UNIVERSITÉ FRANÇOIS - RABELAIS TOURS

**Samedis de la Contraception**

CHRU HÔPITAUX DE TOURS

# Effets indésirables cardiovasculaires des contraceptifs oestroprogestatifs


Dr. Th. Bejan-Angoulvant

Service de Pharmacologie Clinique - CHRU Tours

Pr. Autret-Leca Dr. Jonville-Bera



Collège de Gynécologie CVL

Université de TOURS
FACULTÉ de MÉDECINE
Département de FMC - EPP

# Hormonologie : Œstrogènes

- Types
  - **Stéroïdes Naturels**: estradiol (E2), estrone (E1), estriol (E3)
    - Effet 1er passage
    - Forme estérifiée (LP)
    - Estradiol valérate
  - **Stéroïdes Synthèse**: éthinyl-estradiol
    - Plus « résistants » à la dégradation hépatique
  - **Analogues synthétiques non stéroidiques** (DES)

- Indications thérapeutiques
  - Insuffisances oestrogéniques: hypopituitarisme, dysgénésie ovarienne, castration, troubles « climatériques » de la ménopause
  - Contraception
- Contre-indications: toutes les situations de risque de thrombose, HTA, migraines, diabète, anomalies vasculaires cérébrales ou hépatiques, cancer du sein ou utérus, …

Collège de Gynécologie CVL

# Hormonologie : Œstrogènes

- Effets métaboliques:
  - OS : ↓ l'ostéolyse et ↑ ostéosynthèse
  - LIPIDES: ↓ CT, ↓ LDL, ↓ Lpa, ↑HDL, ↑ TG
  - HEMOSTASE: ↑ facteurs de Coagulation et ↑ fibrinolyse, ↑ aggrégabilité plaquettaire
  - Action vasodilatatrice (↓ rénine, ↓ ECA, ↓ expression récepteurs AT1 à l'angio II, ↑ NO, ↑ prostacycline)
  - FOIE: ↑ saturation bile en CT

Collège de Gynécologie CVL

# Hormonologie : Progestatifs

| Proches de la progestérone | Proches de la testostérone (19-norT) | Proches de la spironolactone |
|---|---|---|
| **Pregnanes (21)**<br>*Partiellement glucocortico*<br>Medroxyprogesterone<br>*Anti-androgéniques*<br>Chlormadinone ac<br>**Cyprotérone ac** | **Ethynilés**<br>*Partiellement estrogénique et androgénique*<br>**•Estranes:**<br>G1 Norethisterone<br>*Partiellement androgénique*<br>**•Gonanes**<br>**G2 Norgestrel**<br>**LNG**<br>**G3 Desogestrel**<br>**Gestodene**<br>**Norgestimate** | *Anti-aldo*<br>*Anti-androgénique*<br>**Drospirenone** |
| **19-nor pregnanes**<br>*Pures progestatifs*<br>Nomegestrol … | **Non ethynilés**<br>*Anti-androgénique*<br>**•Diénogest** | |

*Sitruk-Ware. Rev Endoc Metab Disord 2011*
*DeLoughery. Rev Endoc Metab Disord 2011*

Collège de Gynécologie CVL

# Hormonologie : Progestatifs

- Indications thérapeutiques:
  - Insuffisances lutéales, irrégularités menstruelles/dysménorrhées, endométriose, ménopause, ..
  - Contraceptive

- Effets métaboliques:
  - PANCREAS: ↑ insuline basale et déclenchée
  - LIPIDES: ↑ activité LP Lipase, ↑ LDL, ~↓ HDL
  - Action anti-minéralocorticoide pour la drospirenone

