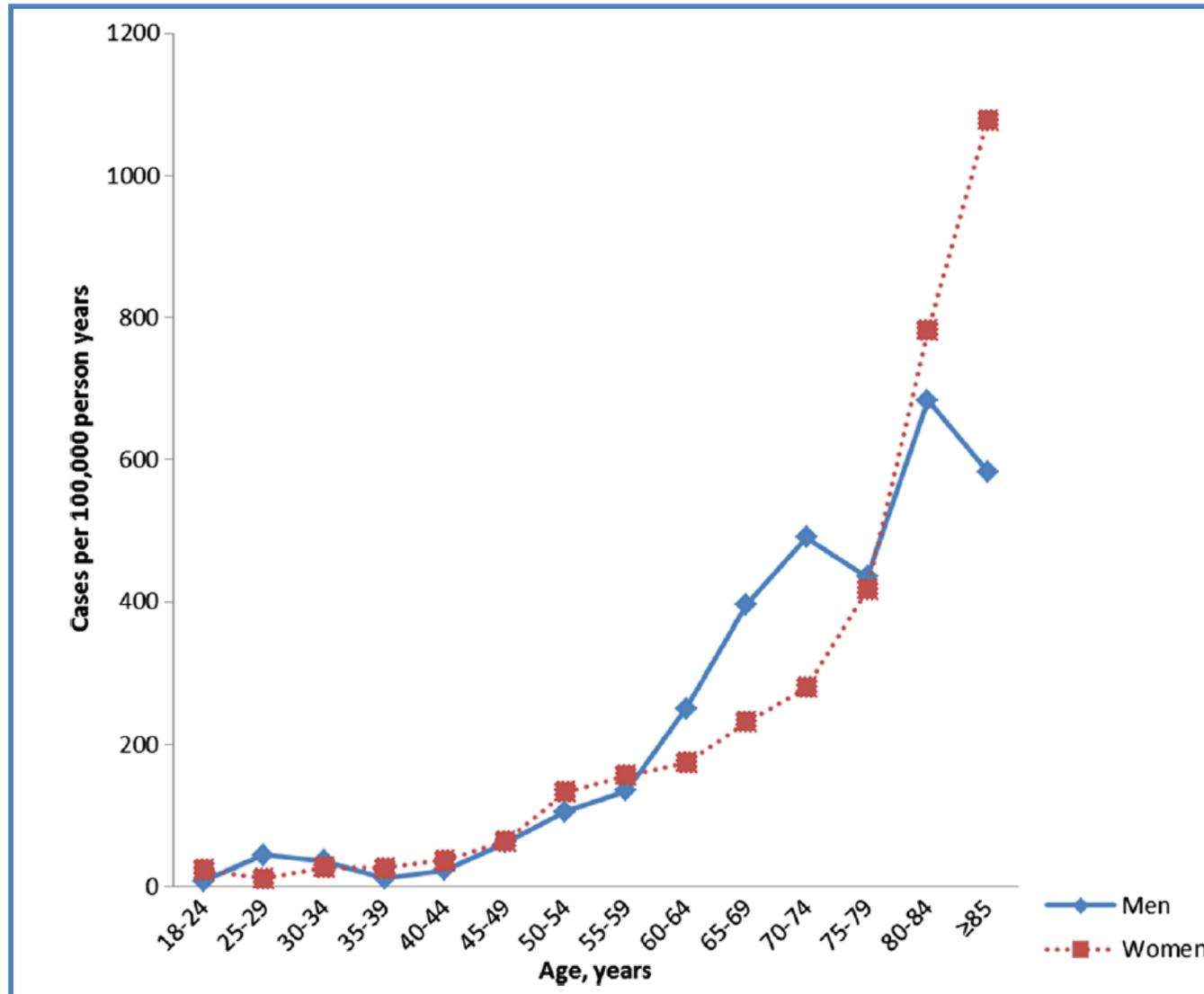
Maladies	Nombre	Taux pour 10.000 FA utilisatrices
Infarctus du myocarde	60	0.67
Accident vasculaire cérébral	78	0.87
Maladie veineuse thromboembolique	625	<b>6.96</b>

**x 10**

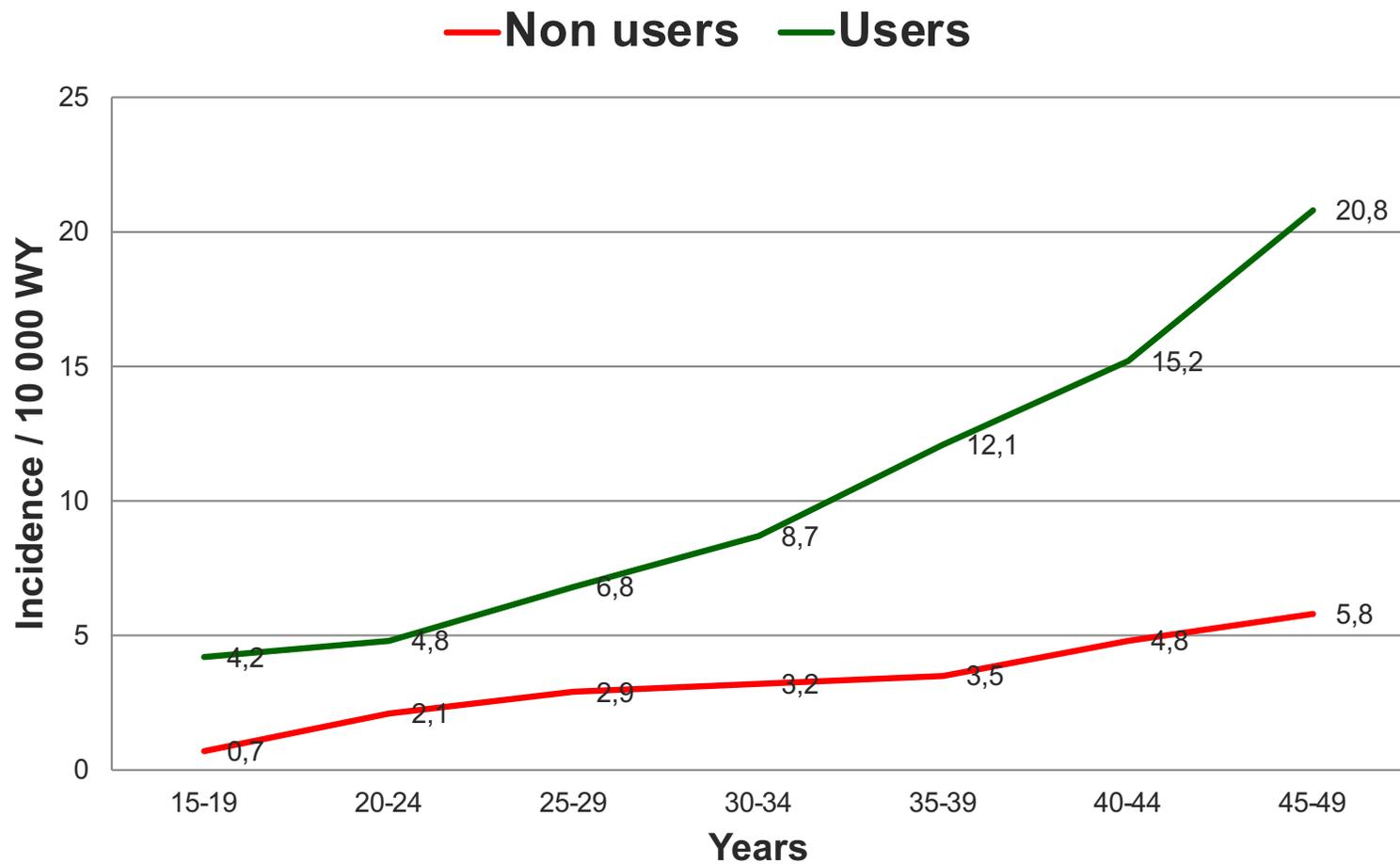


Total : 898 251 Femmes -années

# Effet de l'âge sur le risque d'accident thromboembolique veineux



# Incidence de la maladie veineuse en fonction de l'âge - Danemark



# Risque de décès comparatif [USA]

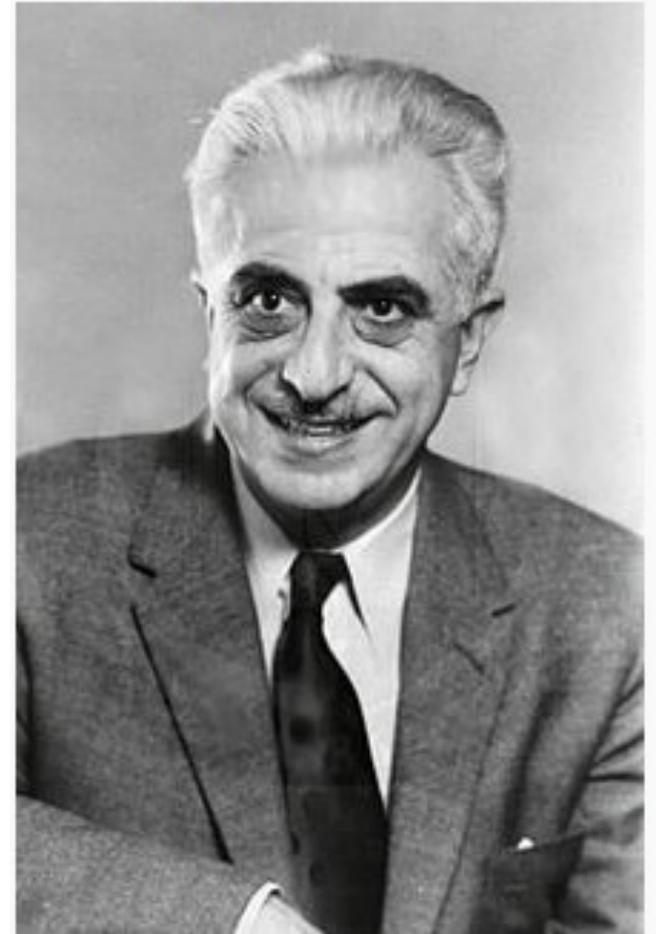
## Enjeu de Santé Publique

Décès	Risque (par an ou par évènement)
Accident de voiture	1/ 5000 (1/ 10 000)
COC Non fumeuse 15-34 ans	<b>1/ 1 667 000</b>
COC Non Fumeuse 35 – 44 ans	1/ 33 300
COC Fumeuse 15-34 ans	1/ 57 800
COC Fumeuse 35 – 44 ans	1/ 5200
FCS	1/ 142 900
Grossesse (péri-post partum)	1/ 8 700 (1/ 10 000)



# Evolution de la contraception oestroprogestative

Gregory Goodwin Pincus



- 1961 Enovid, Anovlar  
(100  $\mu\text{g}$  d'EE *mestranol*)
- Accidents
  - *Veineux : phlébite, embolie, thrombose veineuse cérébrale*
  - *Artériels : infarctus du myocarde, infarctus cérébral (AVC)*

# Evolution de la contraception oestro-progestative :

## Réduction des doses d'EE

### Progestatif de 2<sup>e</sup> génération

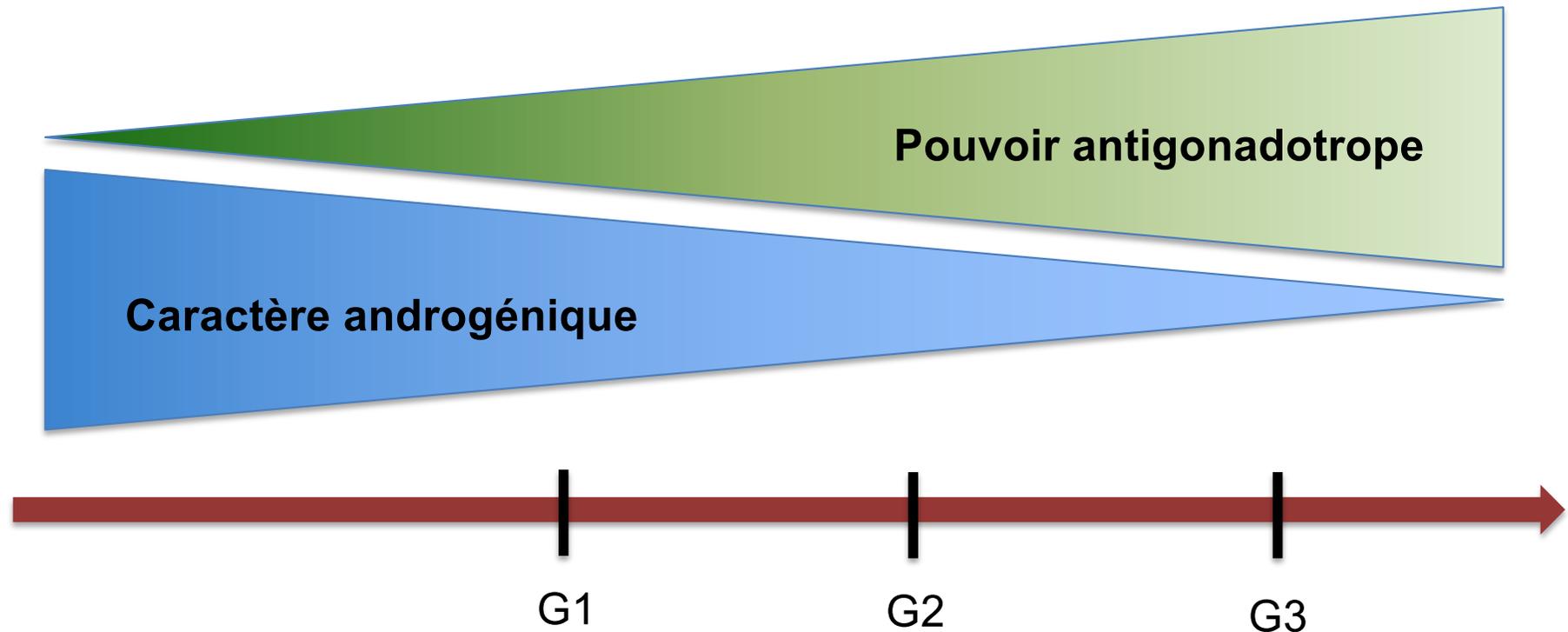
- 50  $\mu\text{g}$  d'EE : « normo » dosées
- 30  $\mu\text{g}$  d'EE : « mini » dosées
  
- Diminution des accidents
  - *Veineux*
  - *Artériels*
    - Moins significative
    - Influence des facteurs de risque individuels : tabac, âge, diabète, HTA, hypercholestérolémie familiale....

# Les différentes générations de pilules OP

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités
1 <sup>ère</sup>	Noréthistérone	Triphasique	Noréthistérone 500 puis 750 µg puis 1000 µg, EE 35 µg	Triella
2 <sup>ème</sup>	Lévonorgestrel	Monophasique	Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg	Minidril – Ludéal - Zikiale
			Lévonorgestrel 100 µg, EE 20 µg	Leeloo - Lovavulo
				Optilova
		Biphasique	Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Adépal - Pacilia
	Triphasique	Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Trinordiol – Amarance – Daily - Evanecia - Perléane	
	Norgestrel	Monophasique	Norgestrel 500 µg, EE 50 µg	Stédiril

# Evolution de la contraception oestro-progestative

## La 3<sup>e</sup> génération



# Les progestatifs de 3<sup>e</sup> génération

- Désogestrel
- Gestodène
- Norgestimate

# Evolution de la contraception oestro-progestative :

## La 3<sup>e</sup> génération

- Réductions supplémentaires de l'EE
  - *20 à 15  $\mu$ g d'EE*
- Autres modes d'administration (anneau vaginal Nuvaring® , patch cutané Evra®)

# Les différentes générations de pilules OP

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités
3 <sup>ème</sup>	Désogestrel	Monophasique	Désogestrel 150 µg, EE 20 µg	Mercilon - Desobel 150/20 - Désogestrel Ethinylestradiol Biogaran 150/20
			Désogestrel 150 µg, EE 30 µg	Varnoline - Désobel 150/30 - Désogestrel Ethinylestradiol Biogaran 150/30
				Varnoline continu
	Gestodène	Monophasique	Gestodène 60 µg, EE 15 µg	Mélodia – Minesse – Sylviane - Edenelle - Gestodène Ethinylestradiol 60/15 Biogaran / Teva
			Gestodène 75 µg, EE 20 µg	Harmonet, Méliane - Carlin 75/20 - Efezial 75/20 - Félixita 75/20 - Gestodène Ethinylestradiol 75/20 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus
	Gestodène	Monophasique	Gestodène 75 µg, EE 30 µg	Minulet – Monéva - Carlin 75/30 - Efezial 75/30 - Félixita 75/30 - Gestodène Ethinylestradiol 75/30 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus
			Triphasique	Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg
	Norgestimate	Monophasique	Norgestimate 250 µg, EE 35 µg	Cilest - Effiprev
Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg			Tricilest - Triafemi	

# La 4<sup>ème</sup> génération?

## Ça n'existe pas!

- OP contenant la drospirénone  
*(dérivé de la spironolactone)*
- OP contenant un progestatif prégnane
  - *Acétate de chlormadinone*
  - *Acétate de cyprotérone (pas d'AMM en contraception en France)*
- OP contenant un œstrogène naturel

# Les différentes générations de pilules OP

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités
Autres	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg	Bélara
	Drospirénone	Monophasique	Drospirénone 3 mg, EE 30 µg	Jasmine – Convuline - Drospibel 3 mg / 30 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 30 µg Biogaran
			Drospirénone 3 mg, EE 20 µg	Jasminelle – Bélanette - Drospibel 3 mg / 20 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran
				Jasminelle continu - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran continu
				Yaz – Rimendia
	Diénogest	Multiphasique	Diénogest 5 paliers en mg : 0, 2, 3, 0 puis 0 Valérate d'estradiol 5 paliers en mg : 3, 2, 2, 1 puis 0.	Qlaira
Nomégestrol	Monophasique	Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg	Zoely	

# Les différentes contraceptions disponibles

- **Contraception Combinée estro-progestative [COC]**

- *Type d'estrogène* → *Ethinyl-estradiol ou estradiol*
- *Doses d'estrogènes* → *50 à 15 µg d'Ethinyl-estradiol*
- *Type de progestatif associé*
  - → 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> génération: dérivés norstéroïdes
  - → autres : Acétate cyprotérone, Drospirénone, A Chlormadinone, dienogest, acétate de nomégestrol
- *Voie d'administration* → *orale, patch (3G), anneau vaginal (3G)*

- **Contraception progestative seule**

- *Type de progestatif* → *microprogestatif, macroprogestatif*
- *Voie d'administration* → *Orale, implant sous-cutané, dispositif intra-utérin*

# **2. Les accidents vasculaires**

# Le risque vasculaire:

## « Le » risque des oestroprogestatifs

- Risque artériel :
  - *Accidents vasculaires cérébraux ischémiques*
  - *Infarctus du myocarde*
- Risque veineux :
  - *thrombose veineuse profonde*
  - *embolie pulmonaire*
  - *thrombophlébite cérébrale*

Amalgame des médias,  
patientes, « plaignantes »,  
monde médical...

# Facteurs de risque de thrombose

	THROMBOSE ARTERIELLE	THROMBOSE VEINEUSE
<b>Physiopathologie</b>	<p>Lésion endothéliale ou vasculaire évidente</p> <p>Croissance par interaction des plaquettes avec le sous-endothélium</p> <p>Débit sanguin élevé</p> <p>Extension murale, embolies, incorporation pariétale du thrombus</p>	<p>Pas de lésion endothéliale ou peu évidente</p> <p>Croissance par activation de la coagulation, génération locale de thrombine et de fibrine</p> <p>Stase</p> <p>Extension intravasculaire, embolie pulmonaire</p>
<b>Facteurs de risques</b>	<p>Hypertension artérielle</p> <p>Hypercholestéromie</p> <p>Tabac</p> <p>Diabète sucré</p> <p>→ Oestrogènes</p> <p>Obésité</p> <p>Migraines (avec aura ++)</p>	<p>Alitement prolongé, âge avancé, obésité</p> <p>Etat post-opératoire</p> <p>Post-partum</p> <p>Cancer</p> <p>→ Oestrogènes</p> <p>Anomalies héréditaires ou acquises de la coagulation et de la fibrinolyse</p> <p>Tabac</p>

# Accidents vasculaires

## Artériels

- Infarctus du myocarde
- AVC

Paroi artérielle

## Veineux

- Phlébite du MI
- Embolie pulmonaire
- Autres thromb. veineuses (TC, ACR)

Hémostase

# Impact hépatique des œstrogènes

*17 $\beta$ -E2 per os et EE*

**Lié à la dose mais  
INDEPENDANT de la voie  
d'administration**

Surtout lié aux facteurs  
de risque associés

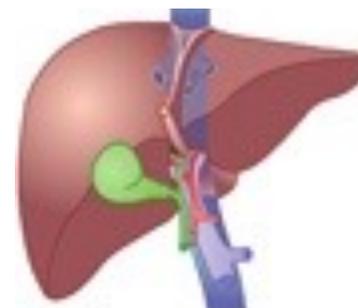
risque thrombotique veineux et artériel

↗ synthèse facteurs de coagulation  
(fibrinogène, facteur VII, prothrombine...)

