

Les contraceptions difficiles

Que proposer en pratique?



Dr G Plu-Bureau

Unité gynécologie - Unité hémostas
Hôpital Hôtel-Dieu

Université Paris Descartes

Les situations difficiles

- **Migraine**
- **Pathologies vasculaires**
 - Maladies veineuses thrombo-emboliques
 - Thrombophilie biologique
 - Pathologies artérielles (IDM, AVC)
- **Obésité**
- **Pathologies cérébrales**
 - Tumeurs cérébrales → Méningiome
 - Comitialité
- **Pathologies mammaires**
 - Bénignes
 - Malignes

Les migraines

- Migraine simple
- Migraine avec aura → Risque plus important AVC ischémique
- Migraine cataméniale

Migraine et contraception hormonale

- **The Head-Hunt Study**
- **Etude transversale norvégienne en population (1995-1997)**
- **13 944 femmes norvégiennes**
- **Questionnaire Céphalées – Migraines et Contraception**

- **PREVALENCE DES CEPHALEES**
 - **Céphalées non migraineuses : 36%**
 - **Migraines : 21%**

Migraine et contraception hormonale

N=13 944

	Migraines		Céphalées non-migraineuses	
	N	OR (IC 95%)	N	OR (IC 95%)
OC=0	716	1.0	1305	1.0
Anciennes utilisatrices	1746	1.2 (1.0-1.3)	2922	1.1 (1.0-1.2)
CO qq la dose d'EE	390	1.4 (1.2-1.7)	659	1.2 (1.0-1.4)
CO 30 µg	202	1.4 (1.2-1.8)	350	1.2 (1.0-1.5)
CO 30-40 µg	56	1.4 (1.0-2.0)	99	1.2 (0.9-1.6)
CO 50 µg	4	0.9 (0.3-2.5)	16	2.6 (1.2-5.7)
Triphasic	128	1.5 (1.2-1.9)	193	1.0 (0.8-1.2)
Progestatifs seuls	52	1.3 (0.9-1.8)	84	1.0 (0.8-1.3)

Les migraines

- Migraine simple
- Migraine avec aura → Risque plus important AVC ischémique
- Migraine cataméniale

Pilule continue *versus* séquentielle :

Revue Cochrane 2006

- **6 essais randomisés :**

– 150 mg désogestrel	+ 30 µg EE	(28 jours versus 70 jours)	1 an
– 250 mg de LVN	+ 50 µg d'EE	(28 jours versus 1 an)	1 an
– 300 mg norgestrel	+ 30 µg d'EE	(28 jours versus 49 jours)	1 an
– 100 mg de LVN	+ 20 µg d'EE	(28 jours versus 168 jours)	6 mois
– 100 mg de LVN	+ 20 µg d'EE	(28 jours versus 336 jours)	1 an
– 150 mg de LVN	+ 30 µg d'EE	(28 jours versus 91 jours)	1 an

