Polémique à propos des contraceptifs de 3ème et 4ème génération: que peut-on dire en 2013?

Sylvie Mesrine
DPC Collège de Gynécologie
8 mars 2013

Collège de Gynécologie CVL

Conflit d'intérêt: aucun

Classification des contraceptions combinées (princeps) 02/2013

1ère génération	• Noréthistérone (Triella)
2ème génération	• Norgestrel (Stédiril) • Lévonorgestrel (Adépal, Minidril, Trinordiol, Leeloo (2008))
3ème génération voie orale	• Désogestrel (Varnoline, Mercilon) • Gestodène (Moneva, Minulet , Méliane, Harmonet, Minesse, Mélodia, Phaeva, Triminulet) • Norgestimate (Cilest, Tricilest)
3ème génération non orale	• Etonogestrel (anneau: Nuva-ring) • norelgestromine (patch: Evra)
4ème génération	• Chlormadinone (Belara) • Drospirénone (Jasmine, Jasminelle)
Sans AMM	• Cyprotérone
A l'estradiol	• + diénogest (Qlaira) • + nomégestrol (Zoëly)

Collège de Gynécologie CVL

Contraception œstroprogestative et thrombose

Augmente le risque de <u>thromboses veineuses</u>

Augmente le risque de <u>thromboses artérielles</u>

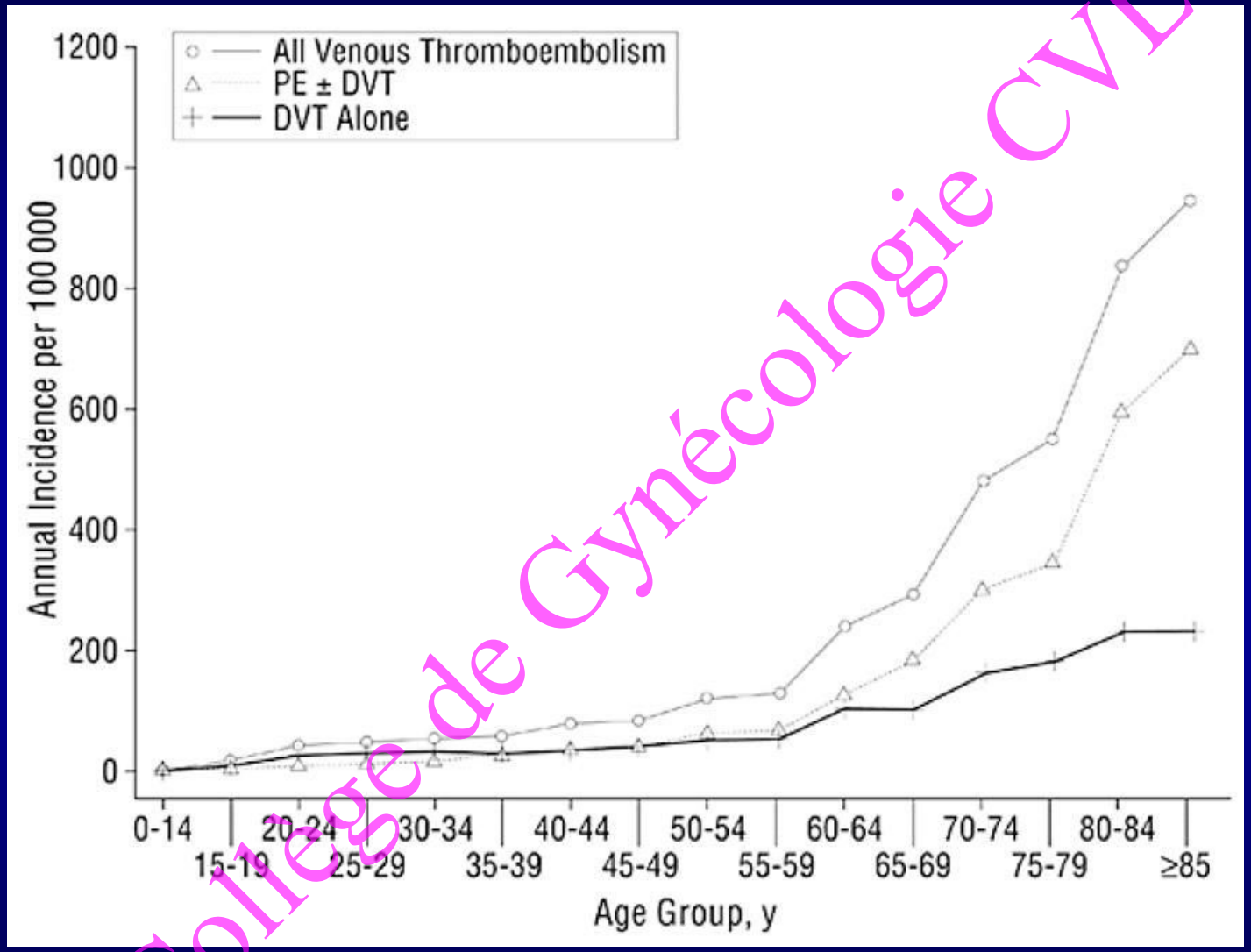
mais pas d'athérome

Bénéfice risque /autres contraceptions:

- **dysménorrhée**
- **ménorragie**
- **acné**
- **↓cancer ovaire**
- **↓cancer endomètre**
- **↑cancer sein (<40 ans)**
- **↑cancer endocol**

Collège de Gynécologie CVL

Principal facteur de risque des TVP: l'âge



Collège de Gynécologie CVL

Cushman, Semin Hematol, 2007, 44:62-69

Le nombre de thromboses veineuses et artérielles augmente fortement avec l'âge

Age (ans)	TVP/10 000 AF Sans COC	TVP/10 000 AF Avec COC	AVC isch /10 000AF	IDM /10 000 AF
15-19	0,7	4,2	0,34	0,04
20-24	2,1	4,8	0,56	0,07
25-29	2,9	6,8	1,05	0,22
30-34	3,2	8,7	1,54	0,50
35-39	3,5	12,1	2,33	1,22
40-44	4,8	15,2	3,92	2,54
45-49	5,8	20,8	6,44	3,84