↗ synthèse  
angiotensinogène

↘ production anticoagulants naturels  
(protéine C, antithrombine III)

↗ résistance à protéine C activée

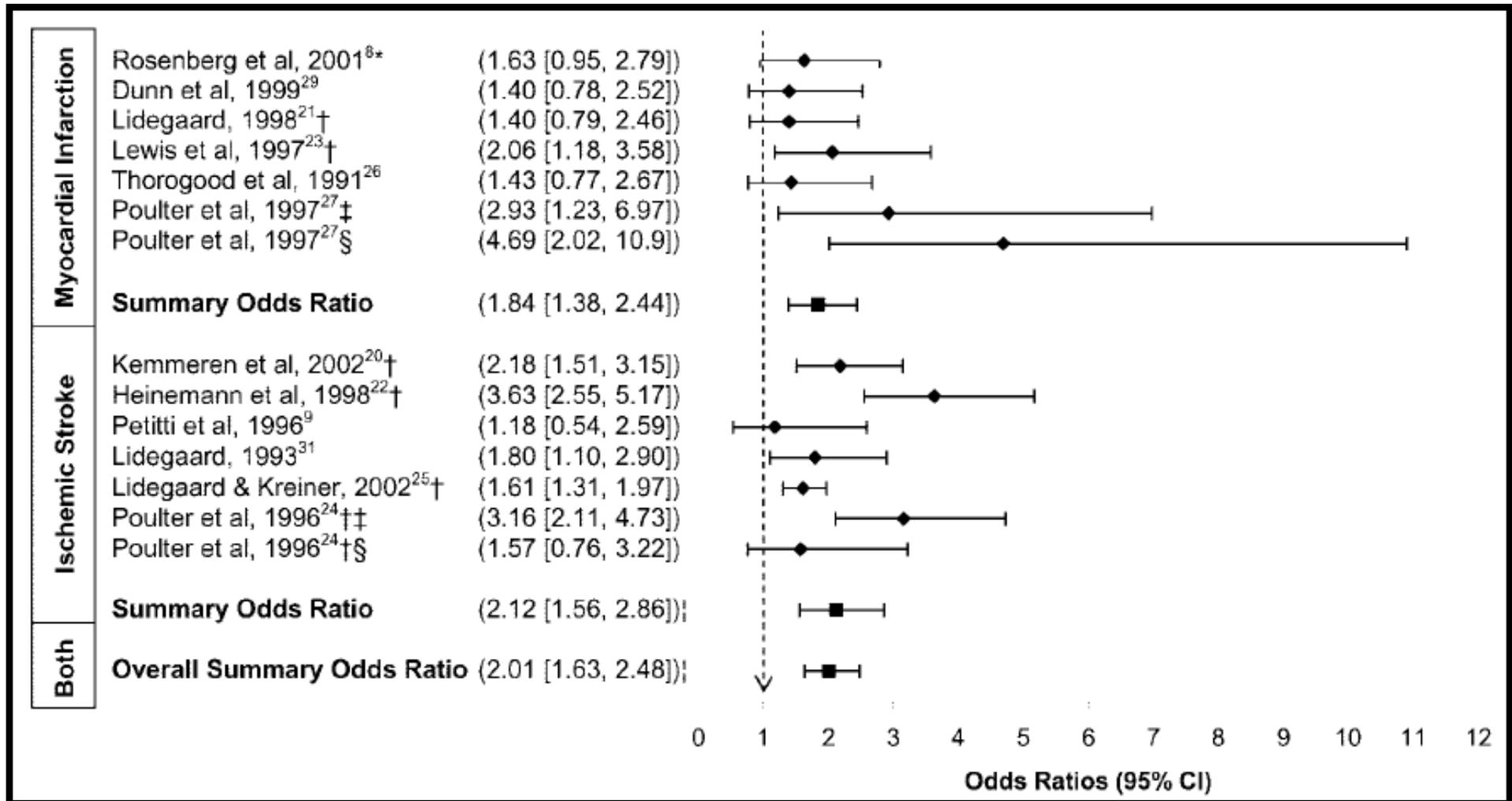


↗ cholestérol total  
↗ HDL-chol  
↘ LDL-chol  
↗ TG

D'après Dr C. Gallo

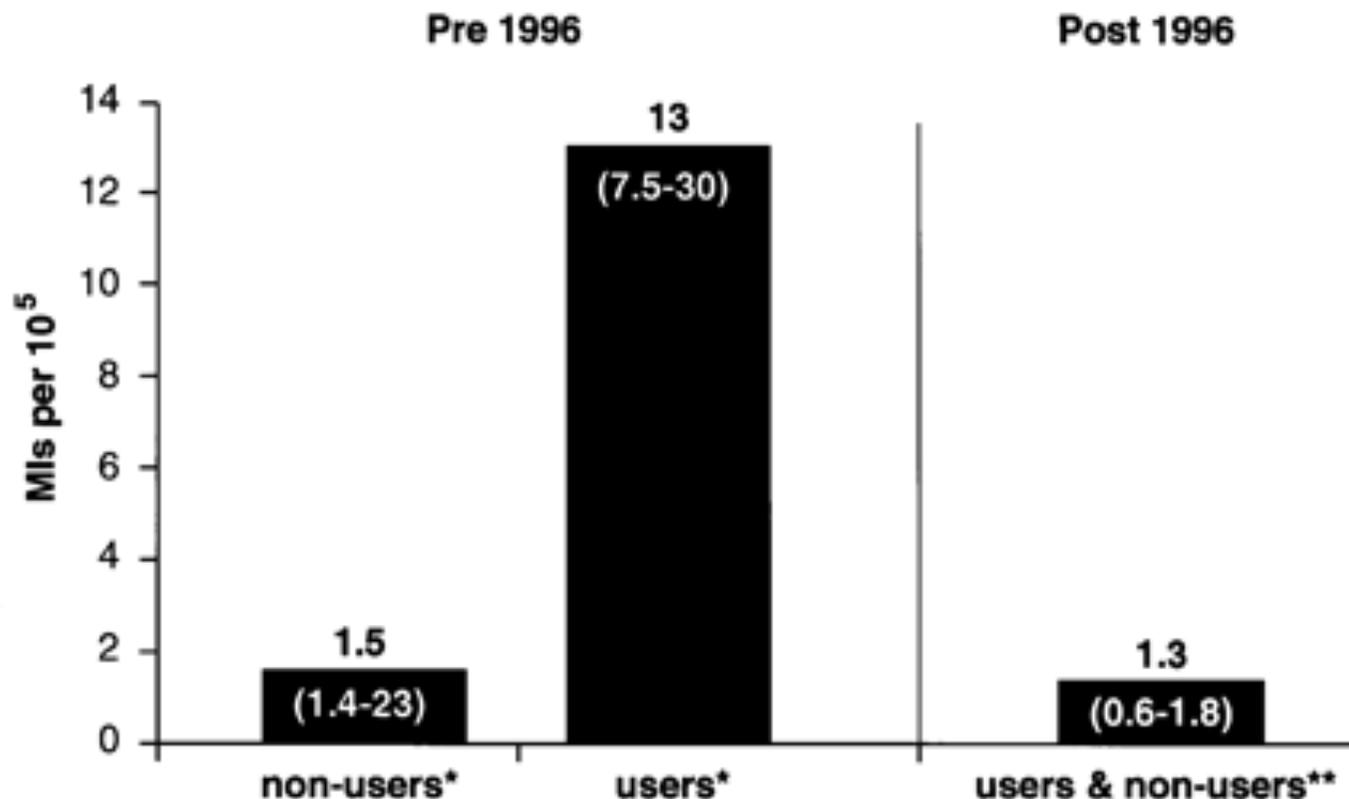
# Le risque artériel

# Risque artériel et oestroprogestatifs



# Risque artériel et dose d'oestrogènes

Absolute rates of myocardial infarction per 100,000 women years



\* From Oxford, RCGP and Walnut Creek Cohort Studies.

\*\* From GPRD, WHO and Danish Studies.

*Spitzer et al. Hum Reprod 2002*

**Table 2.** Incidence Rates and Adjusted Relative Risks of Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction among Users of Different Types of Hormonal Contraception, as Compared with Nonusers.\*

Type of Hormonal Contraception	No. of Person-yr	Thrombotic Stroke			Myocardial Infarction		
		No. of Events	Incidence Rate <i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	No. of Events	Incidence Rate <i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	Adjusted Relative Risk (95% CI)†
None	9,336,662	2260	24.2	1.00	1228	13.2	1.00
Ethinyl estradiol, 50 µg							
Norethindrone	43,234	9	20.8	1.27 (0.66–2.45)	11	25.4	2.74 (1.51–4.97)
Levonorgestrel	54,474	32	58.7	2.26 (1.59–3.20)	36	66.1	4.31 (3.09–6.00)
Ethinyl estradiol, 30 to 40 µg							
Norethindrone	126,984	28	22.1	2.17 (1.49–3.15)	14	11.0	2.28 (1.34–3.87)
Levonorgestrel	460,559	144	31.3	1.65 (1.39–1.95)	91	19.8	2.02 (1.63–2.50)
Norgestimate	453,536	78	17.2	1.52 (1.21–1.91)	28	6.2	1.33 (0.91–1.94)
Desogestrel	313,560	99	31.6	2.20 (1.79–2.69)	43	13.7	2.09 (1.54–2.84)
Gestodene	1,318,962	285	21.6	1.80 (1.58–2.04)	133	10.1	1.94 (1.62–2.33)
Drospirenone	286,770	52	18.1	1.64 (1.24–2.18)	18	6.3	1.65 (1.03–2.63)
Cyproterone acetate	187,145	29	15.5	1.40 (0.97–2.03)	12	6.4	1.47 (0.83–2.61)
Ethinyl estradiol, 20 µg							
Desogestrel	695,603	105	15.1	1.53 (1.26–1.87)	40	5.8	1.55 (1.13–2.13)
Gestodene	564,268	88	15.6	1.70 (1.37–2.12)	21	3.7	1.20 (0.77–1.85)
Drospirenone	23,056	2	8.7	0.88 (0.22–3.53)	0	0	0 (0.00–12.99)

**Table 3.** Relative Risk of Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction among Users of Selected Types of Combined Oral Contraception with Ethinyl Estradiol at a Dose of 30 to 40  $\mu\text{g}$ , as Compared with Nonusers, According to Duration of Use.

Type of Hormonal Contraception	No. of Person-yr	Thrombotic Stroke		Myocardial Infarction	
		No. of Events	Relative Risk (95% CI)	No. of Events	Relative Risk (95% CI)
Nonuse	9,336,662	2260	1.00	1228	1.00
Levonorgestrel					
<1 yr	175,205	45	1.72 (1.28–2.32)	24	1.91 (1.27–2.87)
1–4 yr	190,598	49	1.50 (1.13–1.99)	32	1.95 (1.37–2.77)
>4 yr	94,756	50	1.74 (1.31–2.30)	35	2.26 (1.61–3.17)
Desogestrel					
<1 yr	131,061	31	1.91 (1.34–2.73)	10	1.45 (0.78–2.71)
1–4 yr	130,633	38	2.13 (1.54–2.94)	21	2.67 (1.73–4.12)
>4 yr	51,866	30	2.48 (1.73–3.56)	12	2.09 (1.18–3.69)
Gestodene					
<1 yr	541,756	107	1.91 (1.57–2.33)	44	1.97 (1.45–2.67)
1–4 yr	554,721	96	1.53 (1.24–1.88)	47	1.83 (1.36–2.46)
>4 yr	222,485	82	1.86 (1.49–2.33)	42	2.08 (1.52–2.84)
Drospirenone					
<1 yr	139,543	30	2.00 (1.38–2.88)	8	1.64 (0.81–3.30)
1–4 yr	116,873	11	0.84 (0.46–1.52)	8	1.91 (0.95–3.84)
>4 yr	30,353	11	2.20 (1.21–3.98)	2	1.12 (0.28–4.50)
All above types					
<1 yr	987,564	213	1.90 (1.64–2.20)	86	1.85 (1.48–2.31)
1–4 yr	992,825	194	1.55 (1.33–1.80)	108	1.99 (1.63–2.43)
>4 yr	399,461	173	1.93 (1.65–2.26)	91	2.11 (1.70–2.62)

# Risque artériel et COP

Génération du progestatif	RR d'AVC	RR d'IDM
1 <sup>ère</sup> génération	2,6 (2-3,4)	2,9 (2,1-4,1)
2 <sup>nde</sup> génération	1,9 (1,6-2,2)	2,1 (1,7-2,4)
3 <sup>ème</sup> génération	1,9 (1,7-2,1)	1,8 (1,6-2,1)
Drospirénone et autres	Trop peu de données disponibles	

1<sup>ère</sup> G versus 2<sup>ème</sup> G : p=0.04

1<sup>ère</sup> G versus 3<sup>ème</sup> G : p= 0.03

2<sup>ème</sup> G Versus 3<sup>ème</sup> G : p=0.99

- Sur-risque faible dans l'absolu
- Risque augmente avec la dose d'EE
- Pas/peu d'influence du progestatif (sauf G1?)

# Risque artériel et oestroprogestatifs

- Ce risque artériel reste faible en valeur absolue si et seulement si respect des contre-indications :
  - *Risque d'accident artériel (AVC, IDM) sous OP est évalué à 1/10 000.*
- Le risque artériel des OP
  - *dépend surtout de la dose d'EE (peu de différences si dose EE < 40 µg/j?)*
  - *ne dépend pas de la génération du progestatif (sauf G1 ++)*

*Lidegaard et al. NEJM 2012*  
*Plu-Bureau et al. Best Pract Endocrinol 2013*
- Le risque artériel dépend du « terrain » = FDR cardio-vasculaires artériels associés ++++
  - *Âge > 35 ans, tabagisme, diabète, obésité, dyslipidémie, HTA, migraines (surtout avec aura), ATCD familiaux d'IDM et/ou AVCi chez apparentés au 1<sup>er</sup> degré de moins de 50 ans (surtout sans FDR)...*

# Contraception et risque artériel

## Impact de la voie d'administration

---

Etudes	Type	IDM	AVC ischémique
Lidegaard 2012	Anneau Patch	2.08 (0.67-6.48) /	2.49 (1.41 – 4.41) 3.15 (0.79 – 12.6)
Cole 2007	Patch	Même risque que la voie orale	Même risque que la voie orale

Voie extradigestive → Même contre-indication

# Progestatifs et risque d'infarctus du myocarde

**Study or authors, years**

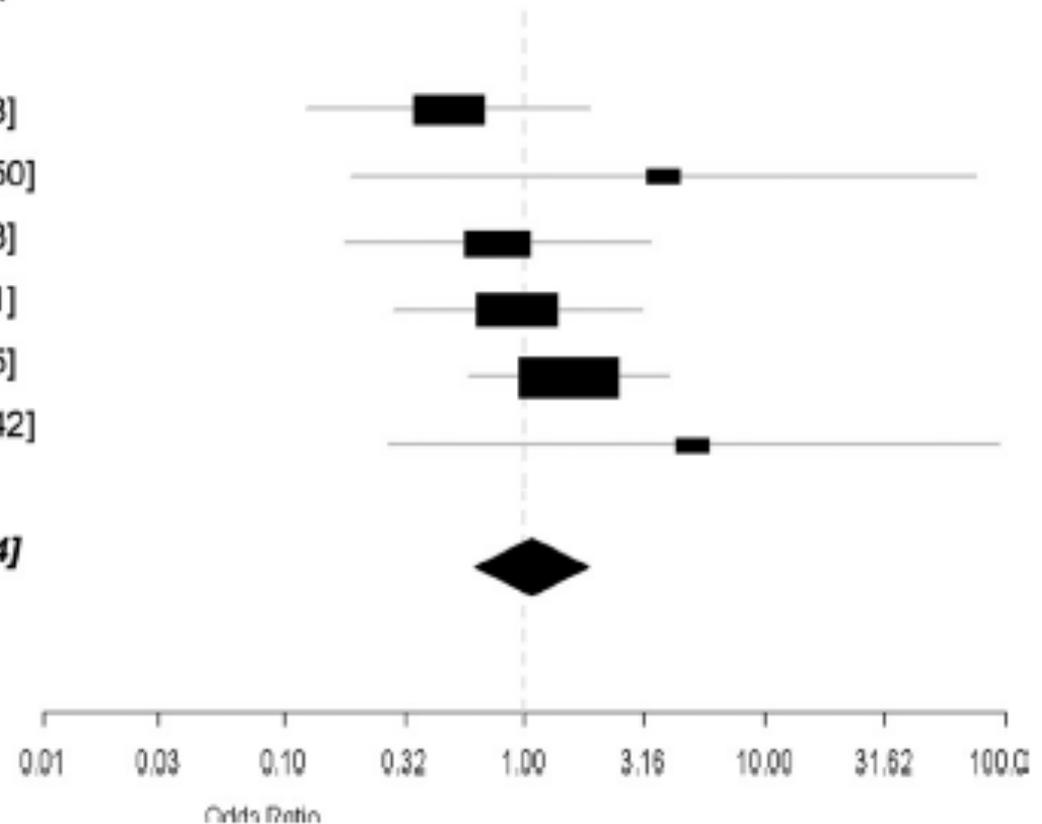
**OR (95% CI)**

Thorogood, 1991	0.50 [0.14-1.83]
Petitti, 1998	3.50 [0.20-56.50]
WHO, 1998	0.78 [0.20-3.13]
Heinemann, 1999	0.94 [0.31-2.91]
Durn, 1999	1.48 [0.60-3.65]
Rosenberg, 2001	4.58 [0.29-73.42]

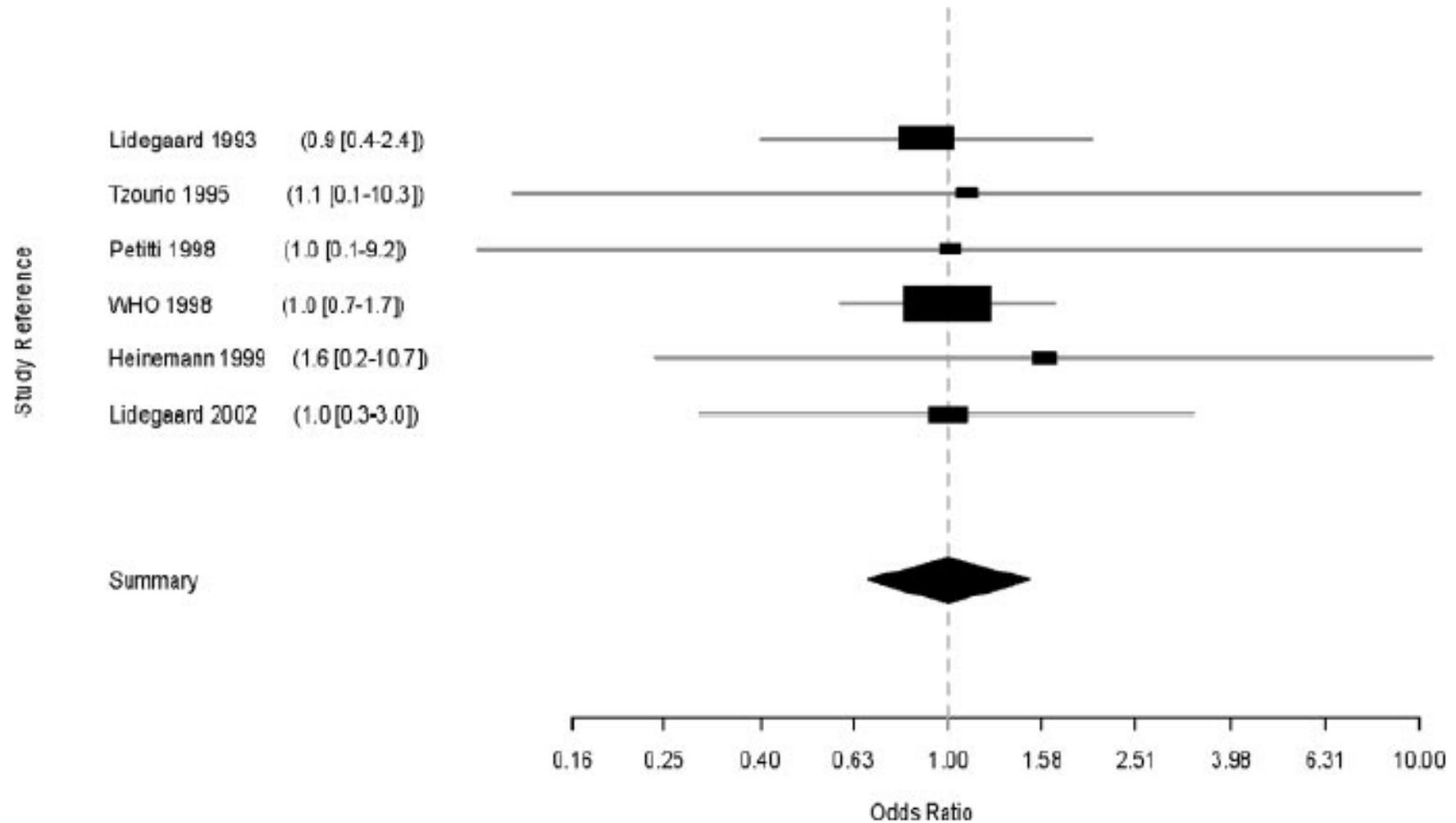
**Pooled OR**

**1.07 [0.62-1.84]**

Test for homogeneity:  $\chi^2=3.83$  ( $p=0.57$ ),  $I^2=0\%$

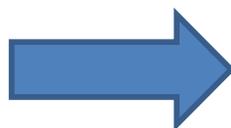


# Progestatifs et risque d'AVC ischémique



# Progestatifs et risque artériel

Voie	Molécule	OR (IC 95%) IDM	OR (IC 95%) AVC
Globalement		1.07 (0;62-1.84)	0.96 (0.70 – 1.36)
Intra-musculaire	DMPA	0,66 [ 0,07-6,00]	0,89 (0,53-1,49)
Orale	Désogestrel	1.46 [0.55 -3.90]	1.37 (0.71 -2.63)
Sous cutanée	étonogestrel	2.14 (0.69-6.65)	0.88 (0.28-2.72)
Intra-utérine	Lévonorgestrel	1.02 (0.71-1.46)	0.73 (0.54-0.98)



**Pas de modification de risque artériel**

# Contraception et risque artériel : synthèse

---

- Pilule combiné estro-progestative ↗ du risque
  - ❑ Risque d'IDM ou d'AVC X 2
- Pas de différence de risque en fonction
  - doses d'estrogènes si  $< 40 \mu\text{g}$  d'EE ou moins
  - type de progestatif : 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération identique
- Contraception progestative seule → peu d'études
  - ❑ Pas de modification du risque

# Le risque veineux

# RTEV acquis et génétique

Facteurs de risque	RR
ATCD perso de thrombose veineuse	16-35
Chirurgie (arrêt EP si chirurgie à haut risque veineux)	6-22
Cancer	6
Grossesse et post-partum	4-14
Immobilisation : alitement, plâtre...	13
<b>Thrombophilies</b>	<b>2-50</b>
Contraception oestroprogestative	3-4
THM par voie orale et autres traitements hormonaux (Tamoxifène, Raloxifène...)	3-4
Obésité	2-4
Long Voyage	2-4
Varices, groupe non-0	2-4

# Les facteurs de risque biologiques constitutionnels

Table I. Risk factors for first venous thrombosis.

	Relative risk*
Genetic	
Antithrombin deficiency	15–20
Protein C deficiency	15–20
Protein S type I deficiency	15–20
<i>F5</i> R506Q	5–7
<i>F2</i> G20210A	2–3
Non-O blood group	1.5–1.8
Factor XIII val34leu	1.2–1.5
Recently discovered SNPs	1.1–1.4

**Pernod G,  
Recommandations pour  
la recherche de facteurs  
biologiques de risque  
dans le cadre de la  
maladie  
thromboembolique  
veineuse: JMV et STV  
2009**

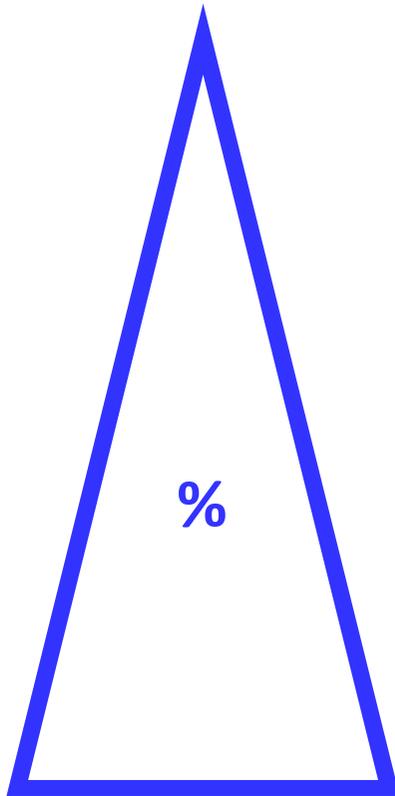
<http://site.geht.org>

# Prévalence et risque thrombotique

*V Tintillier*

Prévalence

0.02

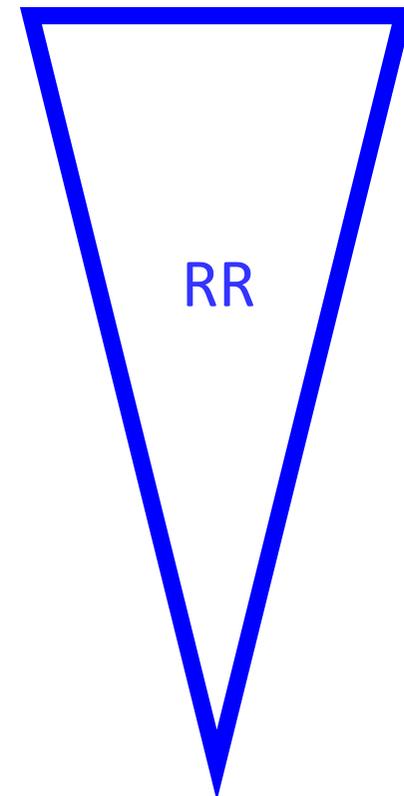


%

7

Risque thrombotique

30



RR

2,5

Déficit en antithrombine  
Déficit en protéine C  
Déficit en protéine S  
PT G20210A homozygote  
FVL homozygote  
Déficits combinés  
PT G20210A hétérozygote  
FVL hétérozygote

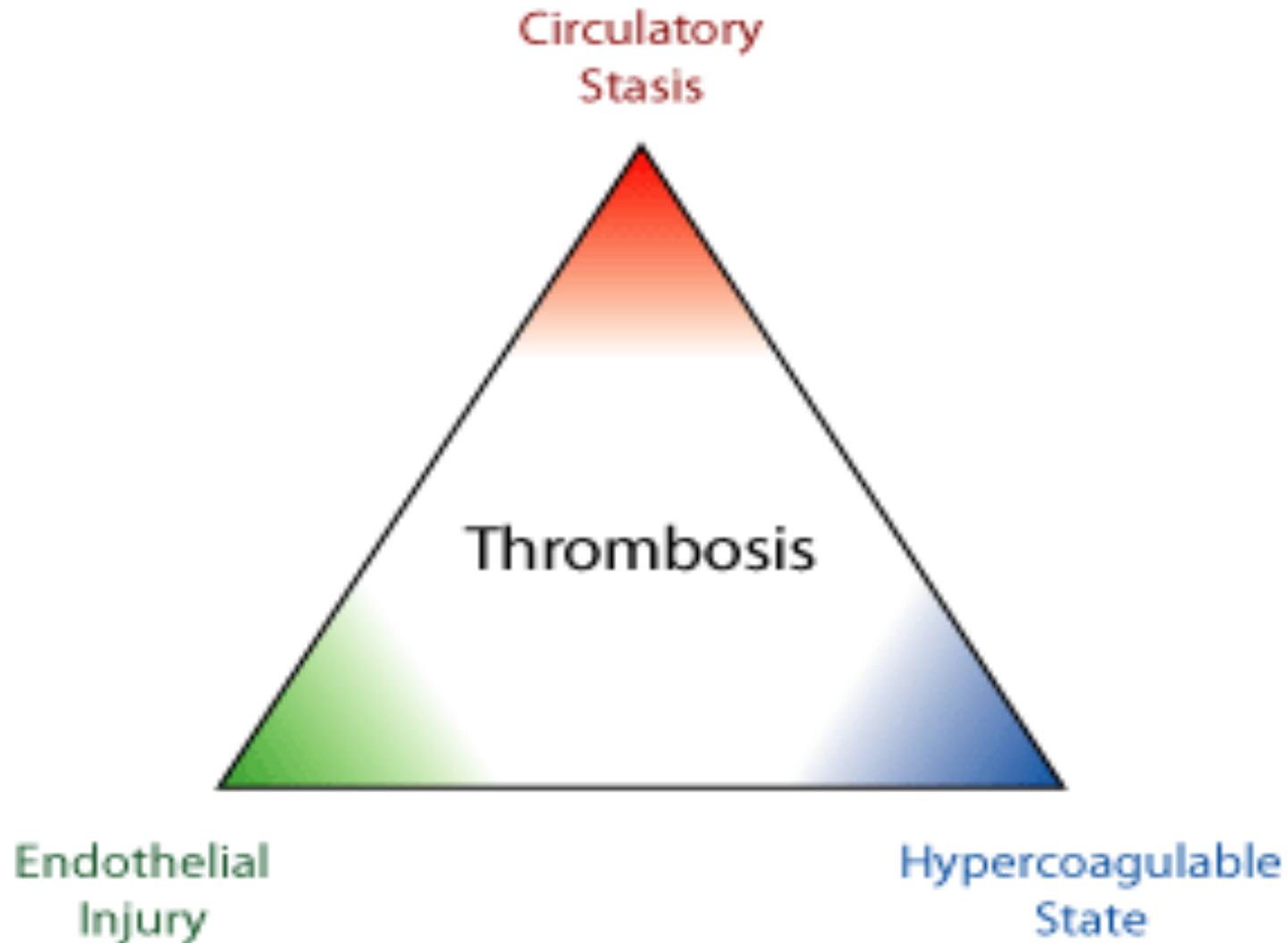
# Prévalence des « thrombophilies héréditaires » *V Tintillier*

- AT: Prévalence dans la population VTE+ = 1%
- PC: Prévalence dans la population VTE+ = 3%
- PS: Prévalence dans la population VTE+ = 2%
- FVL HE: Prévalence dans la population VTE+ = 18 %
- FVL HO: Prévalence dans la population VTE+ = 1 %
- PT HE: Prévalence dans la population VTE+ = 6 %
- PT HO: Prévalence dans la population VTE+ = ?

