

# Contraception progestative : le point en 2010



**Geneviève Plu-Bureau,**

**Unité de gynécologie**

**(Pr Anne Gompel)**

**Hôpital Hôtel- Dieu,  
Université Paris Descartes**

# Les progestatifs

- **Différentes molécules**
- **Différentes propriétés**
- **Différentes doses**
- **Différentes indications**
- **Différentes périodes d'utilisation**
- **ET Différentes modulations pharmacogénétiques.....**

# Les progestatifs en contraception

- Microprogestatifs

- Milligynon [acétate de noréthistérone] 0,6 mg/jour
- Microval [levonorgestrel] 0,03 mg/jour
- Cerazette [desogestrel] 0,075 mg/jour ▶ Implanon [etonogestrel]
- Mirena [Sterilet bioactif levonorgestrel]

- Macroprogestatifs

- Pregnane :
  - Luteran [acétate de chlormadinone ] 10 mg/jour
  - Androcur [acétate de cyprotérone] 50 mg/jour
- Norpregnane
  - Lutenyl [acétate de nomegestrol] 5 mg /jour
  - Surgestone [promegestone ] 0,500 mg/jour
- Norstéroïdes
  - Orgametril [Lynestrenol ] 10 mg/jour

**Climat  
hormonal**



**Mastopathies bénignes  
+ endomètre**

# Les autres contraceptions progestatives

- MPA Injectable
  - Fin des années 1960
  - Utilisée par plus de 13 millions de femmes dans le monde
- Norethisterone enanthane injectable
  - 1 million d'utilisatrices
- Implant
  - Levonorgestrel : Norplant (1983) 6 millions de femmes, Jadelle, Sino-Implant
- Progering anneau vaginal : progesterone
  - Femmes allaitantes (pays limités)

# Contraceptions progestatives

- Efficacité
  - Efficacité démontré sur le long terme
  - Facilitation d'utilisation pour les voies non orales
- MAIS
  - Inconvénients majeurs ➤ saignements anormaux
    - Métrorragies
    - Spottings
  - Dépendent :
    - Du progestatif utilisé
    - Des taux d'estrogènes persistants (très variables d'une femme à une autre)
  - Mécanismes très différents :
    - » **Déficit relatif en estrogènes** : action prédominante des progestatifs sur les vaisseaux , contrôle local de l'hémostase
    - » **Hyperestrogénie** : développement folliculaire important : saignement par dystrophie endométriale ou chute du taux des estrogènes

# Contraceptions progestatives

- Implant

- Revue Cochrane 2008 ➡ saignements anormaux : effet secondaire le plus fréquent
- Saignements semblent plus importants les premiers mois d'utilisation

- DIU Lévonorgestrel

- Atrophie de l'endomètre du fait des concentrations importantes locale
- Intensité des saignements diminue avec le temps
- % d'aménorrhée augmente avec le temps
  - À 5 ans : 26% d'aménorrhée
  - A 10 ans : 60 % d'aménorrhée [Ronnerdag et al Acta Obstet Gynecol Scand 1999]
- Traitement des ménorragies -adénomyose [Lethaby et al Cochrane Reviews 2005]

# Saignements sous progestatif : CAT-1

- **Rechercher**
  - Oubli de prise
  - Eliminer une cause organique
    - Infection
    - Causes utérines
    - Causes annexielles
    - Grossesse
  - Interférence médicamenteuse
    - Inducteurs enzymatiques

# Saignements sous progestatif : CAT-2

- **Pregnane ou Norpregnane**


- Diminuer d'un jour la durée d'administration et augmenter d'un jour l'interruption
- Si inefficace et signes d'hypoestrogénie: associer estradiol 20 jours
- Si inefficace, changer pour un autre progestatif ou un autre moyen de contraception

- **Microprogestatif**

- Changer de produit (autre microprogestatif)
- Ou passer aux macroprogestatifs selon contexte clinique