RR TVP ajusté 45-49 ans vs 15-19: 6,3

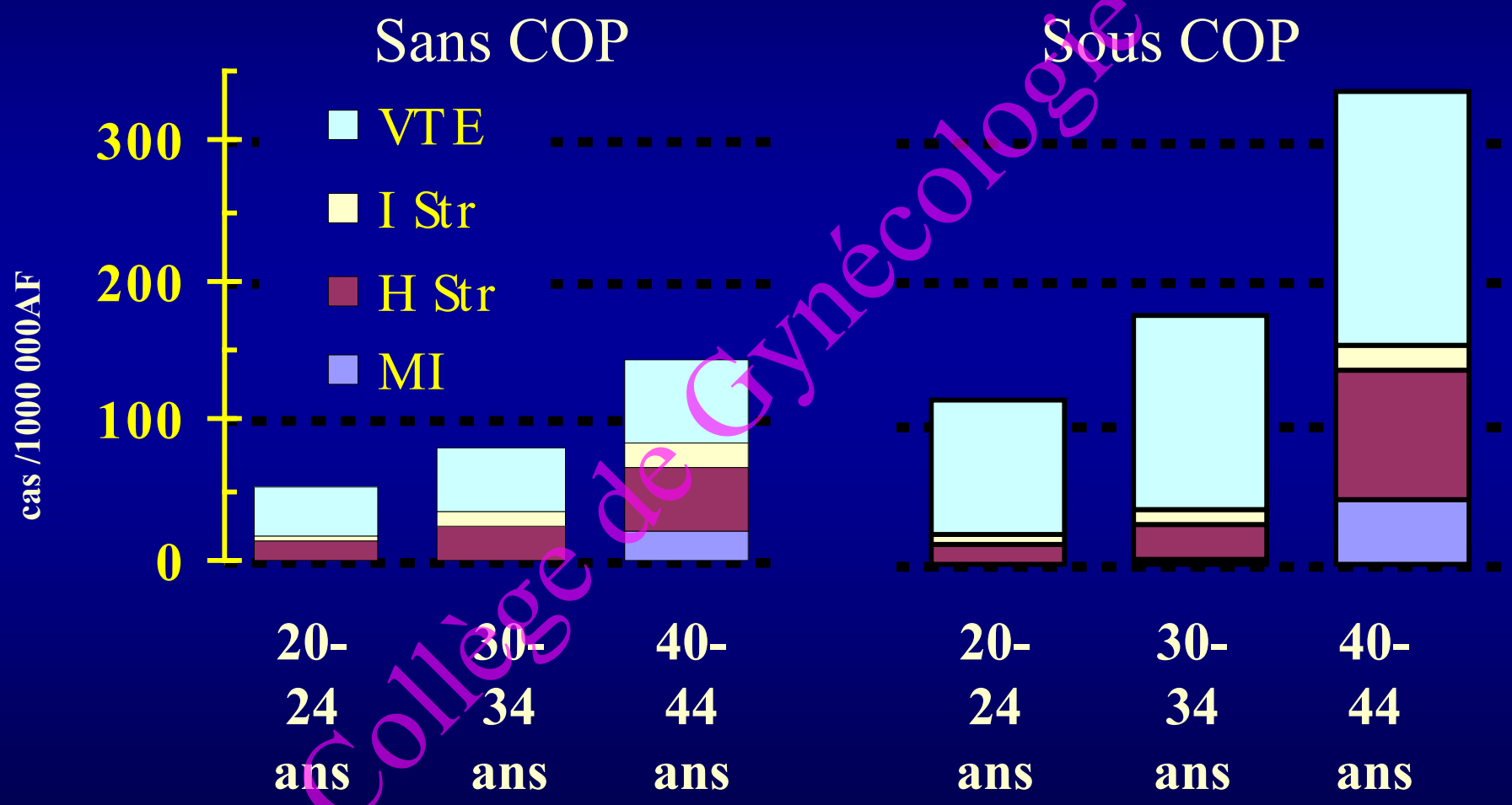
RR AVC ajusté 45-49 ans vs 15-19: 20

RR IDM ajusté 45-49 ans vs 15-19: 100

Collège de Gynécologie CVL

Lidegaard, BMJ, 2011 et 2012

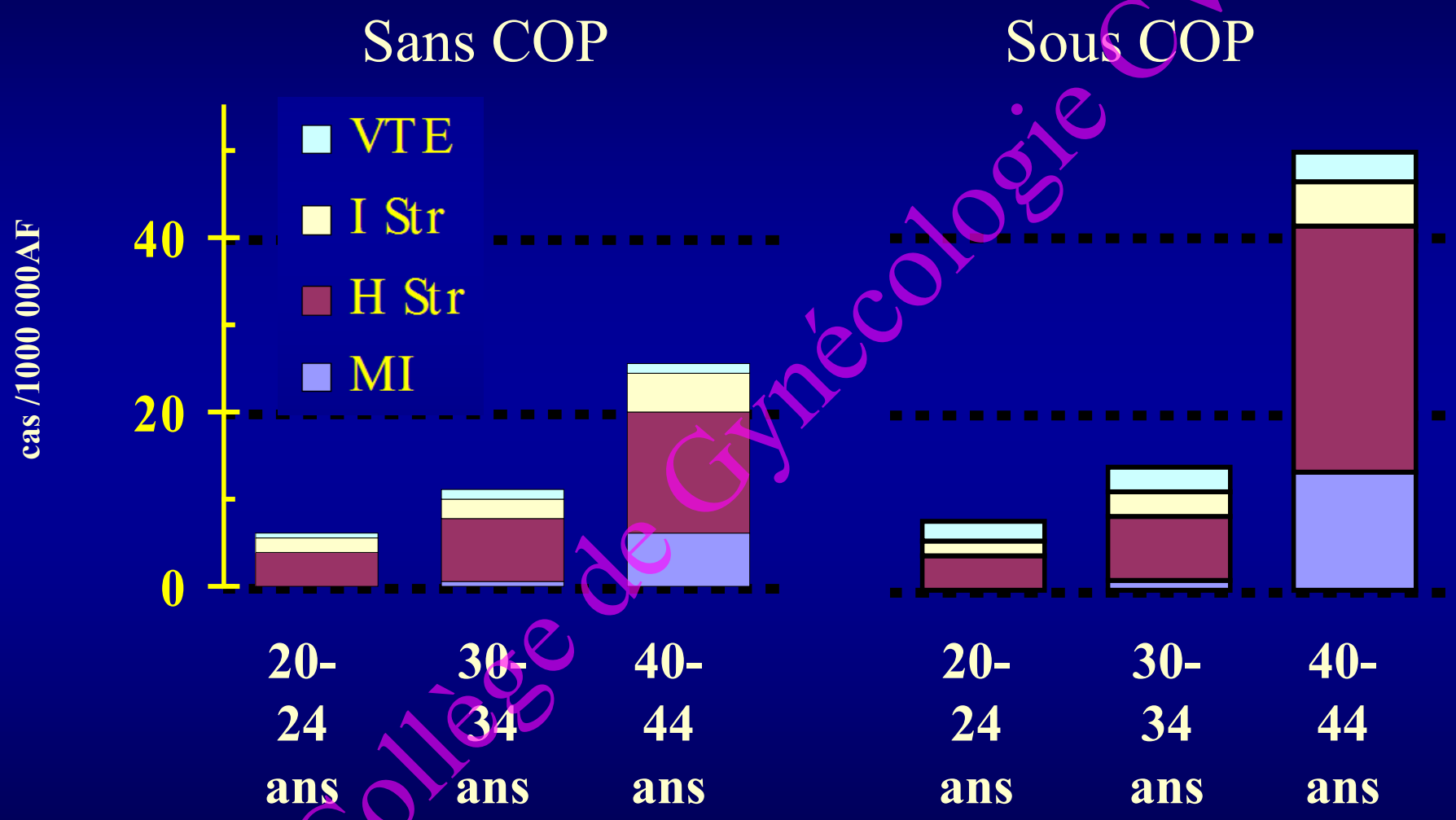
Incidence estimée des maladies cardiovasculaires en fonction de l'âge chez la non fumeuse



