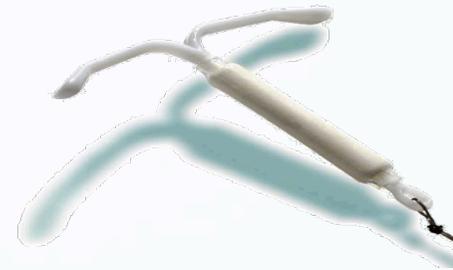


15 octobre 2013



La contraception : comment l'envisager aujourd'hui ?



Dr Katty Ardaens
Hopital Jeanne de Flandre
Lille
Cabinet de gynécologie Seclin

Scandale des pilules : les relations entre labos et gynécologues mises en cause

Les pilules de 3e et 4e générations sont prescrites massivement, alors que leur danger est établi depuis des années. Un médecin indépendant explique pourquoi.



France-Monde

Pilule: un traitement anti-acné de Bayer sous surveillance après 4 décès

PUBLIÉ LE 27/01/2013 - MIS À JOUR LE 27/01/2013 À 21:17

Par PARIS (AFP)© 2013 AFP

nicematin.com

Les pilules de 3e génération augmentent les risques vasculaires

Le Monde.fr avec AFP | 26.06.2013 à 19h41

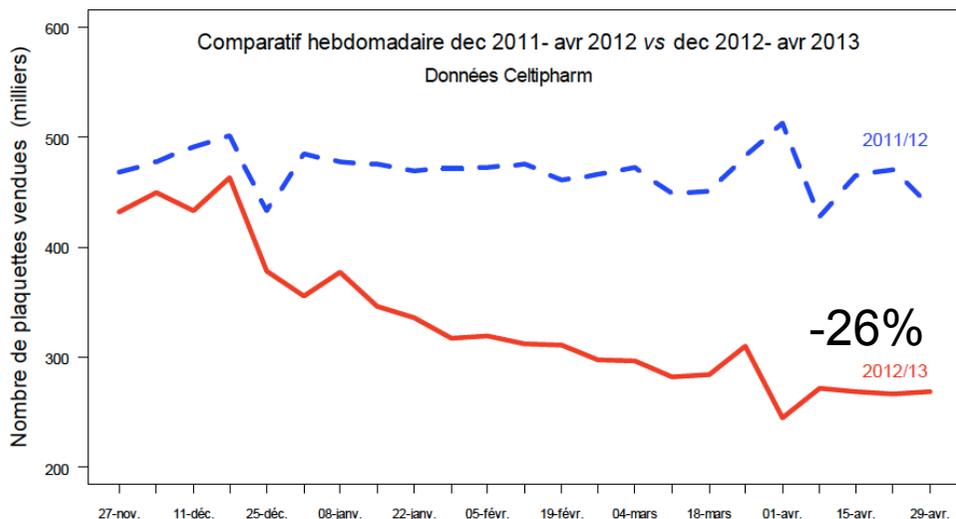
Cagnes-sur-Mer ›

Voter
0

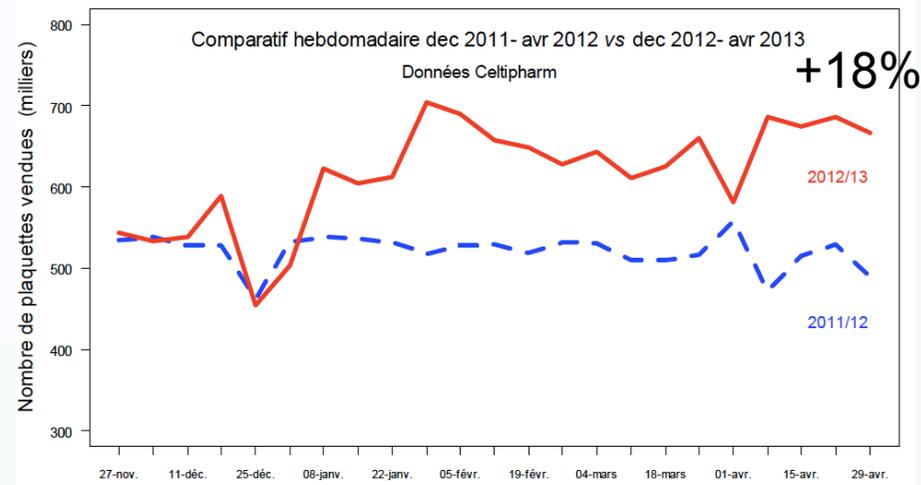
Pilule de 3e génération: victime d'un AVC, une Cagnoise porte plainte

Publié le vendredi 18 janvier 2013 à 08h40 - 11

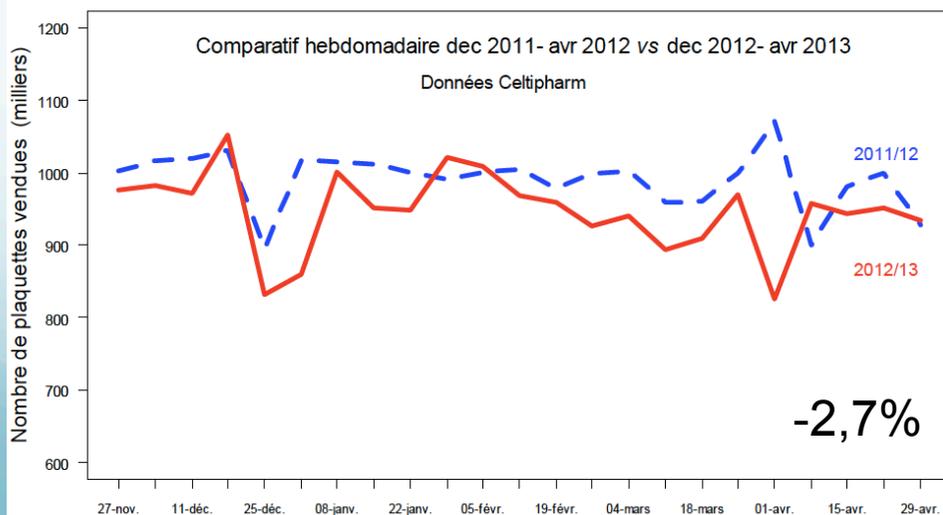
Evolution des différentes contraceptions G1/G2/G3/G4 , contraception progestative et contraception intra utérine. Comparaison T1 2012 vs T1 2013.



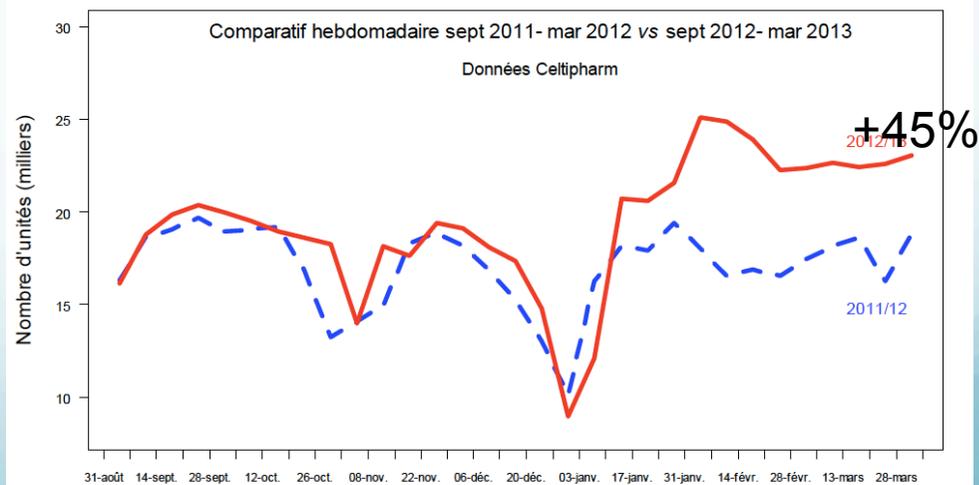
Contraception OP G3/G4



Contraception G1/G2



Contraception OP toute génération



DIU, SIU et implant contraceptif



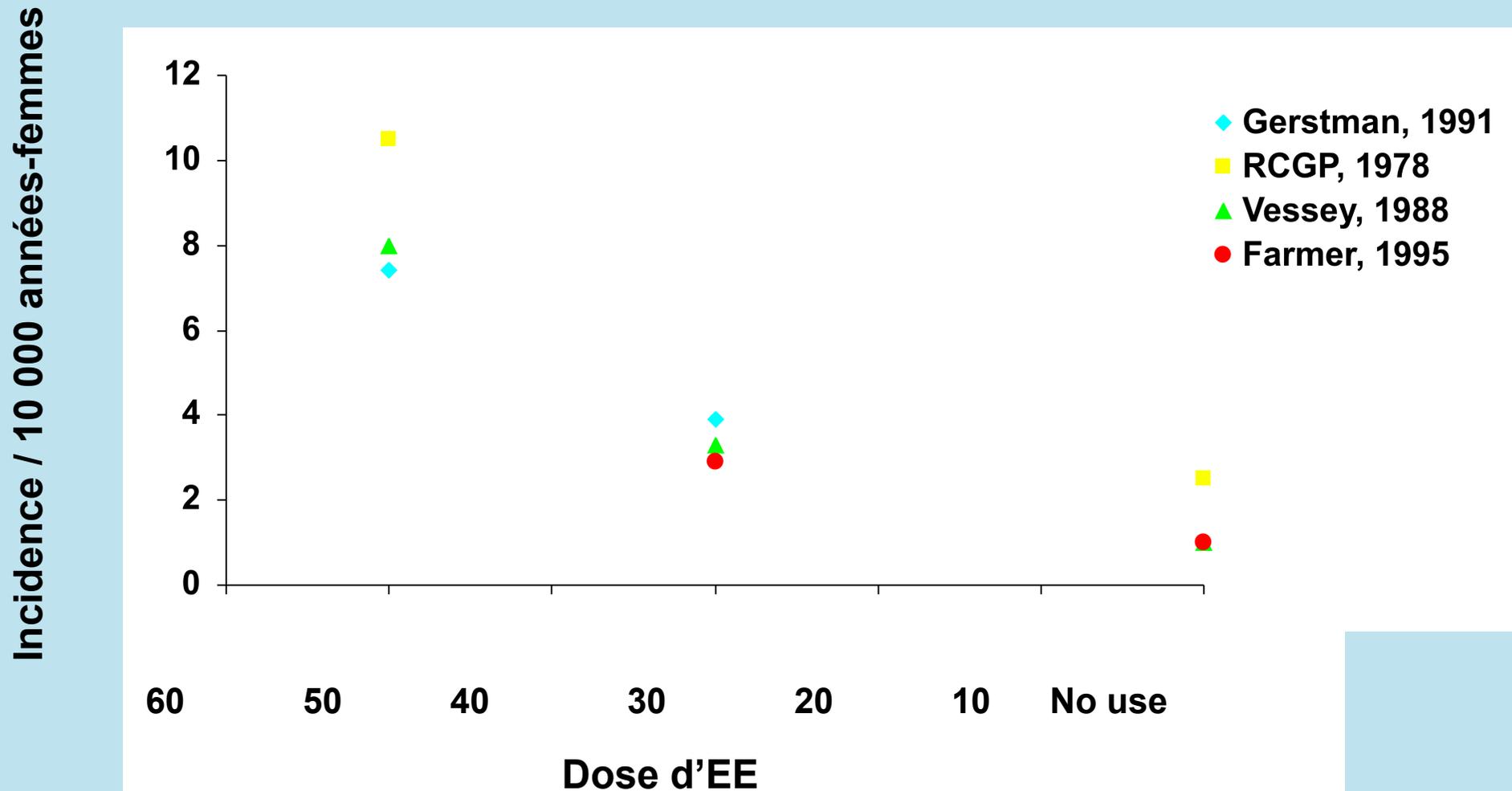
L'affaire « Diane »