☛ Pas de prédictivité du saignement d'un progestatif à l'autre

# Contraception micro- progestative: épidémiologie

- Peu d'utilisatrices
  - Biais de sélection : Contre-indication à CO estro-progestative
- 
- Peu d'études épidémiologiques : manque de puissance

# **Contraceptions progestatives et Cancer du Sein**

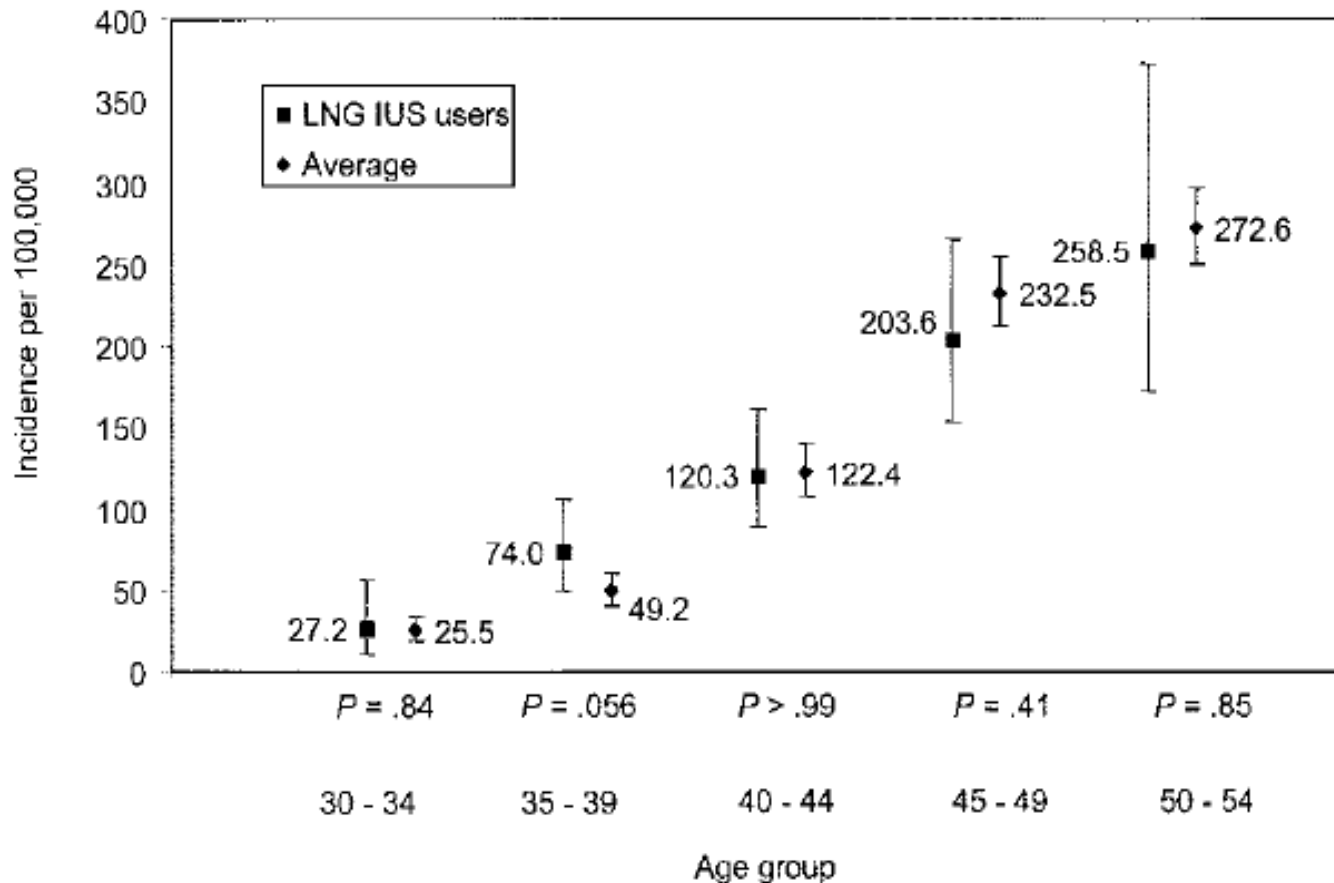
# Micro- progestatifs et risque de cancer du sein

