Mademoiselle V, Laura, 18 ans

- Est traitée pour un acné par Diane 35, depuis 3 mois. Son acné persiste et elle désire renouveler sa contraception
- A l'interrogatoire vous retrouvez l'existence de deux antécédents familiaux de thromboses veineuses spontanées documentés chez son père (TVP+EP) à 35 ans et son oncle paternel (TVP) à 42 ans.

1 - Renouvelez-vous la prescription de Diane 35 ?
2 - Pensez-vous qu'un bilan à la recherche d'un FR héréditaire de thrombose vous aiderait à la décision ?
3 - Si vous ne renouvelez pas la prescription, quelle contraception proposez-vous ?

Renouvelez vous la prescription de Diane 35 ?

- Non
- L'existence d'antécédents familiaux est une situation qui doit inciter à contre-indiquer l'utilisation en tant que contraceptifs les associations combinant l'acétate de cyprotérone combiné à l'éthynil estradiol (ACP/EE) (Diane 35®, Holgyème ®, Minerva ®, Lumalia ®, Evepar ®)
- De plus :
  - A) le risque thromboembolique sous (ACP/EE) est supérieur à celui sous OP classique selon 3 études :
    - Vasilakis-Scaramozza and Jick, 2001, The Lancet
      étude cas- témoin 24401 femmes + Diane 35 vs 75000 femmes + CO 2ème génération
      OR= 3.9 (1.1-13.4)
    - Seaman, de Vries *et al*., 2003, Hum Reprod
      OR= 2.20 (1.35-3.58)
    - Heuser, Tonga *et al*., 2004, N Z Med J,
      OR = 1.93 vs 1.36 (3èmeg) vs 0.7 (CO 2èmeg)
  - B) Les déclarations d'accident thromboembolique veineux sous ACP/EE ont conduit les pharmacovigilances anglaise (2002) et canadienne à émettre des alertes concernant l'utilisation de ces médicaments

Collège Gynécologie CVL

Health Canada Santé Canada

Direction générale des produits de santé et des aliments
Health Products and Food Branch

La Direction des produits de santé commercialisés (DPSC), la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) affichent des alertes d'innocuité, des avis de santé publique, des communiqués et d'autres avis provenant de l'industrie pour informer les professionnels de la santé, les consommateurs et les autres parties intéressées. Bien que la DPSC, DPT et la DPBTG approuvent les produits thérapeutiques, elles n'appuient ni le produit ni l'entreprise. Il est recommandé de poser toute question relative à l'information sur le produit à votre professionnel de la santé.

Ceci est une lettre émise par la Direction des produits de santé commercialisés et la Direction des produits thérapeutiques.

MISE EN GARDE IMPORTANTE SUR UN MÉDICAMENT

Problèmes importants concernant l'innocuité du produit Diane-35

Le 19 décembre 2002

La Direction des produits de santé commercialisés et la Direction des produits thérapeutiques désirent attirer l'attention sur un article publié dans le numéro d'octobre 2002 de CURRENT PROBLEMS in Pharmacovigilance (Medicines Control Agency, Royaume-Uni) faisant état **de problèmes importants concernant l'innocuité de l'acétate de cyprotérone** (commercialisé au Canada sous le nom de Diane-35 et, au Royaume-Uni, sous celui de Dianette). On peut consulter le numéro d'octobre 2002 à l'adresse suivante : http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/currentproblems/cpprevious.htm#2002

Acétate de cyprotérone (Dianette): risque de thrombo-embolie veineuse

Le produit ne devrait servir qu'au traitement de l'acné grave et de l'hirsutisme

Etude régionale

Service d'Hématologie–Hémostase
CHU Trousseau
Consultations spécialisées de
Maladie ThromboEmbolique
Veineuse

Impression <u>subjective:</u>
Thrombose sous CPA/EE
>
Thromboses sous
autres OP

Mise en place d'une étude rétrospective
pour infirmer ou confirmer cette hypothèse

Collège Gynécologie CVL

Sélection des patientes

530 MTEV (2004-2005)

↓

150 femmes avec MTEV + ttt hormonal

↓

121 dossiers exploitables

↓

Fréquence observée pour chaque type de traitement hormonal chez les patientes

Etude de prescription

↓

Sélection de 8 pharmacies de la région sélectionnées
(4 en zone rurale)
(4 en zone urbaine)

↓

Fréquences de ventes pour chaque type de contraceptifs dans la région

Résultats généraux

✓ **27** femmes étaient sous CPA/EE et **94** sous autres OP

✓ La population sous CPA/EE était plus jeune (26 ans vs 31 ans; p=0.01) et plus mince (BMI= 21 vs 23,5; p=0.002)

✓ Pas de différence en terme de localisation de thrombose et du caractère idiopathique

✓ Antécédents familiaux de MTEV
Présents chez 11/27 patientes sous CPA/EE (40%) et 55/94 sous autres OP (55%).