**Total = 31 %**

# TVP=Thrombose veineuse profonde

## Triade de Virchow

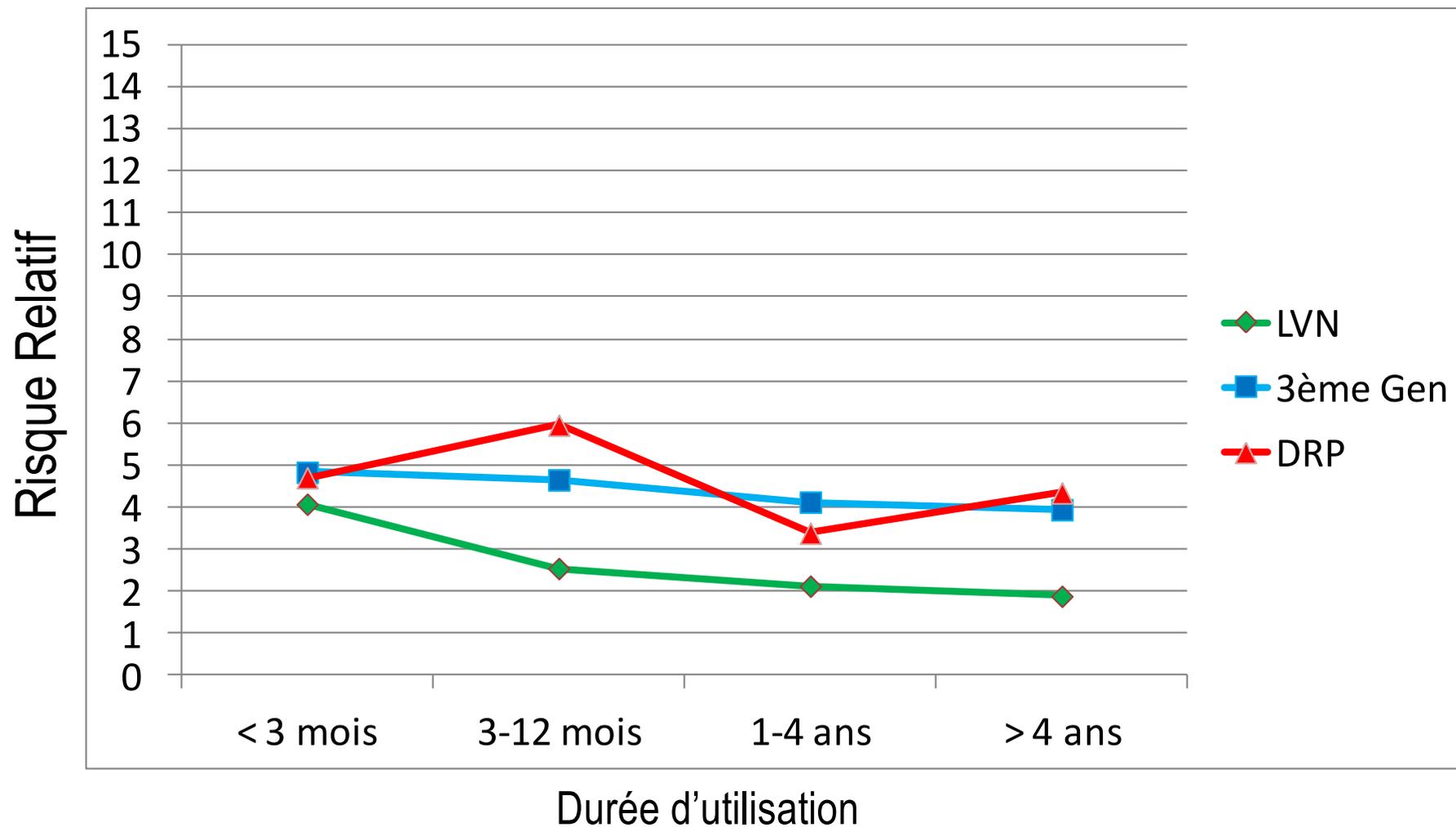


## Contraception combinée estro-progestative [COC] et risque de Thrombose veineuse

---

- Augmentation du risque de maladie veineuse thromboembolique (x 3 à 5) pour **tout OP**
- Disparition de cette augmentation  $\approx$  6 mois après l'arrêt de la contraception orale
- Effet âge + Effet starter ? Effet dose ? Effet progestatif ? Effet voie d'administration ?

# Risque de Thrombose veineuse – COP effet starter



Group	Women years	No of events*	Crude incidence per 10 000 user years*	Adjusted relative risk† (95% CI)
Non-use	4 960 730	1812	3.7	1 (reference)
Progestogen with 50 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	6848	11	16.1	5.66 (3.12 to 10.3)
Levonorgestrel	23 691	31	13.1	3.54 (2.48 to 5.05)
Progestogen with 30-40 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	27 355	10	3.7	1.57 (0.84 to 2.92)
Phasic levonorgestrel	105 970	89	8.4	2.28 (1.85 to 2.83)
Levonorgestrel combined	104 251	78	7.5	2.19 (1.74 to 2.75)
Norgestimate	267 664	165	6.2	2.56 (2.18 to 3.01)
Desogestrel	170 249	201	11.8	4.21 (3.63 to 4.87)
Gestodene	668 355	738	11.0	4.23 (3.87 to 4.63)
Drospirenone	286 859	266	9.3	4.47 (3.91 to 5.11)
Cyproterone	120 934	109	9.0	4.10 (3.37 to 4.99)
Progestogen with 20 µg ethinylestradiol:				
Desogestrel	470 982	322	6.8	3.26 (2.88 to 3.69)
Gestodene	472 118	321	6.8	3.50 (3.09 to 3.97)
Drospirenone	23 055	23	10.0	4.84 (3.19 to 7.33)
Progestogen only:				
Norethisterone	44 168	9	2.0	0.56 (0.29 to 1.07)
Desogestrel	29 187	6	2.1	0.64 (0.29 to 1.42)
Levonorgestrel releasing intrauterine device	155 149	55	3.5	0.83 (0.63 to 1.08)

# Risque de Thrombose veineuse et COC : dose d'EE

Diminution du risque

- entre 50 µg → 30-40 µg ☞ oui
- entre 30-40 µg → 20 µg ☞ ?

Auteurs	Doses EE (µg)	Levonorgestrel	Désogestrel	Gestodene	Drospirenone
	<b>30-40</b>	1	1	1	
Van Hyckhlama et al., 2009	<b>20</b>	1.1 (0.4-3.1)	0.7 (0.4-1.2)	0.3 (0.2-0.7)	
	<b>30-40</b>		6.6 (5.6-7.8)	6.2 (5.6-6.9)	6.4 (5.4-7.5)
Lidegaard et al., 2011*	<b>20</b>	2.9 (2.2-3.8)	4.8 (4.2-5.6)	5.1 (4.4-5.9)	6.9 (4.2-11.5)

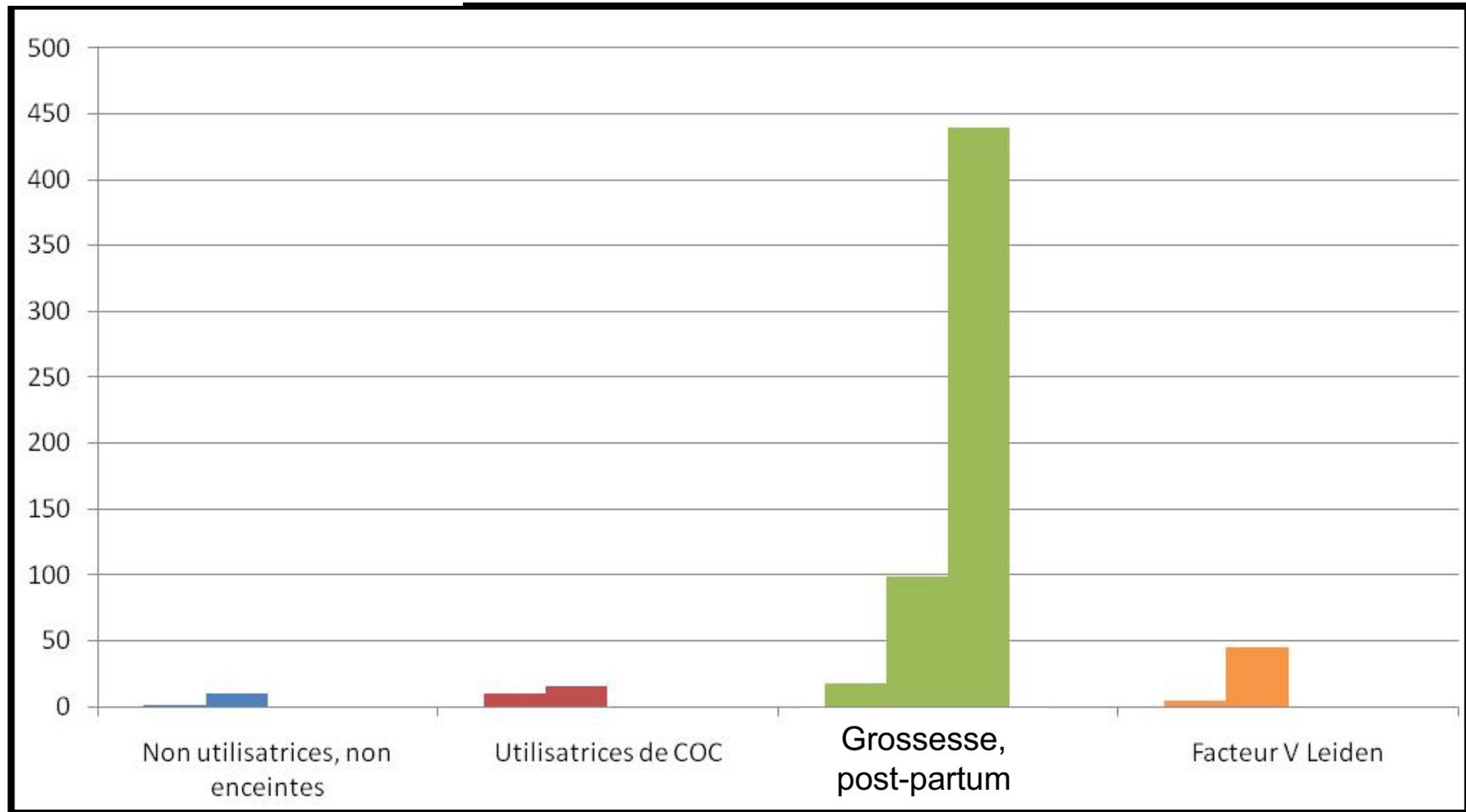
\* Comparaison non utilisatrices

# Lettre AFSSAPS du 14/11/2011 : les chiffres qui parlent...

- Synthèse de toutes les études
- Incidence des accidents thromboembolique veineux :
  - *Non utilisatrices de pilules : 5-10 cas/100 000 femmes*
  - *OP 2<sup>ème</sup> génération : 20 cas/100 000 utilisatrices*
  - *OP 3<sup>ème</sup> génération (gestodène et désogestrel) : 30-40 cas/100 000 utilisatrices*
  - *OP contenant drospirénone: 40 cas/100 000 utilisatrices*
  - *Grossesse : 60 cas/100 000 femmes enceintes*
- Risque majoré surtout si facteurs de risque préexistants:
  - *Age > 35 ans, thrombophilie, tabac, obésité...*
- Ne pas incriminer directement le progestatif mais plutôt le climat oestrogénique de la pilule OP (*impact hépatique indirectement évalué par SHBG*)

# Taux d'incidence des ATEV en fonction des différents facteurs de risque

pour 10 000 femmes-années



# Cas particuliers

- OP contenant le norgestimate (3<sup>ème</sup> génération) :
  - *à priori même risque TE veineux que les OP de 2<sup>ème</sup> génération contenant le même dosage en EE (30-40 µg)*
  - *A aussi l'AMM pour l'acné (contrairement à Diane35®)*
- OP contenant l'acétate de chlormadinone (BELARA®): pas de données
- OP contenant un œstrogène naturel: pas de données comparatives sur grands effectifs, à priori pas de différences

# Et les contraceptions oestroprogestatives extra-orales?

Outcome, contraception type	Woman years	No with venous thrombosis	Incidence per 10 000 exposure years	Adjusted relative risk* (95% CI)	P value
All venous thromboses:					
Non-use	5 892 182	2262	3.84	1.00 (reference)	—
COC with levonorgestrel and 30-40 µg oestrogen	231 675	201	8.68	2.37 (2.05 to 2.74)	<0.001
COC with norgestimate	298 566	198	6.63	2.63 (2.27 to 3.05)	<0.001
Patch	6178	7	11.33	4.40 (2.09 to 9.24)	<0.001
Vaginal ring	50 334	55	10.93	4.29 (3.27 to 5.62)	<0.001
Implant	29 497	15	5.09	2.08 (1.25 to 3.46)	0.005
Levonorgestrel IUS	239 841	88	3.67	0.80 (0.65 to 0.99)	0.040

*Lidegaard et al. BMJ 2012*

**Promotion dans les médias  
par les autorités de santé elles-mêmes ??**



Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

## Point d'Information

Saint-Denis, le 30/05/2013

### Anneau vaginal Nuvaring : Risque de thrombose veineuse ou artérielle associé à cette contraception estroprogestative

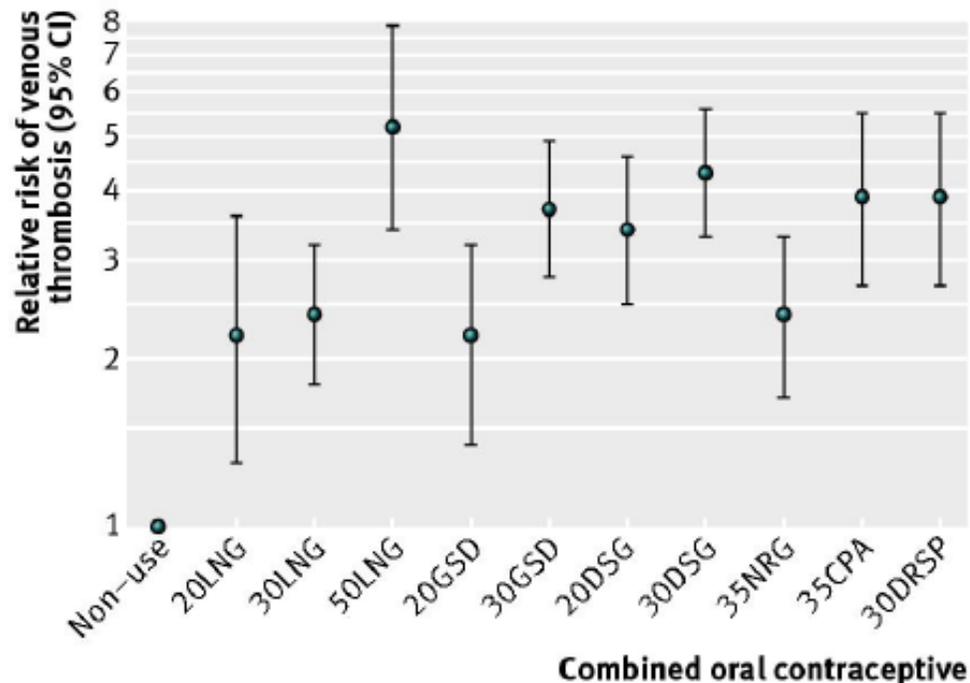
Les Etats membres de l'Union européenne dans lesquels l'anneau vaginal contraceptif Nuvaring (éthinyloestradiol et étonogestrel) est autorisé ont récemment décidé de prendre en compte le risque de thrombose veineuse ou artérielle lors d'un traitement par Nuvaring en modifiant le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Cette modification fait suite à la publication de deux études de pharmaco-épidémiologie<sup>1,2</sup>. Les résultats montrent que l'incidence des thromboses veineuses chez les utilisatrices de Nuvaring est au moins identique à celle observée chez les utilisatrices des contraceptifs oraux combinés contenant du levonorgestrel, appelés contraceptifs oraux combinés (COC) de 2<sup>e</sup> génération.

## RESEARCH

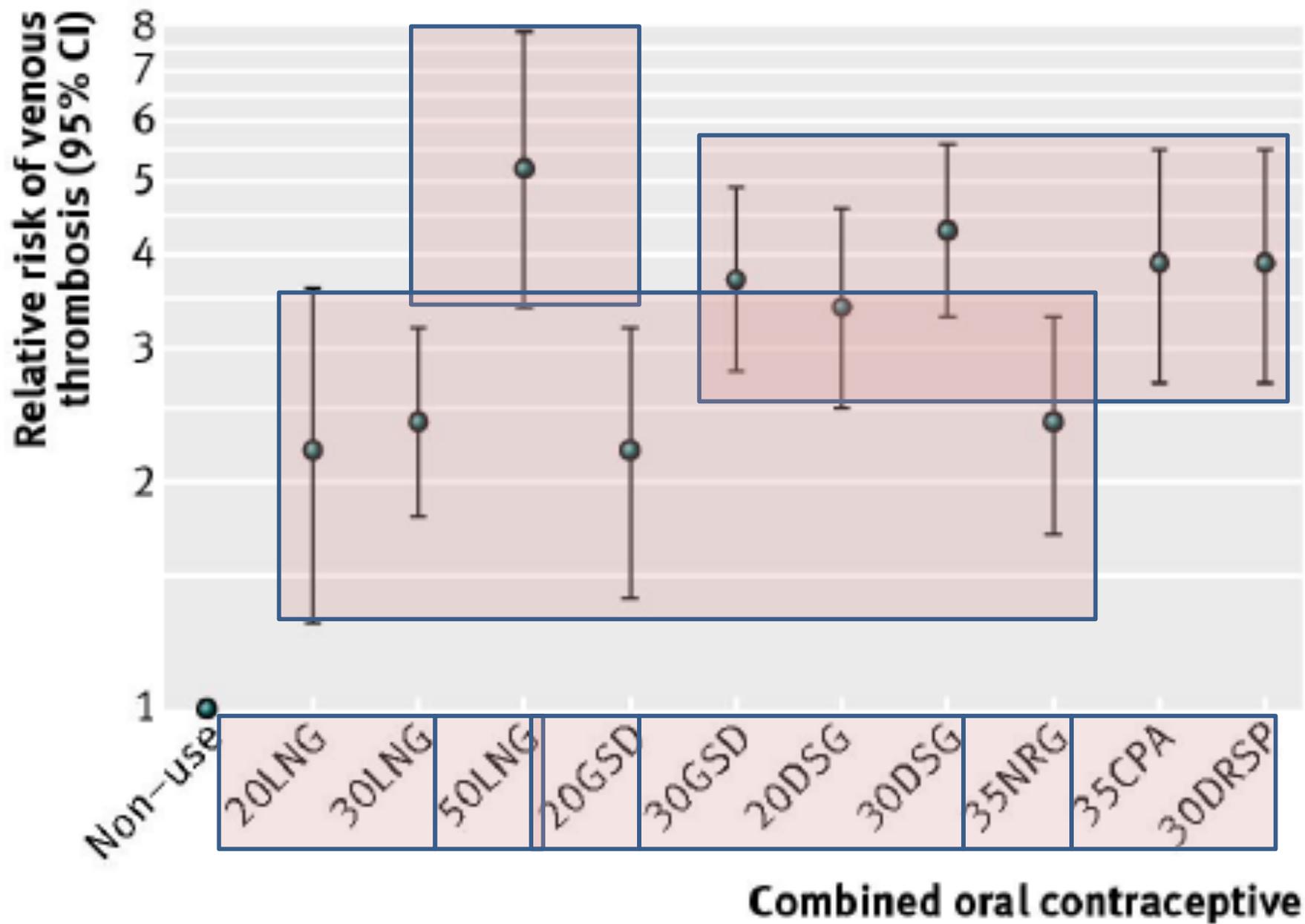
### Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis

 OPEN ACCESS

Bernardine H Stegeman *research associate*<sup>13</sup>, Marcos de Bastos *research fellow*<sup>2</sup>, Frits R Rosendaal *professor of clinical epidemiology*<sup>3</sup>, A van Hylckama Vlieg *research fellow*<sup>4</sup>, Frans M Helmerhorst *professor of clinical epidemiology of fertility*<sup>2,5</sup>, Theo Stijnen *professor of medical statistics*<sup>6</sup>, Olaf M Dekkers *research fellow*<sup>7</sup>



- Classification du risque thromboembolique veineux par génération hasardeuse...
- Chaque association oestroprogestative présente un risque d'ATEV qui lui est propre et qui dépend à la fois de la dose d'EE et du progestatif associé