Collège de Gynécologie CVL

# Contraception orale

**1960**
pillule CO: USA, puis Allemagne et Australie
Europe: femmes mariée

**1970**
pillule microP
rapports d'accidents thrombo-emboliques sous CO

**1980**
pillule biphasique, puis triphasique
Rôle bénéfique K ovaire et endométrial

**1990**
pillule minidosées

**2000**
CO continue (absence de cycles)
G4 progestatifs
Contraception anneau ou patch

**2010**
Estrogènes naturels (estradiol)
Nouveaux progestatifs
Cibles génétiques et protéomiques dans la CO…

Collège de Gynécologie CVL

# Contraception orale œstro-progestative (COP)

| Progestatif de synthèse | Activité androgénique<br>Activité anti-gonadotrope | Type | Estrogène |
|---|---|---|---|
| **1ère G: ESTRANES** | | | |
| **noréthistérone** | | MonoΦ | EE mini |
| **2ème G: GONANES** | | | |
| **Norgestrel** | STEDIRIL | MonoΦ | EE normo |
| **Lévonorgestrel** | MINIDRIL | MonoΦ | EE mini |
| | ADEPAL TRINORDIOL | BiΦ, TriΦ | |
| **3ème G: GONANES** | | | |
| **désogestrel** | CYCLEANE | MonoΦ | |
| **gestodène** | HARMONET, TRI-MINULET | MonoΦ, TriΦ | EE mini |
| **norgestimate** | CILEST, TRICILEST | MonoΦ, TriΦ | |
| **4ème G: Divers** | | | |
| **chlormadinone acétate** | BELARA | MonoΦ | EE mini |
| **drospirénone** | JASMINE | MonoΦ | EE mini |
| **diénogest** | QLAIRA | MultiΦ | E2Valérate |

Collège de Gynécologie CVL

# COP: effets CV

*Shufelt and Bairey Merz. JACC 2009*

- **Lipides**
  - ↓ HDL, ↑ LDL, ↑ TG
  - Effet dose dépendent
  - Différences selon le type de progestatif
- ↑ **PA** chez des femmes normotendues (x 1.8, cohorte, ~70,000 femmes)
  - + 7-8 mmHg PAS
  - Exception: drospirenone - 4 mmHg
- Effet sur le **poids**
  - perte 0.8 à 1.7 Kg sous drospirenone vs. + 0.7 Kg sous LNG
- Intolérance au **glucose**
  - Moins bonne sous drospirenone vs LNG
  - A priori pas d'incidence sur le diabète avec les premières générations
- **Inflammation**
  - ↑ CRP avec les 3èmes G
- **Thrombose**
  - Effet pro-thrombotique des Estrogènes, surtout dans les 6-12 mois
- Vasomotricité coronaire, fonction endothéliale: données insuffisantes et discordantes