- L'ANSM conclut à un surrisque TE x 4 : femme sans contraception. « *bénéfice clinique jugé modeste... » , ... » surrisque jugé inacceptable... »*
- 21/05/2013: Diane est retirée du marché en France
- 17/05/2013: le PRAC ne se prononce pas pour la suspension de Diane « *utilisée dans le traitement de l'acné modérée à sévère..... » , «uniquement quand les traitements alternatifs ont été échoué... »*
- 25/07/2013: l'EMA : « *les bénéfices de Diane 35 sont supérieurs aux risques, pour certaines femmes »*. L'Europe impose sa remise sur le marché, sous conditions.
- 02/08/2013: l'ANSM entérine la décision européenne

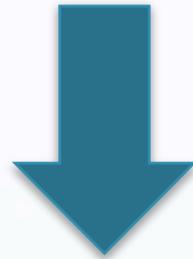
La contraception oestroprogestative



Risque thrombo-embolique et dose d'EE



Mécanismes contraceptifs des OP(COP)



effet trophique
sur l'endomètre
Anti androgénique

Antigonadotrope
Atrophie de l'endomètre
Effet antiglaire

Les différentes générations de pilule

- Les pilules OP classiques associent EE + progestatif norstéroïde (nortestostérone)
- Les progestatifs
 - G1: noréthistérone
 - G2: lévonorgestrel, D-norgestrel
 - G3: désogestrel, gestodène, norgestimate
- Plus on avance dans la « génération »
 - Plus le progestatif est antigonadotrope
 - Moins le progestatif est androgénique

CONTRACEPTIFS ORAUX COMMERCIALISÉS EN FRANCE AU 1^{ER} SEPTEMBRE 2012

Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1^{er} septembre 2012
Estro-progestatifs

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
1 ^{ère}	Noréthistérone	Triphasique	Noréthistérone 500 puis 750 µg puis 1000 µg, EE 35 µg	Triella	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
2 ^{ème}	Lévonorgestrel	Monophasique	Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg	Minidril – Ludéal - Zikiale	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Lévonorgestrel 100 µg, EE 20 µg	Leeloo - Lovavulo	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Optilova	21 cp actifs + 7 placebo
		Biphasique	Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Adépal - Pacilia	21 cp (7+14) + 7 j d'arrêt
	Triphasique	Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Trinordiol – Amarance – Daily - Evanecia - Perléane	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt	
	Norgestrel	Monophasique	Norgestrel 500 µg, EE 50 µg	Stédiril	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
3 ^{ème}	Désogestrel	Monophasique	Désogestrel 150 µg, EE 20 µg	Mercilon - Désobel 150/20 - Désogestrel Ethinylestradiol Biogaran 150/20	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Désogestrel 150 µg, EE 30 µg	Vamoline - Désobel 150/30 - Désogestrel Ethinylestradiol Biogaran 150/30	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Vamoline continu	21 cp actifs + 7 placebo
	Gestodène	Monophasique	Gestodène 60 µg, EE 15 µg	Mélodia – Minesse – Sylviane - Edenelle - Gestodène Ethinylestradiol 60/15 Biogaran / Teva	24 cp actifs + 4 placebo
			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	21 cp (+ 7 j d'arrêt)

	Gestodène		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	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Phaéva - Tri-Minulet	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt
	Norgestimate	Monophasique	Norgestimate 250 µg, EE 35 µg	Cilest - Effiprev	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg	Tricilest - Triafemi	21 cp (7+7+7) + 7 j d'arrêt
Autres	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg	Bélara	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
	Drospirénone	Monophasique	Drospirénone 3 mg, EE 30 µg	Jasmine – Convuline - Drospibel 3 mg / 30 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 30 µg Biogaran	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Drospirénone 3 mg, EE 20 µg	Jasminelle – Bélanette - Drospibel 3 mg / 20 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Jasminelle continu - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran continu	21 cp actifs + 7 placebo continu
				Yaz – Rimendia	24 cp actifs + 4 placebo
	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	26 cp actifs (2+5+17+2) et 2 placebo
Nomégestrol	Monophasique	Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg	Zoely	24 cp actifs + 4 placebo	

Risque vasculaire des OP

Thromboses veineuses , artérielles et AVC

- Faible incidence des T veineuses:
 - 2 gén: 20 cas / 100000 AF
 - 3 gén: 30 à 40 cas/ 100000 AF
- T artérielles: très peu de risque IDM
 - Légère diminution du risque :G2>G3
 - Pas d'augmentation du RR qd atcd de prise d'OP
- AVC : très faible incidence

**Importance des FR associés: âge , tabac , HTA
pour le risque artériel**

Facteurs de risque de thrombose

Artérielle

- Physiopathologie
 - Lésion endothéliale ou vasculaire évidente
 - Croissance par interaction des plaquettes avec le sous endothélium
 - Débit sanguin élevé
 - Extension intra-murale, embolies, incorporation intra-pariétale du thrombus
- Facteurs de risque
 - Age
 - HTA
 - Hypercholestérolémie
 - Tabac
 - Diabète
 - Oestrogènes
 - Migraines avec aura

Veineuse

- Physiopathologie
 - Pas de lésion endothéliale ou peu évidente
 - Croissance par activation de la coagulation, génération locale de thrombine et de fibrine
 - Stase
 - Extension intra vasculaire, embolie pulmonaire
- Facteurs de risque
 - Obésité
 - Immobilisation, âge avancé
 - post opératoire, post partum
 - Cancer
 - oestrogènes
 - Thrombophilie

Risque veineux

Risque absolu de thrombose veineuse selon les FR

	RA pour 10000 AF
Femmes en âge de prendre la pilule	1 à 2
COP G2	1,6 à 3,1
COP G3	2,9 à 5
Grossesse	6
Leiden	5
Leiden + OP	20



commission de la
transparence: avis du 10
octobre 2007

- Toutes les générations de contraceptifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thromboembolique (NP 3)
- Les contraceptifs oraux de 3^e génération sont des traitements de deuxième intention (avis d'experts)
- Les pilules (LNG 100; EE 20) sont des contraceptifs oestroprogestatifs de première intention

Le risque veineux des COC dépend aussi du progestatif et de la durée d'utilisation

Type de contraception	Lidegaard 2009	Van Hylckama 2009
Globalement		
30 γ + LNG	2,02 (1,75- 2,34)	3,6 (2,9-4,6)
30 γ + DSG ou GSD	3,55 (3,3-3,83)	7,5 (5,3-10)
30 γ + DSP	4,00 (3,26-4,91)	6,3 (2,9-13,7)
Première année d'utilisation		
30 γ + LNG	1,91 (1,31- 2,79)	
30 γ + DSG	5,58 (4,13-7,55)	
30 γ + GSD	4,38 (3,65-11)	
30 γ + DSP	7,90 (5,65-11,0)	
Plus de 4 d'utilisation		
30 γ + LNG	1,91 (1,55- 2,36)	
30 γ + DSG	3,19 (2,53- 4,02)	
30 γ + GSD	3,34 (2,95- 3,78)	
30 γ + DSP	3,26 (2,35-4,54)	

Effets des estrogènes de la pilule

- Réduction des doses EE de 50 à 30 μ g :
 - \Rightarrow réduction du risque estimée de 17 à 32%
- Réduction des doses à 20 μ g EE :
 - \Rightarrow réduction supplémentaire de 18%
 - Non retrouvé dans Cochrane 2011 ⁽²⁾
- Autres voies d'administration des OP avec EE (patch , anneau) : même risque fonction de la dose
- Introduction récente de l'estradiol : pourrait avoir un impact moindre mais nécessité de confirmation par des études complémentaires

1T-Deloughery Rev Endocr Metab Disord 2011 12:77-84

2Gallo MF, et al. 20 μ g versus >20 μ g estrogen combined oral contraceptives for contraception (Review) The Cochrane Library 2011, Issue 1. Art. No.: CD003989

Groupe	A.F.	N acc TE	% 10000 AF	RR	BMJ 2011
Non users	4 960 730	1812	3,7	1 (ref)	
OP 50 µg					
NET	6848	11	16.1	5.66 (3.12-10.3)	
LNG	23691	31	13.1	3.54 (2.46-5.05)	
OP 30-40 µg					
NET	27355	10	3.7	1.57 (0.34-2.92)	
Phasic LNG	105970	89	8.4	2.28 (1.85-2.83)	
LNG combiné	104251	78	7.5	2.19 (1.74-2.75)	
NGM	267664	165	6.2	2.56 (2.18-3.01)	
DSG	170249	201	11.8	4.21 (3.63-4.87)	
GSD	688355	738	11.0	4.23 (3.87-4.63)	
DSP	286859	266	9.3	4.47 (3.91-5.11)	
CPA	120934	109	9.0	4.10 (3.37-4.99)	
OP 20 µg					
DSG	470982	322	6.8	3.26 (2.88-3.69)	
GSD	472118	321	6.8	3.50 (3.09-3.97)	
DSP	23055	23	10	4.84 (3.10-7.33)	
Progestatifs seuls					
LNG	44168	9	2.0	0.56 (0.29-1.07)	
DSG	29187	6	2.1	0.64 (0.29-1.42)	
SIU	155149	55	3.5	0.83 (0.63-1.08)	