- Méta-analyse d'Oxford (Contraception, 1996):
  - 725 cas / 528 témoins
  - RR:  $1,12 \pm 0,064$
  - Durée > 4ans:  $1,19 \pm 0,153$
  - Niveau de risque comparable CO combinée
  
- Swedish Women's life style & Health Cohort Study (Kumle et al, **Cancer Epidem Biom & Prev** 2002)
  - RR: 1.1 (0.8–1.7) utilisatrices vs non- utilisatrices
  - RR: **1.6 (1.0–2.4)** utilisatrices en cours vs non- utilisatrices (25 cas)
  
- NOWAC Cohort Study (Dumeaux et al, **Int J Cancer** 2003)
  - RR: 0.85 (0.62–1.17) utilisatrices < 3 ans (42 cas)
  - RR: 1.14 (0.77–1.70) utilisatrices > 3 ans (26 cas)

# Progestatifs injectables et implants

Etudes - Pays	Cas Utilisatrices <i>versus</i> Total	Témoins Utilisatrices <i>versus</i> Total	Odd Ratio (IC 95%)
<b>Progestatif injectable (acétate de médroxyprogestérone)</b>			
CGHFBC 1996	339 / 17300	1935 / 36313	1.05 ± 0.083
Shapiro 2000 (Afrique Sud)	318 / 484	1161 / 1625	0.9 (0.7-1.2)
Care Study 2004 (USA)	94 / 4575	110 / 4682	0.87 (0.66-1.15)
4 Corners Study 2007 (USA)	79 / 2224	73 / 2440	1.23 (0.88-1.73)
<b>Implant (Lévonorgestrel)</b>			
Care Study (2004) USA	5 / 4575	7 / 4682	0.67 (0.21-2.13)
4 Corners Study 2007 (USA)	15 / 2303	2 / 2513	8.59 (1.92-38.39)

# Stérilet bio-actif ( Backman et al, Obstet Gynecol 2005)



# DIU Lévonorgestrel après cancer du sein

Trinh XB et al Fertil Steril 2008

- Etude de cohorte rétrospective (♀ cancer du sein)
  - 79 utilisatrices – 120 non utilisatrices
- Suivi moyen : 3 ans
- Récidives: 21.5% (Util) *versus* 16.6% (Non util)  $p=0.11$

Utilisatrices au moment du diagnostic (n=38)	Non utilisatrices au moment du diagnostic (n=41)
Risque de récurrence	
3.39 (1.01-11.35)	1.48 (0.62-3.49)

# Conclusion

## ➤ Avant la ménopause

- Données de contraception plutôt rassurantes
- Attention : peu d'information sur les autres modalités d'administrations (DIU bio-actif, implant...)
- Importance de l'effet antigonadotrope ➤ ↘ E2
- SUSCEPTIBILITE INDIVIDUELLE (Pharmacogénétique...)

**Les niveaux de preuve seront toujours limités**

# Contraceptions progestatives et pathologies vasculaires

- Pathologies veineuses
- Pathologies artérielles
  - ✓ Infarctus du myocarde
  - ✓ Accident vasculaire cérébral

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

- Augmentation du risque de maladie veineuse thromboembolique (x 3 à 4)
- Augmentation du risque identique quelle que soit la voie d'administration de la contraception combinée
- Disparition de cette augmentation ~ 2 mois après l'arrêt de la contraception orale
- → Effet âge ? Effet dose ? Effet progestatif ?