Collège de Gynécologie CVM

Farley, Hum Reprod Update, 1999, 5, 721-735

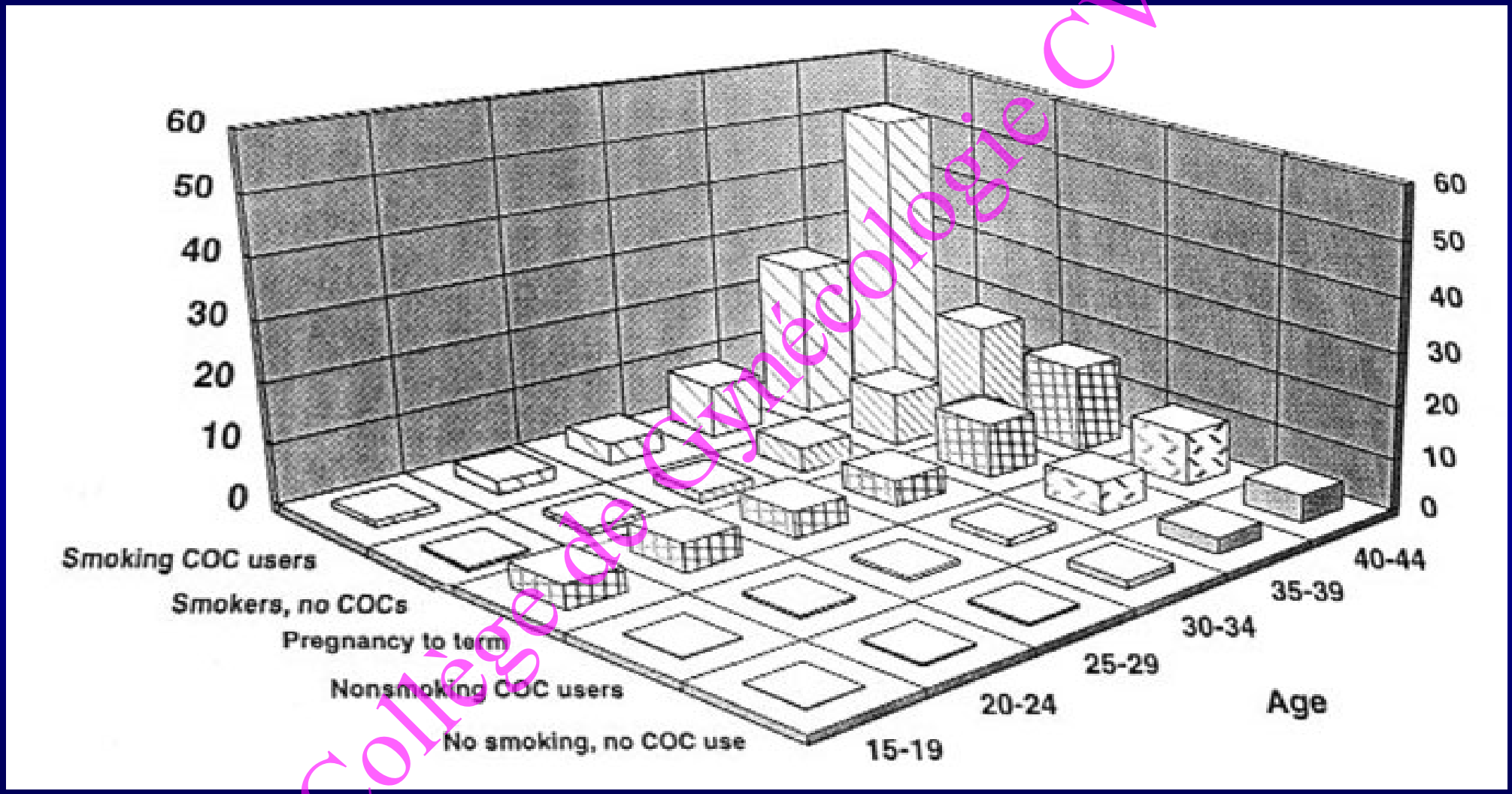
Mortalité estimée des maladies cardiovasculaires en fonction de l'âge chez la non fumeuse



Collège de Gynécologie CVM

Farley, Hum Reprod Update, 1999, 5, 721-735

Estimation de la mortalité CV /100 000 AF associée à la prise de COC, la grossesse et/ou le tabagisme selon l'âge



Collège de Gynécologie CVL

Schwingl, Am J Obstet Gynecol, 1999;180:241-9.