Groupe	A.F.	N acc TE	% 10000 AF	RR	BMJ 2011
Non users	4 960 730	1812	3,7	1 (ref)	
OP 50 µg					
NET	6848	11	16.1	5.66 (3.12-10.3)	
LNG	23691	31	13.1	3.54 (2.46-5.05)	
OP 30-40 µg					
NET	27355	10	3.7	1.57 (0.84-2.92)	
Phasic LNG	105970	89	8.4	2.28 (1.85-2.83)	
LNG combiné	104251	78	7.5	2.19 (1.74-2.75)	
NGM	267664	165	6.2	2.56 (2.18-3.01)	
DSG	170249	201	11.8	4.21 (3.63-4.87)	
GSD	688355	738	11.0	4.23 (3.87-4.63)	
DSP	286859	266	9.3	4.47 (3.91-5.11)	
CPA	120934	109	9.0	4.10 (3.37-4.99)	
OP 20 µg					
DSG	470982	322	6.8	3.26 (2.88-3.69)	
GSD	472118	321	6.8	3.50 (3.09-3.97)	
DSP	23055	23	10	4.84 (3.10-7.33)	
Progestatifs seuls					
LNG	44168	9	2.0	0.56 (0.29-1.07)	
DSG	29187	6	2.1	0.64 (0.29-1.42)	
SIU	155149	55	3.5	0.83 (0.63-1.08)	

Groupe	A.F.	N acc TE	% 10000 AF	RR	BMJ 2011
Non users	4 960 730	1812	3,7	1 (ref)	
OP 50 µg					
NET	6848	11	16.1	5.66 (3.12-10.3)	
LNG	23691	31	13.1	3.54 (2.46-5.05)	
OP 30-40 µg					
NET	27355	10	3.7	1.57 (0.84-2.92)	
Phasic LNG	105970	89	8.4	2.28 (1.85-2.83)	
LNG combiné	104251	78	7.5	2.19 (1.74-2.75)	
NGM	267664	165	6.2	2.56 (2.18-3.01)	
DSG	170249	201	11.8	4.21 (3.63-4.87)	
GSD	688355	738	11.0	4.23 (3.87-4.63)	
DSP	286859	266	9.3	4.47 (3.91-5.11)	
CPA	120934	109	9.0	4.10 (3.37-4.99)	
OP 20 µg					
DSG	470982	322	6.8	3.26 (2.88-3.69)	
GSD	472118	321	6.8	3.50 (3.09-3.97)	
DSP	23055	23	10	4.84 (3.10-7.33)	
Progestatifs seuls					
LNG	44168	9	2.0	0.56 (0.29-1.07)	
DSG	29187	6	2.1	0.64 (0.29-1.42)	
SIU	155149	55	3.5	0.83 (0.63-1.08)	

Les COP non orales

Groupe	A.F.	N acc TEV	% 10000 AF	RR	p
Non users	5892182	2262	3.84	1.00 (ref)	
OP LNG+30-40 μ g	231675	201	8.68	2.37 (2.05-2.74)	< 0.001
OP NGM	298566	198	6.63	2.63 (2.27-3.05)	< 0.001
Patch	6178	7	11.33	4.40 (2.09-9.24)	< 0.001
anneau	50344	56	10.93	4.29 (3.27-5.62)	< 0.001
Implant	29497	15	5.09	2.08 (1.25-3.46)	0.005
SIU	239841	88	3.67	0.8 (0.65-0.99)	0.040
Événements confirmés					
Non users	5892182	1209	2.05	1.00 (ref)	
OP LNG 30-40 μ g	231675	144	6.22	3.21 (2.70-3.81)	< 0.001
OP NGM	298566	135	4.52	3.57 (2.98-4.27)	< 0.001
Patch	6178	6	9.71	7.90 (3.54-17.65)	< 0.001
Anneau	50344	39	7.75	6.48 (4.69-8.94)	< 0.001
Implant	29497	5	1.70	1.40 (0.58-3.38)	0.450
SIU	239841	33	1.38	0.57 (0.41-0.81)	0.002

Quelles sont les limites de ces études?

- Relative fiabilité vu l'importance des effectifs
- Mais biais possibles:
 - Pas d'information précise sur d'éventuelles thrombophilies
 - Pas d'information sur l'IMC
 - Pas d'information sur le tabagisme
 - Pas d'information sur le taux de *primoprescription*
- Etudes non contrôlées donc possibilité de biais de prescription: prescription des COP les moins dosés en EE (donc 3G et EE- DSP) chez les femmes les plus à risque

Cas particuliers

- 3G au norgestimate (Cilest® , Tricilest®, Triafémi®)
 - À priori, même risque thromboembolique que les OP de 2^e génération contenant le même dosage en EE (30-40)
 - Certaines ont l'AMM pour l'acné (Tricilest®, Triafémi®)
- OP contenant de l'acétate de chlormadinone (Belara®): pas de données
- OP contenant des estrogènes naturels: pas de données sur de grands effectifs

Groupe	A.F.	N acc TE	% 10000 AF	RR	BMJ 2011
Non users	4 960 730	1812	3,7	1 (ref)	
OP 50 µg					
NET	6848	11	16.1	5.66 (3.12-10.3)	
LNG	23691	31	13.1	3.54 (2.46-5.05)	
OP 30-40 µg					
NET	27355	10	3.7	1.57 (0.84-2.92)	
Phasic LNG	105970	89	8.4	2.28 (1.85-2.83)	
LNG combiné	104251	78	7.5	2.19 (1.74-2.75)	
NGM	267664	165	6.2	2.56 (2.18-3.01)	
DSG	170249	201	11.8	4.21 (3.63-4.87)	
GSD	688355	738	11.0	4.23 (3.87-4.63)	
DSP	286859	266	9.3	4.47 (3.91-5.11)	
CPA	120934	109	9.0	4.10 (3.37-4.99)	
OP 20 µg					
DSG	470982	322	6.8	3.26 (2.88-3.69)	
GSD	472118	321	6.8	3.50 (3.09-3.97)	
DSP	23055	23	10	4.84 (3.10-7.33)	
Progestatifs seuls					
LNG	44168	9	2.0	0.56 (0.29-1.07)	
DSG	29187	6	2.1	0.64 (0.29-1.42)	
SIU	155149	55	3.5	0.83 (0.63-1.08)	

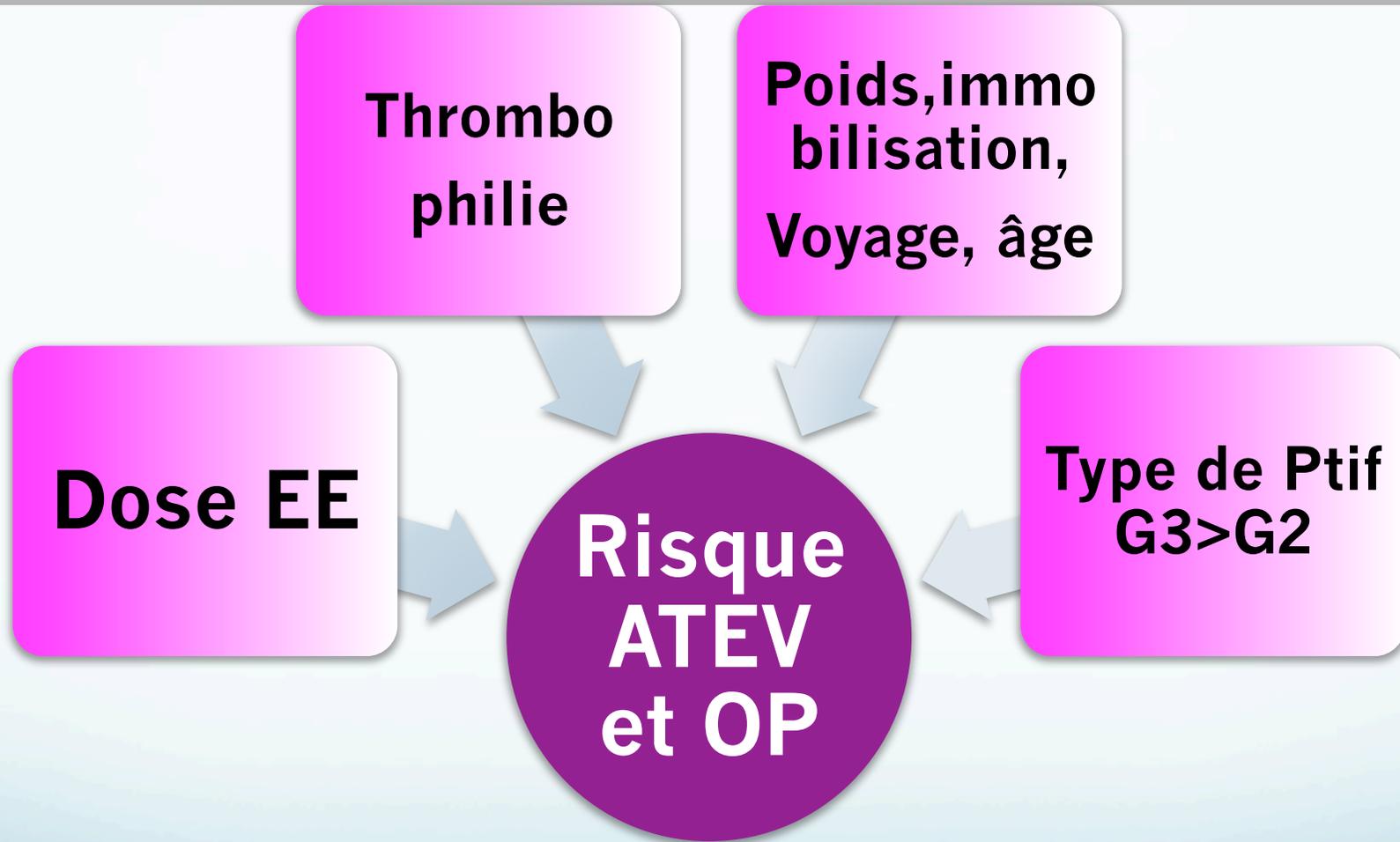
Cas particuliers

- 3G au norgestimate (Cilest® , Tricilest®, Triafémi®)
 - À priori, même risque thromboembolique que les OP de 2^e génération contenant le même dosage en EE (30-40)
 - Certaines ont l'AMM pour l'acné (Tricilest®, Triafémi®)
- OP contenant de l'acétate de chlormadinone (Belara®): pas de données
- OP contenant des estrogènes naturels: pas de données sur de grands effectifs