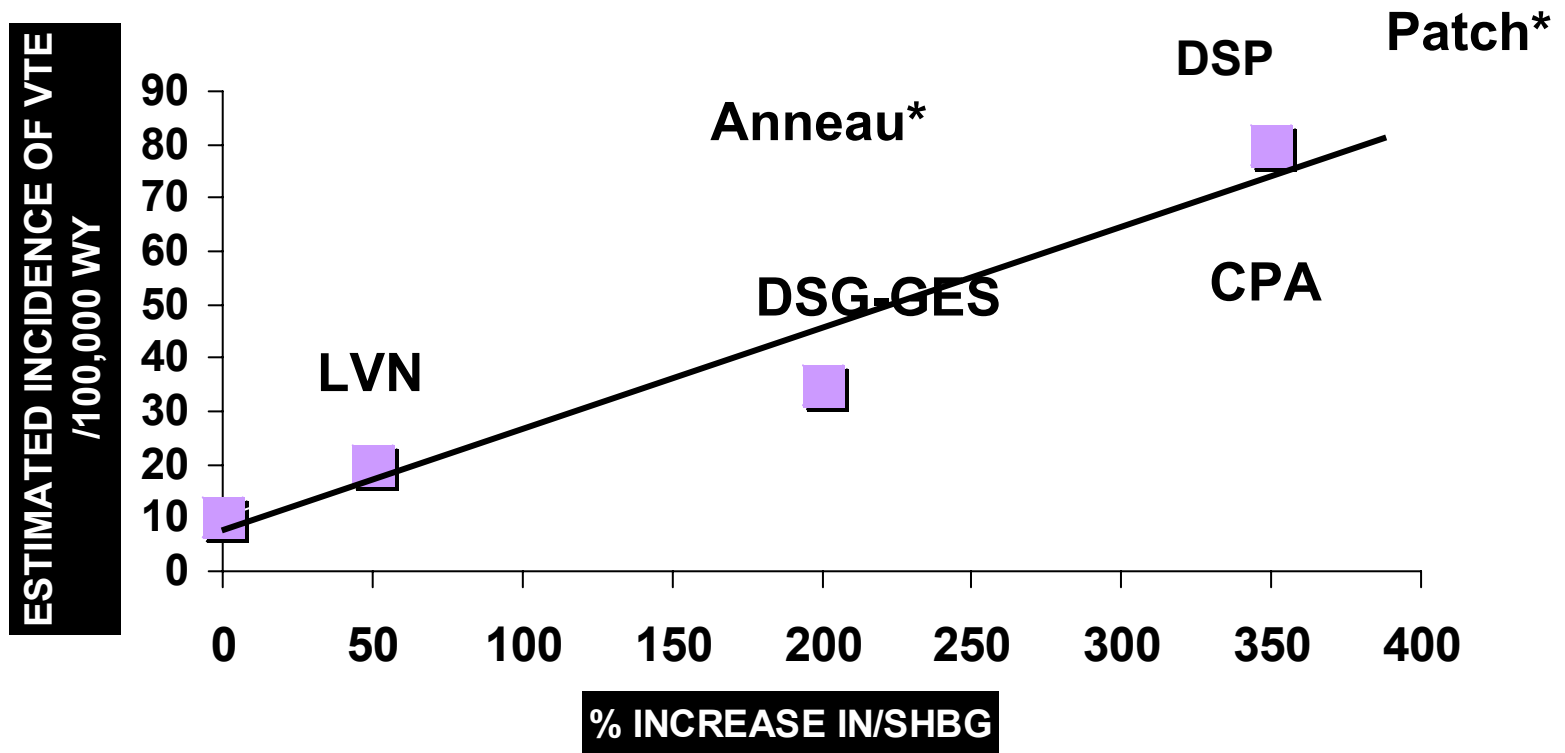
# Risque de Thrombose veineuse – COP-Age