College de Gynécologie CVL

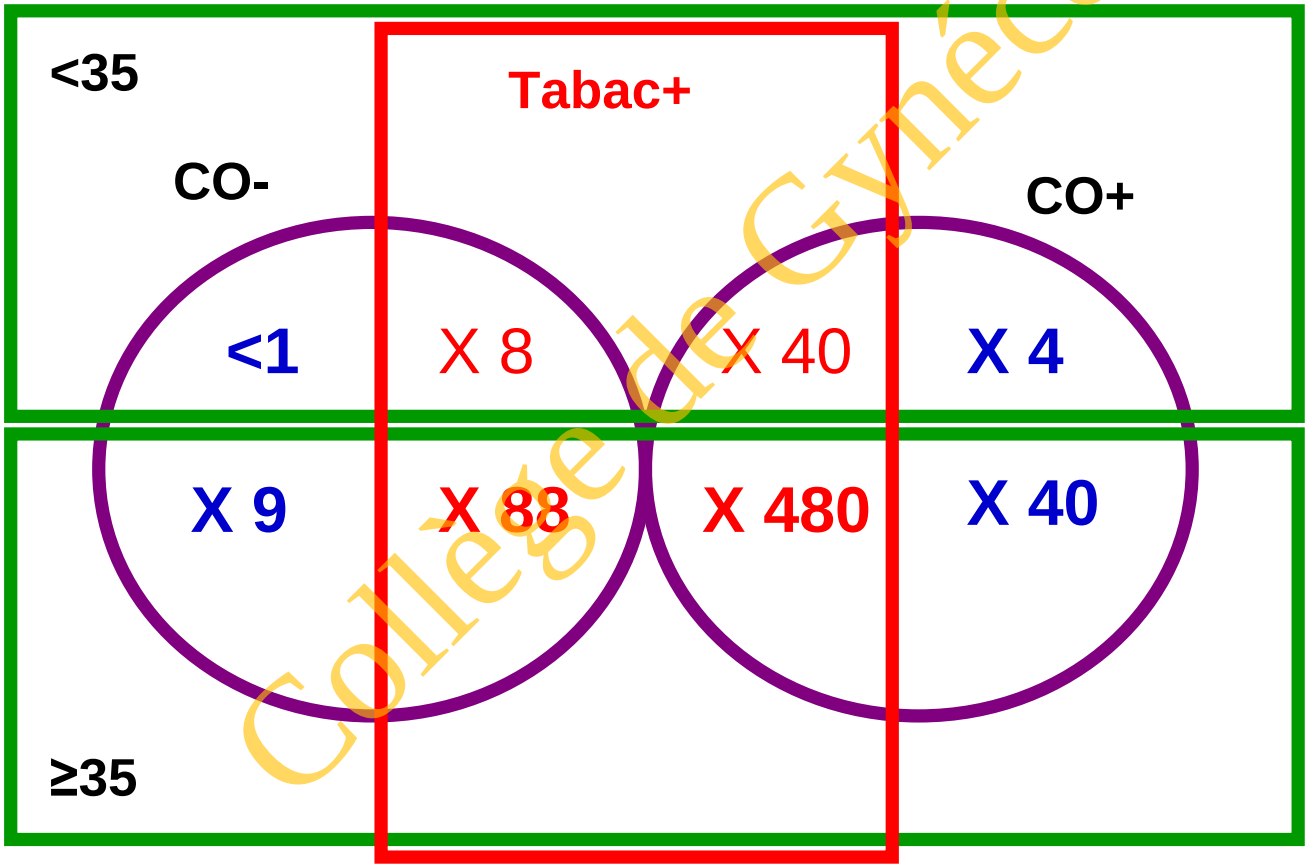
# COP: Infarctus

- Risque de base: 1-2/$10^6$ pour 30-34 ans --> 20/$10^6$ pour 40-44 ans
- Etude cas-control (Lancet 1997) (Résultats pour l'Europe)

*WHO Collaborative Study of CV Disease and Steroid Hormone Contraception*

**La CO augmente le risque d'IDM (x4)** (368 cas/ 941 contrôles)

estimations du nb de cas / $10^6$ patientes




College de Gynécologie CVL

# COP: Infarctus

- **La COP augmente le risque d'IDM (x2)**
- 248 cas/ 925 contrôles 18-49 a, Pays Bas (*Tanis BC et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study. NEJM 2001*)

| OR | Cas/Contrôles | Détails |
|---|---|---|
| $OR_{tot}$= 2.1 (95%CI: 1.4 - 3.1) | 99/348 | toutes COP confondues |
| $OR_{G1}$= 2.7 (95%CI: 1.0 - 7.3) | 4/31 | lynestrenol, norethindrone |
| $OR_{G2}$= 2.5 (95%CI: 1.5–4.1) | 59/173 | levonorgestrel |
| $OR_{G3}$= 1.3 (95% CI 0.7–2.5) | 20/110 | desogestrel, gestodene |