Lettre AFSSAPS du 14/11/2011

- Synthèse de toutes les études
- Incidence des accidents thrombo-emboliques veineux
 - 5-10/100000 femmes N-U
 - OP G2: 20/100000 utilisatrices
 - OP G3 (*gestodène-désogestrel*) :30-40 cas/100000 utilisatrices
 - OP contenant de la DSP: 40 cas/100000 utilisatrices
 - Grossesse: 60 cas / 100000 femmes enceintes
- Risque majoré si facteurs de risque préexistants: âge > 35ans, thrombophilie , tabac,obésité
- Ne pas incriminer directement le progestatif mais plutôt le climat oestrogénique de la pilule (*impact hépatique évalué indirectement par SHBG*)

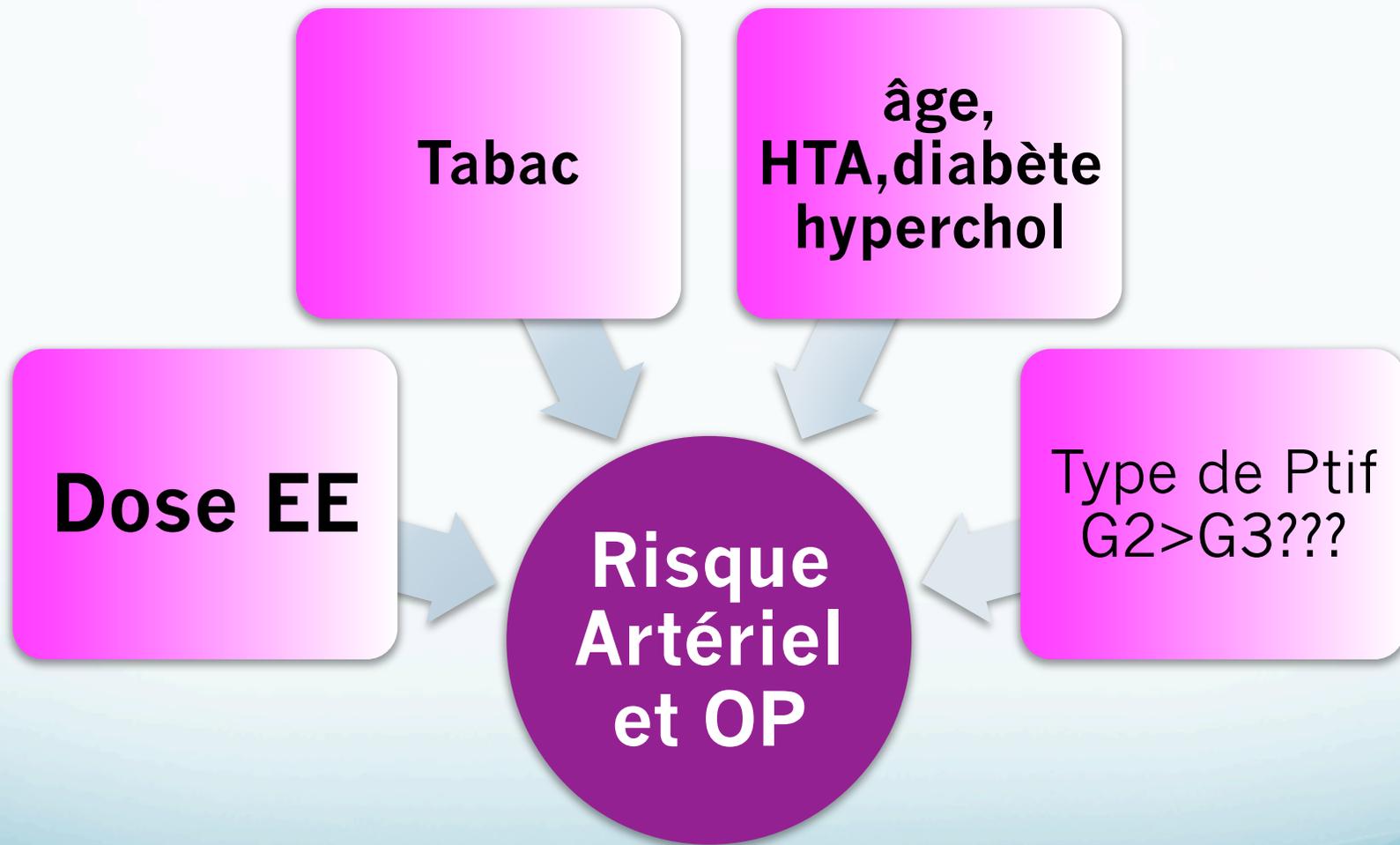
Risque veineux et OP



La moitié des ATEV pourrait être évitée en respectant les CI

Risque artériel

Risque artériel et OP



Risque vasculaire: OP+ tabac

Tabac		
RR	1-15cig	> 15 cig
IDM	2,1 (1- 4,2)	4,8 (2,7- 9)
AVC	2,0 (0,3-7,9)	5,8 (2,2-16,5)

OMS 2005:

< 35 ans 2

> 35 ans

 < 15 cig 3

 > 15 cig 4

Vessey,M, Lancet 2003

Risque d'AVC et OP

RR= 2,75 (2,24- 3,38)
Surtout Ischémique ++

Fonction de la dose d' EE

Si < 50y RR= 1,93 (1,35- 2,74)

Soit 4 AVC pour 100000 femmes

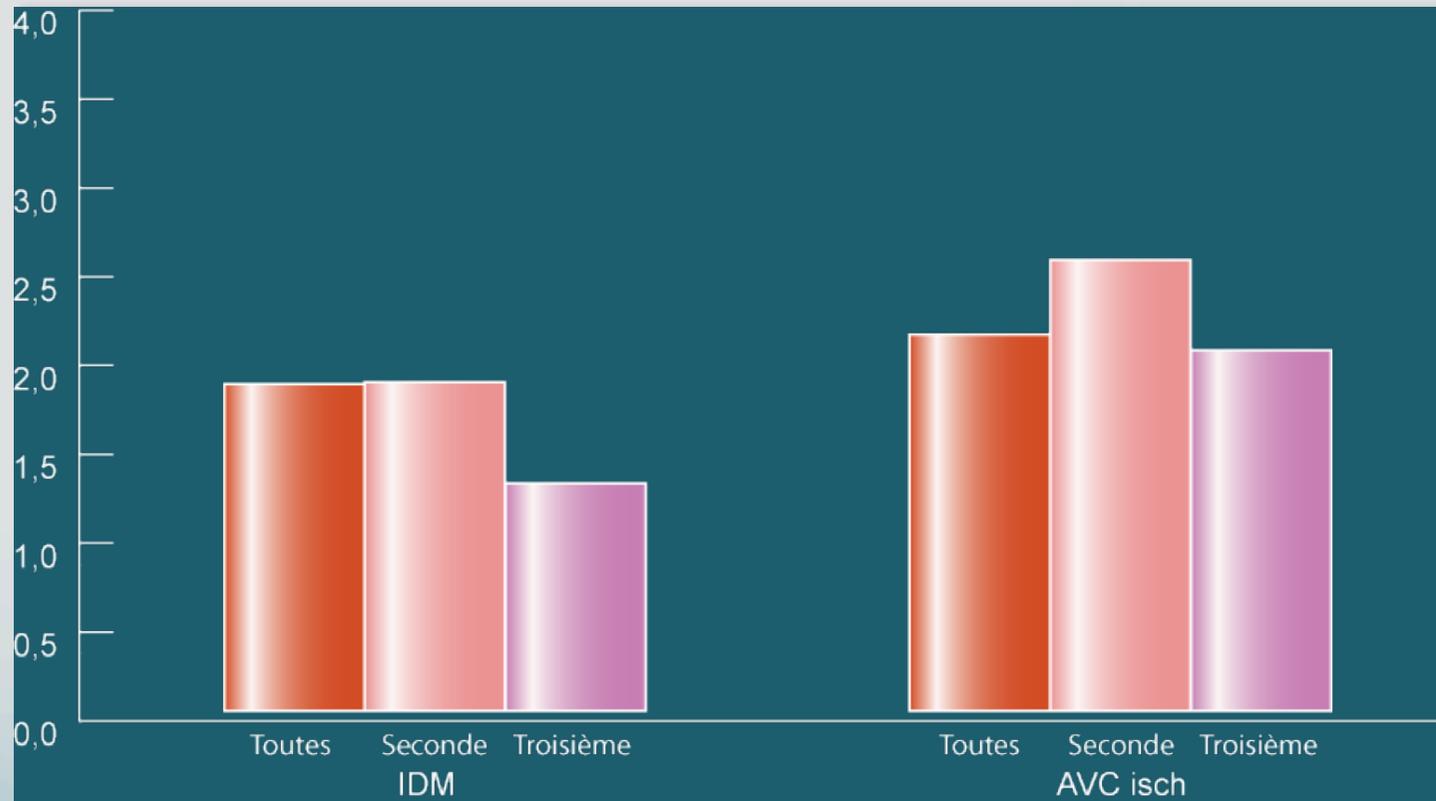
Importance des FR associés++: âge , tabac,
HTA, diabète, migraines avec aura

Pas de DS selon les pgtifs

Risque d'IDM et d'AVC suivant le type de progestatif des COP

OR

Méta analyse du risque artériel sous CO OP



IDM : infarctus du myocarde,
AVC : accident vasculaire cérébral ischémique

Baillargeon. JCEM 2005;90:3863-70



En pratique,

CI absolues aux OP

- Atcd TE personnel artériel ou veineux; thrombophilie héréditaire
- Cancer ho.dépendant (sein , endomètre, méningiome)
- Hypertriglycéridémie > 2 g/l
- HTA
- Diabète compliqué
- LEAD
- Atcd hépatiques: ictère cholestatique, cirrhose biliaire
- Porphyries, homocystéinémie

Fausses CI à la pilule

- Dyslipidémies modérées: CT < 3g/l; LDL < 1,9 en l'absence d'autre FR chez la femme < 35 ans
- Tabagisme/ Age
- Obésité
- Migraines sans aura
- Pathologies bénignes du sein
- Insuffisance veineuse, atcd de thrombose superficielle
- Mélanome
- Antécédents familiaux de cancer ho-dépendants

Tabagisme et pilule



Tabac

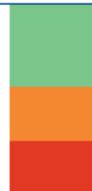
Âge < 35 ans



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**

En pratique

- Prescription d'un traitement hormonal EP
 - Rechercher les CI et surtout les facteurs de risque
 - Femme « à risque » en raison d'ATCD familiaux : bilan et contraception sans estrogène en attendant
- Bilan de thrombophilie
 - systématique **Non** (Screening de 400 000 femmes pour éviter 1DC)
 - Mais screening SELECTIF en fonction des risques:
 - atcd personnel de thrombose veineuse profonde ou thromboses veineuses superficielles récidivantes
 - antécédents familiaux de thrombose avant 50 ans
 - thrombophilie connue chez un membre de la famille

Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme 2004

J Hueng Hematol Oncol Clin Nam (2010) 683-694 Journal des maladies vasculaires (2009), 34:156-203

Plu Bureau Gynecologie Obstetrique Fertilité (2008) ,36 :448-454

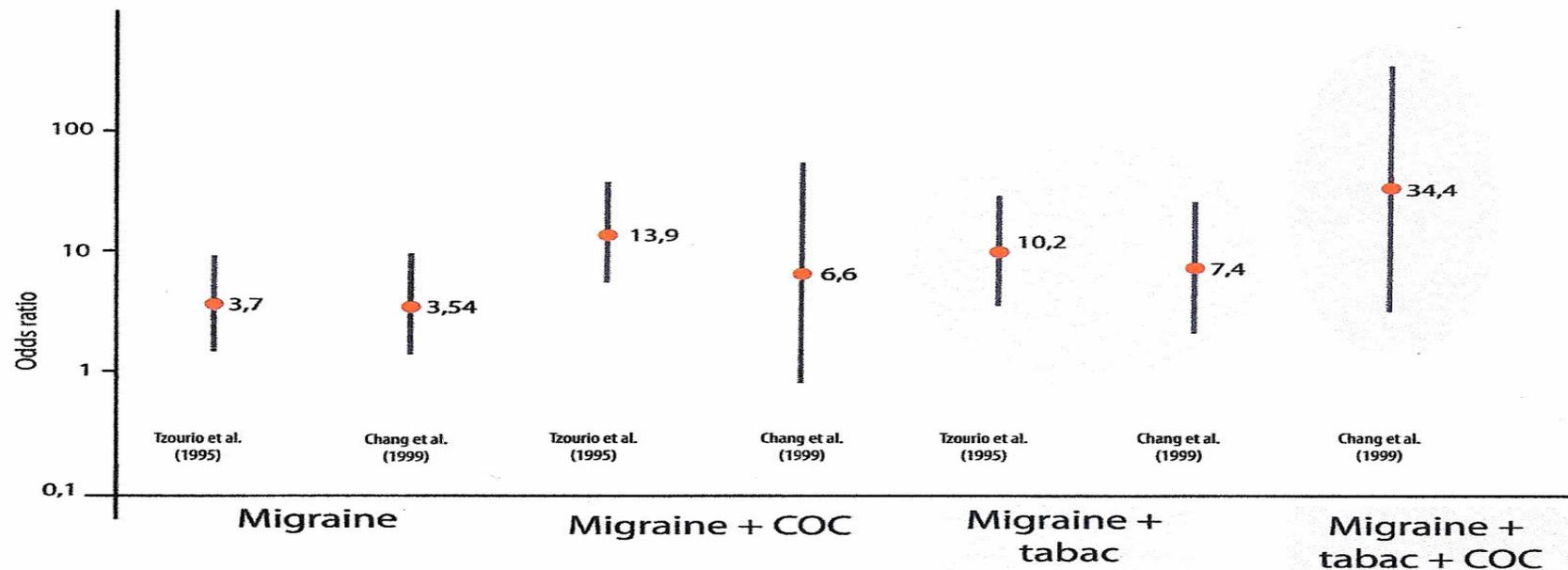
Alors que prescrire?

- 1 ère intention : les OP de 2è génération , dosage < 50 γ EE
- Informer sur le risque d'ATE et la nécessité de consulter en cas de signe d'appel
 - Risque surtout la première année de prescription
 - En cas d'interruption et de reprise de la méthode
- Les autres OP
 - En 2è intention, en cas « d'intolérance aux 2è génération et pour lesquelles un autre type de contraception n'est pas possible »
 - Gardent un intérêt en première intention en cas d'hyperandrogénie avérée (acné..) voir AMM

Cas clinique n° 1: Valérie

- 35 ans , fume 10 cig/jour
- Migraineuse
- Sous OP Trinordiol
- Vient pour son renouvellement

Interactions entre migraine, contraception orale, tabac et risque d'AVC



Migraine et CO: facteur de risque d'AVC

RA = 6 /100000 AF

La migraine n'est pas une CI aux OP, sauf

migraine et FR de risque associés (tabac, âge,
atcd familiaux d'AVC avant 45 ans)...

migraine avec aura

migraine qui s'aggrave sous OP

Etminan, BMJ 2005
Chang 1999
Baillargeon 2005

Migraine cataméniale

- N'est pas une CI aux COP
- Proposer les OP en continu, ou avec mini-fenêtre (24 /28; 26/28)
- Préférer les faibles dosages en EE

Cas clinique n°2: Manon

- Patiente 25 ans , non fumeuse, sous OP à 30 γ
- Atcd d'hypercholestérolémie familiale et de diabète non compliqués
- CT=2,7g LDL=1,8g

Hyperlipidémie et CO

- L'hypercholesterolemie est un FR d'athérome mais pas de thrombose: pas de CI formelle. Si pas d'autre FR CV, les OP sont possibles chez la femme < 35 ans

OP possibles si CT < 3g/l et LDL < 1,9 g/l

- L'hypertriglycéridémie est un FR thrombotique .

OP possibles si TG < 2- 1,5g/l

Patiente n°3:Deborah

- 20 ans, non fumeuse
- Atcd familiaux:mère, tante maternelle ont présenté des phlébites à répétition; la grand-mère est décédée d'EP
- Souhaite une contraception

Prescrire un bilan de thrombophilie

TP, TCA, fibrinogène, AT III, prot C, prot S,
résistance à la prot C activée [facteur V de Leiden,
mutation de la prothrombine (transition G20210A)]

**en dehors de toute hormonothérapie ou de
prise d' AINS**

La littérature ne permet de définir qu'une attitude consensuelle concernant les **antécédents familiaux d'accidents thrombo-emboliques artériels ou veineux profonds sans antécédent personnel ni identification personnelle de mutation liée à la thrombophilie**. Ces situations sont à apprécier en fonction de la proximité, de la précocité et de la sévérité de ces antécédents, un accident survenant par ex. chez un parent du 1^{er} degré à un âge relativement jeune fera, par précaution, orienter la prescription vers une contraception par progestatif seul (notamment microprogestatifs).

Cas clinique n°4 : Chloé

- Jeune DID de 19 ans, non fumeuse
- Diabète mal équilibré
- Demandeuse d'une contraception

Diabète I et contraception

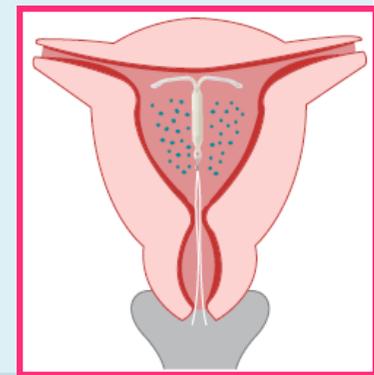
- OP possibles:(pas de DS entre G2 et G3)
 - Pas de complications vasculaires
 - Rétinopathie simple acceptable
 - Diabète de moins de 15 ans
 - Patiente de moins de 35 ans

OP minidosés à 15, 20 ou 30 μ

Pilule à l'estradiol naturel +++

Diabète I et contraception

- OP contre indiqués , si complications vasculaires ou FR associés
 - Pgtifs , macro ou microdosés
 - DIU **Pas d'augmentation du risque infectieux**
 - SIU



Diabète II et contraception

- OP contre-indiqués quelle que soit leur voie d'administration
- Progestatifs: micro ou macrodosés
- DIU ou SIU.

Contraception progestative

- Les progestatifs oraux : micro ou macrodosés
- L'implant contraceptif
- Les progestatifs injectables

Les progestatifs purs: pour qui?

Pourquoi?

- **CI absolues aux OP:** atcd thromboemboliques artériels et vx, patientes à risque TE élevé, HTA, dyslipidémies (CT > 3g/ LDL > 2g), DID compliqué, , atcd de KS, KE. Ins hépatique , rénale. LEAD, porphyries.
- **CI relatives aux OP:** tabagisme > 10 cig/j. allaitement. Pathologies bénignes utérus et sein. Diabète non compliqué.
- **Intolérantes :** mastodynies, céphalées, tr digestifs,...

Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1^{er} septembre 2012
Progestatifs

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
2 ^{ème}	Lévonorgestrel	—	Lévonorgestrel 30 µg	Microval	28 cp
3 ^{ème}	Désogestrel	—	Désogestrel 75 µg	Cérazette - Désogestrel Ratiopharm 75 µg	28 cp

cp : comprimé ; EE : éthinyloestradiol ; j : jour

Les progestatifs purs: les micropilules

- 1cp/j 28j sur 28
 - Effet antiovulatoire dans 50% des cas
 - Effet sur la glaire
 - Oubli < 3 h
 - IP: 1 à 3
 - Tr des cycles, hyperE hypoE/.
- Microval: LNG 0,300 mg

Les progestatifs purs: Cerazette, Nexplanon

- Cérazette

- 75µg de désogestrel
- Antiovulatoire dans 97 % des cas + effet anti-glaire
- Tolérance d'oubli= 12h
- IP=0,14
- Climat normo-estrogénique
- Imprévisibilité des cycles

- % d'aménorrhée ↑ au cours du temps

- Nexplanon

- délivre 30 à 70µg d'étonogestrel/ j
- Antiovulatoire et effet anti-glaire
- IP= 0
- Observance parfaite
- Climat normo-estrogénique
- 3 ans d'efficacité
- 10-15 % de retrait

L'implant contraceptif: Nexplanon®



A poser impérativement avant J5
Ou en relais de Cérazette

Y a-t-il des CI à la contraception microprogestative?