✓ Facteurs biologiques de risque:
Plus fréquent chez les patientes sous CPA/EE
(25/27 vs. 56/94, p < 0.001)

College Gynécologie CVL

Confirme-t-on notre impression subjective ?

	Fréquence Observée (patientes)	Fréquence Théorique (officines)	p
OP de 1ère g	4,1	4,32	0,92
OP de 2ème g	33,1	52,80	**< 0,001**
OP de 3ème g	36,4	29,76	0,11
CPA/EE	22,3	9,14	**< 0,001**
Drospirénone	4,1	4,03	0,95

L'association CPA/EE est en effet plus fréquente dans notre population de femmes ayant thrombosé que dans la population générale

2- Pensez-vous qu'un bilan à la recherche d'un FR héréditaire de thrombose vous aiderait à la décision ?

- Non, la présence d'antécédents familiaux est suffisante pour décider de ne pas renouveler la prescription de Diane 35
- De plus :
  - En cas d'antécédents familiaux documentés évocateurs d'une MTEV héréditaire il est recommandé de faire pratiquer le bilan chez le cas index et de rechercher ensuite chez l'apparenté du premier degré le FR retrouvé.
  - L'absence de FR chez l' apparenté du premier degré ne doit pas inciter à minimiser le risque TEV lorsque l'histoire familiale est informative. (Définie comme : famille dans lesquelles au moins 2 apparentés du premier degré ont présenté une MTEV objectivée)

(Recommandations du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose, sous presse 2008)

Collège Gynécologie CVL

3- Si vous ne renouvelez pas la prescription quelle contraception proposez-vous ?

- Pas de contraception estroprogestative devant de tels antécédents familiaux
- Quelle alternative ?

Collège Gynécologie CVL

Progestatifs

Voie	Progestatif	Exemple
Orale	Noréthistérone Lévonorgestrel Désogestrel	Milligynon® Microval® Cerazette®
Implant	Etonogestrel	Implanon®
DIU	Lévonorgestrel	Mirena®

COP chez femmes à haut risque de MTEV

- Etude de cohorte rétrospective consécutive de 204 femmes, avec suivi prospectif
- Femmes à haut risque de MTEV
  - atcd personnel de MTEV (≈ 70%) +/- thrombophilie
  - thrombophilie (≈ 20%)
  - évènement thrombotique sévère chez un parent du 1er degré (≈ 10%)

Conard et al. *Contraception* 2004;70:437

COP chez femmes à haut risque de MTEV

- Deux groupes de 102 femmes
  - acétate de chlormadinone (Luteran)
  - pas de contraception
- Suivi moyen de 33 mois
- 9 complications thrombotiques (incidence annuelle de 1,4%)
  - 3 dans le groupe avec progestatifs
  - 6 dans le groupe sans contraception
    - RR 0,8 (0,2-3,9)

Conard et al. *Contraception* 2004;70:437

Collège Gynécologie CVL

COP oral (Cerazette®)

- Pas de modification des paramètres de l'hémostase (voire effets plutôt favorables)

Winkler et al. *Contraception* 1998;57:385

- Données cliniques limitées
  mais a priori pas d'↑ significative
  du risque de MTEV

COP et risque de MTEV - Implants

- Implant de levonorgestrel (Norplant®, Quebec, pas en France)
  - 7977 femmes avec suivi de 5 ans
    - un seul épisode de TVP

Meirik et al. *Obstet Gynaecol* 2001;97:539

- Implant d'etonorgestrel (Implanon®)
  - pas d'étude clinique
  - induit une ↓ de la génération de thrombine

Vieira et al. *Hum Reprod* 2007;22:2196

Collège Gynécologie CVL

COP et risque de MTEV - DIU

- Stérilet diffuseur de levonorgestrel (Mirena®)
  - réservoir de 52 mg : libération de 20 µg/24h via membrane (↓ à 11 ug/24h après 5 ans)
  - absorption systémique : valeur médiane de Cmax = 183 pg/ml…
- Pas d'étude mais risque semble très faible

Principe de précaution

Globalement progestatifs seuls semblent OK

Plu-Bureau et al. *Gyn Obstet Fert* 2008;36:448

But absence of evidence regarding VTE and progestogen-only contraception does not equate to absence of effect…

RCOG Guidelines

Collège Gynécologie CVL

Mademoiselle D. Bérangère, 17 ans

- Vous est adressée par son médecin traitant pour un désir de contraception. Sa mère, fille unique a fait une thrombose veineuse profonde distale sous plâtre après un accident de ski à l'age de 25 ans. Elle a pris une contraception orale pendant 10 ans et a menée sa grossesse sans problème. Bérangère a un IMC à 20 et pratique un sport régulier.