- **Efficacité identique**

- **Observance identique...**

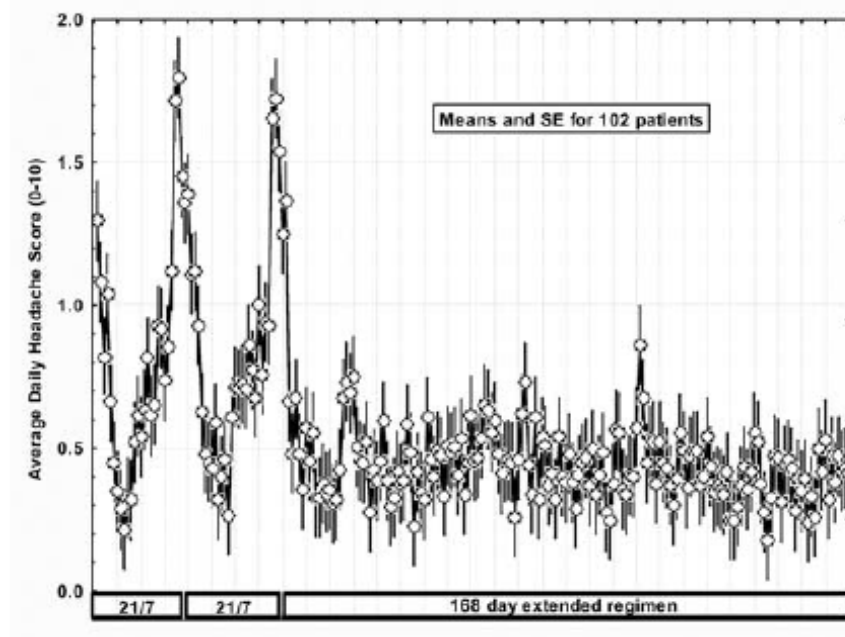
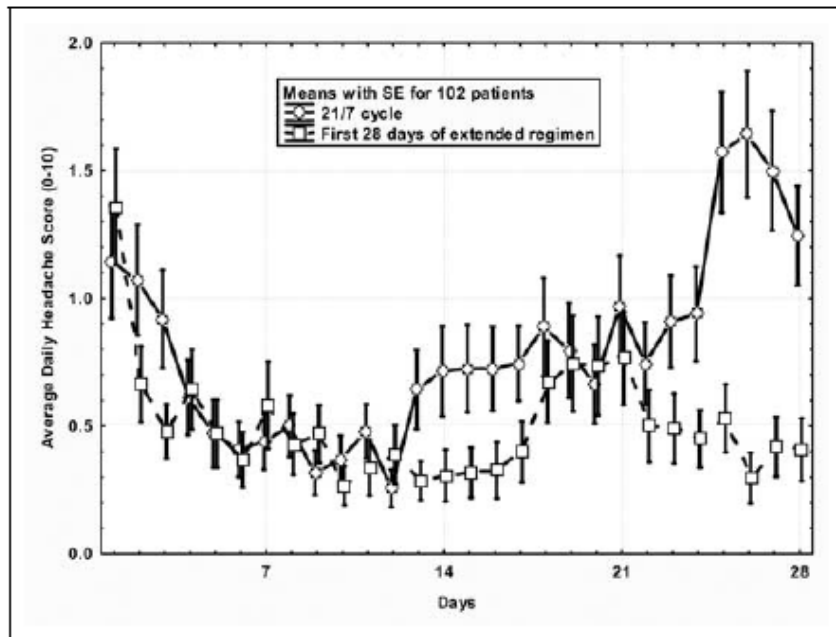
- **Saignements équivalents**

- **CO continu, amélioration des symptômes associés au cycle (3 études) :**

- **Céphalées**, irritation génitale, fatigue, sensation de gonflement prémenstruel