- Atcd de K hormonodépendant (K sein, K endomètre)
- ATE veineux évolutif
- Prise d'inducteurs enzymatiques (certains anti-épileptiques), millepertuis
- Atcd ou présence de pathologie hépatique sévère
- Hypersensibilité au produit actif
- Hémorragie génitale inexplicquée

La contraception macroprogestative

- Pregnanes: 17OHP ou 19 NorP
- Antiovulatoires : 1cp du 5 au 24 J ou 21/28
- Hors AMM.
- Peuvent induire une hypoE +/- importante

Pregnane 17OHP	CMA	Luteran 10
Pregnane	CPA	Androcur
Pregnane	Médrogestone	Colprone 5
Pregnane NorP	Nomac	Lutenyl
Pregnane NorP	Promégestone	Surgestone 0,500

CI aux macroprogestatifs

- Accident thrombo-embolique évolutif. Cancer du sein. Méningiome. Tumeurs hépatiques.
- Atcd d'accident thrombo-embolique . Seul le CMA est possible à distance de l'accident thrombo-embolique.
- Altérations graves de la fonction hépatique
- Hémorragies génitales non élucidées

Lucile, 19 ans , epileptique

- Consulte pour première contraception
- Souffre d'épilepsie (GM), et prend Epitomax
- Pas d'atcd personnel par ailleurs, ni familial
- Que lui proposez –vous?

Epilepsie et contraception

- L'épilepsie n'est pas une contre indication à une contraception orale
- Interactions du fait de l'effet inducteur enzymatique de certains antiépileptiques
- Diminution de la concentration oestro-progestative
- Moindre efficacité contraceptive
- Moindre efficacité des AE (lamotrigine)

Epilepsie et contraception

Inducteurs enzymatiques

- Carbamazépine Tégrétol
- Oxcarbazépine Trileptal
- Phénytoïne Di hydantoin
- Phénobarbital Gardéнал
- Topiramate Eptomax
- Zonisamide Zonegran

Sans effet inducteur

- Valproate de Na Dépakine
- Lamotrigine Lamictal
- Gabapentin Neurontin
- Levetiracetam Keppra
- Lacosamide Vimpat
- Benzodiazépines (Urbanyl)
- Vigabatrin Sabril
- Tiagabine Gabitril

Conduite pratique

- Concertation neurologue – gynécologue
- Si possible, éviter AE inducteur
 - Mais privilégier efficacité antiépileptique
 - Objectif: pas de crise
- Oestro – progestatif normodosé
- DIU

Le risque d'IGH est-il plus élevé chez la nullipare? (1)

- Le risque de développer une IGH après pose de DIU est plus important chez les femmes porteuses de Ct ou NG que chez les femmes indemnes.(1)
- Mais ce risque est identique à celui des femmes Ct/ Ng+ qui n'ont pas de DIU.(1)
- Le risque d'IGH est augmenté dans les 3 premières semaines suivant la pose: 9,7/1000 AF(3)

Les IGH sont secondaires aux IST et non pas à la présence d'un DIU (1-2)

Le risque d'IGH est-il plus élevé chez la nullipare? (2)

- La pose d'un DIU n'est pas associée à un risque augmenté d'IGH dans une population à faible risque d'IST.(1)
- Le RA d'avoir une IGH en présence de Ct et/ou NG est faible:0-5% si +, 0-2% si neg.
- Il n'y a aucune preuve qu'une nullipare ait un risque plus élevé d'IGH qu'une multipare (2)

La CIU augmente-t-elle le risque d'infertilité tubaire?

- Il n'y a aucune preuve dans la littérature qu'avoir un DIU augmente le risque d'infertilité, notamment chez les nullipares(1)
- Les IGH sont secondaires aux IST et non à la présence d'un DIU.(1,2,3)
- Recommandations Anaes 2004: » Aucun risque de stérilité n'a été démontré , y compris chez la nullipare »(5)

Sandrine, 48 ans

- Est sous OP à 20 γ
- Est réglée régulièrement mais de moins en moins
- Se plaint de BVM et de troubles du sommeil
- Ne fume pas et a un bilan métabolique normal
- Que lui proposez vous?

Périménopause: quand faut-il arrêter les OP?

Il est recommandé

- de prêter attention à *la survenue de signes inhabituels* (troubles climatériques tels que bouffées de chaleur, sudations nocturnes, sécheresse et atrophie vaginales, dysurie)
- *de n'envisager l'interruption de la contraception que lorsque ces signes sont installés* et non dès la suspension des règles.
- de poursuivre la contraception *jusqu'à 1 an après l'arrêt des dernières règles.*

Périménopause: quand faut-il arrêter les OP?

- Âge de la ménopause de la mère?
- Abandon systématique des OP à 50 ans et relais par une autre contraception : progestatifs, SIU?
- Dosage de FSH :
 - Si ménopause confirmée , continuer la contraception 1an par sécurité (?)
 - Sinon, continuer la contraception non OP

Recommandations Anaes décembre 2004

œstroprogestative en cas, par prudence et afin d'éviter les surrisques cancéreux et cardio-vasculaires, le groupe de travail recommande la substitution, entre 35 et 40 ans, de la méthode contraceptive œstroprogestative utilisée par une contraception par DIU ou par progestatif seul. Cela s'entend si l'on souhaite poursuivre avec une méthode continue efficace et, pour la contraception progestative, hors cas d'affection mammaire et/ou utérine ou de dysfonctionnement ovarien (dystrophie ovarienne). La stérilisation est également une option qui peut être envisagée.

En cas de poursuite de la méthode œstroprogestative, la consultante doit bien être informée, non seulement des bénéfices mais également, compte tenu de son profil de risque, des surrisques, cancéreux et cardio-vasculaires, auxquels elle s'expose.

Pilule à l'estradiol naturel ?

Inès a 20 ans

- Elle est épileptique depuis l'enfance et reçoit du Tegretol , 2 cp/jour
- Elle est sous Trinordiol et signale des métrorragies irrégulières
- Elle vient pour son renouvellement de contraception

Hormones et interactions médicamenteuses

Antiepileptiques inducteurs	Antiepileptiques sans effet inducteur connu
Phénobarbital (Gardéнал®) Hydantoïnes (Dihydan®) Carbamazépine (Tegretol®) Felbamate (Taloxa®) Topiramate(Epitomax®) Zonisamide (Zonégran®)	Ac valproïque (Dépakine®) Gabapentine (Neurontin®) Lamotrigine (Lamictal®) Levetiracetam (Keppra®) Lacosamid (Vempat®) Prégabaline (Lyrica®) Tiagabine (Gabitril®) Vigabatrine (Sabril®)

Eviter les COP en cas d'utilisation des AEIE ou COP à 50y
Même précaution pour les CmP et CMP

Stéphanie, 27 ans, obèse, nulligeste

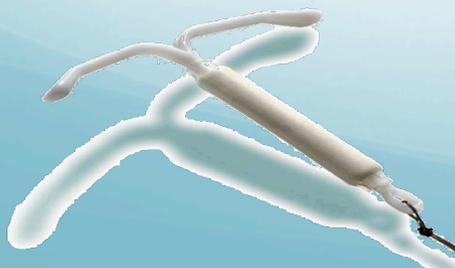
- Est sous OP minidosés , vient pour son renouvellement. 95kg, IMC à 32
- Fume 10 cig / jour
- Tolère parfaitement sa pilule
- Nombreux antécédents d'obésité dans la famille et DNID
- Son bilan métabolique est normal

Obésité et contraception

- Risque thrombo-embolique:
 - IMC entre 21 et 25: RR=2,2
 - IMC > 25: RR= 3,1
- Accident coronarien
 - IMC > 27: RR=5,1 (2,7-9,6)
- Echec de contraception:
 - Poids > 70 RR de grossesse 1,6 (1,1-2,4)
 - Poids + EE < 35 RR: 4,5 (1,1-14,4)
- OMS: avantages > inconvénients même IMC > 30. Pas d'augmentation significative du poids sous OP
- Chirurgie bariatrique: absorption?? Préférer voie extra-digestive, ou DIU

DIU/SIU chez la nulligeste

- Pas de CI à la pose d'un DIU/SIU chez la nulligeste quelque soit son âge⁽¹⁾
- Pas plus d'expulsion selon la parité
- Idéalement , préférer des dispositifs de petite taille
- Pas plus de risque d'infertilité tubaire
- Nécessité d'une recherche de Ct sur la filière génitale basse avant pose (2)



Evolution des Guidelines nationales dans de nombreux pays

AGE*	DIU	SIU	
a) Des premières règles à < 20 ans	2	2	OMS 2005
b) ≥ 20 ans	1	1	
PARITE*			
a) Nullipare	2	2	Données : Les données sont contradictoires, en ce qui concerne la question de savoir si l'utilisation du DIU est, oui ou non, associée à la stérilité chez les femmes nullipares, encore que des études récentes, bien conduites, portent à croire à l'absence d'un risque accru. ¹⁻⁹
b) Uni/multipare	1	1	

ACOG 2005:méthode de première intention pour toutes les femmes

CDC: DIU , méthode sûre et efficace pour les nullips 2010

UK 2005-2006	DIU-Cu	SIU-LNG
Parité nullipare	1	1
multipare	1	1

France: HAS
07/2013:
« ..quelque soit la parité... »

Aucune diminution de la fertilité n'est associée avec une CIU antérieure. Le risque d'IST est important à évaluer.

Claire , 18 ans , première demande de contraception

- Ne fume pas , va parfaitement bien, IMC= 18
- Sa mère et sa tante maternelle ont présenté un cancer du sein vers la cinquantaine. L'enquête génétique est négative
- Que lui proposez vous?

Peut on prescrire la pilule en cas d'antécédent familial de K du sein?

- Pas de lien entre CO et atcd familiaux de KS au premier degré
- En cas de BRCA 1 ou 2: pas d'effet statistiquement significatif ou résultats contradictoires. BRCA 1 > BRCA2, surtout si prise avant 30 ans

➔ Pas de CI formelle à la prise de pilule

- Pas d'effet délétère des progestatifs sur le risque de K du sein . Pas d'effet protecteur, sauf peut-être pour les norstéroïdes .

Cancer du sein et pilule

RR= 1,24 (1,15-1,33) / en cours

RR= 1,16 anciennes utilisatrices < 5 ans

RR= 1,07 anciennes utilisatrices > 5 ans

Pas d'effet dose
Meilleur pronostic

Examiner les seins +++

Métaanalyse de 1996: 52297 KS/ 10023

Surrisque?

Effet de dépistage?

Effet de promotion ?