- Risque: G1 ~ G2 > G3

Collège de Gynécologie CVL

# COP: AVC Ischémique

- Risque de base: $6/10^6$ / 20-24 ans --> $10/10^6$ 30-34 --> $16/10^6$ 40-44
- **La CO augmente le risque d'AVCI (x2)**
- 203 cas/ 925 contrôles, Pays bas (*Kemmeren JM et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study. Stroke 2002*)

| | Cas/Contrôles | détails |
|---|---|---|
| $OR_{tot}$= 2.1 (95% CI 1.5 - 3.1) | 102/348 | toutes CO confondues |
| $OR_{G1}$= 1.8 (95% CI 0.7 - 4.7) | 7/31 | lynestrenol, norethindrone |
| $OR_{G2}$= 2.1 (95% CI 1.3 to 3.3) | 52/173 | levonorgestrel |
| $OR_{G3}$= 2.3 (95% CI 1.3 to 4.2) | 32/110 | desogestrel, gestodene |

- Le risque ne semble pas être différent selon la nature du Pg
- Le risque semble augmenté chez les femmes ayant une migraine avec aura (x 2 à 4), surtout si fumeuse
- Risque: G1 < G2 ~ G3

Collège de Gynécologie CVL

# Risque TVP/EP

- Risque de base ~30/$10^6$ / 20-24 ans --> ~45/$10^6$ 30-34 --> ~60/$10^6$ 40-44
- **La CO augmente le risque de TVP/EP (x3)**
- Les autres FDR sont (*Ageno W. Circulation 2008. Méta-analyse de 21 études cas-control ou cohortes; >63,000 patients)*

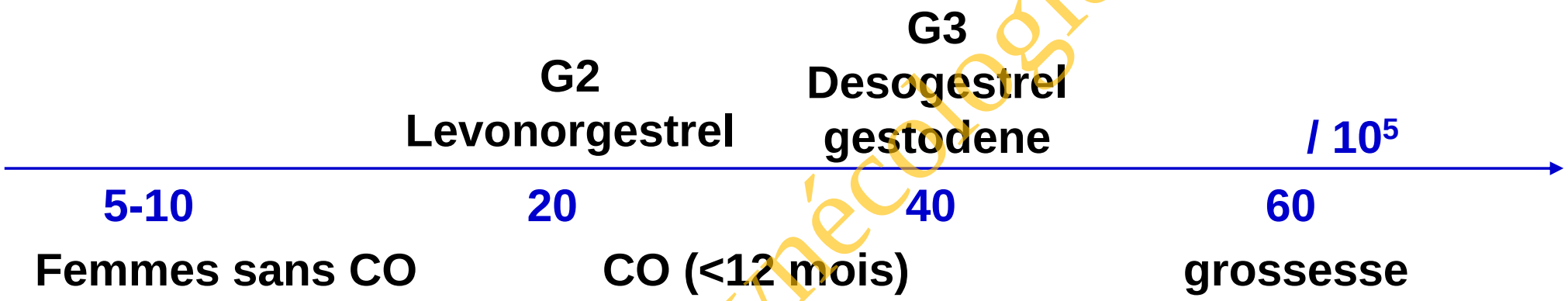
| | OR | 95%CI |
|---|---|---|
| Obésité | 2.33 | 1.68-3.24 |
| Hypertension | 1.51 | 1.23-1.85 |
| Diabète | 1.42 | 1.12-1.77 |
| Tabac | 1.18 | 0.95-1.46 |
| Hypercholestérolémie | 1.16 | 0.67-2.02 |

- Prédisposition familiale, immobilisation, maladies CV..