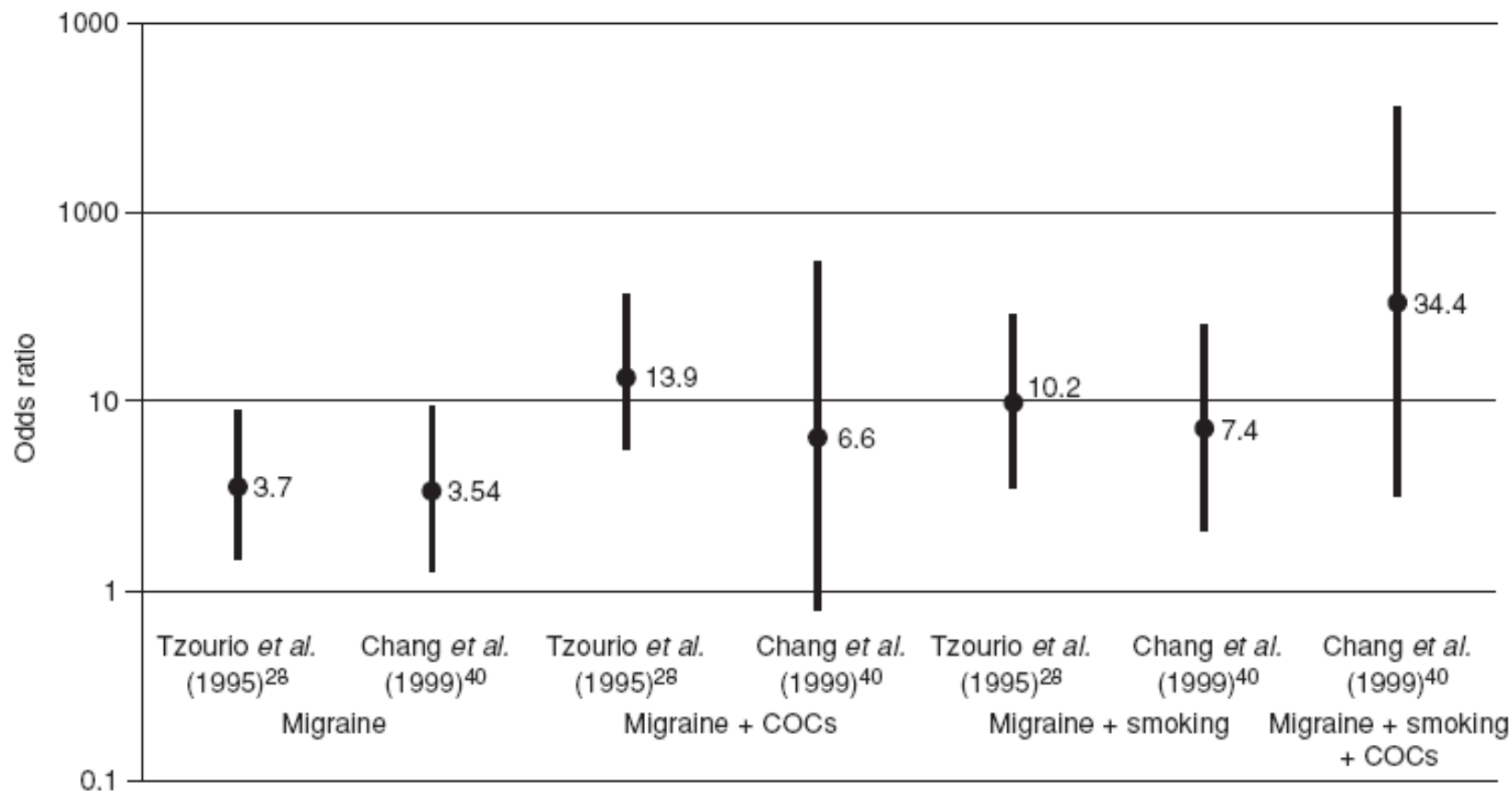
Migraine cataméniale

CO sans période d'arrêt – Etude prospective



Nette amélioration des migraines
chez les utilisatrices de CO en continu

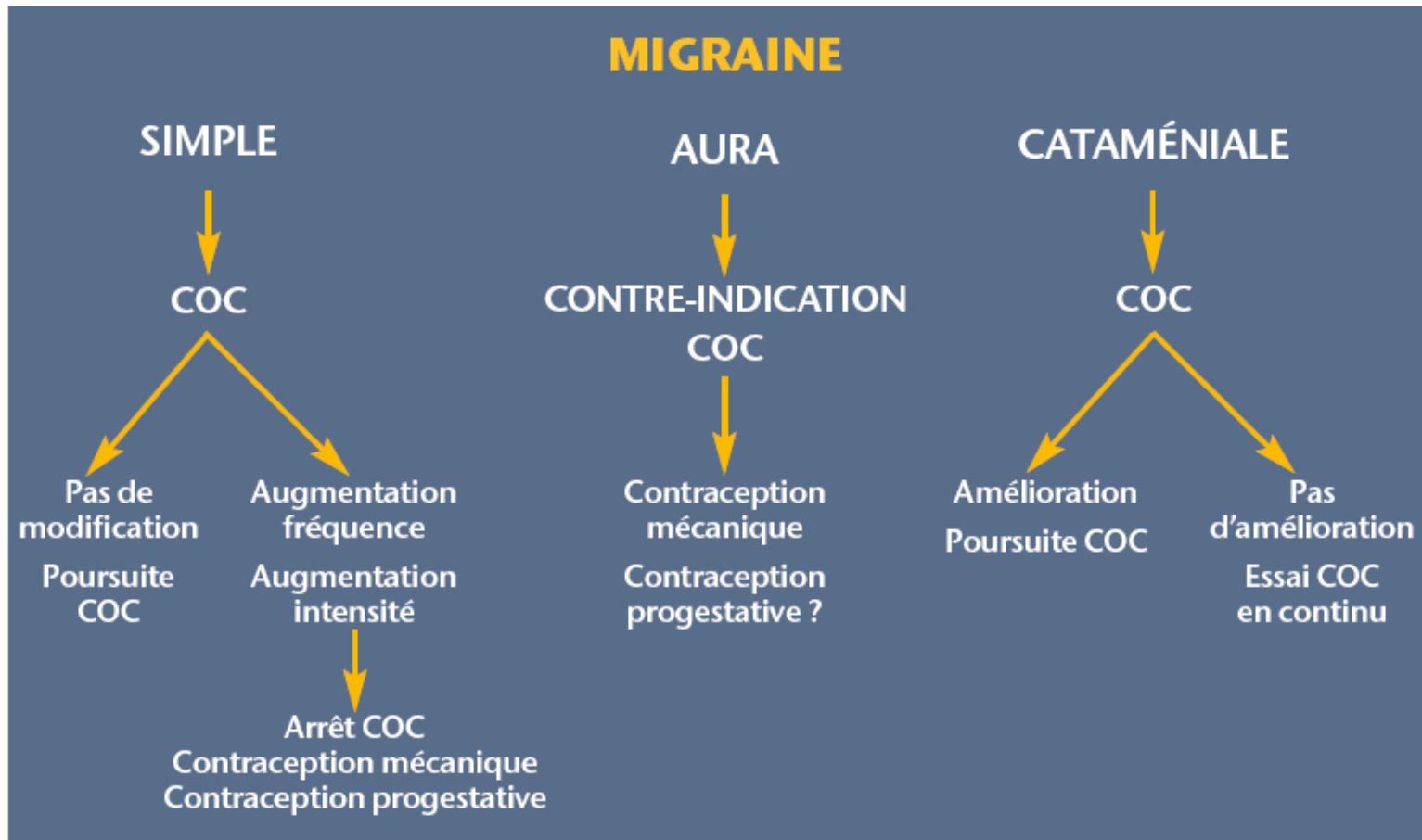
Importance des différents facteurs de risque associés et risque d'AVC



Contraception et migraine : en pratique

- Le plus souvent, la migraine simple n'est pas une contre-indication à la contraception estro-progestative , MAIS...
- Evaluer les facteurs de risque vasculaire
 - Aura
 - Tabac
 - Dyslipidémie, HTA, diabète, antécédents familiaux
 - Age (augmente le risque absolu)

Contraception et migraine : en pratique



Contraception combinée estro-progestative 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