<b>Pilules OP</b>	<b>Exemple de noms commerciaux</b>	<b>RR d'ATEV par rapport aux non utilisatrices</b>	<b>RR d'ATEV par rapport à EE20/Lévonorgestrel</b>
EE 20 / Lévonorgestrel	Leeloo®, Lovalulo®, Optilova®	2.2 (1.3-3.6)	1
EE 20 / Gestodène	Carlin 20®, Harmonet®, Méliane®	2.2 (1.4-3.2)	1.0 (0.5-1.7)
EE 30 / Lévonorgestrel	Ludéal Gé®, Minidril®, Optidril®	2.4 (1.8-3.2)	1.1 (0.7-1.7)
EE 35 / Norgestimate	Triafemi®	2.4 (1.7-3.3)	1.1 (0.7-1.8)
EE 20 / Désogestrel	Efezial 20®, Mercilon®	3.4 (2.5-4.6)	1.5 (0.9-2.6)
EE 30 / Gestodène	Carlin 30®, Minulet®	3.7 (2.8-4.9)	1.7 (1.0-2.7)
EE 35 / Acétate de cyprotérone	Diane 35®	3.9 (2.7-5.5)	1.7 (1.0-3.0)
EE 30 / Drospirénone	Jasmine®	3.9 (2.7-5.5)	1.7 (1.1-2.7)
EE 30 / Désogestrel	Cycléane®, Efezial 30®, Varnoline®	4.3 (3.35.6)	1.9 (1.2-3.1)
EE 50 / Lévonorgestrel	Stédiril®	5.2 (3.4-7.9)	2.3 (1.3-4.2)

# Etude Danoise: Follow up study ,Denmark 2001-10

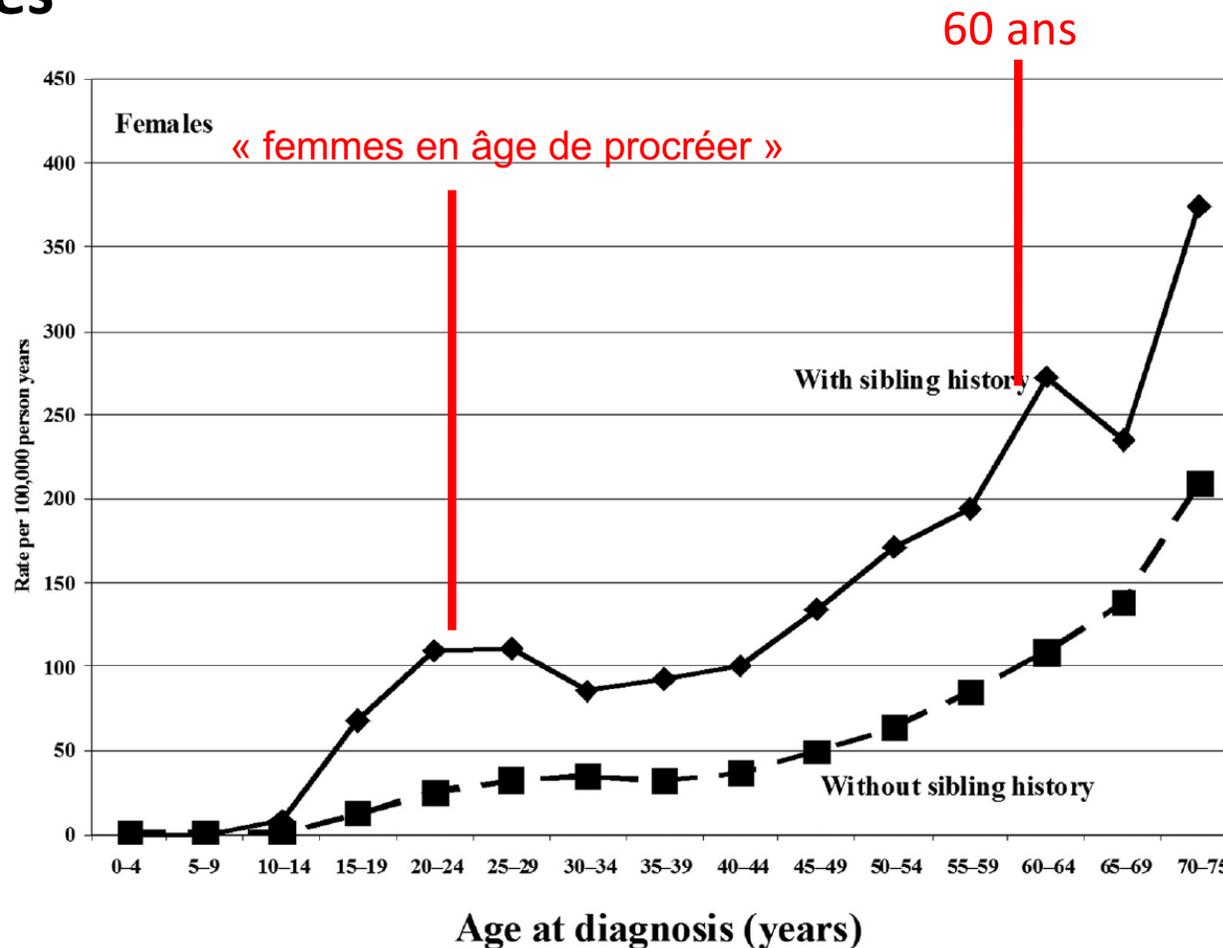
*Lidegaard J, BMJ 2012;344*

- Etude de cohorte rétrospective réalisée à partir des données des registres économiques et administratifs ayant donné lieu à 2 publications en 2009 et 2011
  - *Effectifs importants : 3M AF, 8M AF*
  - *Résultats non ajustés sur facteurs de risque (poids, tabac, antécédents familiaux témoignant d'un risque génétique possible) (Severinsen MT; venous thromboembolism discharge diagnoses in the danish National Patient Registry should be used with caution .J Clin Epidemiol.63;223-228(2010)*
  - *LNG 6/10000 AF ; patch 14/10000 AF ; anneau 11/10000 AF*
- **Biais habituels sur ce type d'études :**
  - *Biais de prescription, Pas d'information sur l'utilisation antérieure à la période d'analyse (délai depuis le début du traitement) /gestodène en Autriche (Heinemann LA :outlook 10years after the third generation "pill scare" ) Contraception 2010;81:401-7*
  - *Pas ou peu de données sur facteurs de risque associés (Tabac, poids, antécédents familiaux, facteurs génétiques ) Grimes DA. Epidemiologic research using administrative databases: garbage in, garbage out. Obstet Gynecol 2010;116:1018-9*
  - *Diagnostics de TVP inconstamment validés (Severinsen MT J Clin Epidemiol 2010;63:223-8)*
  - *Données discordantes entre certaines études même sur réanalyse de Liedegaard...*
  - *Facteurs influençant le type de prescription et influençant le signalement de TEV (Archer DF. Tailoring combination oral contraceptives to the individual women .J Womens Health (2011);20:879-91 Shapiro J Fam Planning Reprod Health Care 2013*

# Les antécédents familiaux

Indépendamment de toutes anomalies

**45 362 patients ETEV+, 2393 membres de la fratrie ETEV+ femmes**



# Les femmes sont elles égales face au risque de thrombose veineuse sous pilule oestroprogestative?

- Les « thrombophilies constitutionnelles »

La HAS ne recommande pas le dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC.

En effet, il n'existe aucune étude comparative, ni essai contrôlé randomisé ni étude observationnelle, portant sur l'efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC. Les études de modélisation disponibles indiquent que, compte tenu de la faible incidence de la MTEV chez les femmes jeunes et de la prévalence de la thrombophilie, un dépistage systématique de la thrombophilie avant primo-prescription de CHC ne permettrait d'éviter qu'un faible nombre de MTEV pour un coût très élevé.

HAS Juillet 2014

## Facteurs héréditaires de risque de thrombose

Facteur V Leiden, F II20210A ou déficit en protéine C ou S, antithrombine\*



DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles

Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable\*, implant), DIU-LNG

Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)



Association des Victimes d'Embolie Pulmonaire et AVC

**AVeP**

Ces jeunes femmes sont décédées

**DOSSIER PILULE**  
Les risques de la pilule

- » Enquête auprès des victimes
- » Recours en justice

Enquête Introduction Le mot du président

Diapositive Dr Nathalie TRILLOT

# Comment tenter d'évaluer le risque thrombotique des patientes?

## 1/Tenir compte de la clinique:

-Age

-Antcd perso:- de MTEV: idiopathique/avec FDR?

- obésité?

- antcd néoplasique?

-comorbidité? insuff cardiaque?

-insuffisance veineuse?

-Antcd familiaux:1<sup>er</sup> degrés?nb?idiopathique/avec FDR; âge?

-facteur extrinsèque:-immobilisation?

- chirurgie? Quel risque?

**2/FDR Biologique retrouvé dans 31% des cas**

# RTEV et contraception progestative

- La contraception microprogestative (voie orale et implant sous-cutané) est une **contraception de choix des femmes ayant des FDR d'ATEV**
- Données également rassurantes
  - *Pour les DIU au lévonorgestrel*
  - *Pour les macroprogestatifs comme l'acétate de chlormadinone*
- Attention au Depoprovera®!!!!

# Contraception progestative seule et risque de thrombose veineuse

Type de progestatif	Conard 2004	Lidegaard 2011	Lidegaard 2012
<b><u>Oral</u></b>			
LVN 30 µg or NETA 350 µg		0,56 (0,29-1,07)	
Desogestrel 75 µg		0,64 (0,29-1,42)	
<b><u>Implant</u></b>			<b>1,40 (0,58-3,38)</b>
Chlormadinone acetate 10 mg*	<b>0.84 (0.18-3.93)</b>		

\* Femmes à haut risque de thrombose veineuse

☞ Pas de modification du risque de thrombose

☞ Pas de modification de l'hémostase

(Conard et al, 1980 Vieira et al 2007)

# DIU au Lévonorgestrel et risque de thrombose veineuse

---

<b>Auteurs</b>	<b>Type d'études</b>	<b>OR (95% CI) <i>IUS LVN versus non utilisatrices</i></b>
Van Hylckama Vlieg , 2010	Cas-témoins	0.3 (0.1 – 1.1)
Liedegaard al., 2012	Cohorte	0.6 (0.4 – 0.8)
	<b>OR poolé</b>	<b>0.6 (0.4-0.8)</b>

Group	Women years	No of events*	Crude incidence per 10 000 user years*	Adjusted relative risk† (95% CI)
Non-use	4 960 730	1812	3.7	1 (reference)
Progestogen with 50 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	6848	11	16.1	5.66 (3.12 to 10.3)
Levonorgestrel	23 691	31	13.1	3.54 (2.48 to 5.05)
Progestogen with 30-40 µg ethinylestradiol:				
Norethisterone	27 355	10	3.7	1.57 (0.84 to 2.92)
Phasic levonorgestrel	105 970	89	8.4	2.28 (1.85 to 2.83)
Levonorgestrel combined	104 251	78	7.5	2.19 (1.74 to 2.75)
Norgestimate	267 664	165	6.2	2.56 (2.18 to 3.01)
Desogestrel	170 249	201	11.8	4.21 (3.63 to 4.87)
Gestodene	668 355	738	11.0	4.23 (3.87 to 4.63)
Drospirenone	286 859	266	9.3	4.47 (3.91 to 5.11)
Cyproterone	120 934	109	9.0	4.10 (3.37 to 4.99)
Progestogen with 20 µg ethinylestradiol:				
Desogestrel	470 982	322	6.8	3.26 (2.88 to 3.69)
Gestodene	472 118	321	6.8	3.50 (3.09 to 3.97)
Drospirenone	23 055	23	10.0	4.84 (3.19 to 7.33)
Progestogen only:				
Norethisterone	44 168	9	2.0	0.56 (0.29 to 1.07)
Desogestrel	29 187	6	2.1	0.64 (0.29 to 1.42)
Levonorgestrel releasing intrauterine device	155 149	55	3.5	0.83 (0.63 to 1.08)

Outcome, contraception type	Woman years	No with venous thrombosis	Incidence per 10 000 exposure years	Adjusted relative risk* (95% CI)	P value
All venous thromboses:					
Non-use	5 892 182	2262	3.84	1.00 (reference)	—
COC with levonorgestrel and 30-40 µg oestrogen	231 675	201	8.68	2.37 (2.05 to 2.74)	<0.001
COC with norgestimate	298 566	198	6.63	2.63 (2.27 to 3.05)	<0.001
Patch	6178	7	11.33	4.40 (2.09 to 9.24)	<0.001
Vaginal ring	50 334	55	10.93	4.29 (3.27 to 5.62)	<0.001
Implant	29 497	15	5.09	2.08 (1.25 to 3.46)	0.005
Levonorgestrel IUS	239 841	88	3.67	0.80 (0.65 to 0.99)	0.040
Confirmed events:					
Non-use	5 892 182	1209	2.05	1.00 (reference)	—
COC with levonorgestrel and 30-40 µg oestrogen	231 675	144	6.22	3.21 (2.70 to 3.81)	<0.001
COC with norgestimate	298 566	135	4.52	3.57 (2.98 to 4.27)	<0.001
Patch	6178	6	9.71	7.90 (3.54 to 17.65)	<0.001
Vaginal ring	50 334	39	7.75	6.48 (4.69 to 8.94)	<0.001
Implant	29 497	5	1.70	1.40 (0.58 to 3.38)	0.450
Levonorgestrel IUS	239 841	33	1.38	0.57 (0.41 to 0.81)	0.002

# Injection trimestrielle de DMPA et risque de thrombose veineuse

- Augmentation du risque de thrombose veineuse
- Hypothèses :
  - *Effet de prise de poids?*
  - *Effet glucocorticoïde like?*

Characteristic	Patients (n=446)*	Control Subjects (n=1146)*	OR (95% CI)†
DVT leg only	208 (46.6)	NA	
PE only	178 (39.9)	NA	
DVT leg plus PE	33 (7.4)	NA	
DVT arm	27 (6.1)	NA	
Age, mean (range), y	39.9 (18–49)	39.5 (18–49)	
<b>Nonoral contraceptives, No. of individuals</b>			
Injectable DMPA contraceptive use	20	15	3.6 (1.8–7.1)
Hormone-releasing IUD	3	26	0.3 (0.1–1.1)
No contraceptives, No. of individuals	421	1102	1.00
<b>Contraceptive use per age category, y</b>			
<30	4 (7.7)	10 (7.4)	
30–40	12 (8.6)	18 (4.5)	
40–50	9 (3.5)	16 (2.6)	
BMI, mean (range), kg/m <sup>2</sup> ‡	26.8 (16.0–48.4)	24.8 (15.8–45.4)	
Positive family history§	94 (23.5)	130 (12.3)	

# Injection IM de DMPA et métabolisme

- Prise de poids... qui serait plus significative chez femmes de poids normal ou en surpoids

*Pantoja et al. Contraception 2010*

- Peu de données claires... simplement des tendances...
  - ↓ *HDL-chol* et ↑ *LDL-chol*
  - *Pas d'effet sur les triglycérides*
  - *Altération variable du profil de tolérance glucidique*
- Récemment : métaboliquement beaucoup plus délétère chez les obèses (petite série)

*Segall-gutierrez et al. Contraception 2012*

# Contre-indications au DMPA

- Antécédent personnel de cancer du sein
- Antécédent personnel de méningiome
  
- Hépatopathies sévères et hépatites virales évolutives
- Tumeurs hépatiques
  
- HTA (TAS > 16 et/ou TAD > 10)
- Antécédent personnel de thrombose veineuse profonde
- Thrombophilie constitutionnelle ou acquise
- Antécédent de pathologie vasculaire artérielle
- Présence **d'au moins 2 FDR cardiovasculaires**
- Diabète avec complications vasculaires et/ou évoluant depuis au moins 20 ans

# Conclusion

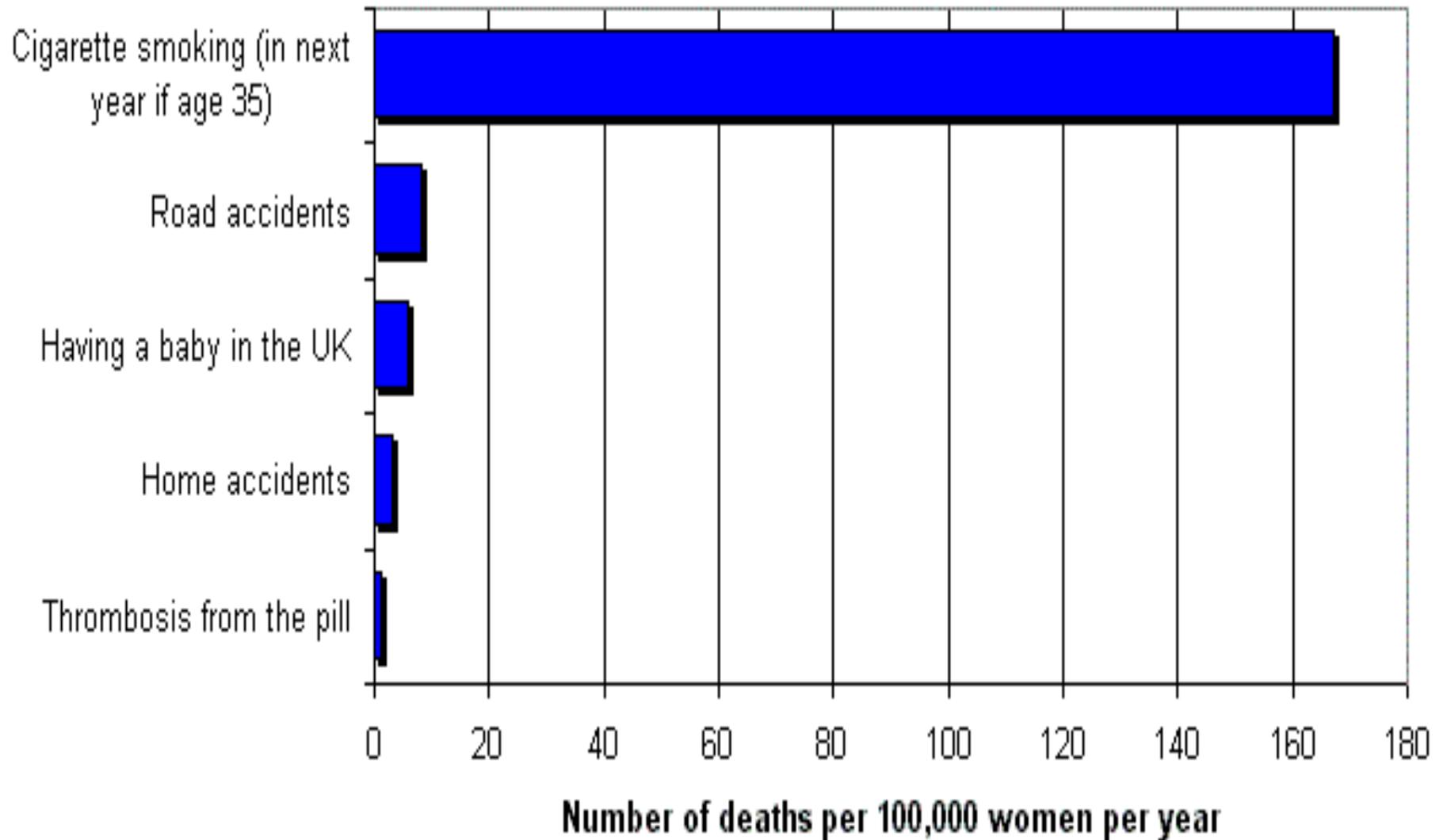
---

- MVTE est un déterminant important de la balance bénéfice-risque de la contraception hormonale combinée estro-progestative
  - A doses équivalentes d'EE et comparé aux COC de 2<sup>nd</sup> generation → risque de MVTE plus élevé avec
    - *Certaines 3<sup>rd</sup> generation COC,*
    - *Drospirenone COC*
    - *Cyproterone acetate COC*
    - *Voie d'administration non orale*
- 
- 2<sup>ème</sup> génération  
en 1<sup>ère</sup> intention**
- La contraception progestative seule par voie orale ou par voie intra-utérine n'est pas liée au risque de MVTE

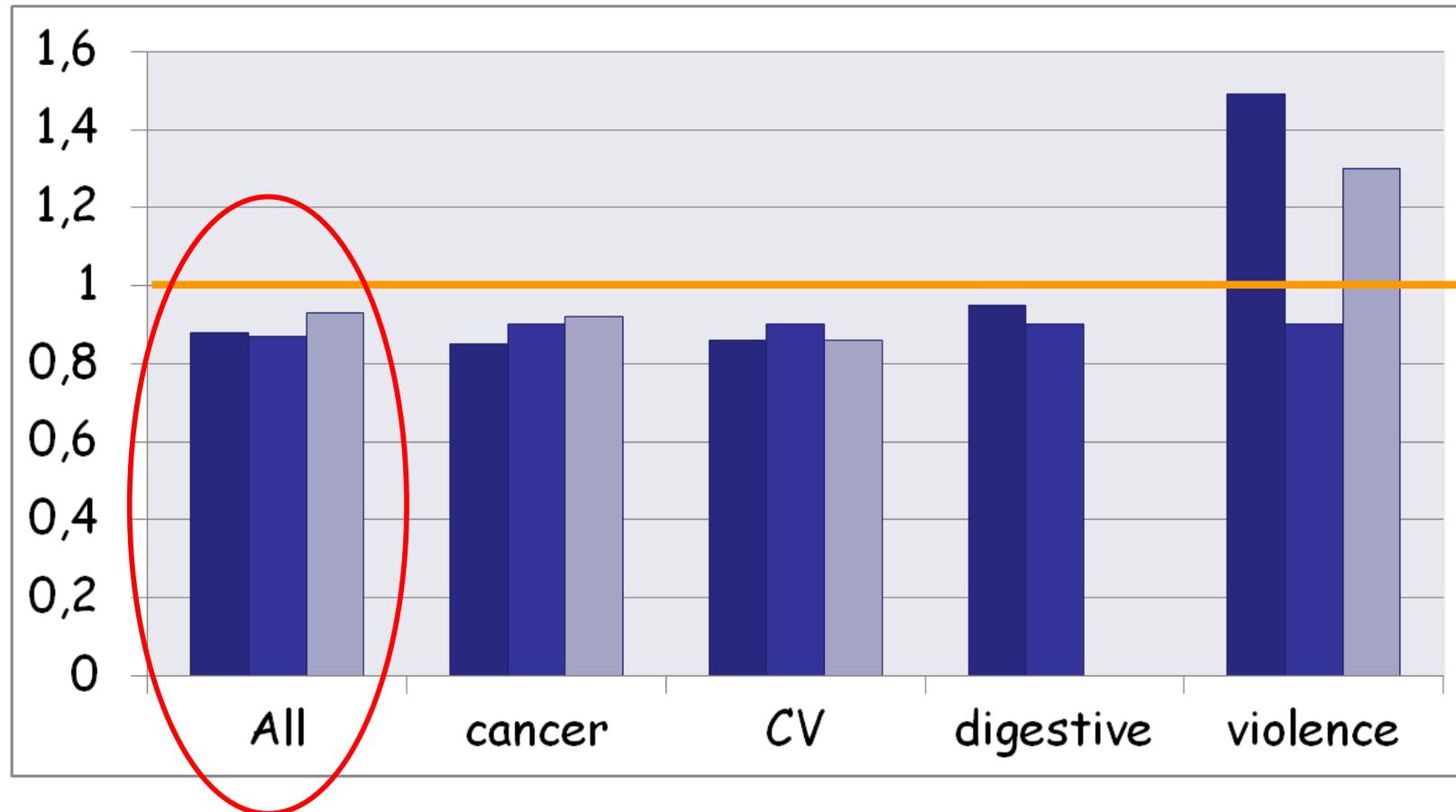
# Quel est le risque thromboembolique veineux chez une femme en âge de prendre la pilule ?