College de Gynécologie CVL

# COP: risque TVP/EP

- **La CO augmente le risque de TVP/EP (x3)**



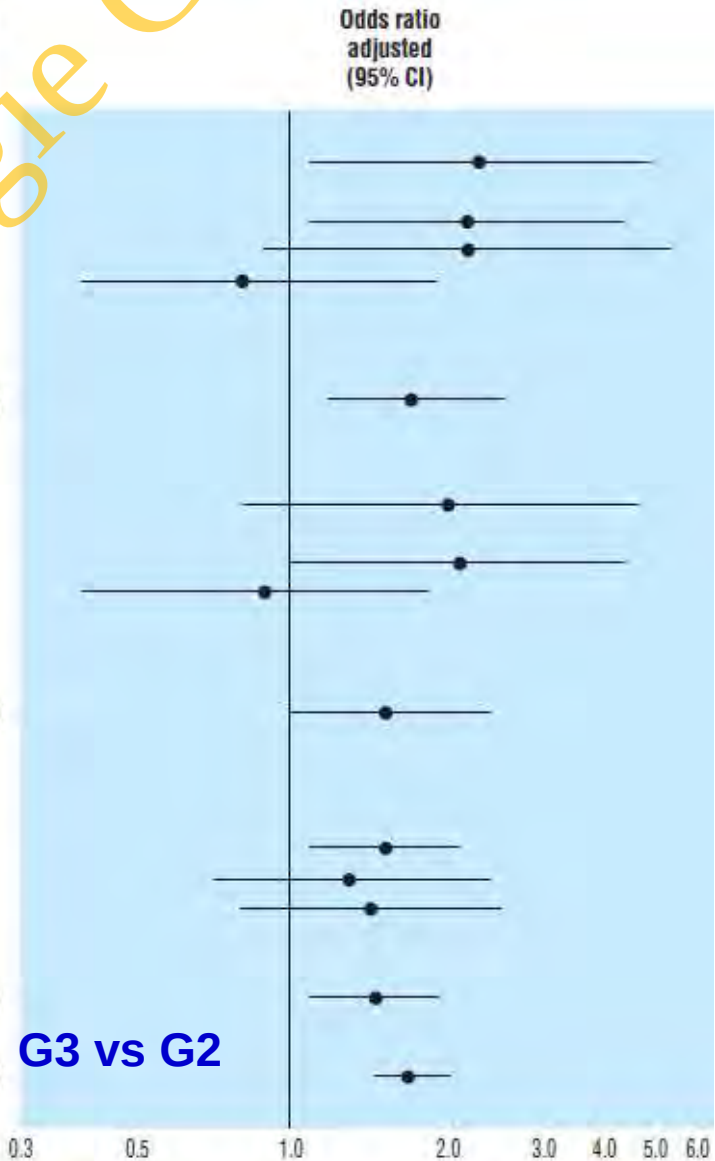

- **Le risque est proportionnel à la dose d'estrogène et du type d'E**
- **Le risque dépend du type de progestatif**
- **Le risque est augmenté en cas d'anomalies de la coagulation**
  - X 7 en cas de mutation hétérozygote FV Leiden / non muté
  - X 35 en cas de mutation hétérozygote FV Leiden + COP / non muté

Collège de Gynécologie CVL

# COP: risque TVP/EP

- MA BMJ 2001

| Study | Cases n | Controls n | Odds ratio unadjusted (95% CI) | Odds ratio adjusted (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| **Desogestrel *v* levonorgestrel** | | | | |
| WHO[1] | 31/80 | 26/129 | 1.9* | 2.3† |
| Spitzer[4] | 72/89 | 137/311 | 1.8 | - |
| Jick[2] | 30/23 | 91/141 | 2.0 | 2.2 |
| Bloemenkamp[3] | 37/20 | 15/18 | 2.2 | 2.2 |
| Farmer[5] | - | - | - | 0.8 |
| Lidegaard[7] | 48/31 | 41/54 | 2.0 | - |
| Bloemenkamp[9] | 28/26 | 30/42 | 1.5 | - |
| Total | 246/269 | 340/695 | 1.9 (1.5 to 2.3) | 1.7 (1.2 to 2.6) |
| **Gestodene *v* levonorgestrel** | | | | |
| WHO[1] | 22/80 | 23/129 | 1.5* | 2.0† |
| Spitzer[4] | 55/89 | 112/311 | 1.7 | - |
| Jick[2] | 22/23 | 68/141 | 2.0 | 2.1 |
| Farmer[5] | - | - | - | 0.9 |
| Lidegaard[7] | 69/31 | 77/54 | 1.6 | - |
| Bloemenkamp[9] | 5/26 | 4/42 | 2.0 | - |
| Total | 173/249 | 284/677 | 1.7 (1.3 to 2.2) | 1.5 (1.2 to 2.4) |
| **Third *v* second generation (type of progestagen unspecified)** | | | | |
| WHO[1] | 53/156 | 51/236 | 1.6 | - |
| Spitzer[4] | 127/132 | 249/402 | 1.6 | 1.5 |
| Farmer[5] | - | - | - | 1.3 |
| Lidegaard[7] | 117/34 | 118/60 | 1.7 | 1.4 |
| Farmer[32] | 15/27 | 64/89 | 0.8 | - |
| Total | 312/349 | 482/787 | 1.5 (1.2 to 1.8) | 1.4 (1.1 to 1.9) |
| **Overall** | | | 1.6 (1.3 to 1.9) | 1.7 (1.4 to 2.0) |