Facteurs de risque de MCV à rechercher à toute prescription de COC

Facteurs de risque	Contre-indications formelles

• ATCD familiaux avant 60 ans
• Age >35 ans
• Tabagisme
• HTA
• Diabète
• Dyslipidémie
• *Obésité, surpoids (pas FR indépendant)*
• AVC:
  • Migraines avec aura
  • Cardiopathie emboligène
	• ATCD personnel d'IDM et AVC
	• Tabagisme après 35 ans
	• HTA non contrôlée
	• Migraines avec aura

Collège de Gynécologie CVL

Société Française de Gynécologie, 2013

Migraine, OP et risque d'AVC ischémique

Métaanalyse	RR (CI 95%)
Sans migraine, tabac ou CO	1
Migraine sans aura	1,23 (0,90-1,69) , stable après 45 ans
Migraine avec aura	2,16 (1,53-3,03)
Migraine + Pilule OP :	7,02 (1,51-32,68)
Migraines + Tabac	9,03 (4,22-19,34)
Migraine avec aura +tabac + OP	10,0 (1,4-37)

Schürks, BMJ, 2009, 339, b3914

Collège de Gynécologie CVL

Définitions de la migraine

Critères:

- **A. Au moins cinq crises répondant aux critères B à D.**
- **B. Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement).**
- **C. Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes**
  - **unilatérale ;**
  - **pulsatile ;**
  - **modérée ou sévère ;**
  - **aggravation par les activités physiques de routine (montée/descente d'escaliers).**
- **D. Durant les céphalées au moins l'un des caractères suivants**
  - **nausée et/ou vomissement ;**
  - **photophobie et phonophobie.**
- **E. Examen clinique normal entre les crises. En cas de doute, éliminer un désordre organique par les investigations complémentaires appropriées**

Aura: signes neurologiques focaux

ANAES, Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine, 10/2002

Collège de Gynécologie CVL

Contraception et risque d'IDM selon les facteurs de risque

Sous-groupes	Nombre d'études	OR (CI 95%)
Ancienne utilisatrice	12	1,15 (0,98,-,35)
Utilisatrice en cours	13	2,48 (1,91-3,22)
OP + tabac vs tabac seul	13	1,90 (1,38-2,62)
OP + tabac vs non/non	10	9,52 (5,41-16,72)
OP +HTA vs non/non	4	9,30 (3,89-22,23)
OP + CT vs non/non	2	9,90 (1,83-53,53)

Métaanalyse

Collège de Gynécologie CVL

Khader, Contraception, 2003, 68, 11-17

Contraception et risque d'IDM et AVC

	AVC ischémique				IDM			
Sous-groupes	Nbre de cas		OR (CI95%)		Nbre de cas		RR (CI 95%)	
OP en cours	3250		1,8 (1,2- 2,8)		3300		1,7 (1,2-2,3)	
1ère génération	5000	**P=0,03**	2,6 (2,0-3,4)	**P=0,04**	3692	**P<0,01**	2,9 (2,1-4,1)	**P=0,09**
2ème génération			1,9 (1,6-2,2)	**P=0,99**			2,1 (1,7-2,4)	**P=0,23**
3ème génération			1,9 (1,7-2,1)				1,8 (1,6-2,1)	
Patch *	2		3,15 (0,79-12,60)		0			
Anneau*	12		2,49 (1,41-4,41)		3		2,08 (0,67-6,48)	

	AVC hémorragique	
	Nbre de cas	RR (CI 95%)
OP en cours	2535	1,1 (0,7-1,9)

Risques poolés (études depuis 1990)
*** Cohorte de registre danoise**

Plu-Bureau, Best Pract Res Clin End Met, 2013, 27, 35-45
***Lidegaard, BMJ, 2012**

Collège de Gynécologie CVL

Contraception et risque d'IDM et AVC selon la durée et la dose

	IDM			AVC ischémique		
Sous-groupes	Nbre de cas	OR (CI95%)		Nbre de cas	RR (CI 95%)	
OP <1 an §	86	1,85 (1,48-2,31)		213	1,90(1,64-2,20)	
1-4 ans §	108	1,99 (1,63-2,43)		194	1,55 (1,33-1,80)	
> 4 ans §	91	2,11 (1,70-2,62)		173	1,93 (1,65-2,26)	
EE 20 *	61	1,40 (1,07-1,81)	**P trend <0,001**	195	1,60 (1,37-1,86)	**P trend =0,24**
EE 30-40 *	339	1,88 (1,66-2,13)		715	1,75 (1,61-1,92)	
EE 50 *	47	3,73 (2,78-5,00)		41	1,97 (1,45-2,66)	

§ Ajusté sur âge, NSE, tt pour diabète, HTA, CT, arythmie
*** Ajusté sur âge, type de pg, année calendaire**
Tabac: pas facteur confondant dans une analyse de sensibilité, pas d'interaction CO avec FR

Lidegaard, BMJ, 2012

Collège de Gynécologie CVL

Contraception œstroprogestative, IDM, AVC ischémique

Rares

Principaux facteurs personnels de risque:

Âge (45-49 ans vs 15-19: x 20 AVC isch
x 100 IDM)

tabac, diabète, CT, HTA

migraines avec aura

2ème et 3ème génération: doublent le risque sans différences, patch et anneau: idem probable

---

Effet-dose <40 mcg/j de l'EE pour le risque d'IDM, possible pour l'AVC ischémique

---

Collège de Gynécologie CVL

Incidence et complications des TVP chez les femmes jeunes

- **Complications des TVP :**
  - 20 % de syndrome post-thrombotique invalidant.
  - 10 % d'embolie pulmonaire
  - 1 à 2 % de décès
- **Incidence des TVP chez la femme entre 15 à 44 ans**
  - sans OP : 5 à 10 cas /100 000 AF.
  - grossesse : RR 6 60 cas /100 000 grossesses

    1 décès par TVP et 10 décès toutes causes/ 100 000 accouchements
  - sous OP 2ème génération : RR 2 20 cas /100 000 AF

    0,2 à 0,4 décès /100 000 AF
  - sous OP 3ème génération RR 3-4 30 à 40 cas /100 000 AF

    0,1 à 0,4 décès /100 000 AF en plus/2ème gén

Collège de Gynécologie CVL

AFSSAPS, 2001; ANAES 2004, ANAES 2013, SFG 2013
EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), 2001