- ✓ Prévalence des ETEV de l'ordre de **0,02 à 0,04 % utilisatrices/an.**
- ✓ Manque de données précises nationales précises
- ✓ **Importance déclaration CRPV**
- ✓ **RR x 2 à 3 sous contraception oestroprogestative** quel que soit le mode d'administration, oral, percutané ou vaginal
- ✓ Surcroît de risque pour les 3èmes générations/ C2G
- ✓ **Risque de thrombose veineuse plus important au cours de la 1<sup>ère</sup> année** mais persistant

### Relative risks of various activities



# COC et risque de décès



Hannaford, BMJ, 2010, ;340

Vessey Contraception 2010;82:221-9

Colditz Ann Intern Med 1994;120:821-6

# Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism

---

Johannes Bitzer

## Cosignatories

Jean-Jacques Amy,<sup>1</sup> Rob Beerthuisen,<sup>2</sup> Martin Birkhäuser,<sup>3</sup>  
Teresa Bombas,<sup>4</sup> Mitchell Creinin,<sup>5</sup> Philip D Darney,<sup>6</sup>  
Lisa Ferreira Vicente,<sup>7</sup> Kristina Gemzell-Danielsson,<sup>8</sup> Bruno Imthurn,<sup>9</sup>  
Jeffrey T Jensen,<sup>10</sup> Andrew M Kaunitz,<sup>11</sup> Ali Kubba,<sup>12</sup> Medlard M Lech,<sup>13</sup>  
Diana Mansour,<sup>14</sup> Gabriele Merki,<sup>15</sup> Thomas Rabe,<sup>16</sup> Katarina Sedlecki,<sup>17</sup>  
David Serfaty,<sup>18</sup> Jacques Seydoux,<sup>19</sup> Lee P Shulman,<sup>20</sup>  
Regine Sitruk-Ware,<sup>21</sup> Sven O Skouby,<sup>22</sup> Anne Szarewski,<sup>23</sup>  
James Trussell,<sup>24</sup> Carolyn Westhoff<sup>25</sup>

Bitzer J *et al. Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2013;**0**:1–4. doi:10.1136/jfprhc-2013-100624

- Analyse critique de la littérature par les experts européens de la contraception
- Relativise ++++ les conclusions des différents suivis de cohorte
- Conclusion: pas de raison de ne plus prescrire les COC de 3<sup>ème</sup> et « 4<sup>ème</sup> » génération

# 9 mois après, l'avis officiel de l'EMA...

- Dans un avis rendu public le 11 octobre 2013, l'Agence européenne du médicament (EMA) s'est déclarée favorable aux pilules de 3<sup>ème</sup> et « 4<sup>ème</sup> » génération, les bénéfices de ces pilules restant supérieurs aux risques
- L'EMA a précisé qu'il n'y avait "*aucune raison pour qu'une femme qui prend un COC sans problème arrête sur la base de cette évaluation*".
- Quelle que soit la génération du progestatif utilisé, "*il est important que les femmes soient informées des risques, signes et symptômes des thromboses veineuses et que les médecins prennent en considération les facteurs de risques individuels au moment de la prescription d'un contraceptif*".

# Eté 2013 : le retour de Diane35® et de ses génériques

- Injonction de l'EMA de « recommercialiser » les associations 35µg EE – 2mg CPA
- Nouvelles conditions de prescriptions =
  - *2<sup>ème</sup> intention après échec des traitements topiques et/ou antibiotiques...*
  - *Balance bénéfice-risque du Roacutane®?*
- Toujours pas d'AMM en contraception...
- Autres alternatives d'abord → Triafemi®+++

# Conclusions

- Plus grande attention à la prescription contraceptive
- Meilleure recherche des facteurs de risque
- Respect de la balance bénéfices/risques
- Information des patientes
- Conduite à tenir sur facteurs de risque intercurrents

# Le soutien des autorités de santé...??

**Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas de CHC. La patiente a-t-elle :**

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?   |
| <input type="checkbox"/> | un trouble personnel connu de la coagulation ?   |
| <input type="checkbox"/> | des antécédents de migraine avec aura ?  |
| <input type="checkbox"/> | un diabète avec complications vasculaires ?  |
| <input type="checkbox"/> | une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique $\geq 160$ mmHg ou une pression diastolique $\geq 100$ mmHg ?   |
| <input type="checkbox"/> | une hyperlipidémie importante ?  |
| <input type="checkbox"/> | une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est elle prévue ? Si tel est le cas, <u>suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.</u> |

**Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence de l'utilisation d'un CHC**

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | La patiente présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> ?  |
| <input type="checkbox"/> | La patiente a-t-elle plus de 35 ans ?  |
| <input type="checkbox"/> | La patiente fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, <u>il est impératif de lui conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.</u>                                       |
| <input type="checkbox"/> | La patiente présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mmHg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg ?  |
| <input type="checkbox"/> | La patiente a-t-elle un parent proche ayant présenté un évènement thromboembolique (voir liste ci-dessus) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?  |
| <input type="checkbox"/> | La patiente ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?   |
| <input type="checkbox"/> | La patiente a-t-elle des migraines ?   |
| <input type="checkbox"/> | La patiente présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?  |
| <input type="checkbox"/> | La patiente est-elle diabétique ?  |
| <input type="checkbox"/> | La patiente a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?  |
| <input type="checkbox"/> | La patiente est-elle sur le point de faire un long voyage aérien (> 4 heures) ou effectue-t-elle des trajets quotidiens de plus de 4 heures ?  |
| <input type="checkbox"/> | La patiente présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ? |
| <input type="checkbox"/> | La patiente utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?   |

**La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'un CHC. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risques de chaque patiente peuvent évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser ce document à chaque consultation.**

**Veillez-vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle utilise un contraceptif hormonal combiné si elle :**

- doit subir une intervention chirurgicale ;
  - doit subir une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre) ;
- Dans ces situations, il est recommandé de discuter avec la patiente de l'opportunité d'utiliser une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.

**Veillez également informer votre patiente que le risque de caillot sanguin est accru si elle :**

- fait des trajets prolongés (> 4 heures) ;
  - présente toute contre-indication ou tout facteur de risque relatifs aux CHC ;
  - a accouché au cours des semaines précédentes.
- Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Veillez **conseiller à votre patiente de vous informer** en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus. **Veillez encourager vivement vos patientes** à lire la notice d'information de l'utilisateur qui figure dans l'emballage de chaque CHC, y compris la description des manifestations associées à la formation de caillots sanguins, auxquelles elles doivent rester attentives.

# Memo HAS juillet 2013

## contraception chez la femme à risque cardiovasculaire

### *et rappel récent Bayer et Vidal*



Fiche mémo

Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire

Juillet 2013

Cette fiche mémo fait partie d'un ensemble de fiches mémo concernant la contraception et complète plusieurs documents sur ce thème produits par la HAS. Elle est un outil pour le professionnel de santé afin de mieux aider les femmes à trouver la méthode de contraception qui leur convient le mieux, à une période donnée de leur vie.

Cette fiche est fondée sur les critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives, établis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 4<sup>e</sup> édition, 2009) et les recommandations de bonne pratique les plus récentes (voir annexe pour détails).

- Les critères d'éligibilité aux méthodes contraceptives ne tiennent pas compte des degrés d'efficacité des méthodes contraceptives, lesquels sont donc à prendre en compte lors du choix de la méthode de contraception. Le choix d'une méthode déterminée dépend en partie de son efficacité contraceptive quant à la prévention d'une grossesse non intentionnelle, mais aussi de la régularité et de la rigueur avec lesquelles elle est employée.
- Le préservatif (masculin, féminin) représente la seule méthode de contraception efficace contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le SIDA. En cas d'utilisation de toute autre méthode contraceptive, il est nécessaire d'associer un préservatif si une protection contre les IST/le SIDA est recherchée.
- La littérature fait état d'une possible augmentation du risque thromboembolique veineux et artériel en fonction des doses d'éthinylestradiol contenues dans les contraceptifs estroprogestatifs.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**

[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Recommandations pour la pratique clinique

## Contraception hormonale en pratique hors dispositifs intra-utérins. RPC Contraception CNGOF

*Effectiveness and use of hormonal contraceptives (except for intrauterine devices):  
CNGOF Contraception Guidelines*

G. Robin <sup>a,\*</sup>, P. Plouvier <sup>a,b</sup>, A.-S. Delesalle <sup>a,c</sup>, A.-L. Rolland <sup>a,d</sup>



**Tableau 1**

Facteurs de risque vasculaire (FDRV) artériel et veineux et utilisation d'une contraception hormonale combinée œstroprogestative (COP).

	Utilisation d'une COP
<i>Facteurs de risque artériel</i>	
Âge > 35 ans	Possible si pas d'autres FDRV
Surpoids-obésité	Possible si pas d'autres FDRV
Tabac > 15 cigarettes/j	Possible si pas d'autres FDRV
Antécédents familiaux 1 <sup>er</sup> degré IDM ou AVC avant 55 ans (Homme) ou 65 ans (Femme)	Contre-indication
Hypertension artérielle	Contre-indication
Dyslipidémie	
Non contrôlé	Contre-indication
Contrôlé	Possible si pas d'autres FDRV Contre-indication relative si dyslipidémie survenue avec COP
Diabète insulino-dépendant	Contre-indication si délai diabète > 20 ans ou si complications vasculaires
Diabète de type II	Possible si pas d'autres FDRV, mais en seconde intention (1 <sup>er</sup> choix Contraception microprogestative ou DIU cuivre).
Migraine avec aura	Contre-indication
Migraine simple	Possible si pas d'autre FDRV
<i>Facteurs de risque veineux</i>	
Âge > 35 ans	Possible si pas d'autres FDRV
Surpoids-obésité	Possible si pas d'autres FDRV
Thrombophilie biologique connue	Contre-indication
Antécédents familiaux au 1 <sup>er</sup> degré de MVTE avant 50 ans	Contre-indication

# Memo HAS juillet 2013

## contraception chez la femme à risque cardiovasculaire

### Généralités

#### Critères d'éligibilité des méthodes

- La fiche mémo est fondée sur les **critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives** établis par l'Organisation mondiale de la santé.
- Les niveaux d'éligibilité exprimés par des catégories (1 à 4) sont remplacés par **des codes couleurs (vert à rouge)** pour une meilleure lisibilité.
- Les critères d'éligibilité sont définis pour l'instauration d'une méthode contraceptive (instauration). Si la situation médicale survient alors que la femme est déjà sous contraception (en cours) la catégorie d'une méthode peut être différente.
- Si nécessaire, **les particularités liées au contexte** français (fiche mémo HAS, recommandations françaises les plus récentes, avis du groupe de lecture, données réglementaires), sont rapportées en annexe de la fiche. Cette situation est signalée par un astérisque\*.

#### 4 niveaux d'éligibilité

-  **Méthode utilisable sans aucune restriction d'utilisation, suivi normal (catégorie 1, OMS)**
-  Les avantages de la méthode contraceptive sont généralement supérieurs aux inconvénients.  
**Méthode utilisable de manière générale avec un suivi plus attentif qu'en règle normale (catégorie 2, OMS)**
-  Les risques théoriques ou avérés l'emportent sur les avantages procurés par l'emploi de la méthode.  
**Méthode non recommandée de manière générale, à moins qu'aucune autre méthode appropriée ne soit disponible ou acceptable ; elle nécessite un suivi rigoureux (catégorie 3, OMS)**
-  L'emploi de la méthode expose à un risque pour la santé inacceptable.  
**Méthode à ne pas utiliser (catégorie 4, OMS)**

# Memo HAS juillet 2013

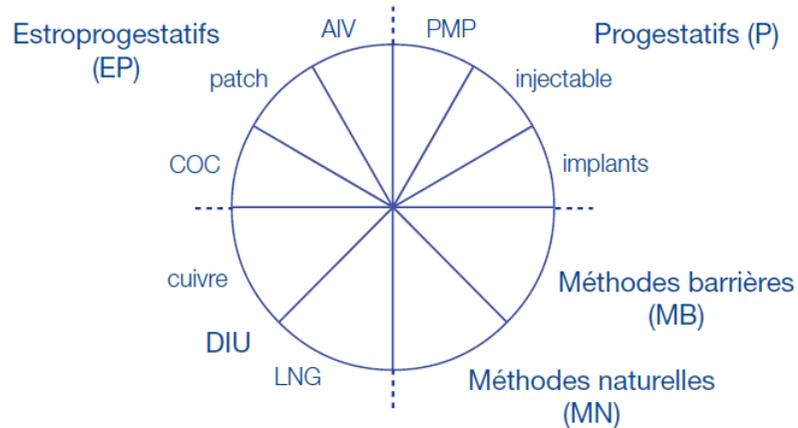
## contraception chez la femme à risque cardiovasculaire

Un examen clinique et biologique visant à rechercher des contre-indications mais visant également à faire de la prévention (suite et fin)

- Le bilan biologique lors de la prescription d'une contraception hormonale estroprogestative (pilule, patch, anneau) :
  - comporte un dosage du cholestérol total, des triglycérides et une glycémie à jeun :
    - est à renouveler tous les 5 ans en cas de bilan normal et en l'absence de faits cliniques ou familiaux nouveaux,
    - chez une personne sans antécédent personnel ni familial de maladie métabolique ou thromboembolique, qui ne fume pas et dont l'examen clinique est normal, peut être réalisé 3 à 6 mois après la prescription,
    - en cas d'antécédent familial de dyslipidémie, doit être réalisé avant le début de toute contraception estroprogestative et 3 à 6 mois après ;
  - peut comporter un bilan d'hémostase (dosages d'antithrombine, protéine C, protéine S, résistance à la protéine C activée ou recherche de la mutation du facteur V de Leiden et de la mutation de la prothrombine ou facteur II G20210A) : à discuter après avis spécialisé en cas d'antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique (survenue chez un apparenté au premier degré avant l'âge de 50-60 ans).
- Avant la pose d'un dispositif intra-utérin, en présence de facteur de risque infectieux (notamment certaines IST, infection génitale haute en cours ou récente, âge < 25 ans, partenaires multiples), rechercher une infection à *C trachomatis* et *N gonorrhoeae*.

# Memo HAS juillet 2013

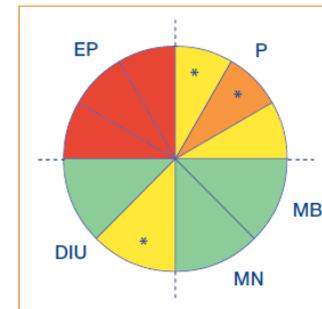
## contraception chez la femme à risque cardiovasculaire



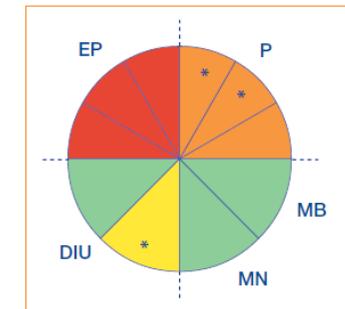
COC : contraceptifs oraux combinés ; AIV : anneau intravaginal ; PMP : pilule microprogestative ; DIU : dispositif utérin implantable ; LNG : lévonorgestrel  
si astérisque (\*), voir annexe de la fiche mémo

### Accident vasculaire cérébral

Antécédents\*



instauration d'une contraception



contraception déjà en cours

### Cardiopathie ischémique (antécédent ou actuelle)

Cardiopathie ischémique (antécédent ou actuelle)



DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles

PMP\* (si déjà sous contraception, catégorie 3), implant progestatif\* (si déjà sous contraception, catégorie 3), DIU-LNG\* (si déjà sous contraception, catégorie 3)

Progestatif injectable\*

Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)

# Conclusion: NON, il ne faut pas avoir peur!

- Evaluation +++ des FDR vasculaires avant toute prescription
  - *Ne pas oublier migraines avec aura chez les femmes jeunes !!*
  - *Bilan de thrombophilie non systématique ; seulement sur signes d'appel familiaux*
- En pratique pour l'initiation (ANSM 2013):
  - *1<sup>ère</sup> intention : OP G2 (les moins dosés en EE) ou OP contenant du norgestimate*
  - *Tous les autres OP en 2<sup>nde</sup> intention (sauf STEDIRIL®!!)*

# Conclusion: NON, il ne faut pas avoir peur!

- Pas de différence de tolérance clinique?
  - *Au cas par cas !! Hormono-sensibilité variable!!*
  - *Intérêt dans l'acné des G3 et « G4 » (Arowojolu et al. Cochrane Database 2012)*
  - *Moins de troubles du cycle avec les G3 → meilleure observance? (Lawri et al. Cochrane Database 2011 ; Gallo et al. Cochrane Database 2013)*
- Ne pas changer systématiquement de contraception femme qui prend COP contenant de la drospirénone, du désogestrel et du gestodène depuis plusieurs années
  - *Risque maximal de TV pendant les 6 premiers mois d'utilisation*
  - *En cas de changement d'OP : éviter le cycle de « wash out » !!!*

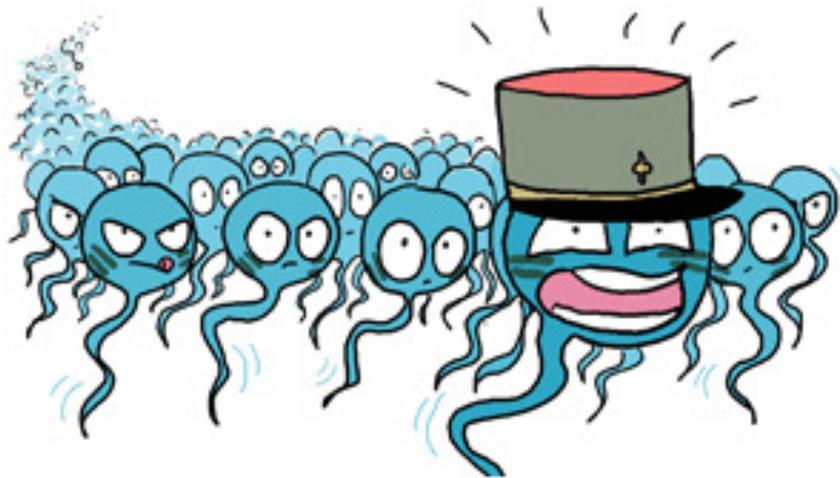
Antécédent personnel de TV

Antécédent familial de TV

Absence d'information

Facteurs de risque thrombotique associés

Dépistage des facteurs de risque biologiques



Soyez prêts, les gars,  
il y a une brèche,  
le sujet a oublié sa pilule,  
je répète, le sujet  
A OUBLIÉ SA PILULE !!

(INPES)

[Choisirsacontraception.fr](http://Choisirsacontraception.fr)

**Ne pas retarder la prescription d'une contraception  
car il existe des alternatives (progestatifs, DIU)**

**Diapositive Dr Nathalie TRILLOT**

# **Le cas des pilules aux œstrogènes naturels...**

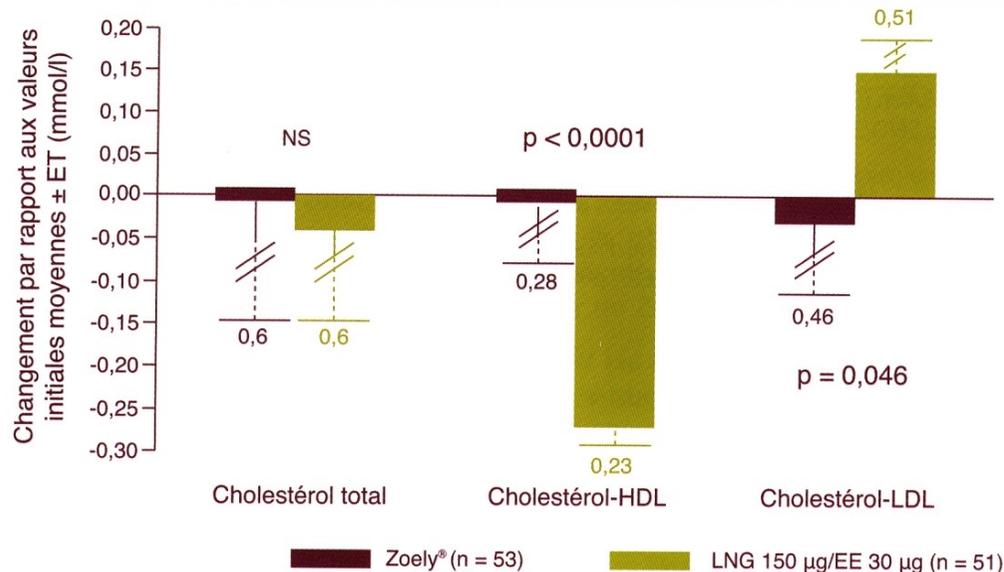
**Qlaira® et Zoely®**

# Effets métaboliques et vasculaires de Qlaira®

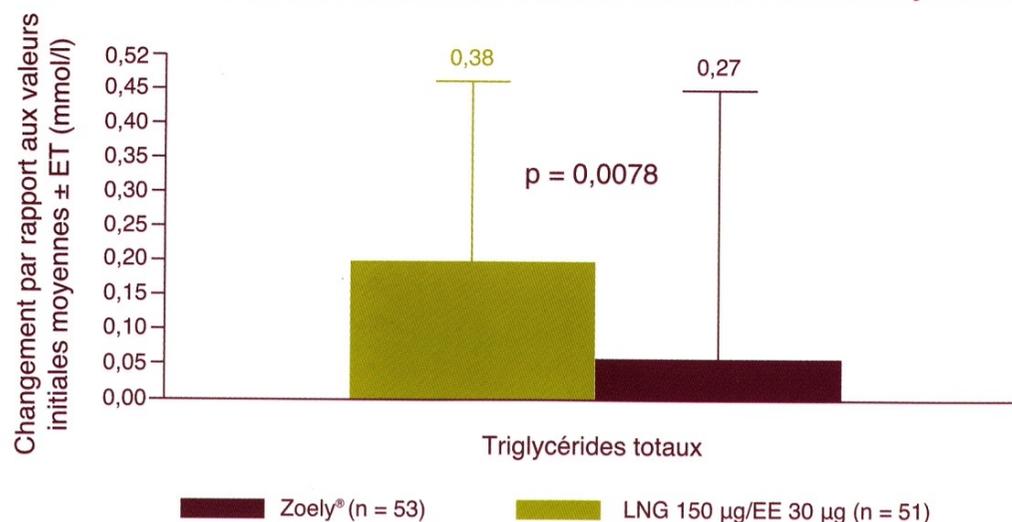
- 2 études comparatives avec OP de 2<sup>ème</sup> génération
- Paramètres métaboliques :
  - $\uparrow$  HDL et  $\downarrow$  LDL (*non significatif*)
  - Métabolisme glucidique basal stable
  - Meilleure tolérance après charge de glucose (*non significatif*)
- Paramètres hémostasie :
  - Stabilité des D-dimères et des fragments 1 + 2 du facteur II
- SHBG (marqueur hépatique)
  - Reste dans la limite de la normale sous Qlaira®

# Tolérance métabolique de Zoely®

Variations moyennes ( $\pm$  erreur type) des paramètres lipidiques entre l'inclusion et le Cycle 6 : cholestérol

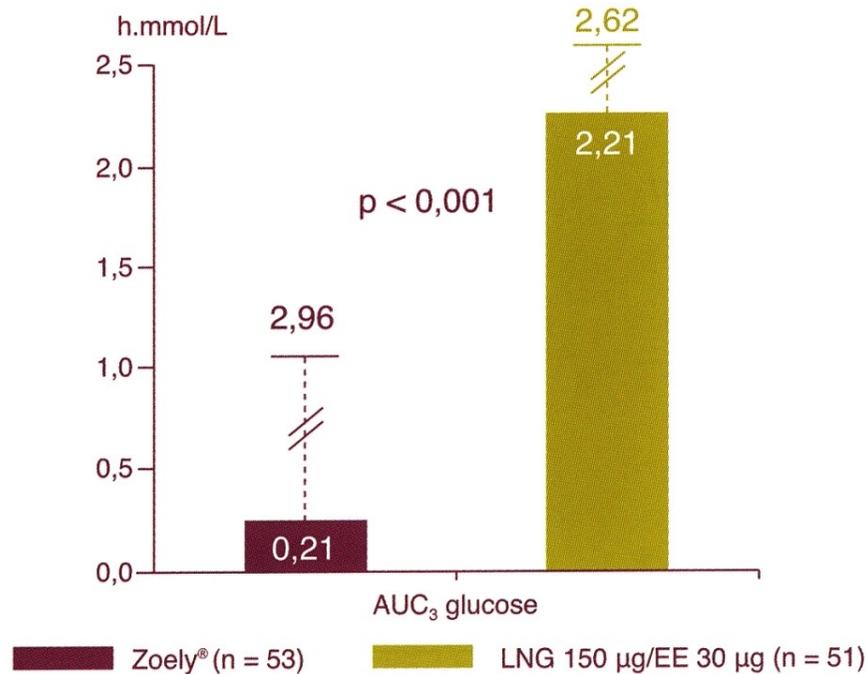


Variations moyennes ( $\pm$  erreur type) des paramètres lipidiques entre l'inclusion et le Cycle 6 : triglycérides

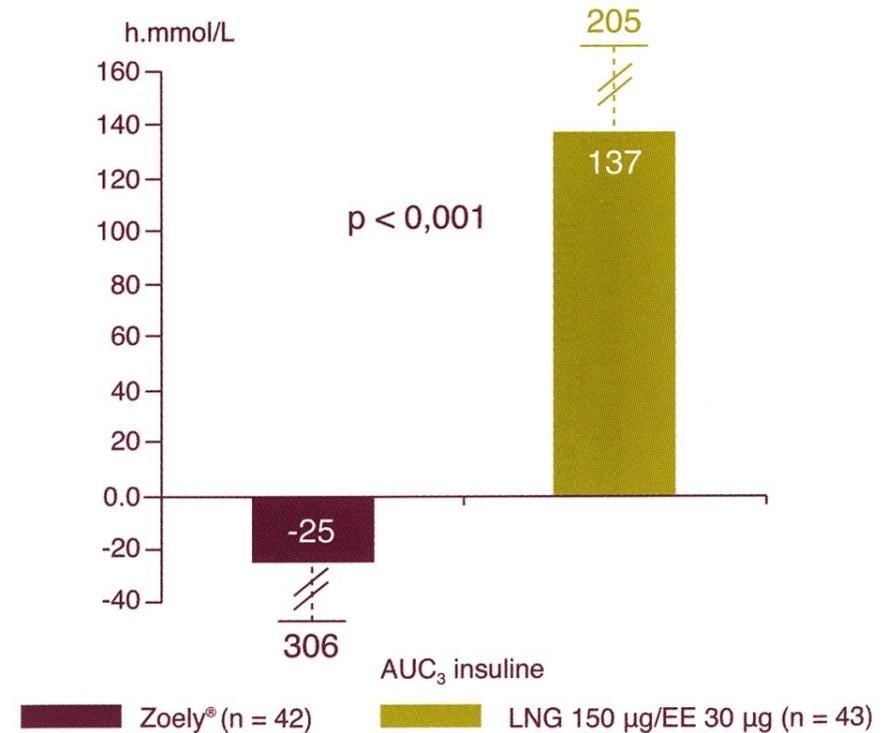


# Tolérance métabolique de Zoely®

Variations moyennes ( $\pm$  erreur type) des AUC<sub>3</sub> pour le glucose entre l'inclusion (cycle pré-thérapeutique) et le Cycle 6



Variations moyennes ( $\pm$  erreur type) des AUC<sub>3</sub> pour l'insuline entre l'inclusion (cycle pré-thérapeutique) et le Cycle 6



# Tolérance cardio-vasculaire de Zoely®

- Impact significativement plus faible sur les marqueurs de l'hémostase (D-dimères, fragments 1 et 2 du facteur II, RPC-a...) par rapport OP 2<sup>ème</sup> génération

*Gaussem et al. Thromb Haemost 2011*

- Mais:
  1. *ce sont des marqueurs indirects*
  2. *Pas de différence significative sur la SHBG*
- **Pas de différence dans la survenue des évènements cliniques « accidents vasculaires » !!**

Original research article

## Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives<sup>☆,☆☆,★</sup>

Jürgen Dinger<sup>a,\*</sup>, Thai Do Minh<sup>b</sup>, Klaas Heinemann<sup>b</sup>

Table 5  
VTE incidence rates, HR<sub>crude</sub> and HR<sub>adj</sub>, and 95% CIs.