- Données confirmés ensuite par Jick SS et al. (Contraception 2006)

Collège de Gynécologie CVL

# COP: risque TVP/EP

- Cohorte danoise (Lindegaard O. BMJ 2011)
- 4 bases de données croisées
- DP 31/12/2009, femmes 15-49 ans, 1.3 Millions
- 4307 événements: 64%TVP, 26% EP, 1.9% thrombose veineuse cérébrale, thrombose porte, veine cave, veine rénale, …

| | Current users | | | Non-users | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Characteristics | Women years | No of events* | Incidence per 10 000 exposure years | Women years | No of events* | Incidence per 10 000 exposure years | Adjusted rate ratio† (95% CI) |
| Age (years): | | | | | | | |
| 15-19 | 571 333 | 239 | 4.2 | 670 766 | 49 | 0.7 | 1 (reference) |
| 20-24 | 713 623 | 343 | 4.8 | 346 614 | 74 | 2.1 | 1.32 (1.13 to 1.54) |
| 25-29 | 549 862 | 375 | 6.8 | 463 810 | 134 | 2.9 | 1.99 (1.66 to 2.38) |
| 30-34 | 430 272 | 375 | 8.7 | 667 937 | 211 | 3.2 | 2.91 (2.40 to 3.55) |
| 35-39 | 369 859 | 447 | 12.1 | 861 442 | 304 | 3.5 | 4.01 (3.31 to 4.87) |
| 40-44 | 261 464 | 397 | 15.2 | 965 951 | 467 | 4.8 | 5.29 (4.36 to 6.41) |
| 45-49 | 153 147 | 319 | 20.8 | 984 209 | 573 | 5.8 | 6.58 (5.43 to 7.99) |

Collège de Gynécologie CVL

# COP: risque TVP/EP

Cohorte danoise, 4 bases de données croisées, DP 31/12/2009 (BMJ 2011)

| 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) |

Collège de Gynécologie CVL

# Risque TVP/EP : drospirenone/LNG

Susan Jick (BMJ 2011): 186 cas / 681 contrôles, base de données PharMetrics, USA; DP 31/12/2008; femmes 15-44.