Pas d'effet d'initiation

Cancer du sein et pilule

- Début de CO plus de 4 ans avant la première grossesse menée à terme: RR=1,52 (1,25-1,82)
- Début de la CO moins de 5 ans après les ménarches: RR= 1,27+/- 0,095
- Elevation du risque retrouvé surtout chez les femmes jeunes ; puis diminution du risque avec l'âge= effet promoteur à court terme , protecteur à long terme

Chez l'adolescente, il n'est pas recommandé d'utiliser une COP s'il n'y a pas demande de contraception

Contraception en cas de cancer du sein

	Cancer du sein	
	En cours	rémission depuis 5 ans
COP	4	4
CMP/ CmP	4	3
Implant	4	3
MPA	4	3
SIU	4	3

OMS: (4): CI (3) en principe CI

Pilule et pathologie mammaire bénigne

- Effet protecteur des OP sur l' AF et la maladie fibrokystique du sein
- Corrélation négative entre la durée de prise des OP et le risque
- Perte de l'effet protecteur à l'arrêt des OP

En conclusion,

- Dans des situations cliniques particulières, les critères de choix d'une contraception sont avant tout médicaux.
- La prescription d'une contraception doit tenir compte aussi des choix de la patiente : observance et adhésion à la méthode.
- Le choix est vaste : il dépend des souhaits de la patiente, de ses antécédents, de ses expériences contraceptives antérieures, de son mode vie et de ses projets (désir de grossesse...)
- Devoir d'information, complète , claire et loyale

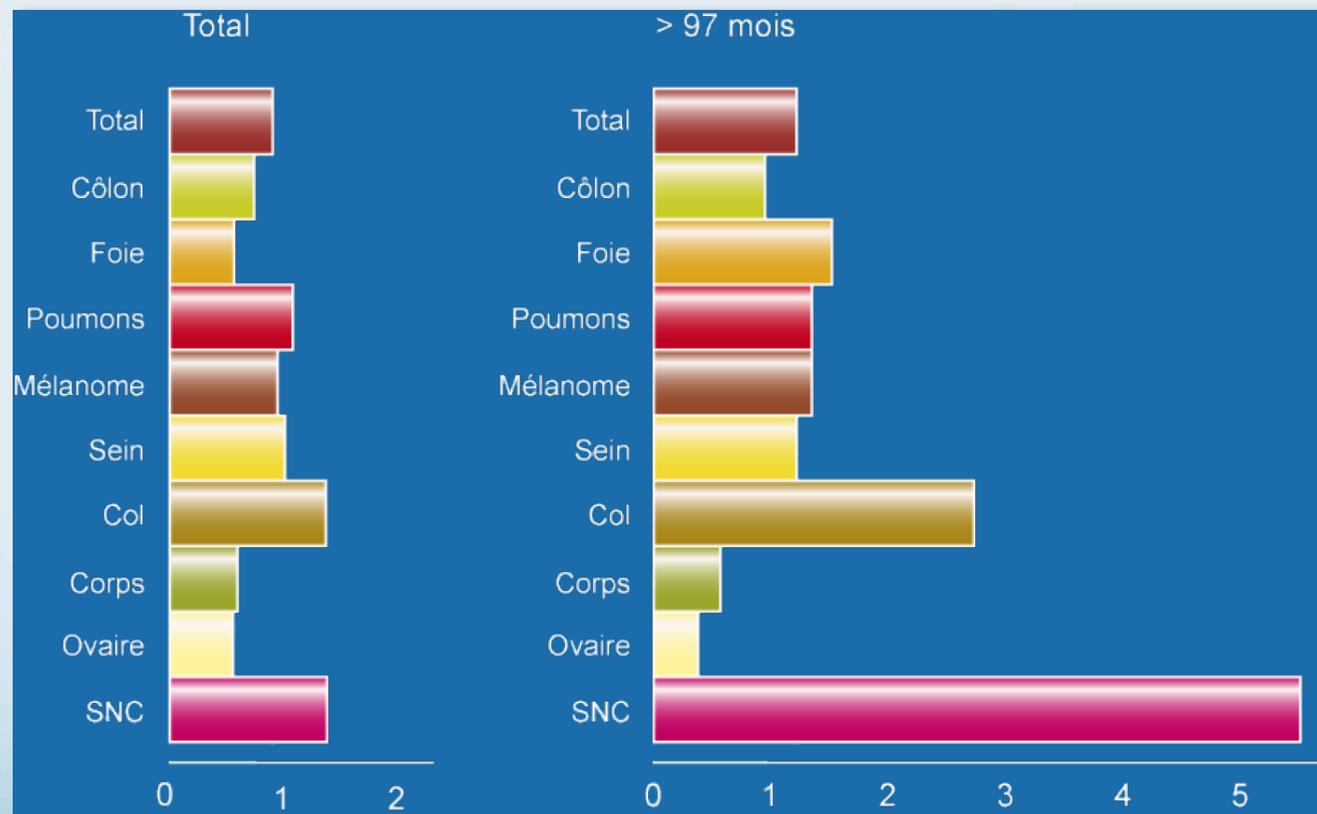
Back up

Des critères de choix médicaux avant tout

- Indications, contre-indications
- Efficacité / Tolérance
- Adéquation des différentes méthodes vis-à-vis de situations particulières
 - Situation à risque cardiovasculaire
 - Antécédent de cancer du sein
 - Pathologies gynécologiques et endocrinologiques diverses
 - Interactions médicamenteuses
 - etc.

Risques Relatifs moindres pour la plupart des cancers chez les utilisatrices d'OP

Cancer et OP RCGP
(Royal College of General Practitioners)



Hannafor BMJ 2007;335:651-4

Cancer et pilule

RR de cancer	744000 AF sous OP versus 339000
Colo-rectal	0,72
Sein	0,98
Endomètre	0,58
Ovaire	0,54
Col utérin	1,33

Quick Start

avantages	inconvénients
Elimine la période d'attente entre consultation et départ de la CO (25% ne débutent jamais leur CO)	nécessité d'éliminer une grossesse
Facilite l'utilisation de la CO	nécessité de disposer d'échantillons
Améliore en théorie l'observance et le taux de continuation	nécessité d'utiliser une méthode barrière pendant 7 J
Pas plus de spotting et / ou métrorragies avec QS	

Effets cliniques et métaboliques des stéroïdes contraceptifs

	Effet androgénique	Met glucidique	Hémostase	TA
Pgtifs	2gén ++ 3gén	↑ +/- IR	0	0
EE	antiA	↑ IR	procoagulant Profibrinolytique neutre	↑
OP	+/-	+/-	procoagulant Profibrinolytique neutre	↑

Pourquoi les COP augmentent le risque vasculaire?

- EE n'est pas un facteur d'athérome
- Mécanisme thrombo-embolique : ↑ des facteurs procoagulants(F VII, R prot C activée), ↓ des facteurs anticoagulants (AT III, prot C)
- Mécanisme inflammatoire

EE : facteur de risque de thrombose artérielle et veineuse

et ceci quelque soit la voie d'administration des OP (anneau, patch)

Niveaux de risque liés à la COP

Pathologies	Niveaux de risque	Facteurs de risque
Risque vasculaire * Veineux	2 - 4	Importance du type de progestatif Risque + important la 1 ^{ère} année Quelque soit la voie d'administration Thrombophilie associée
* Artériel - IDM - AVC - Artérite	2 2 4	Importance des FR associés - HTA-Tabac-Dyslipidémie - HTA-Tabac-Migraine - Tabac
Risque carcinologique - Sein - Col - Ovaire - Endomètre	0,98-1,24 1,1-1,3 0,5 0,3	+ important avant la 1 ^{ère} grossesse HPV Effet durée dépendant Effet durée dépendant

Contraceptions OP de 2^e et 3^e génération : risque relatif thromboembolique rapporté à la durée totale d'utilisation

CO	OR	95 % IC
1re gén vs non utilisatrices	8,5	3.0-23.9
2e gén vs non utilisatrices	2,9	1.9-4.2
CO LNG	2,6	1.8-4.0
CO NGM	3,7	2.2-6.1
3ème vs non utilisatrices	2,3	1.5-3.5
30 EE/DSG	2,5	1.6-4.1
CO DSG	2,3	1.4-3.6
20 EE/DSG	1,6	0.9-2.9
3e gén vs 2e gén	0,8	0.5-1.3

Lewis. Hum Reprod 1999;14:1493-9

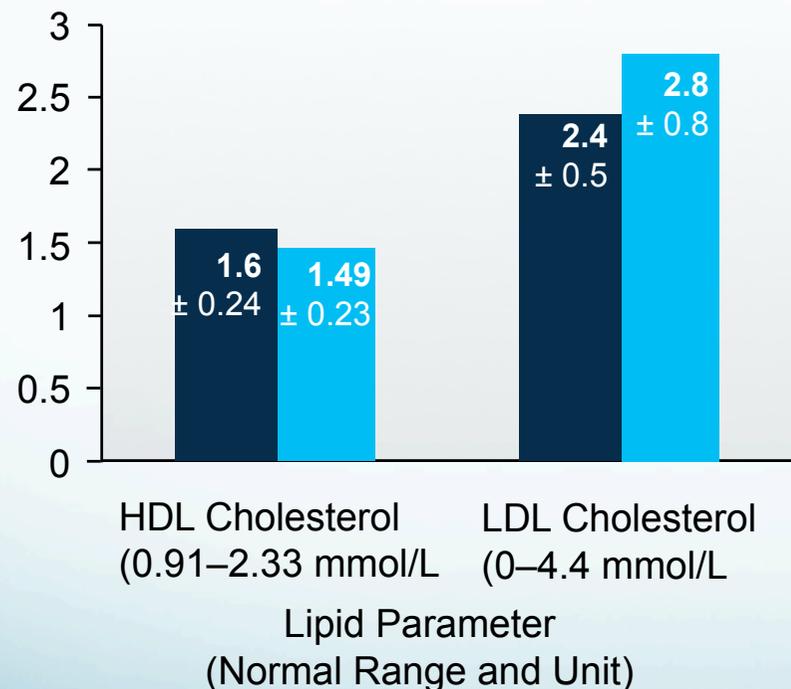
Infarctus du myocarde et prise de contraceptifs oraux

- Étude prospective sur une moyenne de 11 ans de 48 321 femmes suédoises de 1991 à 2002 âgées de 30 à 49 ans
- 214 cas d'IDM
RR = 1 (0,7-1,4)
utilisation en cours RR = 0,7 (0,4-1,4)
pas d'effet du tabac, de l'HTA, du diabète
- Seules les femmes ayant poursuivi la CO contre avis médical ont un RR = 1,4 (1-2,1)