Facteurs de risque de TVP à rechercher

ATCD familiaux

- chez un apparenté de moins de 60 ans
- Existence de thrombophilie biologique connue

ATCD personnel

- d'accident thromboembolique veineux

Facteurs acquis

- Age >35 ans
  (45-49 vs 15-19: x 6)
- Obésité surpoids
  x 2 à 3

Facteurs déclenchants

- Grossesse / post-partum
- Immobilité
- Chirurgie
- Voyages

Prophylaxie

Collège de Gynécologie CVL

Société Française de Gynécologie, 2013

COC et risque de TVP selon le progestatif

Métaanalyse de 25 études de janvier 1995 à avril 2010

Progestatif	RR TVP (CI 95%)
Lévonorgestrel	1
Norgestimate	1,11 (0,84-1,46)
Gestodène	1,33 (1,08-1,63)
Désogestrel	1,93 (1,31-2,83)
Drospérinone	1,67 (1,10-2,55)
Cyprotérone	1,65 (1,30-2,11)

Collège de Gynécologie CVL

Martinez, Eur J Cont Repr Health Care, 2012, 17:7-29

COC et risque de TVP: analyse en sous-groupes

Métaanalyse de 55 études de 1967 à mai 2010, ***mise en évidence d'un biais de publication***

Analyse en sous-groupes	RR TVP (CI 95%)	
Utilisation < 1 an	5,28 (4,27-6,55)	
Utilisation > 1 an	3,52 (2,83-4,37)	
Porteurs de G 20210 A	1,63 (1,01-2,65)	
Porteurs de Leiden	1,80 (1,20-2,71)	
Sponsors: industrie	2,70 (2,21-3,31)	NS qd ajustement sur type étude
Sponsors: institutionnels	4,14 (3,43-4,99)	
TVP idiopathiques seules	4,94 (4,23-5,78)	*I_2 0%*
Toutes TVP (avec facteurs déclenchants)	3,09 (2,67-3,58)	*I_2 78 %*
EE ≥ 50 µg /≤ 40 µg	1,42 (1,15-1,76)	

Manzoni, Drug Safety, 2012, 35:191-205

Collège de Gynécologie CVL

COC et risque de TVP selon la dose d'EE 20 / 30-40 µg: pas d'effet prouvé

Auteur	Type d'étude	Dose EE	LNG	Désogestrel	Gestodène	Drospirénone
Herings 1999	Cohorte	30-40 20	1	4,2 (1,7-10,6) 4,5 (1,1-18,2)		
Farmer 2000	CC	30-40 20	1	1,4 (0,9-2,4) 1,2 (0,6-2,4)		
Lewis 1999	CC	30-40 20		2,5 (1,6-4,1) 1,6 (0,9-2,9)		
Bloemenkop 1999	CC	30-40 20	Ref: sans COC	4,9 (2,5-9,4) 24,7 (2,8-213,5)		
Lidegaard 2002	CC	30-40 20		5,4 (3,6-8,0) 4,8 (,7-7,1)	3,5 (2,8-4,5) 2,0 (0,7-5,7)	
Van Hyckhlama 2009	CC	30-40 20	1 1,1 (0,4-3,1)	1 0,7 (0,4-1,2)	**1** **0,3 (0,2-0,7)**	
Lidegaard 2011	Cohorte	30-40 20	2,9 (2,2-3,8) ---	6,6 (5,6-6,9) 4,8 (4,2-5,6)	6,2 (5,6-6,9) 5,1 (4,4-5,9)	6,4 (5,4-7,5) 6,9 (4,2-11,5)

Plu-Bureau, Best Pract Res Clin End Met, 2013, 27:25-34

Collège de Gynécologie CVL

Les critiques des études

Différence de populations:	Plus de femmes obèses chez les utilisatrices de 3ème génération
Différences de durée de prise	Plus de nouvelles utilisatrices chez les utilisatrices de 3ème génération
Cohorte de registre:	les TVP seraient mal validées
Preuve du biais de prescription:	le RR 3e vs 2e diminue pour les temps récents

Collège de Gynécologie CVL

La non prise en compte du BMI: un biais?

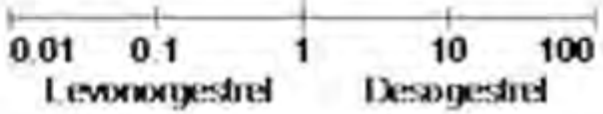
Métanalyse des études cas-contrôle

OR TVP sous désogestrel vs LNG: en rouge, celles ajustant sur le BMI 77,4% du total

Study or Subgroup	Desogestrel Events	Desogestrel Total	Levonorgestrel Events	Levonorgestrel Total	Weight	Odds Ratio M–H, Random, 95% CI	Year	Odds Ratio M–H, Random, 95% CI
Bloemenkamp [22]	37	52	20	38	4.1%	2.22 [0.93, 5.32]	1995	
Who [31]	35	63	137	340	8.3%	1.85 [1.08, 3.19]	1995	
Jick [26]	30	121	23	164	7.2%	2.02 [1.10, 3.70]	1995	
Spitzer [33]	72	209	89	400	12.5%	1.84 [1.27, 2.66]	1996	
Lidegaard [29]	48	89	31	85	7.2%	2.04 [1.11, 3.74]	1998	
Bloemenkamp [23]	28	58	26	68	5.7%	1.51 [0.74, 3.07]	1999	
Farmer [25]	79	373	62	286	12.2%	0.97 [0.67, 1.41]	2000	
Lidegaard [30]	121	340	98	296	13.8%	1.12 [0.80, 1.55]	2002	
Jick [14]	87	315	70	386	12.8%	1.72 [1.20, 2.46]	2006	
van Hylckama [34]	289	774	108	481	16.1%	2.06 [1.59, 2.67]	2009	
Total (95% CI)		2394		2544	100.0%	1.62 [1.33, 1.97]		
Total events	826		664					

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.05$; $Chi^2 = 17.76$, $df = 9$ ($p = 0.04$); $I^2 = 49\%$

Test for overall effect: $Z = 4.79$ ($p < 0.00001$)



Total: woman-years of use

% d'obèses équivalents entre 2ème et 3ème génération

Martinez, Eur J Cont Repr Health Care, 2012, 17:7-29

Collège de Gynécologie CVL

La non prise en compte du BMI: un biais (2)?