1- Faut -il prescrire à Bérangère un bilan à la recherche de FR biologique héréditaire de thrombose veineuse ?
2- Quelle contraception prescrivez - vous ?
3- Votre attitude vis-à-vis de la prescription de la CO est-elle la même si Bérangère a un IMC à 35 et ne pratique aucun sport.

Faut -il prescrire un bilan à Bérangère à la recherche d'un FR biologique héréditaire de thrombose veineuse ?

- Non en ce qui concerne Bérengère:
  parce qu'un bilan biologique ne doit-être effectué en première intention que chez les sujets symptomatiques et non chez les apparentés.

De plus, l'antécédent familial est provoqué et l'histoire clinique de la mère (10 ans de CO, grossesse sans problème) n'est pas en faveur d'une thrombose favorisée par un FR héréditaire.

(**Recommandations GEHT 2008**)

College Gynécologie CVL

Quelle contraception prescrivez - vous ?

- Une CO estroprogestative

Votre attitude vis-à-vis de la prescription de la CO est-elle la même si Bérangère a un IMC à 35 et ne pratique aucun sport.

- CO et excès de poids
  - risque de MTEV x 10 si BMI > 25

Abdollahi et al. *Thromb Haemost* 2003;49:493

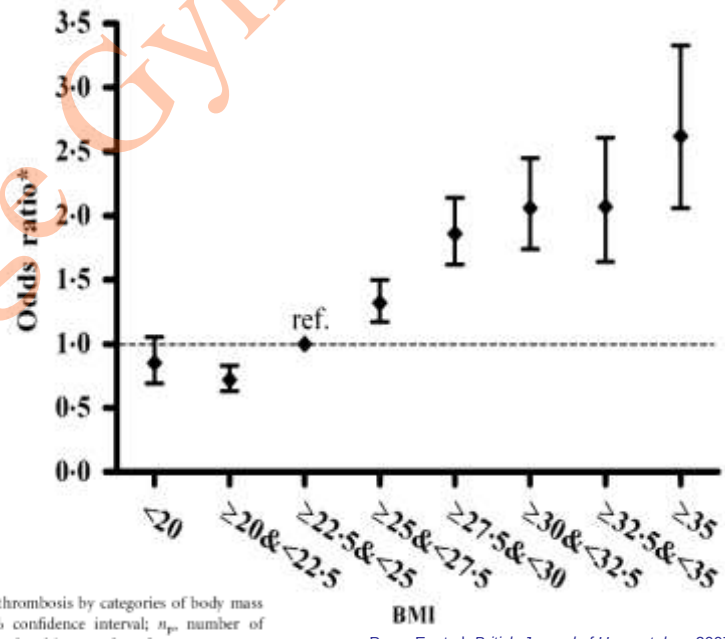


Fig 1. Relative risk of venous thrombosis by categories of body mass index (BMI) (kg/m^2). I, 95% confidence interval; n_p, number of patients; n_c, number of control subjects; ref., reference category. *Adjusted for age and sex.

Pomp E. et al. *British Journal of Haematology* 2007;139 : 289

Collège Gynécologie CVL

Mademoiselle R. Alexandra, 18 ans, IMC 20

Vous est adressée pour un désir de contraception par son médecin de famille. En effet, une notion de phlébite chez sa grand- mère maternelle avait conduit à la mise en évidence chez la mère d'Alexandra d'un FV Leiden à l'état hétérozygote. La mère d'Alexandra est asymptomatique et en particulier a eu sa grossesse sans problème. Sous la pression de la famille, vous prescrivez un bilan biologique à Alexandra et ne retrouvez aucun facteur de risque de thrombose. En particulier, elle n'est pas porteuse du Facteur V Leiden. De plus, elle ne présente aucun facteur de risque cardiovasculaire.

- **La recherche de FV Leiden était-elle nécessaire ?**
- **Quelle contraception proposez-vous ?**
- **Votre attitude serait-elle la même :**

  1- si Alexandra était porteuse du FV Leiden ?

  2- si la mère d'Alexandra, n'ayant jamais pris de CO, avait présenté une EP 15 jours après son accouchement?

La recherche du FV Leiden était-elle nécessaire ?

- Non : la mère d'Alexandra est asymptomatique. En outre, le bilan chez la mère d'Alexandra était discutable dans la mesure où l'ATCD familial chez la grand-mère n'était pas documenté.
- « Avant prescription d'une CO, l'étude familiale en cas de polymorphisme simple FV Leiden (ou FII 20210A) est discutable et envisagée au cas par cas (accord professionnel) chez les apparentés du 1er degré lorsque le cas index est symptomatique. » (recommandations du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose communication orale 1er Octobre 2008, Marseille - à paraître)

Quelle contraception ?