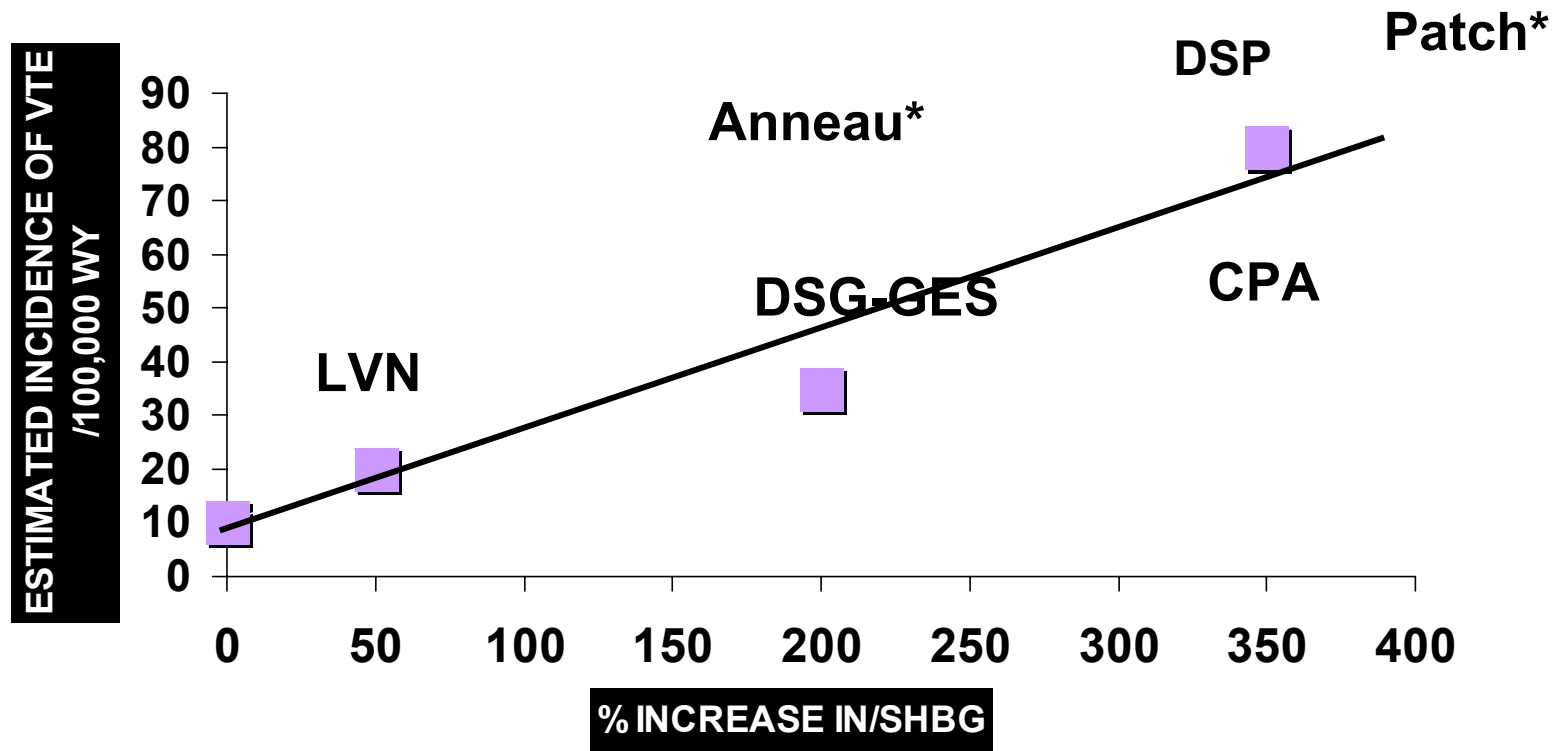
Risque de Thrombose veineuse –COP-Age

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)	13.3

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	7.90 (5.65 – 11.0)	
Cyproterone acétate	6.68 (4.50 – 9.94)	