Deux études présentant les risques ajustés ou non sur le BMI

COC	RR TVP non ajusté (CI 95%)	RR TVP ajusté sur BMI, tabac, TA diast, asthme, durée de prise (CI 95 %)
LNG+EE 30	1	1
DSG +EE 30	1,1 (0,7-1,7)	1,0 (0,6-1,6)
GST + EE 30	1,1 (0,7-1,7)	1,3 (0,8-2,1)
DSG + EE 20	0,8 (0,4-1,6)	0,8 (0,4-1,6)
CPA +EE 35	1,7 (0,9-3,3)	1,4 (0,7-2,9)

Farmer, Br J Clin Pharm, 2000, 49:580-590

Anneau vs COC	HR TVP non ajusté	HR TVP ajusté sur âge, BMI, durée de prise, ATCD familiaux
	0,9 (0,3-2,0)	0,8 (0,4-1,6)

Dinger, étude TASC, ACOG, mai 2012

Collège de Gynécologie CVL

Une étude de cohorte de registre danoise tenant compte au maximum des critiques sur la durée de prise et la validation des TVP

Durée de prise	**Survenue du premier ATE entre 2001 et 2009,** ***8 010 290 Années Femmes*** **Début de la base de donnée COC 1995**
Validation des ATE (TVP+EP)	**Sur registre (200 cas:76 % de validation)** ***4246 ATE*** **Sur registre + prescription d'anticoagulants 4 semaines: 146 cas validés sur 148:** ***2847 ATE certains***
ATE idiopathique:	**exclusion des périodes postchirurgicales, postpartum, certains cancers,**
ATCD familiaux:	**exclusion des femmes avec déficit prot S, prot C, aIII, Leiden, 20210 A**

Collège de Gynécologie CVL

Lidegaard, BMJ, 2011, 343:d6423

Résultats (1): confirmation du sur-risque des 3ème et 4ème génération
Résultats (2): pas de variation du sur-risque selon la période de prise

COC	Période	TVP toutes	RR (95 CI)	P-value
DRSP vs LNG	2001-2005	128/95	2,16 (1,65-2,83)	<0,001
	2006-mai 2007	69/23	2,35 (1,45-3,79)	0,001
	Juin 2007-2009	69/49	1,62 (1,12-2,34)	0,011
DSG vs LNG	2001-2005	94/95	1,64 (1,24-2,19)	0,0007
	2006-mai 2007	39/23	2,54 (1,52-4,26)	0,000
	Juin 2007-2009	68/49	1,95 (1,35-2,82)	0,000
GSD vs LNG	2001-2005	410/95	1,94 (1,55-2,43)	<0,001
	2006-mai 2007	114/23	2,04 (1,30-3,20)	0,002
	Juin 2007-2009	214/49	1,74 (1,27-2,37)	0,001

ATE validés par la prise d'anticoagulants,
ajustement sur le niveau d'éducation, l'année de prise et la classe d'âge

Lidegaard, BMJ, 2011, 343:d6423

College de Gynecologie CVL

Résultats (3): le sur-risque des 3ème et 4ème génération apparaitrait pour des durées de prise longues

Product type	Women years	No of events*	Adjusted relative risk† (95% CI)	
			<3 months	>4 years
Non-use	4 960 730	1812	1 (reference)	1 (reference)
Progestogen with 30-40 µg ethinylestradiol:				
Levonorgestel (all)	210 221	167	4.07 (2.70 to 6.15)	1.88 (1.45 to 2.43)
Norgestimate	267 664	165	3.81 (2.60 to 5.58)	1.82 (1.27 to 2.59)
Desogestrel	170 249	201	4.59 (3.01 to 7.00)	4.64 (3.64 to 5.92)
Gestodene	668 355	738	4.83 (3.85 to 6.05)	3.94 (3.43 to 4.54)
Progestogen with 20 µg ethinylestradiol:				
Desogestrel	470 982	322	3.18 (2.31 to 4.38)	3.09 (2.42 to 3.96)
Gestodene	472 118	321	3.46 (2.49 to 4.81)	2.65 (2.00 to 3.51)

***ATE NON validés par la prise d'anticoagulants*,**
ajustement sur la durée d'utilisation, le niveau d'éducation, l'année de prise et la classe d'âge

Lidegaard, BMJ, 2011, 343:d6423

Collège de Gynécologie CVL

Contraception œstroprogestative et thrombose veineuse

Les thromboses les plus fréquentes

Principaux facteurs de risque:

- Âge, obésité
- ATCD personnels
- ATCD familiaux avant 60 ans

2ème génération: x 2 le risque

3ème génération: x 4 le risque

Surtout dans les premiers mois de prise

Mais sur-risque persistant des 3ème générations?

Pas d'effet-dose d'EE démontré en-dessous de 50 mcg/j

Collège de Gynécologie CVL

Bénéfices des COC selon le progestatif

Acné

- Contre placebo: toute les générations de COC ont un effet favorable sur l'acné
- Différences entre COC: beaucoup moins nettes:
  - *CPA: plus efficace que LNG et DRSP*
  - *DRSP: plus efficace que NGM ou Zoëly*
  - *chlormadinone : plus efficace que LNG*
  - *Autres études: douteuses*

Dysménorrhée primaire

- OR poolé vs placebo soulagement de dl: 2,99 (CI95% 1,76-5,07)
- *OR 3ème / 2ème : 0,44 (CI95% 0,23-0,84) 349 femmes DSGEE20/LNGEE20*

Ménorragie

- Fraser 1991: 6 femmes sous COC: -43 %
- Shahan 2009: 47 Femmes LNG EE30 -34,9 % +- 76,9 % vs 86,6 % +-17% DIU LNG

Arowojolu, Cochrane Review, 2012 ;Wong, Cochrane Review, 2009 ; Farquhar, Cochrane Review, 2009; Shaahan, Contraception 2011

Collège de Gynécologie CVL

Bénéfices des COC selon le progestatif (2)

Efficacité

- Identique

Arrêt du contraceptif

- 3ème géné vs 2ème géné: RR 0,77 CI95% 0,60-0,98 3 études, 1 815 femmes; NS si études en double aveugle RR 0,79, CI95% 0,50-1,26