| Exposure | No (%) cases | No (%) controls | Crude* odds ratio (95% CI) | Adjusted† odds ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| **Overall** | | | | |
| Levonorgestrel | 65 (15) | 368 (85) | 1.0 | 1.0 |
| Drospirenone | 121 (28) | 313 (72) | 2.3 (1.6 to 3.2) | 2.4 (1.7 to 3.4) |
| **Levonorgestrel 20 users only** | | | | |
| Levonorgestrel-20 | 20 (13) | 131 (87) | 1.0 | 1.0 |
| Drospirenone | 121 (28) | 313 (72) | 2.7 (1.6 to 4.7) | 3.2 (1.8 to 5.5) |
| **Levonorgestrel 30 users only** | | | | |
| Levonorgestrel-30 | 45 (16) | 237 (84) | 1.0 | 1.0 |
| Drospirenone | 121 (28) | 313 (72) | 2.1 (1.4 to 3.1) | 2.2 (1.5 to 3.4) |
| **New episodes of use only** | | | | |
| Levonorgestrel | 42 (14) | 253 (86) | 1.0 | 1.0 |
| Drospirenone | 102 (28) | 264 (72) | 2.5 (1.7 to 3.8) | 2.7 (1.7 to 4.1) |
| **Users of unknown duration only** | | | | |
| Levonorgestrel | 23 (17) | 115 (83) | 1.0 | 1.0 |
| Drospirenone | 19 (28) | 49 (72) | 2.0 (0.91 to 4.3) | 2.1 (0.96 to 4.7) |
| **New episodes of use with no previous episode** | | | | |
| Levonorgestrel | 20 (17) | 97 (83) | 1.0 | 1.0 |
| Drospirenone | 52 (33) | 106 (67) | 2.7 (1.5 to 5.1) | 2.8 (1.5 to 5.2) |
| **New episodes of use with previous episode** | | | | |
| Levonorgestrel | 22 (12) | 156 (88) | 1.0 | 1.0 |
| Drospirenone | 50 (24) | 158 (76) | 2.3 (1.3 to 4.0) | 2.6 (1.4 to 4.6) |

$31/10^5$ drospirenone

$13/10^5$ LNG

Collège de Gynécologie CVL

# Risque TVP/EP : cyproterone acétate

- Risque variable selon les études, mais compris entre 2 - 4

- 179 cas - 1076 témoin *(Seaman HE. Hum Reprod 2003)*
  - OR CPA/autres 2.2 (1.35-3.58)
  - OR CPA/non 7.44 (3.67-15.08)

- 24 cas - 144 controls *(Vasilakis-Scaramozza. Lancet 2001)*
  - OR CPA/LNG 3.9 (1.1-13.4)

Collège de Gynécologie CVL

# Risque TVP/EP : Progestatifs seuls

| Type | Nom commercial | Progestatif | Dose (mg) |
|---|---|---|---|
| À faible dose | Cerazette® | Desogestrel G3 | 0,075 |
| | Exluton® | Lynestrénol | 0,5 |
| | Microval® | Lévonorgestrel G2 | 0,003 |
| | Milligynon® | Noréthistérone | 0,6 |
| | Ogyline® | Norgestriénone | 0,35 |
| Macroprogestatif | Orgamétril® | Lynestrénol | 5 |
| | Primolut-nor® | Noréthistérone | 10 |
| Injectable | Dépo-Provera® | Médroxyprogestérone | 150 |
| Implant | Nexplanon ® | Etonorgestrel | 68 |

- + DIU au levonorgestrel (Mirena)
- Efficacité satisfaisante (macro-progestatifs: non évaluée)
- Pas d'augmentation du risque TVP/EP (cohorte danoise BMJ 2011)

| 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) |

**Vs Absence de CO**

Collège de Gynécologie CVL



*T. Bejan 2011*

# COP: risque TVP/EP

- Point d'information AFSSAPS 14/11/2011

« L'Agence européenne du médicament (EMA) avait conclu en mai 2011 que le risque de thrombose veineuse avec les contraceptifs oraux dits de 3ème ou 4ème génération est **deux fois plus élevé** que celui observé avec ceux de deuxième génération. Le rapport bénéfice/risque des contraceptifs oraux reste positif, quel que soit le progestatif utilisé »

Collège de Gynécologie CVL

# COP: risque CV

- **Rapport bénéfice-risque**
- **Spontanément faible**
- **Savoir dépister les patientes à haut risque: obésité - tabac - HTA**
- **Prendre en compte les dernières donnée sur la TVP/EP G4~G3 > G2**
- **Information des patientes**

Collège de Gynécologie CVL