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

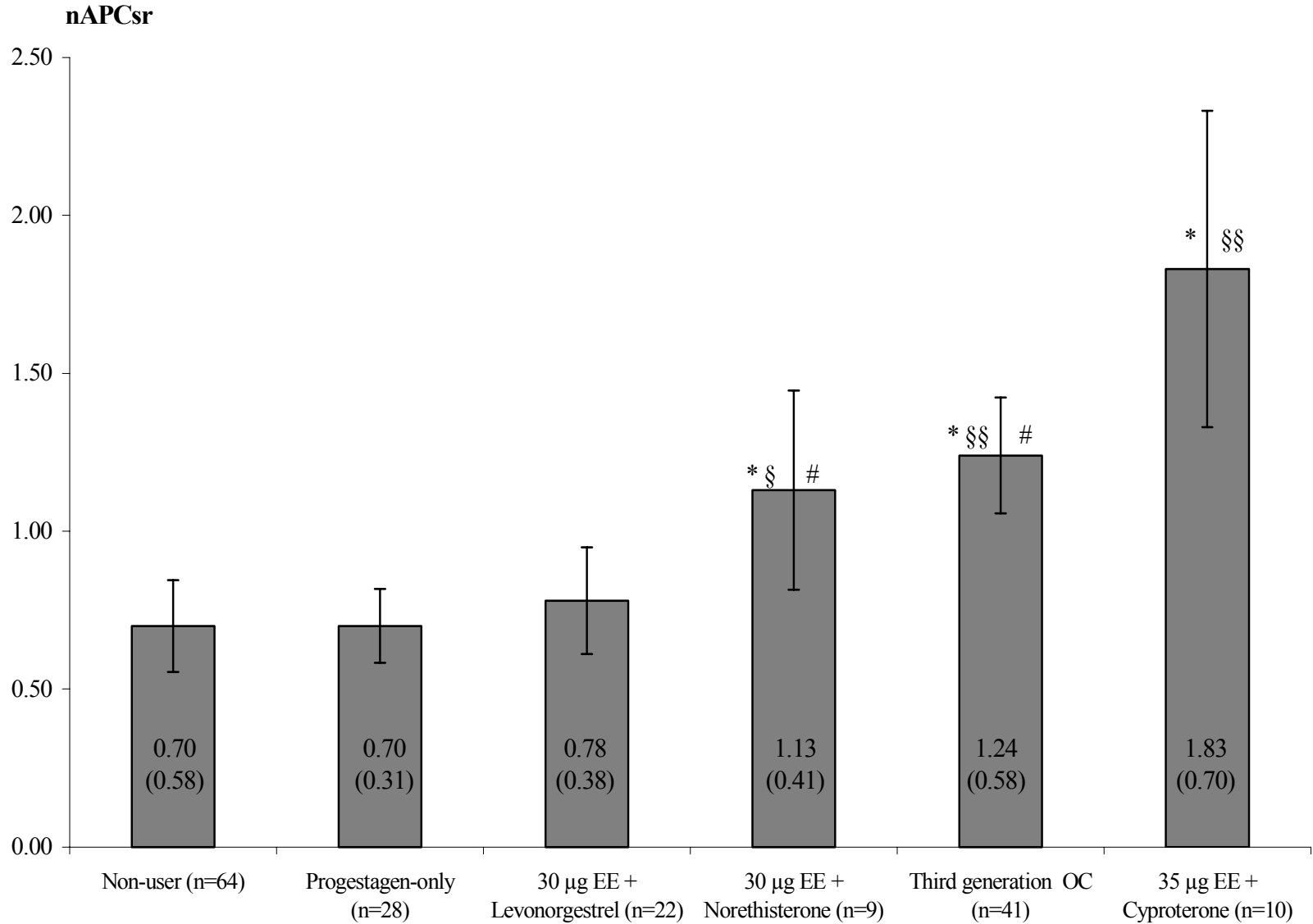


Odlind V et al AOGS 2002

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

* White 2002 ** Fleischer 2002

Contraception orale et hémostasie (RPCA)



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	0.59 (0.33 to 1.04)
Desogestrel 75µg	9044	0.1	3	3.32	1.10 (0.35 to 3.41)
DIU au Levonorgestrel	101 351	1.0	34	3.35	0.89 (0.64 to 1.26)

Contraception par Patch et risque de MVTE:

	Cas	Témoins	OR (IC à 95%)
<i>Etude Jick</i>			
Oral	37	139	1
Patch	31	127	0,9 (0,5-1,6)
<i>Etude Cole</i>			
Oral	26	105	1
Patch	16	28	2,4 (1,1-5,5)

Fréquence (%) des thrombophilies

Thrombophilie	Année	Normaux	Patients
AT type I	1965	0.02	1.9
PC	1981	0.2-0.4	3.7
PS	1984	?	2.3
FV Leiden	1993-94	4.8	18.8
FII 20210A	1996	2.7	7.1