- Prescription d'une CO estroprogestative

Collège Gynécologie CVL

Prescririez-vous la même contraception si Alexandra était porteuse du FV Leiden hétérozygote ?

- Le FV leiden est un polymorphisme fréquent (5% de la population). La présence du FV Leiden augmente le risque thrombotique lié aux estroprogestatifs. Le risque absolu reste néanmoins faible et pour une jeune femme sous CO passe de de 3 pour 10 000 par an à 15 pour 10 000 par an.
- Alexandra et sa mère sont asymptomatiques
- Il n'existe pas de données permettant de contre- indiquer formellement une contraception estroprogestative en absence d'antécédent personnels ou familiaux documentés.
- Préférer un OP de 2ème génération

College Gynécologie CVL

Risque thrombotique veineux

Nombre de cas supplémentaires de MTEV attribuables à l'utilisation des œstroprogestatifs (par 100'000 femmes-années d'utilisation)

	20-24 ans	30-34 ans	40-44 ans
Avec norethindrone (+/- acetate), levonorgestrel ou ethynodiol diacetate	6	9	12
Avec desogestrel ou gestodène	16	23	30

Petitti et al. *NEJM* 2003;349:1443

Explication biologique

- Les estroprogestatifs agissent sur le système de la protéine C en provoquant un déficit en protéine S et une résistance acquise à la Protéine C activée
- Les progestatifs ont un effet protecteur sur la coagulation en contrecarrant l'effet des estrogènes
- Le désogestrel est moins protecteur que le levonorgestrel en particulier chez les femmes porteuses du FV Leiden
- Effet biologique démontré dans une étude prospective, double aveugle, randomisée : 86 femmes (18-40 ans)
  - 30 ug EE + 150 ug lévonorgestrel **(correspond à Minidril® = 2ème génération)**
  - 30 ug EE + 150 ug désogestrel **(correspond à Varnoline® = 3ème génération)**

Kemmeren et al. *Blood* 2004;103:927

Prescririez-vous la même contraception si la mère d'Alexandra avait développé une embolie pulmonaire 15 jours après son accouchement ?

- Non
- « Si un facteur biologique de risque héréditaire est mis en évidence chez le cas index et que la recherche est négative chez l'apparentée asymptomatique, la décision thérapeutique d'utilisation d'une CO estroprogestative doit être modulée par le caractère informatif de la famille, et donc le risque conféré par les antécédents familiaux seuls (grade B) (Recommandations du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose , sous presse 2008)
- Pas d'estroprogestatifs ? À discuter au cas par cas…

Collège Gynécologie CVL

Recommandations de l'OMS

CLASSIFICATION	AVEC EVALUATION CLINIQUE	AVEC EVALUATION CLINIQUE LIMITEE
1	Utiliser la méthode en toutes circonstances	Oui (utiliser la méthode)
2	D'une manière générale, utiliser la méthode	
3	L'emploi de la méthode n'est habituellement pas recommandé, à moins que des méthodes plus indiquées ne soient pas disponibles ou pas acceptables	Non (Ne pas utiliser la méthode)
4	Méthode à proscrire	

Maladie thrombo-embolique veineuse

	Oestro-progestatifs	Progestatifs seuls
Atcd de MTEV	4	2
AF de MTEV **(1er degré)**	2	1
TVS		
Varicophlébite	1	1
Phlébite spf	2	1

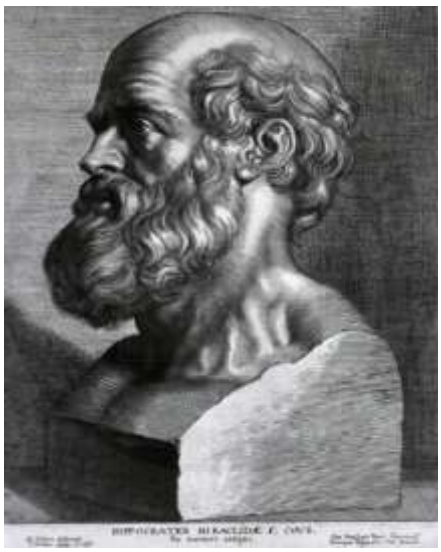
Collège Gynécologie CVL

Thrombophilie

	Oestro-progestatifs	Progestatifs seuls
Mutation du FVL et du FII Déficit en AT, PC et PS	4	2

« Primum Non Nocere »

Hippocrate le Grand
vers 410 avant JC



Collège Gynécologie CVL