Age	Incidence de TVP chez les non - utilisatrices de CO pour 10 000 femmes années	Risque relatif (95% IC)	Incidence de TVP chez les utilisatrices de CO pour 10 000 femmes années
< 30 ans	1.2	3.1 (2.2 – 4.6)	3.7
30 – 40 ans	2.0	5.0 (3.8 – 6.5)	10.0
40-50 ans	2.3	5.8 (4.6 – 7.3)	<b>13.3</b>

# Risque de Thrombose veineuse et COP : Impact du progestatif et de la dose d'EE

Progestatifs	30-40µg EE	20µg EE
Norethisterone	2.81 (1.66 – 4.77)	
Levonorgestrel	1.91 (1.31 – 2.79)	
Norgestimate	3.37 (2.38 – 4.76)	
Desogestrel	5.58 (4.13 – 7.55)	4.89 (3.83 – 6.23)
Gestodene	4.38 (3.65 – 5.24)	4.43 (3.25 – 6.04)
Drospirenone	<b>7.90</b> (5.65 – 11.0)	
Cyproterone acétate	<b>6.68</b> (4.50 – 9.94)	

# Estrogénicité des CO (mesurée par la SHBG) et risque de MVTE

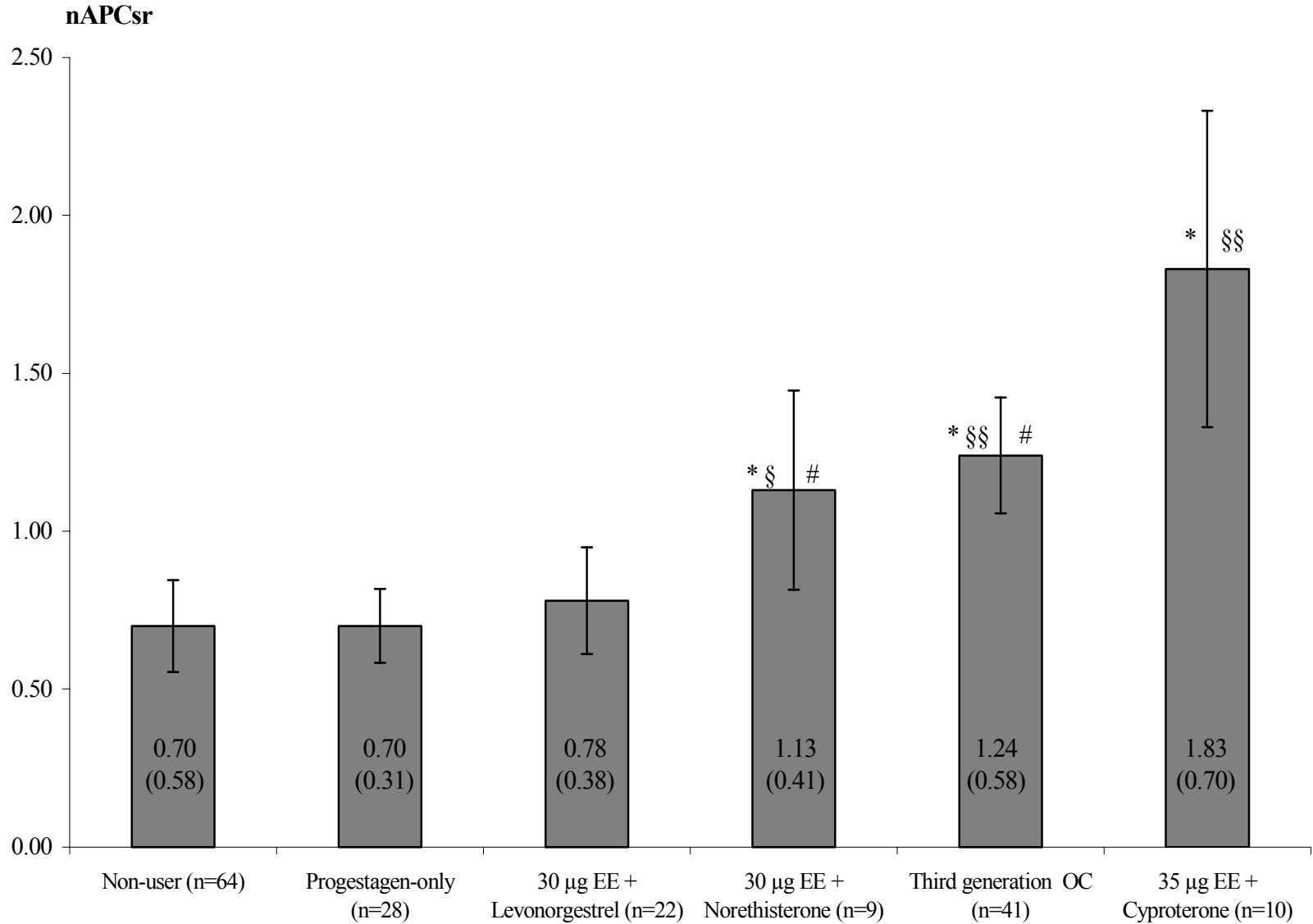


*Odlind V et al AOGS 2002*

LNG=Levonorgestrel DSG : Desogestrel GES : Gestodene CPA : cyproterone acetate

\* White 2002 \*\* Fleischer 2002

# Contraception orale et hémostasie (RPCA)



# Contraception micro-progestative et thrombose

Auteurs	Type	RR (IC à 95%)
Lewis 1996	Cas-tem	1.28 (0.66-2.50)
Lidegaard 1998	Cas-tem	2.61 (0.69-9.80)
WHO 1998	Cas-tem	1.74 (0.80-3.99)
Vassilakis 1999	Cohorte	1.30 (0.30-6.80)
Heinemann 1999	Cas-tem	0.68 (0.30-2.60)
Lidegaard 2002	Cas-tem	2.00 (0.80-5.10)