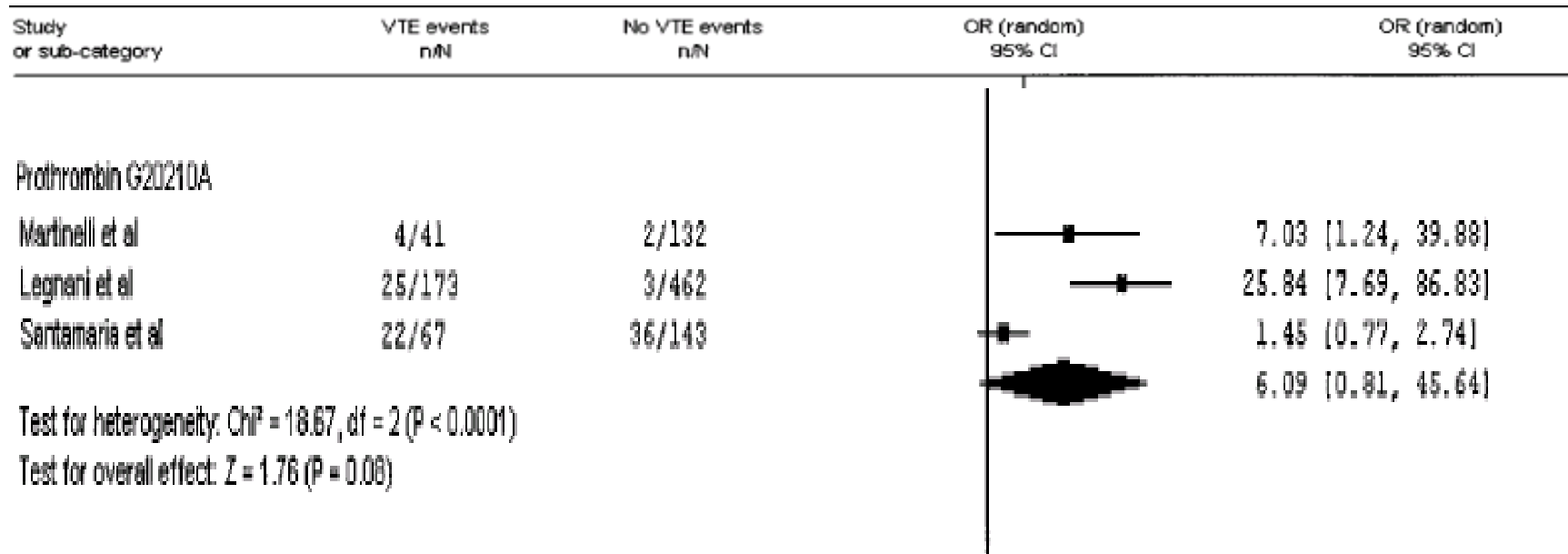
Seligsohn, 2001

CO-FVL et risque de MVTE

Study or sub-category	VTE events n/N	No VTE events n/N	OR (random) 95% CI	OR (random) 95% CI
Oral Contraceptive Use in Women with Thrombophilia and Venous Thromboembolism				
Factor V Leiden				
Andersen et al	14/34	2/99		39.95 [7.15, 161.21]
Martinelli et al	11/49	2/133		18.96 [4.03, 89.27]
Vanderbroucke et al	25/61	2/102		34.72 [7.83, 154.04]
Santamaria et al	14/58	7/136		5.86 [2.22, 15.46]
Legnani et al	33/162	5/467		23.64 [9.04, 61.77]
Spannagl et al	12/41	10/270		10.76 [4.28, 27.07]
				15.62 [8.66, 28.15]
Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 7.52$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.18$)				
Test for overall effect: $Z = 9.14$ ($P < 0.00001$)				