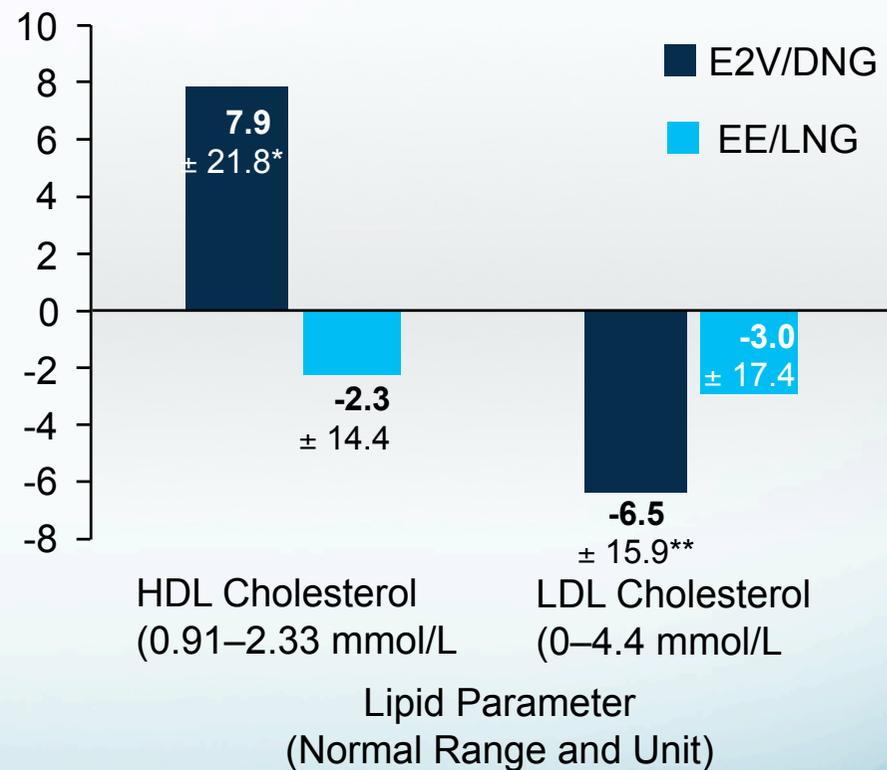
Margolis. Fertil Steril 2007;88:310-6

Profil lipidique:VE2/DNG

Absolute Level at Cycle 7 (Mean)



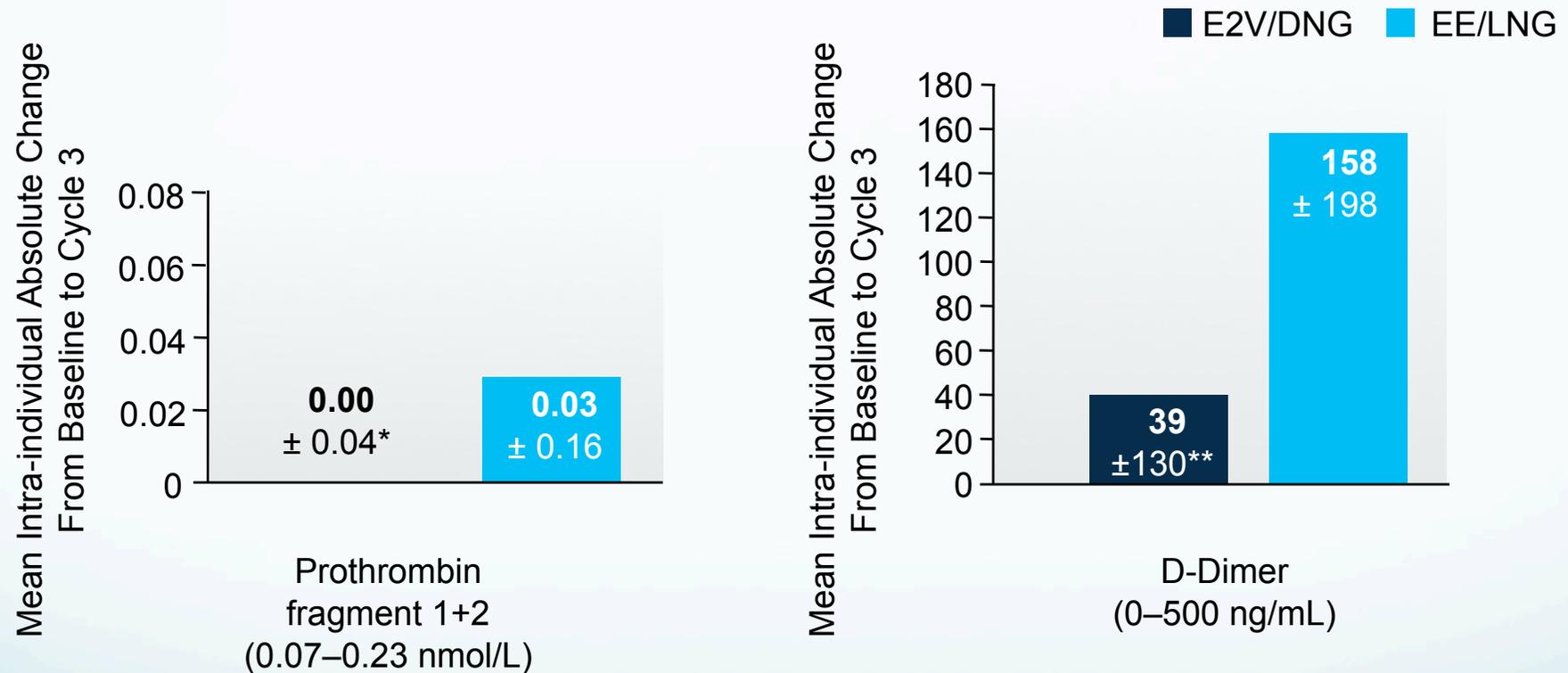
Intra-individual Change From Baseline to Cycle 7 (Mean)



*p=0.055; **p=0.458 vs EE/LNG (Trinordiol®)

Parke et al. *Obstet Gynecol.* 2008;**111**(4 Suppl.):
12S–13S (abstract plus poster presentation).

Marqueurs de coagulation



*p<0.43; **p<0.01, vs EE/LNG (Minidril®)

Parke et al. *Hum Reprod.* 2008;**23**(1 Suppl.):i78–79 (abstract plus oral presentation);
Data on file. Clinical Study report number A38220.

Effacité des contraceptifs

	OP	Micro	Cerazette	Implant	DIU au CU	DIU au LNG
IP GIU	0,4	1-2	0,14	0	1-2	0-0,2

Le patch contraceptif: Evra patch



Patch hebdomadaire délivrant 20 μ g d'EE et 150 μ g de NGMN

Meilleure observance

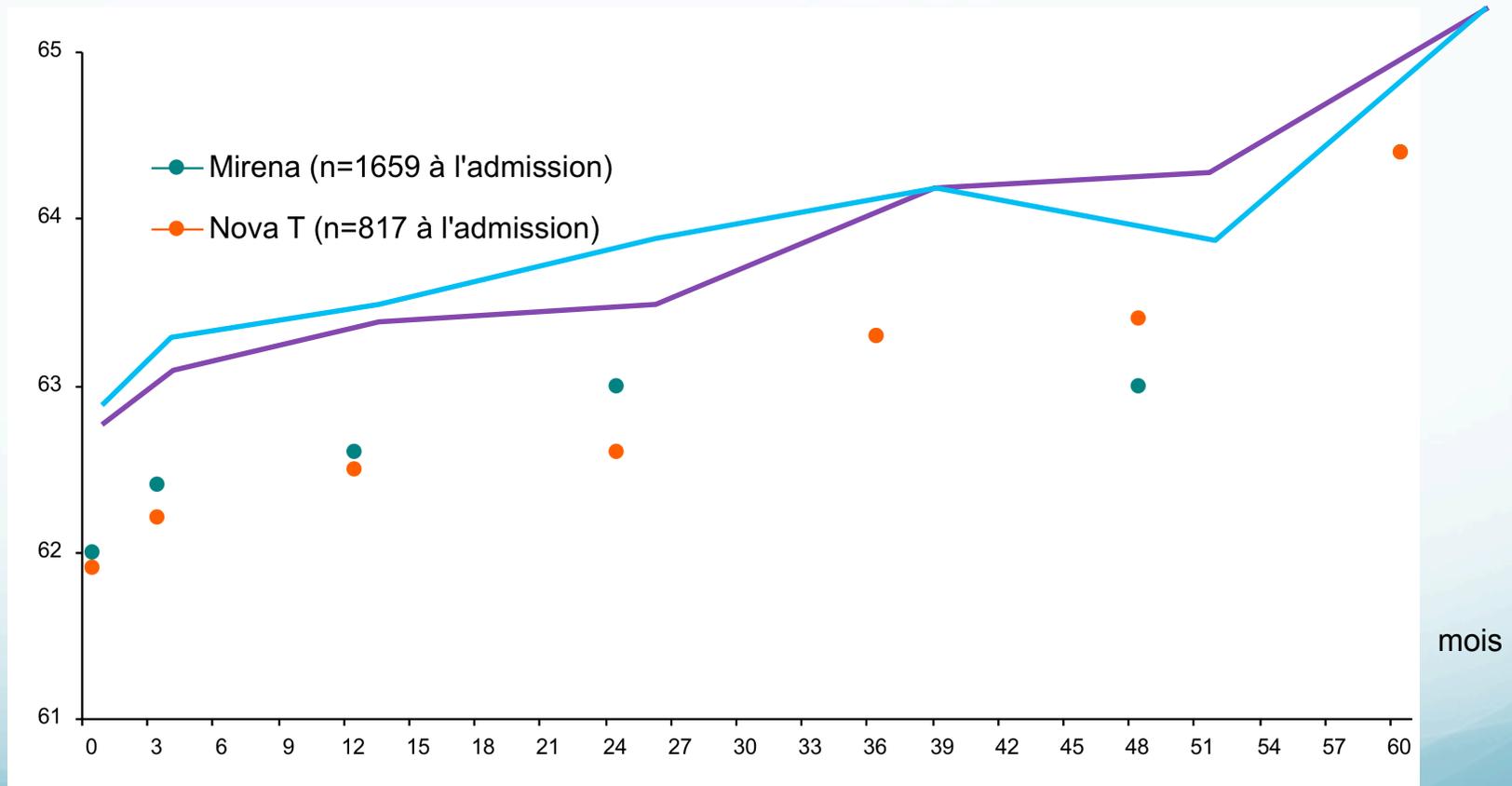
Fréquence des mastodynies

Possibilité de réactions locales

Ne pas utiliser chez la femme de plus de 90kg

SIU et poids

Evolution du poids moyen au cours des 5 années d'utilisation de Mirena et de Nova T



NuvaRing

- 1 anneau par cycle
 - 3 semaines avec anneau
 - 1 semaine sans anneau
 - Insertion même jour de la semaine

- Délivrance quotidienne
 - 15 μg Ethinylestradiol
 - 120 μg Etonogestrel