Data set	Exposure	Incidence (events/10,000 WY)		HR (DNG/EV vs. comparators)			
		Point estimate	95% CI	Crude estimate	95% CI	Adjusted <sup>a</sup> estimate	95% CI
USA and Europe (confirmed VTE)	DNG/EV	7.2	3.3–13.7	–	–	–	–
	oCOC	9.1	6.9–11.8	0.8	0.4–1.6	0.5	0.2–1.0
	LNG	9.9	4.8–18.3	0.7	0.3–1.8	0.5	0.2–1.3
Europe Confirmed VTE (primary analysis)	DNG/EV	7.4	3.4–14.1	–	–	–	–
	oCOC	8.3	5.7–11.7	0.9	0.4–1.8	0.4	0.2–1.0 <sup>b</sup>
	LNG	8.2	3.0–17.9	0.8	0.3–2.4	0.5	0.2–1.5
Confirmed and potential VTE	DNG/EV	9.1	4.5–16.2	–	–	–	–
	oCOC	10.4	7.4–14.0	0.8	0.4–1.6	0.5	0.3–1.0 <sup>b</sup>
	LNG	9.6	3.9–19.8	0.9	0.3–2.3	0.5	0.2–1.5
“Idiopathic” VTE	DNG/EV	4.8	1.8–10.4	–	–	–	–
	oCOC	6.3	4.5–8.6	0.8	0.3–1.9	0.4	0.2–1.1
	LNG	8.9	4.1–17.0	0.6	0.2–1.9	0.4	0.1–1.4

<sup>a</sup> Adjusted for age, BMI, current duration of use and family history of VTE.

<sup>b</sup> Statistically significant.

**Conclusion:** DNG/EV is associated with similar or even lower cardiovascular risk compared to oCOC and LNG.

**Quelle contraception chez les femmes  
à haut risque cardio-vasculaire?**

# La contraception des femmes à risque vasculaire

- Risque vasculaire prouvé des oestroprogestatifs
  - Risque thromboembolique veineux X 2-4
  - Risque infarctus du myocarde ou cérébral X 2

*Stegeman et al. BMJ 2013*

*Plu-Bureau et al. Best Pract Endoc Metabol 2013*

- Effet additif voire synergique des autres FDR associés:
  - *Age > 35 ans, tabagisme, diabète, obésité, HTA, dyslipidémies, migraines (avec aura+++), thrombophilies...*
- La présence de ces FDR doit orienter la stratégie contraceptive

*Consensus SFE Ann Endoc 2010*

*HAS 2013*

# Contraception et thrombophilies constitutionnelles

- Thrombophilies constitutionnelles :
    - Mutations des facteurs V, II, de la MTHFR
    - Déficits en AT, protéines C et S
  - Effet synergique avec OP sur risque TEV
    - Exemple : OR : 15,62 (8,66-28,15 ; IC 95%) pour FV leiden  
*Wu et al. Thromb Haemost 2005*
- ➔ Contre-indication définitive aux OP et au DMPA +++++
- Toutes les autres méthodes sont envisageables:
    - Progestatifs à débiter à 3 mois d'un éventuel épisode TE  
(sauf SIU lévonorgestrel : pas de délai)

# HAS 2013

## Facteurs héréditaires de risque de thrombose

Facteur V Leiden, F II20210A ou déficit en protéine C ou S, antithrombine\*



DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles

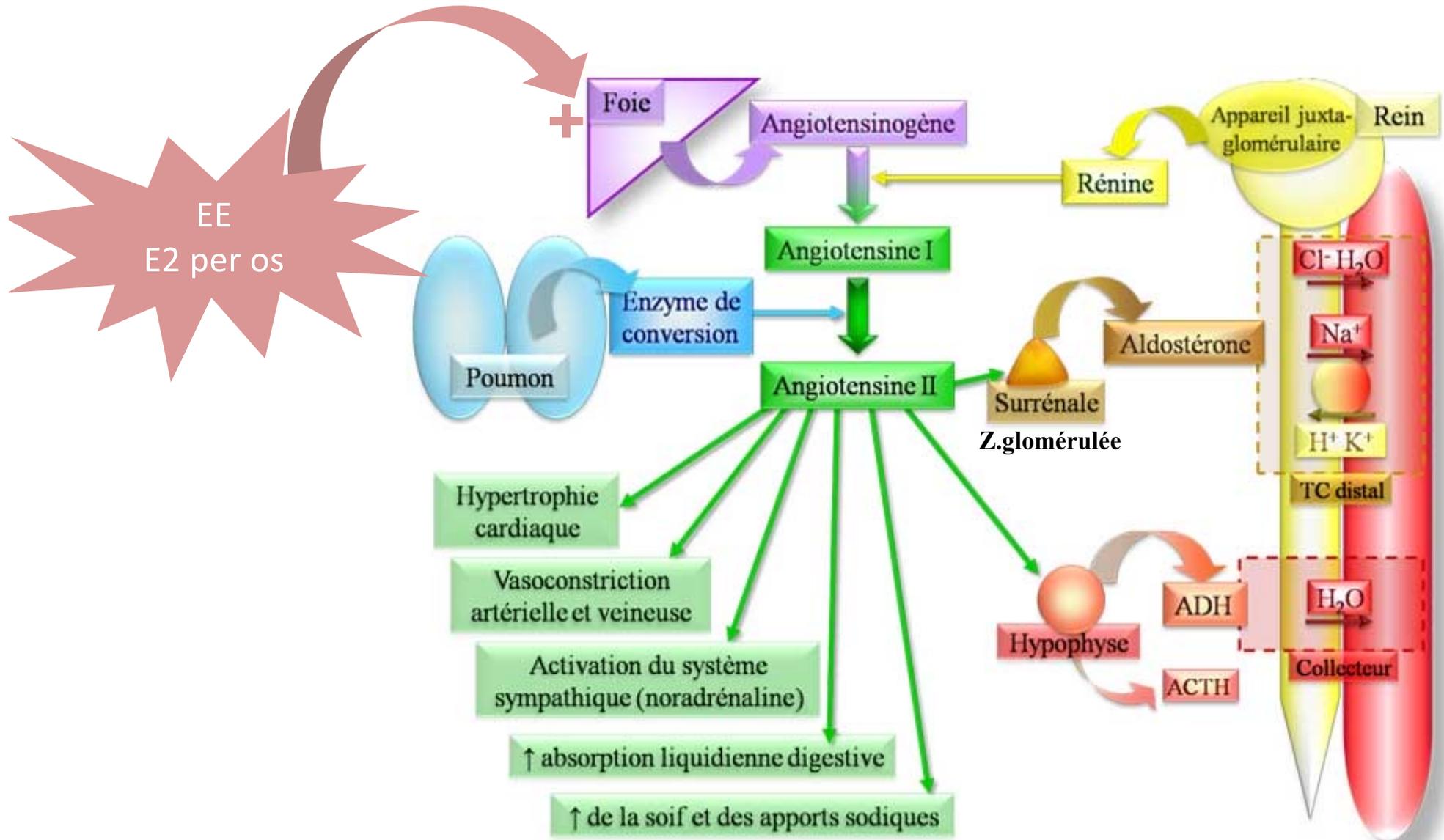
Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable\*, implant), DIU-LNG

Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)

# Contraception et HTA

- Effet « hypertenseur » des œstrogènes, dose dépendant  
*Sitruk-Ware JCEM 2007*
- Effet délétère possible des progestatifs mais moins marqué
- HTA = contre-indication aux OP
  - *même équilibrée sous traitement antihypertenseurs (CI relative)*  
*HAS 2013*
  - *OP discutables en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention t si HTA modérée et équilibrée avec monothérapie chez ♀ < 35 ans sans FDR vascul*  
*ACOG 2006*
- Toutes les autres méthodes sont envisageables
  - *Sauf DEPOPROVERA®*
  - *Surveillance TA si méthode progestative*

# Effet des œstrogènes sur la tension artérielle



# Contraception et HTA

- Effet « hypertenseur » des œstrogènes, dose dépendant

*Sitruk-Ware JCEM 2007*

- Effet délétère possible des progestatifs mais moins marqué

- HTA = contre-indication aux OP

- *même équilibrée sous traitement antihypertenseurs (CI relative)*

*HAS 2013*

- *OP discutables en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention t si HTA modérée et équilibrée avec monothérapie chez ♀ < 35 ans sans FDR vascul*

*ACOG 2006*

- Toutes les autres méthodes sont envisageables

- *Sauf DEPOPROVERA®*

- *Surveillance TA si méthode progestative*

# HTA, HTA gravidique et contraception HAS 2013

## Hypertension artérielle (HTA)

HTA bien contrôlée et mesurable ou HTA élevée (systolique 140-159 ou diastolique 90-99 mmHg)		Méthodes progestatives (PMP, implant), DIU-Cu, DIU-LNG, méthodes barrières, naturelles
		Progestatif injectable
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)
HTA élevée (systolique $\geq 160$ ou diastolique $\geq 100$ mmHg) ou pathologie vasculaire		DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes progestatives (PMP*, implant*), DIU-LNG*
		Progestatif injectable
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)
Antécédent d'HTA gravidique (quand la tension artérielle mesurée est normale)		Méthodes progestatives (PMP, injection progestatif, implant), DIU-LNG, DIU-Cu, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)

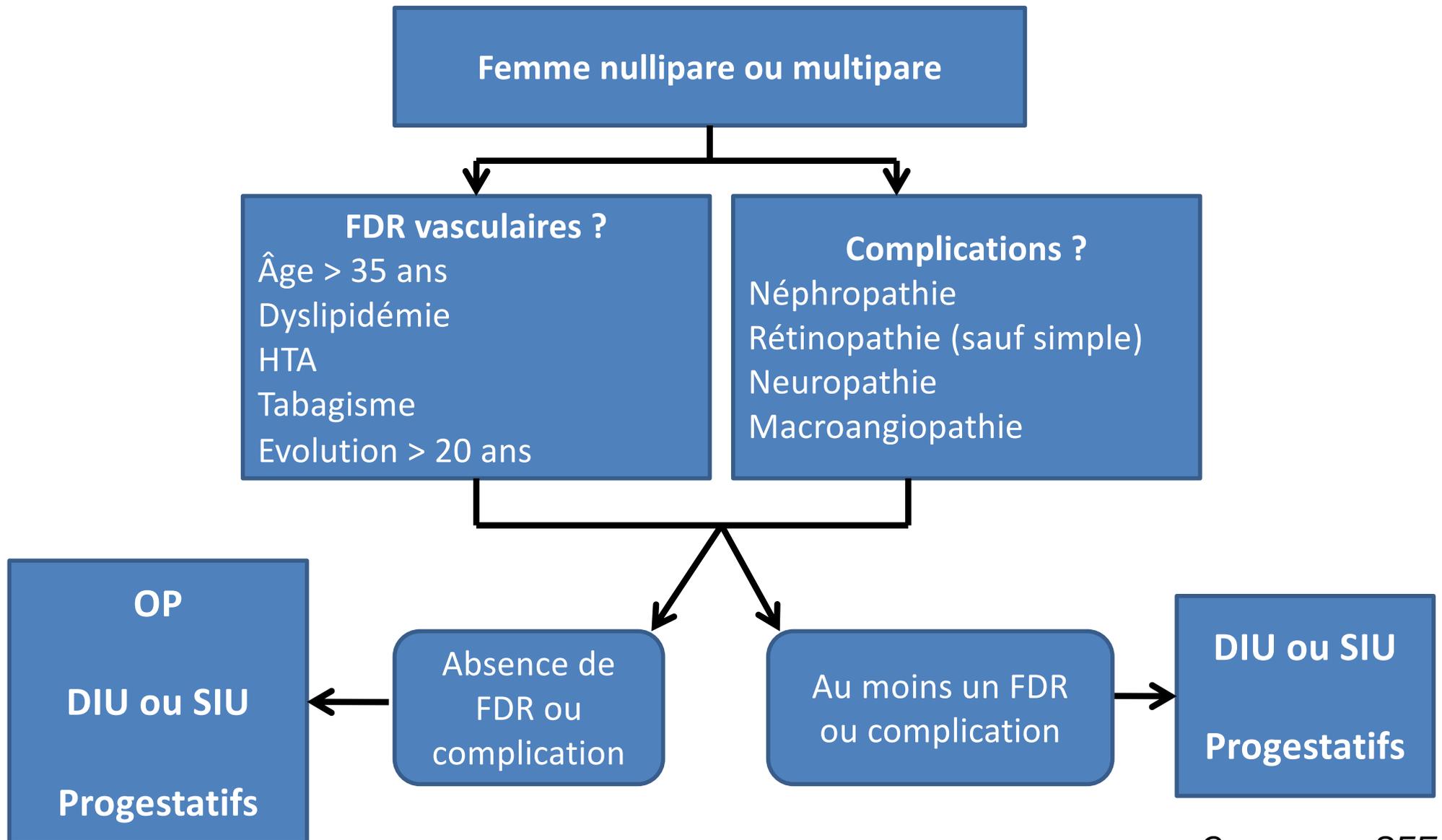
# Contraception et diabète

- Nécessité d'une contraception efficace pour « programmation » des grossesses
- Objectif : ne pas déséquilibrer le diabète
- Place de choix de la contraception intra-utérine
- Les progestatifs sont envisageables
  - *Données très rassurantes*
  - *DEPOPROVERA® discutable...*

# Contraception et diabète

- Répercussions des OP sur le diabète
  - *Très modérées en cas de diabète de type 1*
  - *Moins claires en cas de diabète de type 2*
  - *Peu/pas d'effet sur les complications microangiopathiques*
  - *MAIS « l'angoisse » = risque vasculaire artériel*
- ➔ Utilisables sous certaines conditions seulement
- Nombreuses recommandations :
  - *ALFEDIAM 1995, ANAES/AFSSAPS 2004, ACOG 2006, OMS 2009, SFE 2010, HAS 2013*

# Contraception en cas de diabète de type 1



# Contraception en cas de diabète de type 2

Femme nullipare ou multipare

1<sup>ère</sup> intention

Seulement si

- IMC < 30
- Pas de FDR vasculaire
- Pas de complication

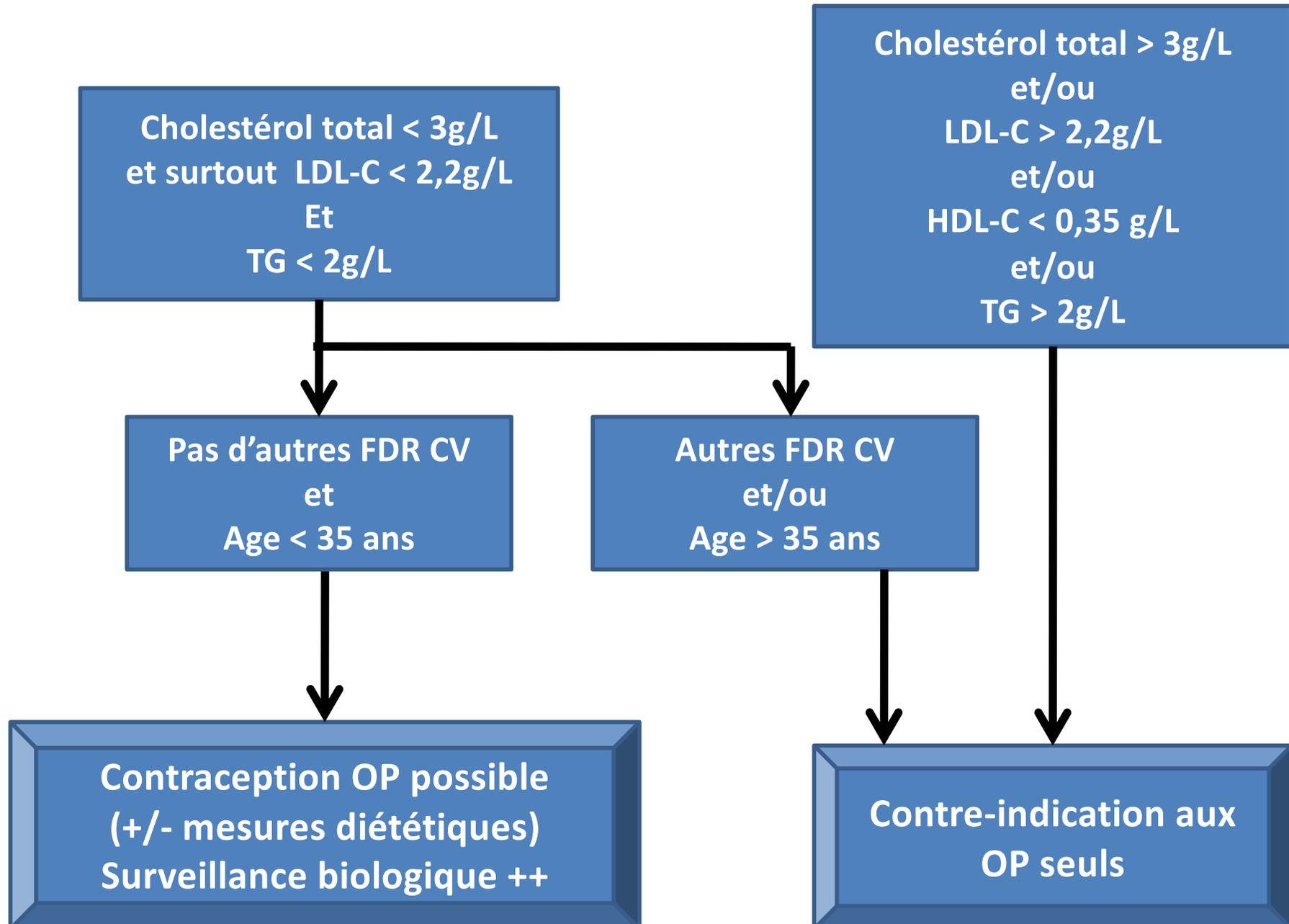
OP en 2<sup>ème</sup>  
intention si  
besoin

DIU ou SIU  
Progestatifs

# Contraception et dyslipidémies

- Hypertriglycéridémies
  - Œstrogènes élèvent les triglycérides
  - Risque thrombotique
  - Risque de pancréatite sur taux élevés ( $>10\text{g/L}$ )
- Hypercholestérolémies
  - Œstrogènes :  $\uparrow$  HDL et  $\downarrow$  LDL
  - Progestatifs : effets inverses (plus marqués avec dérivés androgéniques)
  - Variabilité interindividuelle +++
  - Risque athérome et thrombose surtout si autres FDR

# Oestroprogestatifs et dyslipidémies



# Quelle contraception chez la femme dyslipidémique sous normopolipémiant?

- 1<sup>ère</sup> situation → hyperchol par hyper-LDLémie équilibrée sous normolipémiant :
  - *DIU, progestatifs sans restriction dans un premier temps*
  - *COP (<35µg d'EE) envisageables si femme < 35 ans sans autre FDR vascul.*
- 2<sup>ème</sup> situation : hypercholestérolémie par hyper-LDLémie mal ou non équilibrée sous normolipémiant ou hypercholestérolémies plus complexes:
  - *DIU ou progestatifs sans restriction dans un premier temps.*
- 3<sup>ème</sup> situation : Hypertriglycéridémie isolée sous normolipémiant :
  - *interpréter avec prudence les taux constatés sous traitement (erreurs diététiques ponctuelles?)*
  - *Si TG > 2,g/l chronique → contraception progestative ou DIU (pas de COP)*

**Vérifier  
bilan lipidique  
3 à 6 mois après  
instauration de  
COP et même  
progestatifs**

# Contraception et tabac

- Tabac = FDR cardiovasculaire majeur
  - *35% des femmes et 45% des adolescentes en France*
- Association synergique avec œstrogènes sur le risque vasculaire:
  - *Risque artériel : RR variant de 2 à 10 selon séries et âges*
  - *Risque veineux : RR = 5,5 (3,6-8,6 ; IC 95%)*
- Etudes épidémiologiques :
  - *Seuil de 35 – 40 ans*
  - *Seuil de 10 -15 cigarettes*
  - *Présence d'autres FDR cardiovasculaires*

*Nightingale et al. Eur J Contracep Reprod Health Care 2000*

*Liedegaard et al. Am J Obstet Gynecol 1999*

# COC, tabagisme et risque vasculaire

**Table 2**

Cardiovascular risks using COC with and without smoking comparing two age groups Incidence per 1 million women per year (modified according [7,8]).