<b>Méta-analyse</b>		<b>1.45 [0.92-2.26]</b>

Bergendal 2009

Pas de modifications des paramètres de la coagulation

# Progestatifs et risque de Thrombose veineuse

Progestatifs	Années femmes	% d'années femmes	Nombres de femmes avec TVP	Taux pour 10 000 années femmes	Risque relatif (95% IC)
Levonorgestrel 30 µg ou Norethisterone 350 µg	65 820	0.6	12	1.82	<b>0.59 (0.33 to 1.04)</b>
Desogestrel 75µg	9044	0.1	3	3.32	<b>1.10 (0.35 to 3.41)</b>
DIU au Levonorgestrel	101 351	1.0	34	3.35	<b>0.89 (0.64 to 1.26)</b>

# Contraception orale par l'acétate de chlormadinone chez les femmes à risque veineux

- 102 femmes à risque veineux :
  - antécédent personnel de TVP ou EP
  - et/ou thrombophilie : déf. AT, PC, PS, FVL, FII 20210A
  - et/ou antécédent familial sévère de thromboseOnt reçu CO par acétate de chlormadinone
- Appariées à 102 femmes ayant aussi des facteurs de risque veineux mais pas de CO.

# CO par l'acétate de chlormadinone

## Risque relatif de thrombose

	Exposée N=102	Non exposée N=102	RR brut (95% CI)	RR ajusté (95% CI)
Age >= 35 ans	28	26	10.4 (2.1-50.7)	22.2(3.6-138.3)
Thrombophilie	44	58	3.9 (0.8-19.8)	9.7 (1.3-71.5)
BMI >= 30	3	5	2.9 (0.4-23.9)	6.5 (0.6-73.4)
Thrombose durant le suivi	3	6	0.78(0.20-3.45)	<b>0.84(0.18-3.93)*</b>