Métrorragies

- 3ème gene vs 2ème géné: RR 0,71, CI 95% 0,55-0,91 1 étude en double aveugle, 456 femmes

Poids

- Pas de prise de poids sous COC comparé au placebo, quel que soit le progestatif

Collège de Gynécologie CVL

Lawrie, Cochrane Review, 2011; Gallo, Cochrane Review, 2011;

Patch et risque de thrombose veineuse

Etude	TVP	Design	RR restreint 1ère prise	RR non ajusté longueur de prise	RR ajusté sur longueur de prise	Nbre TVP
Lidegaard 2012	AntiCo idiop	Cohorte registre	6 ans avant	2,5 (1,1-5,6) vs LNG	2,3 (1,0-5,2) vs LNG 2,2 (1,0-5,0) vs NGST	6
Jick 2010	*AntiCo idiop*	*Cas-contrôle*	*6 mois avant*	*1,23 (0,86-1,77) vs NGST*		*70*
Jick 2010	*AntiCo idiop*	*Cas-contrôle*	*1,8 (0,9-3,7) 6 mois avant*	*1,3 (0,8-2,1) vs LNG*	*inchangé*	*47*
Cole 2007	Valid 86%	Cohorte registre		2,2 (1,3-3,8) vs NGST		20
Dore 2010	Valid	Cas-contrôle	1,8 (0,8-3,8) 6 mois avant	2,0 (1,2-3,3) vs NGST		39
FDA 2011	Valid	Cohorte registre	1,35 (0,90-,2,02) 6 mois avant	1,55 (1,17-2,07) vs 1ère 2ème, NGST		67
Sidney 2013	AntiCo	Cohorte registre			1,65 (0,90-2,02) Début vs début LNG	33

Collège de Gynécologie CVL

Patch (150 µg norelgestromin (17-deacetyl norgestimate) + 20 µg EE /j > 35 µg pour FDA 2006) vs contraception orale combinée

- 5 études randomisées patch vs COC (LNG, DSG , norelgestromin) (3822 femmes, 3 à 13 cycles) , beaucoup de perdues de vue
- efficacité: identique (3 études)

- patch vs COC:
  - moins d'oublis (2 études)
  - mais 1,5 à 2 fois plus d'arrêts que COC, surtout pour ESI,
  - 14% à 20% réactions locales (2 études), 5 % de remplacements (1 étude)
  - plus ESI: mastodynies, dysménorrhée, nausées, vomissements,
  - contrôle du cycle identique

Collège de Gynécologie CVL

Lopez, Cochrane Review, 2010, 3

Anneau et thrombose veineuse

Etude	TVP confirmé (AntiCo)	Design	RR restreint 1ère prise	RR non ajusté longueur de prise	RR ajusté sur longueur de prise	Nbre TVP
Lidegaard 2012	Oui, idiop	Cohorte registre	6 ans avant	2,0 (1,4-2,9)	1,9 (1,3-2,7) vs LNG	39
FDA 2011	Valid		1,09 (0,55-2,16) 6 mois avant	1,56 (1,02-2,37) vs LNG, NGST, NETA		25
Dinger 2012	*Valid?*	*Cohorte prosp (Merck)*	*Suivi avant?*	*0,9 (0,3-2,0) vs LNG, NGST, NETA*	*0,8 (0,4-1,6) ajusté âge, BMI, ATCD fam*	*?? 34 en tout*

Dinger: dans d'autres études, pas de différences de risque entre GSD, DSG et LNG, ni entre DRSP et LNG

Collège de Gynécologie CVL

Anneau (étonogestrel 120 µg + EE 15 µg/j) vs contraception orale combinée

- 10 études anneau vs COC (LNG, drospirénone, DSG, GSD, NGM) (3043 femmes pour 3 à 13 cycles),
- Jusqu'à 30 % perdues de vue (dans études longues)
- efficacité: identique (8 études)
- Anneau vs COC:
  - même taux d'arrêt ou moindre (1 étude),
  - même adhérence (2 études) ou moins bonne (1 étude) que COC
  - moins de nausées, acné, irritabilité, dépression, sécheresse vaginale,
  - meilleur contrôle du cycle
  - plus de leucorrhées et vaginites

Collège de Gynécologie CVL

Lopez, Cochrane Review, 2010, 3

Contraception œstroprogestative et thrombose veineuse: Recommandations

Privilégier les 2èmes générations en instauration (ANSM)	Le sur-risque veineux des 3èmes et 4èmes générations est probable (et idem anneau et patch)
	Les bénéfices des COC sur l'acné, le cycle menstruel sont fonction de classe plus que de génération
Réévaluer le risque à chaque consultation et proposer une 2ème génération	Le risque de TVP augmente avec l'âge
	Le sur-risque s'accentuerait pour les longues durées de prise

Collège de Gynécologie CVL

Contraception œstroprogestative et thrombose

Augmente le risque de thromboses veineuses:

FR: ATCD familiaux et personnels , obésité, âge
RR 3ème génération (x4) > 2ème génération (x2)
Plus de risque en instauration
Pas d'effet dose démontré de l'EE < 40 mg

Augmente le risque de thromboses artérielles

Facteurs de risque: âge, tabac, HTA, CT, diabète
2ème et 3ème génération: x 2 idem
Sur-risque stable dans le temps
Effet-dose de l'EE (IDM)