Age	Without COC	Non-smoker with COC	Smoker with COC
Venous thromboembolism			
20–24 years	32.2	96.7	283.4
40–44 years	59.3	178.0	521.8
Myocardial infarction			
20–24 years	0.14	0.34	2.7
40–44 years	21.3	53.2	426.0
Ischaemic stroke			
20–24 years	6.0	15.1	30.3
40–44 years	16.0	40.1	80.2

# Tabagisme et contraception

## HAS 2013

### Tabac

Âge < 35 ans		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-Cu, DIU-LNG, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV)
Âge ≥ 35 ans		Méthodes progestatives (PMP, progestatif injectable, implant), DIU-Cu, DIU-LNG, méthodes barrières, naturelles
		Méthodes estroprogestatives* (COC, patch, AIV) si < 15 cigarettes/jour
		Méthodes estroprogestatives (COC, patch, AIV) si ≥ 15 cigarettes/jour

- OP contre-indiqués si ♀ « fumeuse » > 35 ans

*ACOG 2006*

*HAS 2013*

- Si OP prescrits: information sur risque vasculaire !!
  - *Eviter si autres FDR vasculaires associés +++*

# Contraception et tabac

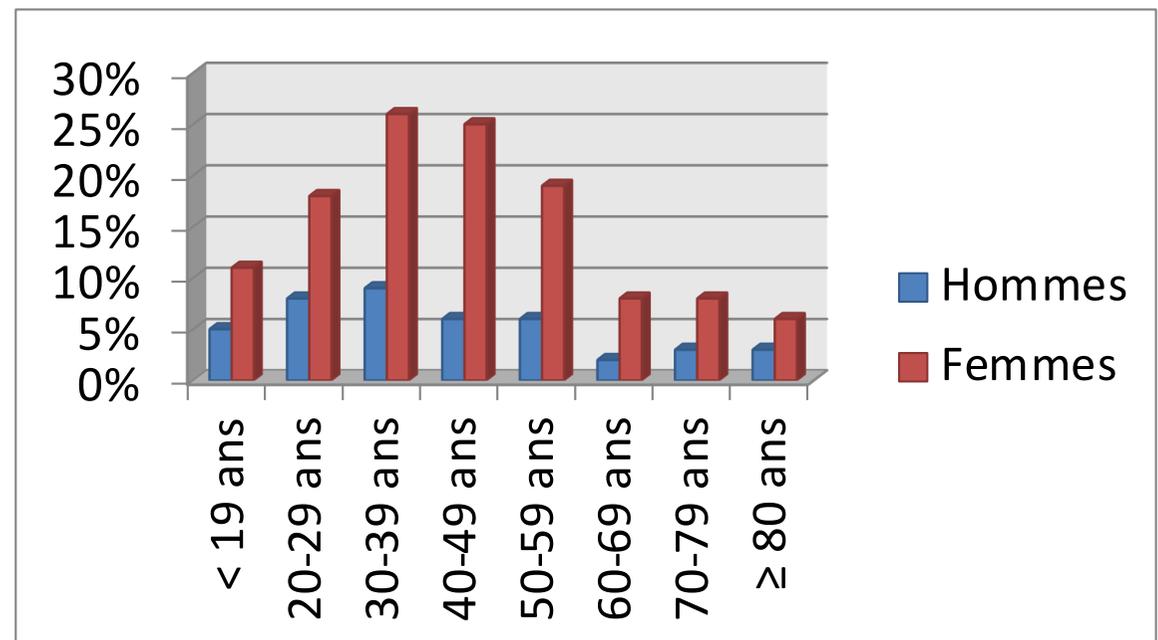
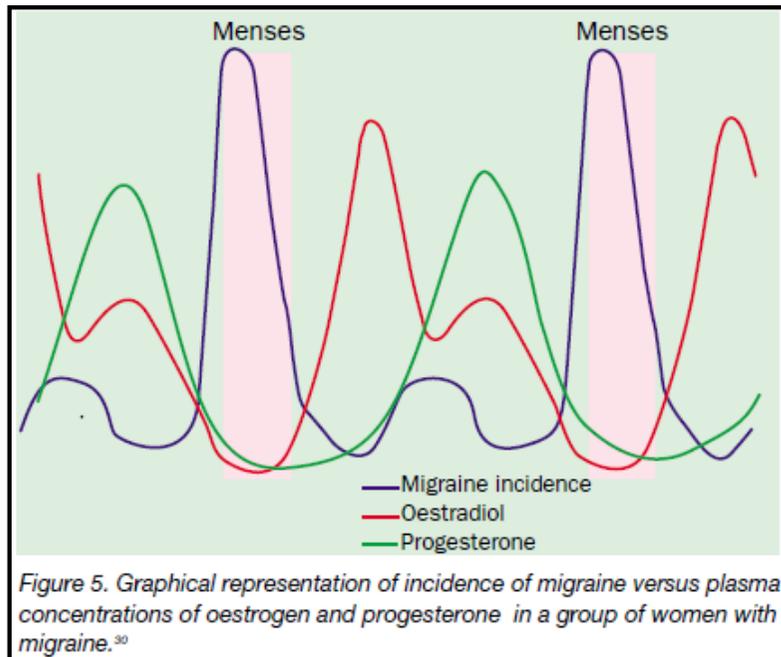
- Modification du métabolisme hépatique de l'EE :
  - *Plus de spotting*
  - *Importance du tabagisme*
  - ➔ Plus de risque de mauvaise observance ?

*Basu et al. Gynecol Obstet Invest 1992*

*Rosenberg et al. Am J Obstet Gynecol 1996*

# Migraine et contraception

- Maladie à prédominance féminine ( $ratio \text{♀}/\text{♂} = 2 - 3$ )
- Forte hormono-sensibilité de cette maladie
- Facteur de risque **trop** méconnu d'infarctus cérébral



# Migraine, contraception OP, tabac et risque vasculaire cérébral

- Incidence des AVC chez les femmes :
  - 15-24 ans : 1/100 000
  - 25-34 ans : 5/100 000
  - 35-44 ans : 10/100 000



Problème clinique	Multiplication du risque
Contraceptifs oraux (CO)	2 ×
Migraine	2-3 ×
Migraine (plus d'une par mois)	10 ×
Migraine avec aura	6-8 ×
Migraine + CO	5-14 ×
Migraine avec aura + CO	17 ×
Tabagisme	2 ×
Tabagisme + migraine	4-10 ×
Tabagisme + migraine avec aura	10-12 ×
Tabagisme + migraine + CO	6-13 ×
Tabagisme + migraine avec aura + CO	34 ×

D'après Combes et al. *Ann Med Int* 2002  
& EA MacGregor. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007

# Contraception oestroprogestative et migraine

Migraine avec aura

=

contre-indication

**ABSOLUE** aux  
oestroprogestatifs

WHO/ACOG/IHS Task Force Recommendations Regarding Combined Estrogen-Progesterone Contraceptive (CC) Use in Women With Headache and Migraine

Variable	ACOG	WHO	IHS
Headache (non-migrainous)	No contraindication	No contraindication	No contraindication
Migraine Without Aura			
Age < 35 y	No contraindication	No contraindication	Individualized assessment of risk
Age ≥ 35 y	Risk usually outweighs benefits	Risk usually outweighs benefits	Individualized assessment of risk, depends on number of risk factors <sup>a</sup>
Smokers	Risk usually outweighs benefits	Risk usually outweighs benefits	Women with migraine who smoke should stop smoking before starting combination contraception
Additional risk factors for ischemic stroke: hypertension, obesity, diabetes, hyperlipidemia	Risk usually outweighs benefits	Risk usually outweighs benefits	Individualized assessment of risk, depends on number of risk factors. <sup>b</sup> Risk factors such as hypertension and hyperlipidemia should be treated
Migraine With Aura			
Age < 35 y	Risk unacceptable	Risk unacceptable	Individualized assessment of risk, depends on number of risk factors
Age ≥ 35 y	Risk unacceptable	Risk unacceptable	Individualized assessment of risk, depends on number of risk factors
Smokers	Risk unacceptable	Risk unacceptable	Women with migraine who smoke should stop smoking before starting combination contraception
Additional risk factors for ischemic stroke: hypertension, obesity, diabetes, hyperlipidemia	Risk unacceptable	Risk unacceptable	Individualized assessment of risk, depends on number of risk factors. Risk factors such as hypertension and hyperlipidemia should be treated

<sup>a</sup>Risk factors include age >35 y, ischemic heart disease or cardiac disease with embolic potential, diabetes mellitus, family history of arterial disease at age <45 y, hyperlipidemia, hypertension, migraine aura, obesity (body mass index >30), smoking, systemic diseases associated with stroke including sickle cell disease and connective tissue disorders.

<sup>b</sup>Consider non-ethinyl estradiol methods in women at increased risk of ischemic stroke, particularly those who have multiple risk factors.

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; IHS, International Headache Society; WHO, World Health Organization.

# Effet des microprogestatifs sur la maladie migraineuse

- Pilules microprogestatives indiquées si contre-indications ou intolérance aux oestrogènes ++
- Donc recours fréquent en cas de :
  - *migraines avec aura*
  - *migraines sans aura + FDR cardiovasculaires*

Nappi et al. *The Journal of Headache and Pain* 2013, 14:66  
<http://www.thejournalofheadacheandpain.com/content/14/1/66>

 The Journal of Headache and Pain  
a SpringerOpen Journal

REVIEW ARTICLE

Open Access

Hormonal contraception in women with migraine:  
is progestogen-only contraception a better  
choice?

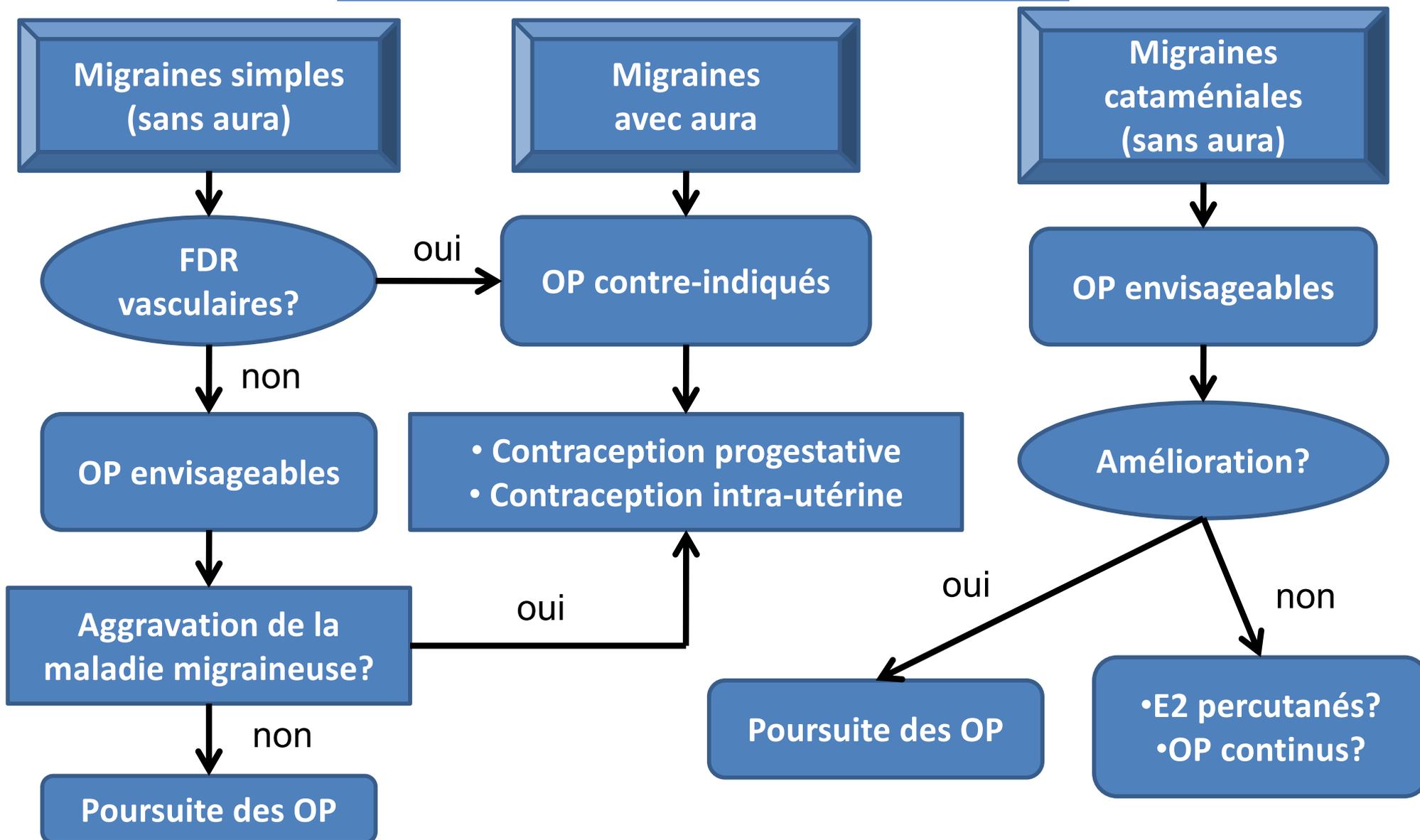
Rossella E Nappi<sup>1,2,5\*</sup>, Gabriele S Merki-Feld<sup>3</sup>, Erica Terreno<sup>1,2</sup>, Alice Pellegrinelli<sup>1,2</sup> and Michele Viana<sup>4</sup>

# Effet des autres méthodes de contraception sur la maladie migraineuse?

- Aucune donnée spécifique concernant :
  - *L'implant sous-cutané à l'étonogestrel*
  - *Le système intrautérin au lévonorgestrel*
  - *L'injection intramusculaire trimestrielle de DMPA*

*EA MacGregor. Headache 2013*

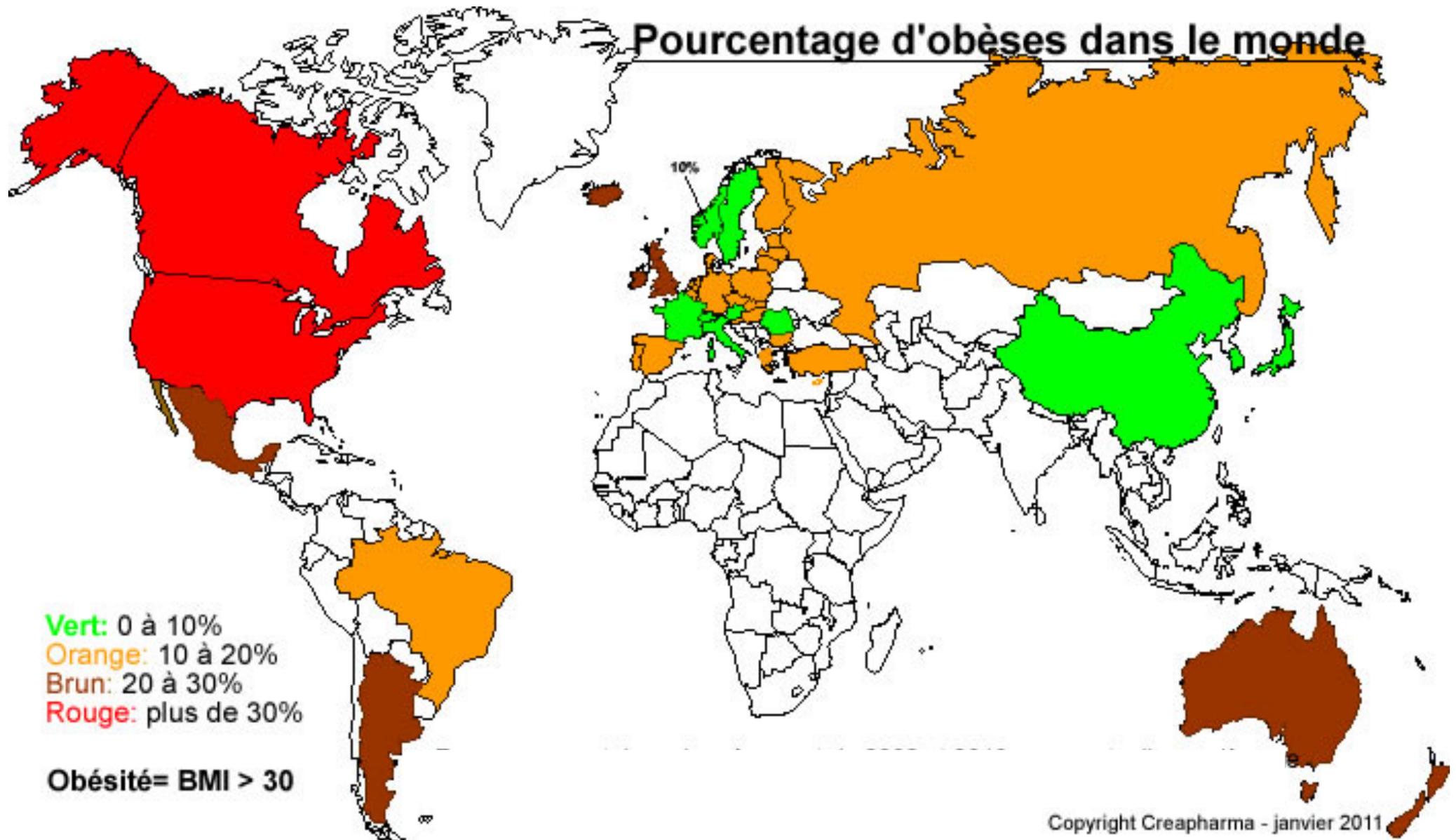
- Mais pas d'augmentation de risque théorique d'AVCi chez migraineuses avec ces méthodes



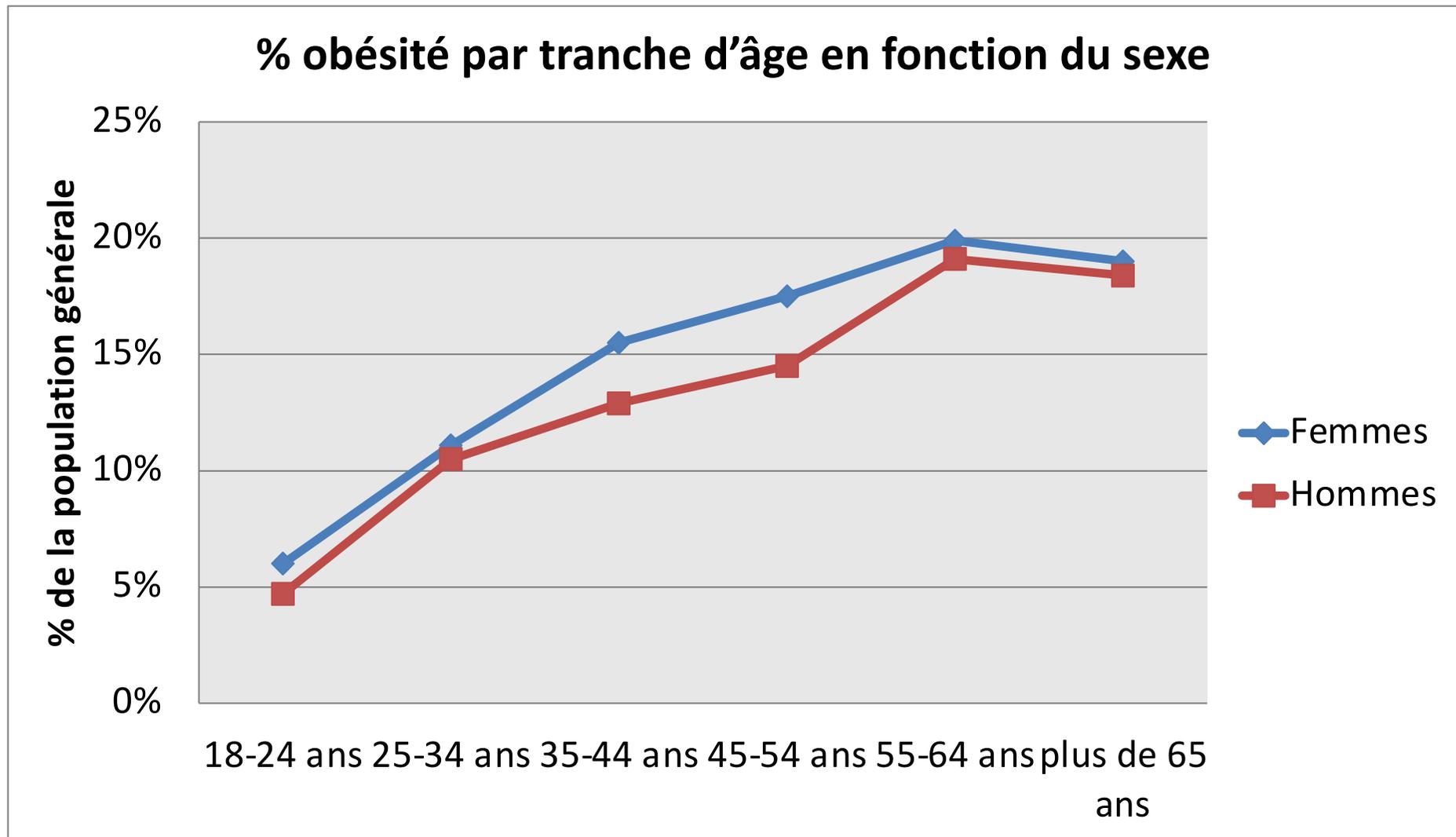
# Contraception et obésité

<b>Obesity Defined</b>		
<u>Classification</u>	<u>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</u>	<u>For 5'4" woman</u>
Underweight	<18.5	<108 lbs
Normal Weight	18.5-24.9	108-144 lbs
Overweight	25.0-29.9	145-173 lbs
Obese	30-39.9	174-232 lbs
Very Obese	>40	>233 lbs
World Health Organization		

# Pandémie au niveau mondial



# Epidémiologie de l'obésité en France



# Sexualité, IVG et obésité

- Peu d'études !! Idées reçues...
- Obésité ne rime pas avec « absence de sexualité »
- Aspects spécifiques sur la vie reproductive

BMJ

RESEARCH

---

Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours

Nathalie Bajos, research director,<sup>1,2,3</sup> honorary professor,<sup>4</sup> Kaye Wellings, professor,<sup>4</sup> Caroline Laborde, research assistant,<sup>1,2,3</sup> Caroline Moreau, research fellow,<sup>1,2,3</sup> for the CSF Group

---

## Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours

Nathalie Bajos, research director,<sup>1,2,3</sup> honorary professor,<sup>4</sup> Kaye Wellings, professor,<sup>4</sup> Caroline Laborde, research assistant,<sup>1,2,3</sup> Caroline Moreau, research fellow,<sup>1,2,3</sup> for the CSF Group

BMJ 2010;340:c2573

- ♀ obèses (n=411) versus ♀ de poids normal (n=3651)
  - *Activité et satisfaction sexuelles identiques*
  - *4 x plus de GNP*
  - *3 x plus d'IVG dans les 5 dernières années*
  - *Utilisent 3 x moins les contraceptions orales*
  - *Même taux d'utilisation (faible) des DIU*
  - *Pratiquent 8 x plus le retrait*
  - *Consultent 3 x moins un praticien pour contraception*

# Contraception OP et obésité

- Problématique capitale : le risque cardiovasculaire connu et avéré
  - *de la contraception oestroprogestative*
  - *de l'obésité*



ELSEVIER



Contraception 94 (2016) 590–604

---

---

Contraception

---

---

Review

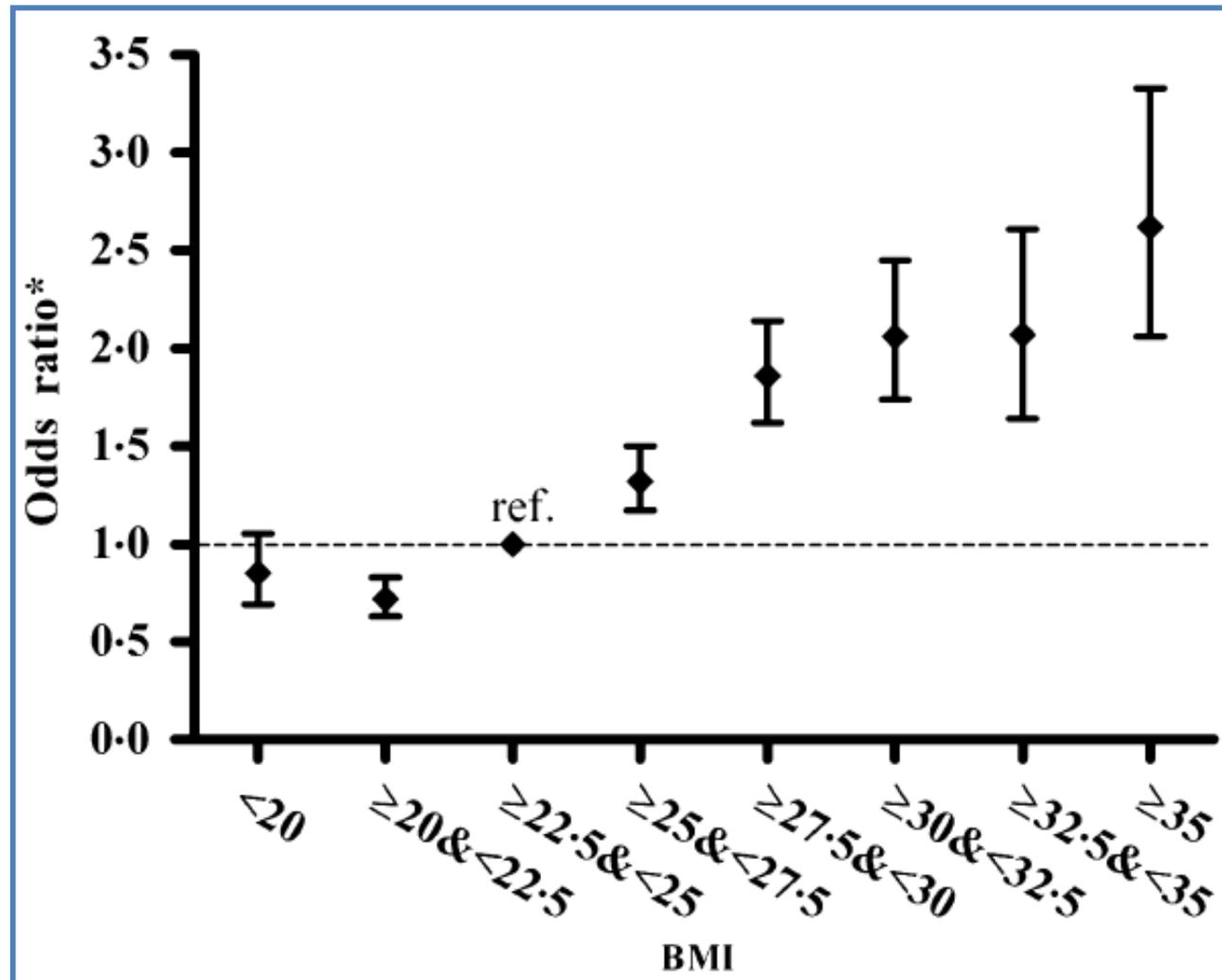
# Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review<sup>☆,☆☆</sup>

Leah G. Horton\*, Katharine B. Simmons, Kathryn M. Curtis

**Conclusion:** Limited evidence of Level II-2, fair quality, concerning whether CHC use modifies the risk of AMI and stroke in obese women is inconclusive, while a single study of Level II-2, poor quality, found that obese COC users may be at higher risk for CVT compared with normal-weight nonusers. Both COC use and higher BMI increase risk for VTE, and the greatest relative risks are for those with both risk factors based on a body of evidence graded as Level II-2, fair to poor quality. It is not possible to estimate absolute risk of VTE among women with both of these risk factors; however, the absolute risk of VTE in healthy women of reproductive age is small.

- Très peu/pas de données faibles sur les IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>

# Risque thromboembolique veineux et obésité



# Risque thromboembolique veineux, IMC et COP

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	OC use	Patients	Control subjects	OR*	95% CI
<25	No	51	167	1	
≥25 & <30	No	27	34	2.52	1.38–4.57
≥30	No	28	30	3.04	1.66–5.57
<25	Yes	260	233	4.15	2.85–6.03
≥25 & <30	Yes	178	55	11.63	7.46–18.14
≥30	Yes	132	19	23.78	13.35–42.34

<b>Risks of Venous Thromboembolism on COCs<sup>44-48</sup></b>		
	Incidence of VTE per 100,000	Incidence of VTE on COC <sup>a</sup> per 100,000
General Population	4-5	12-20
Obesity (BMI >30kg/m <sup>2</sup> )	10-30	60-100
BMI	25-29	47
	30-34	60
	>35	105
Age		
	30-39	50
	40-44	100
	45-49	175
Factor V Leiden mutation	24-40	40-75
Factor V Leiden Homozygous	80	320-400
Pregnancy	48-60	n/a
Obesity & Pregnancy	100-200	n/a

<sup>a</sup> formulations containing <50mcg EE

# Obésité et contraception oestroprogestative

- Envisageable si et seulement si :
  - *Absence de FDR cardio-vasculaires artériels associés (âge > 35 ans, tabagisme, migraines (surtout si aura), HTA, diabète, dyslipidémie...)*
  - *Absence de FDR de de thrombose veineuse (ATCD perso d'ATEV, thrombophilie familiale... )*
- $IMC > 35$  : prudence...??

# Risque d'échec de la COP chez les femmes obèses?

- Contraception orale OP

- *Pourquoi?*

- Métabolisme basal augmenté
    - Clairance hépatique accrue
    - Séquestration dans le tissu adipeux

- *Observance <? Diminution de l'efficacité ? Résultats contradictoires ...*

*Trussel et al. Contraception 2009*

- Patch cutané OP

- *Risque augmenté d'échec si poids > 90 kg? (seulement EVRA®)*
  - *Éviter l'abdomen chez femmes en surpoids et obèses*

*Zieman et al. Fertil Steril 2002*

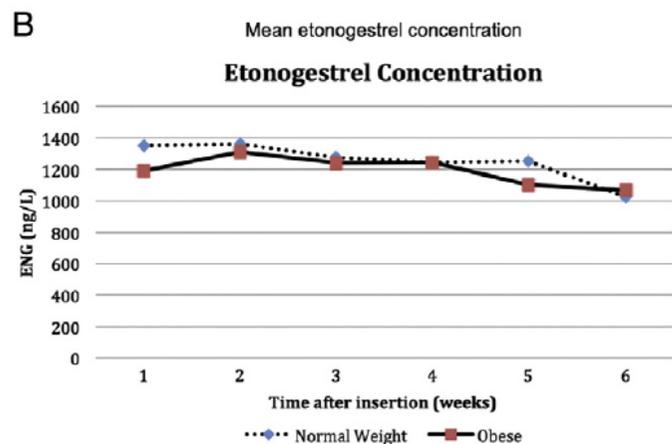
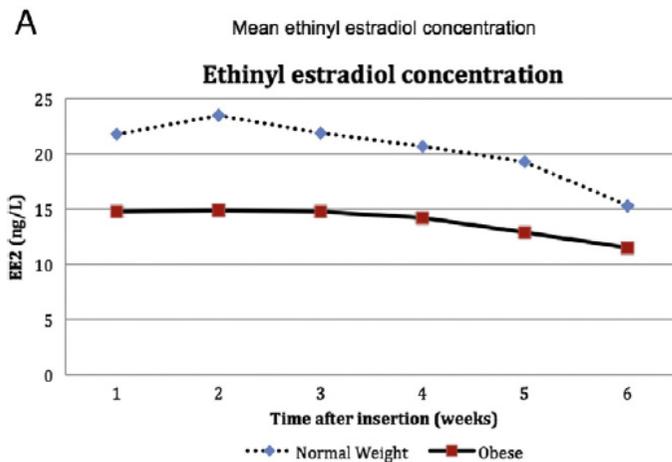
- Anneau vaginal OP :

- *pas de diminution d'efficacité chez femmes obèses*

Original research article

# Contraceptive vaginal ring effectiveness is maintained during 6 weeks of use: a prospective study of normal BMI and obese women<sup>☆</sup>

Monica Dragoman<sup>a</sup>, Kelsey Petrie<sup>b</sup>, Anupama Torgal<sup>c</sup>, Tiffany Thomas<sup>d</sup>,  
Serge Cremers<sup>d</sup>, Carolyn L. Westhoff<sup>c,\*</sup>



Follicular development and mean EE and ENG levels by week

Week	Follicular diameter >8 mm <i>n</i> (%)	Ethinyl estradiol (ng/L) mean (±standard deviation) <sup>a</sup>			Etonogestrel (ng/L) mean (±standard deviation)		
		Normal ( <i>n</i> =18)	Obese ( <i>n</i> =19)	<i>p</i>	Normal ( <i>n</i> =18)	Obese ( <i>n</i> =19)	<i>p</i>
1	11 (30)	21.8 (13.9, 34.0)	14.8 (10.2, 21.4)	0.012	1349 (1026, 1773)	1190 (752, 1884)	.74
2	5 (14)	23.5 (16.2, 34.1)	14.9 (10.0, 22.1)	0.002	1360 (1046, 1768)	1311 (899, 1912)	.82
3	4 (11)	21.9 (14.6, 32.8)	14.8 (10.5, 20.9)	0.007	1275 (971, 1674)	1240 (841, 1830)	.97
4	4 (11)	20.7 (13.6, 31.5)	14.2 (10.2, 19.6)	0.019	1243 (905, 1707)	1244 (871, 1778)	.97
5	3 (8)	19.1 (12.5, 29.2)	13.3 (9.6, 18.4)	0.016	1252 (956, 1638)	1107 (824, 1486)	.52
6	1 (3)	16.2 (10.1, 25.8)	12.5 (8.1, 19.5)	0.088	1063 (730, 1548)	1096 (730, 1646)	.82

# Contraception microprogestative et obésité

- Contraception de choix chez la femme obèse vis-à-vis du risque veineux et artériel
  - *Mais à discuter au cas par cas si ATCD perso d'AVC ou IDM*  
*(SFE 2010, HAS 2013)*
- Pas de diminution de l'efficacité des formes orales chez les obèses
  - Dinger. Am J Obstet Gynecol 2009*
- Implant sous-cutané à l'étonogestrel : mythes et réalités...
  - *à priori pas d'effet de l'obésité sur l'efficacité de l'implant*
  - *Changement anticipé?? Controversé +++ peu de preuves...*

# Changement anticipé de Nexplanon® chez les obèses?

Hypothèse :

↑ volume distribution → réservoir se vide plus vite?

- Avis discordants des autorités sanitaires !!
  - *Oui pour l'EMA : tous les deux ans en cas d'obésité*
  - *Non pour la FDA : tous les 3 ans quel que soit l'IMC*

*Shaw & Edelman Best Pract & Res Clinical Endocrinol & Metabol 2013*

- Aucune étude spécifique pour valider l'une ou l'autre de ces deux attitudes
- Mais aucun échec de l'implant rapporté pour utilisation entre 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> année chez obèses

# Les échecs de NEXPLANON®

Reasons for unintended pregnancy	Number of cases
Non-insertion	84
Incorrect timing	19
Drug interaction	8
Implanon expelled	3
Product/method failure	13
Prior conception	46
Insufficient information	45
Total cases of unintended pregnancy	218

**Aucun cas lié à surcharge pondérale/obésité**

# Contraceptive Failure Rates of Etonogestrel Subdermal Implants in Overweight and Obese Women

*Hanna Xu, BS, Jennifer A. Wade, BS, Jeffrey F. Peipert, MD, PhD, Qihong Zhao, MS, Tessa Madden, MD, MPH, and Gina M. Secura, PhD, MPH*

VOL. 120, NO. 1, JULY 2012

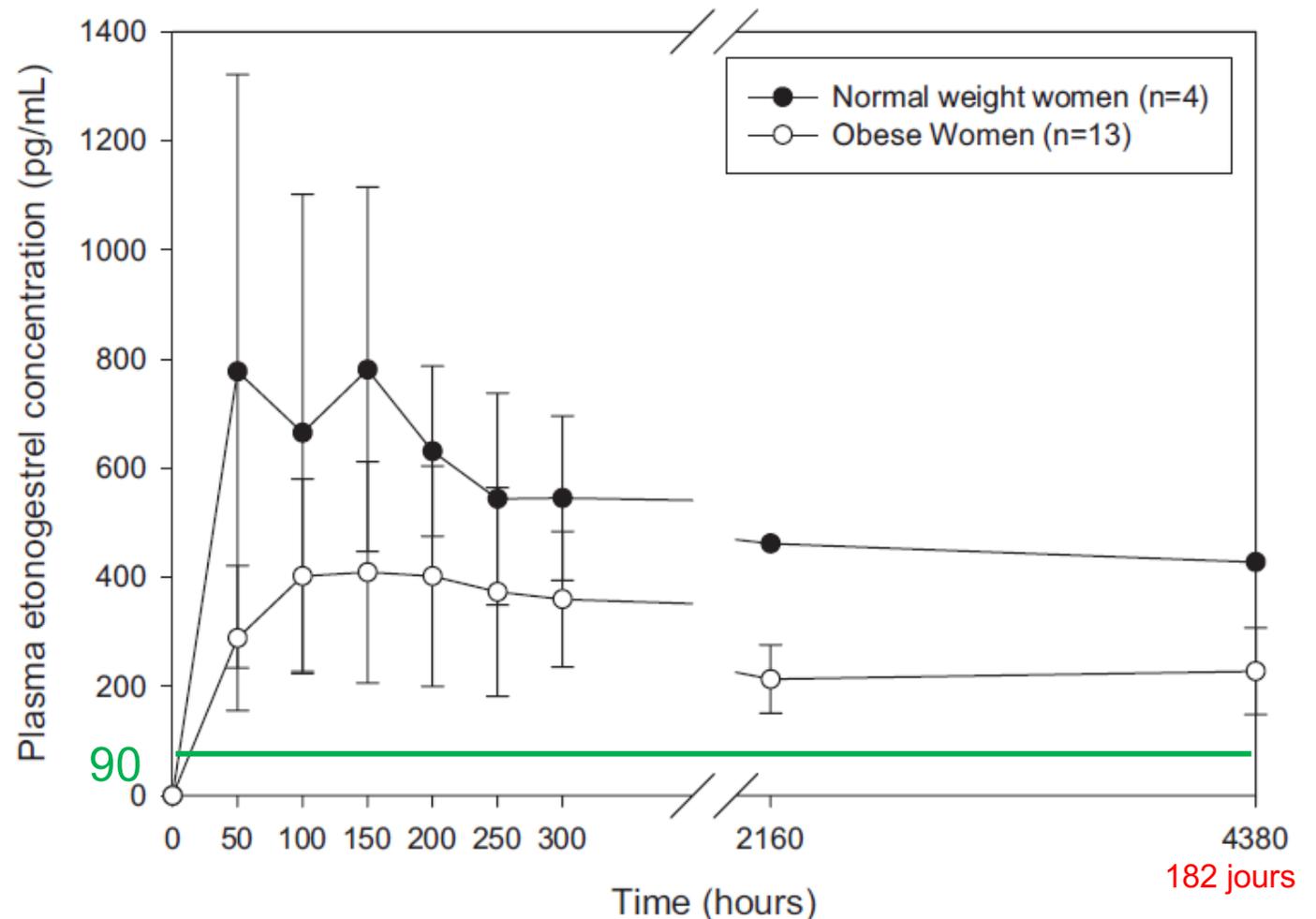
OBSTETRICS & GYNECOLOGY 21

- Suivi longitudinal prospectif (cohorte CHOICE) sur 36 mois:
    - 4200 sous DIU cuivre ou Mirena®
    - 1168 sous Nexplanon®
  - 35% de femmes obèses dans les deux groupes
  - Grossesses non prévues:
    - N=1 dans le groupe ♀ obèses sous Nexplanon
    - N=5 dans le groupe ♀ obèses sous DIU
- ➔ Pas de diminution de l'efficacité de Nexplanon® chez ♀ obèses

# Obésité et efficacité de Nexplanon®?

TABLE 1  
Participant demographics

Demographic	Obese (n = 13)	Normal weight (n = 4)
Median age, y (range)	21 (18–40)	27 (21–30)
Race/ethnicity		
African American	13	0
White	0	4
Median BMI, kg/m <sup>2</sup> (range)	41 (33–52)	20 (19–22)
Median weight, lb (range)	233 (199–362)	113 (103–130)



Sample sizes listed are for time of insertion ( $T = 0$ ). For obese women, sample sizes at 300 hours, 3 months, and 6 months were  $n = 11$ ,  $n = 8$ , and  $n = 8$ , respectively.

Mornar. Implanon pharmacokinetics in obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2012.

# Injection trimestrielle de DEPOPROVERA® et obésité

- A priori OK pour l'OMS...mais... acétate de médroxyprogestérone:
  - *Activité glucorticoïde intrinsèque*
  - *Activité androgénique intrinsèque*
  - **Problème de tolérance métabolique et vasculaire à long terme?**

- Augmentation possible du risque d'ATEV
  - *OR = 3,6 ; 95% IC [1,8-7,1]*

*Van Hylckama Vlieg et al. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2010*

- Retentissement métabolique potentiellement délétère?
  - *Poids, insulino-résistance, métabolisme lipidique...*

*Pantoja et al. Contraception 2010*

*Segall-gutierrez et al. Contraception 2012*



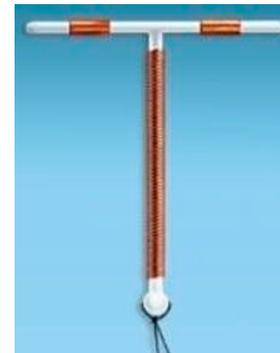
**Mêmes précautions que les oestroprogestatifs?**

# Contraception macroprogestative *per os* et obésité

- Macroprogestatifs prégnanes et nor-prégnanes
- Hors AMM en France
- Pas d'études spécifiques chez femmes obèses

# Contraception intra-utérine et obésité

- Contraception de choix chez la femme obèse +++
  - *Aussi bien DIU cuivre que SIU lévonorgestrel !!*
- Utilisable sans restriction +++
- Pas de risque démontré d'expulsion en cas d'amaigrissement...
- Problème technique lors de la pose?



# Contraception chez une femme obèse ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )

- Femme de moins de 35 ans  
et
- Absence d'autre facteur de risque  
cardiovasculaire associé

- Femme de plus de 35 ans  
ou/et
- Présence d'au moins un autre facteur de  
risque cardiovasculaire associé

- COP envisageable**  
(discutable si  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ )
- pilule, anneau vaginal
  - Patch (si poids  $< 90 \text{ kg}$ ?)

**Surveillance**  
+++

## Contraceptions de choix de la femme obèse

- DIU au lévonorgestrel ou au cuivre
- Microprogestatifs per os
- Implant sous-cutané microprogestatif

- Dès que la femme a 35 ans  
ou/et
- Survenue d'au moins un autre facteur de  
risque cardiovasculaire associé

# Contraception d'urgence et obésité

Pregnancy risk according to BMI, conception probability and further intercourse

Confounding factors	Subgroups	Pregnancy, n/N (%) [95% CI]		
		Overall	UPA	LNG
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Normal or underweight (< 25 kg/m <sup>2</sup> )	27/2232 (1.2) [0.8–1.8]	12/1110 (1.1) [0.6–1.9]	15/1122 (1.3) [0.8–2.2]
	Overweight (25–29.9 kg/m <sup>2</sup> )	13/744 (1.7) [1.0–3.0]	4/377 (1.1) [0.4–2.7]	9/367 (2.5) [1.3–4.6]
	Obese (≥30 kg/m <sup>2</sup> )	20/469 (4.3) [2.8–6.5]	6/227 (2.6) [1.2–5.6]	14/242 (5.8) [3.5–9.5]
Conception probability <sup>a</sup>	Outside fertile window (0)	25/2227 (1.1) [0.8–1.7]	9/1101 (0.8) [0.4–1.5]	16/1126 (1.4) [0.9–2.3]
	Inside fertile window (>0)	35/1218 (2.9) [2.1–4.0]	13/613 (2.1) [1.2–3.6]	22/605 (3.6) [2.4–5.4]
Further intercourse	No	49/3274 (1.5) [1.1–2.0]	17/1625 (1.0) [0.7–1.7]	32/1649 (1.9) [1.4–2.7]
	Yes	11/171 (6.4) [3.6–11.1]	5/89 (5.6) [2.4–12.5]	6/82 (7.3) [3.4–15.1]

- Diminution de l'efficacité des contraceptions hormonales d'urgence en cas d'IMC élevé
  - *Plus marquée avec le lévonogestrel qu'avec l'UPA*
- Privilégier les DIU au cuivre en contraception d'urgence chez les obèses... mais faisabilité??

# Contraception après chirurgie bariatrique

Chirurgie restrictive

Chirurgie avec  
malabsorption

**Attention à la période péri-  
opératoire !!**

**Formes orales possibles**

**Eviter formes orales +++**

*Murthy Semin Reprod 2010*

*Shaw & Edelman Best Pract & Res Clinical Endocrinol & Metabol 2013*

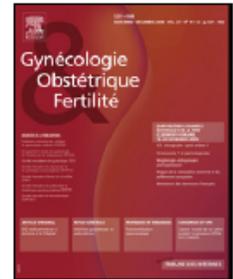


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Point de vue d'expert

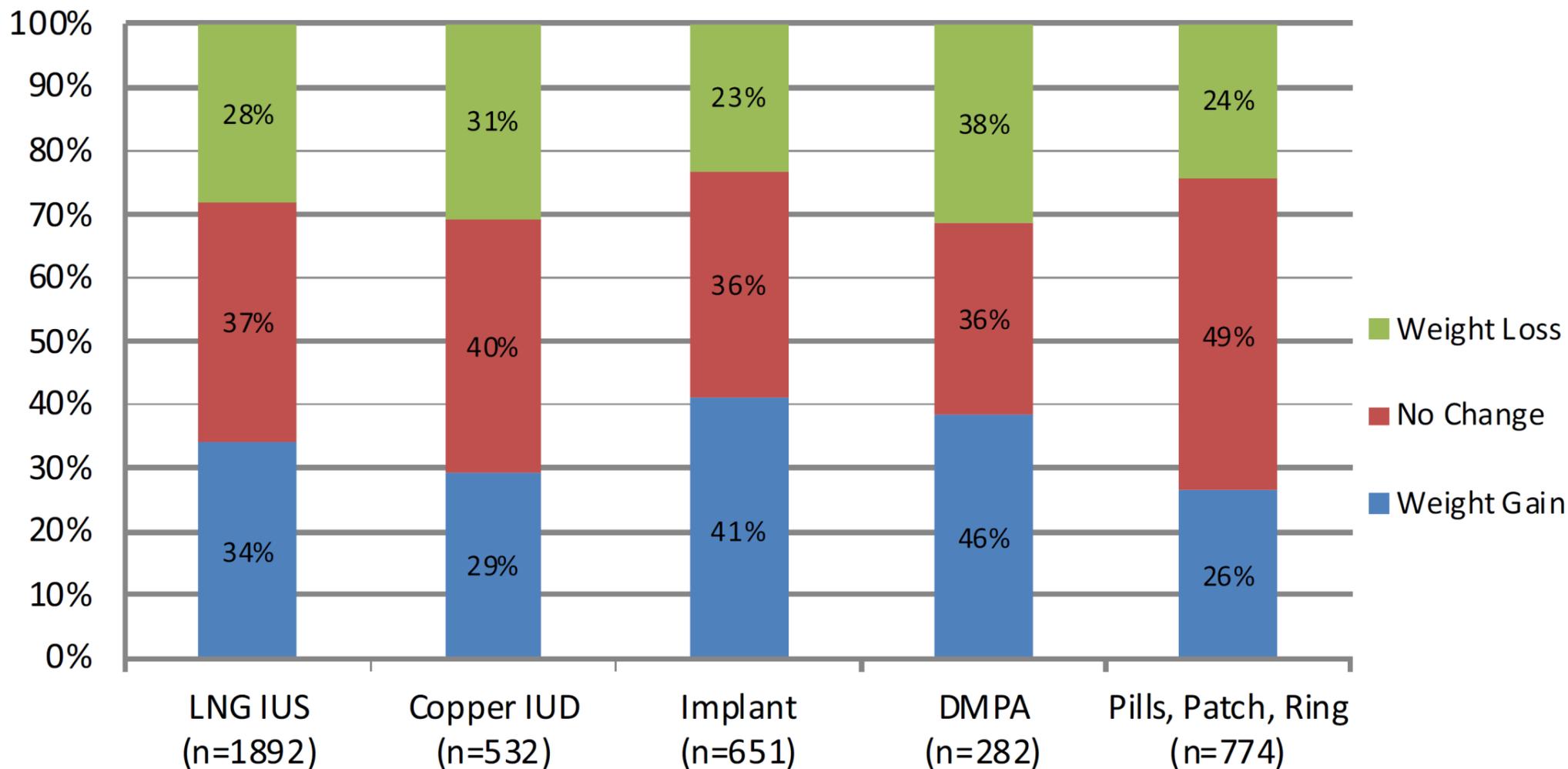
## Contraception et obésité

*Contraception and obesity*

M. Lobert <sup>a,b</sup>, M. Pigeyre <sup>b,c</sup>, H. Gronier <sup>d</sup>, S. Catteau-Jonard <sup>b</sup>, G. Robin <sup>a,\*,b</sup>



# La contraception hormonale rend-elle les femmes obèses?



Nault. Perceived weight gain in women. Am J Obstet Gynecol 2013.

LA PILULE FAIT GROSSIR  
SURTOUT SI ON L'OUBLIE.

CONFIDENTIELLES  
*le fait d'oublier-elles*