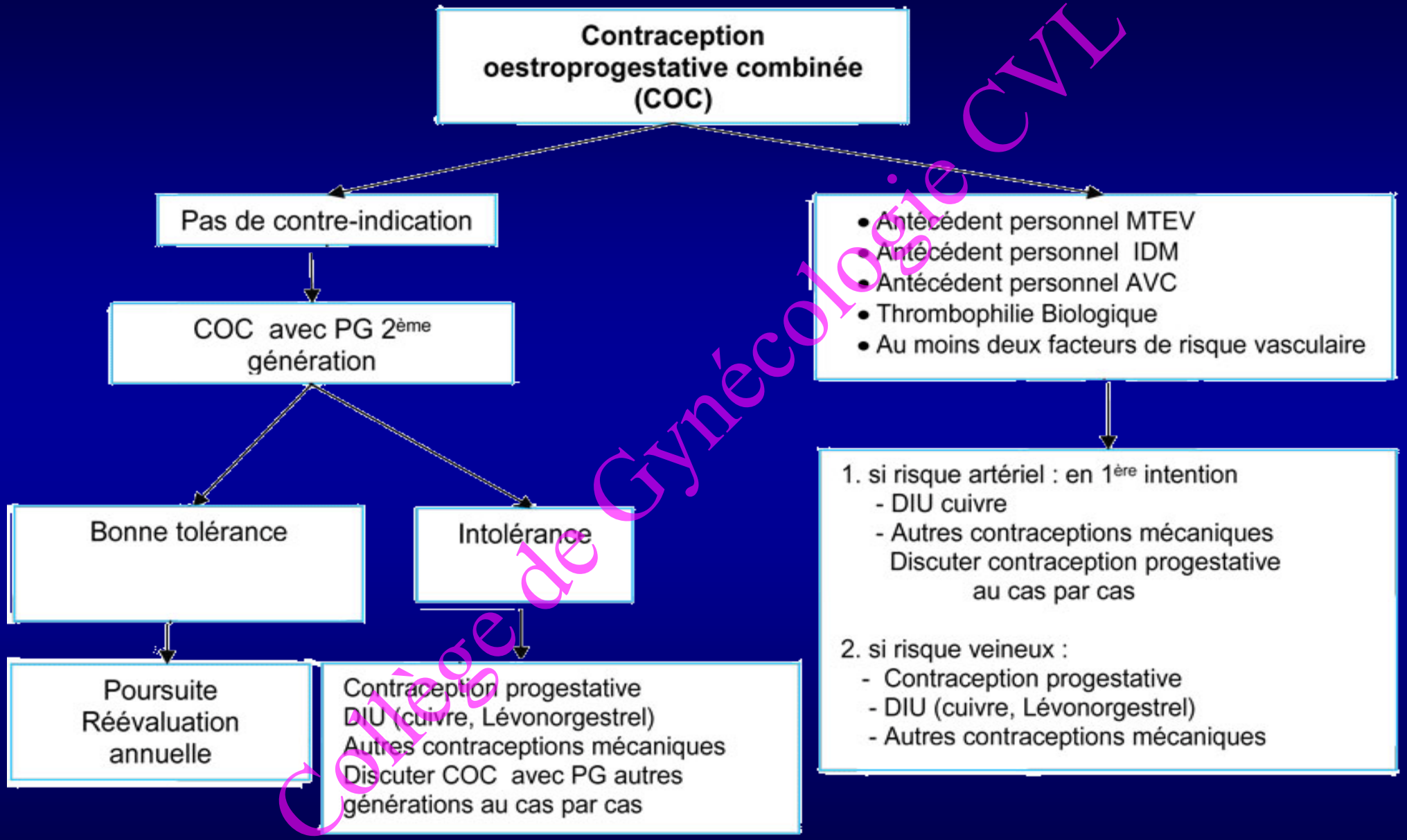
Bénéfice risque COC:

dysménorrhée, ménorragie (-40-50 %), acné

cancer ovaire (morts – 70 % 20 ans près arrêt) et endomètre / cancer sein et endocol

Collège de Gynécologie CVL

Recommandations de la Société Française de Gynécologie



Collège de Gynécologie CVL

SFG, 2013

Hyperlipidémie et contraception œstroprogestative

Recommandations françaises Société d'Endocrinologie

COP contre-indiquée si

- ✓ LDL CT > 2,20 g/l sans aucun autre facteur de risque
- ✓ Ou Tg > 2,00 g/l

Recommandations de l'ACOG (2006)

COP contre-indiquée si

- ✓ LDL CT > 1,60 g/l soit 4,14 mmol/l
- ✓ Ou Tg > 2,50 g/l soit 2,82 mmol/l.

COP autorisée si

- ✓ dyslipidémie modérée
- ✓ suivi biologique faisable 3 à 6 mois après le début des OP
- ✓ en l'absence de facteur additionnel de type diabète ou obésité

Collège de Gynécologie CVL

ANAES 1998 ; ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Choix contraceptifs en cas d'antécédents veineux

ATCD documenté TVP/ EP				NomG Prom:Rel	CI Vidal			
TVP/ EP actuelle		CI Vidal	CI Vidal	CI Vidal	CI Vidal		CI Vidal	sc
ATCD familiaux (1er degré)								sc
Chir majeure avec immobilisation prolongée			Vidal:retrait discuté					sc
Chir majeure sans immobilisation prolongée								
Chir mineure sans immobilisation prolongée								
TV superficielle								
varice								

Collège de Gynécologie CVL

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Choix contraceptifs chez la tabagique, hypertendue ou hyperlipidémique

	COC	MicroPg	Nexplanon	MacroPg	Pg inj	DIU Cu	Miréna	LRT
Tabac								
< 35 ans								
> 35 ans et < 15 cg/ j								
> 35 ans et > 15 cg/ j								
14< Syst<16 ou 9<dias<10					CI Vidal			sc
Syst > 16 ou dias> 10			Vidal: retrait	Chlorm, Nom Prom: prudence	CI Vidal		Vidal: retrait?	sc
HTA contrôlée et mesurable					CI Vidal			sc
ATCD HTA gravidique avec TA nle								
Hyperlipidémies avérées								

Collège de Gynécologie CVL

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Choix contraceptifs chez la migraineuse

	COC	MicroPg	Nexplanon	MacroPg	Pg inj	DIU Cu	Miréna	LRT
Céphalées (modérées ou sévères)	.++(+)							
Migraine sans signe neuro < 35 ans	.+(-)	.++(+)		Nomeg: précauti				
Migraine sans signe neuro > 35 ans	.-(--)	.++(+)		Nomeg: précauti				
Migraine avec signes neuro focaux		.+(-)	.+(-)	Nomeg, prom: CI	.+(-)		.+(-)	

Collège de Gynécologie CVL

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004

Choix contraceptifs selon les ATCD cardiovasculaires, l'âge, et le poids

AVC ou ATCD		SC	SC	CI Vidal	CI Vidal		SC Vidal: retrait?	SC
Obésité (IMC > 30 kg /m^2)					CI Vidal			SC
35 ou 40 ans < âge < 45 ans								
âge> 45 ans								
FR CV multiples (âge, tabac, diab etc)								SC

Collège de Gynécologie CVL

ANAES, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, 2004