CO-FIIIL et risque de MVTE



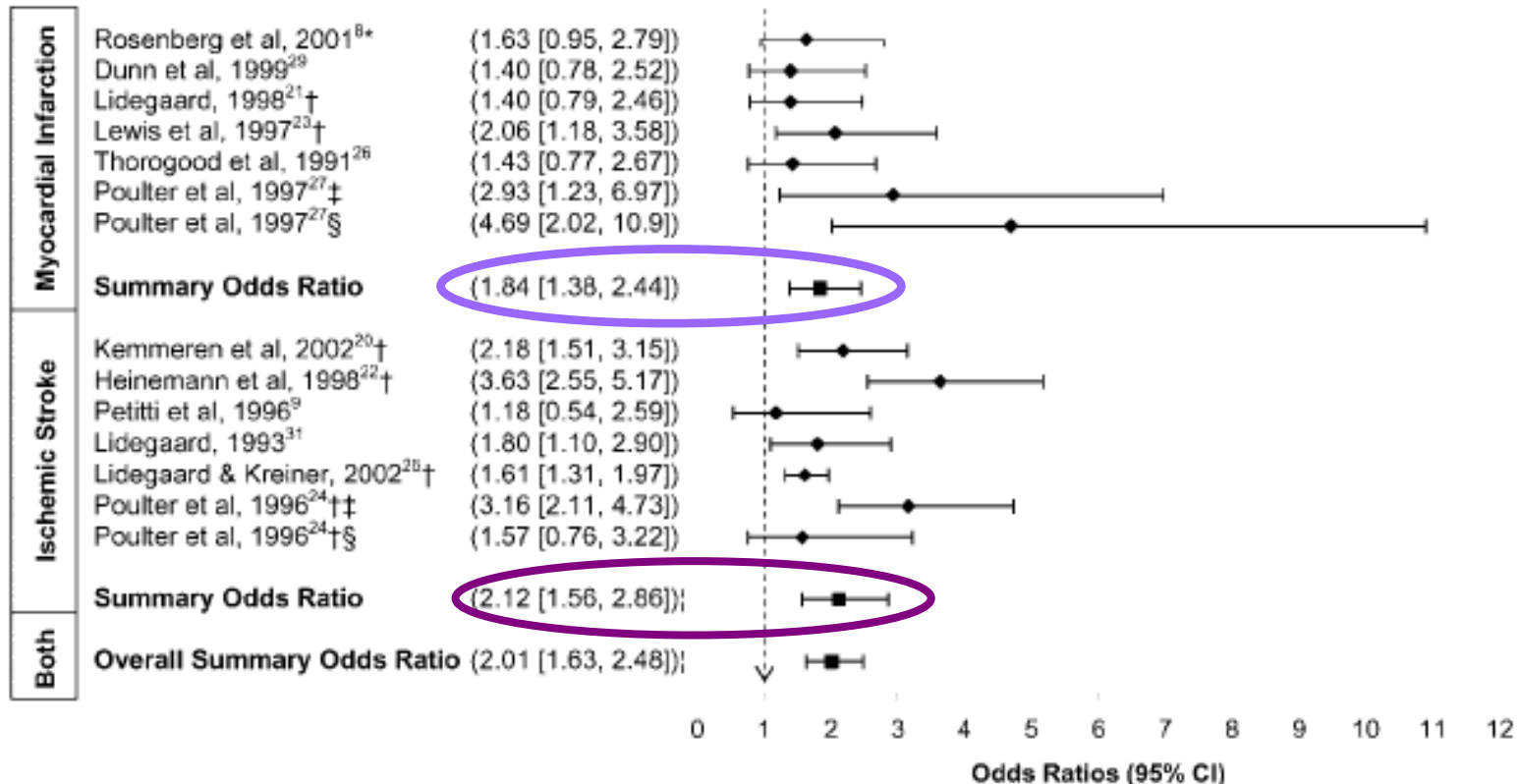
Contraception et thrombose : en pratique

- En cas de thrombose : **arrêt** de la contraception combinée estro-progestative
- Contre-indication absolue de toute contraception combinée quelque soit la voie d'administration (orale, vaginale, patch)
 - Antécédent personnel de thrombose
 - Thrombophilie biologique (FVL, FIIIL , déficit AT PC PS)
- Contraception autorisée :
 - Contraception mécanique :
 - préservatif + contraception d'urgence [Levonorgestrel]
 - Stérilet au cuivre ou bioactif
 - Contraception progestative seule "[en dehors de la phase aiguë] :
 - Microprogestative
 - Macroprogestative
- En cas de chirurgie programmée : **arrêt** de la contraception combinée estro-progestative et switch vers une contraception progestative seule

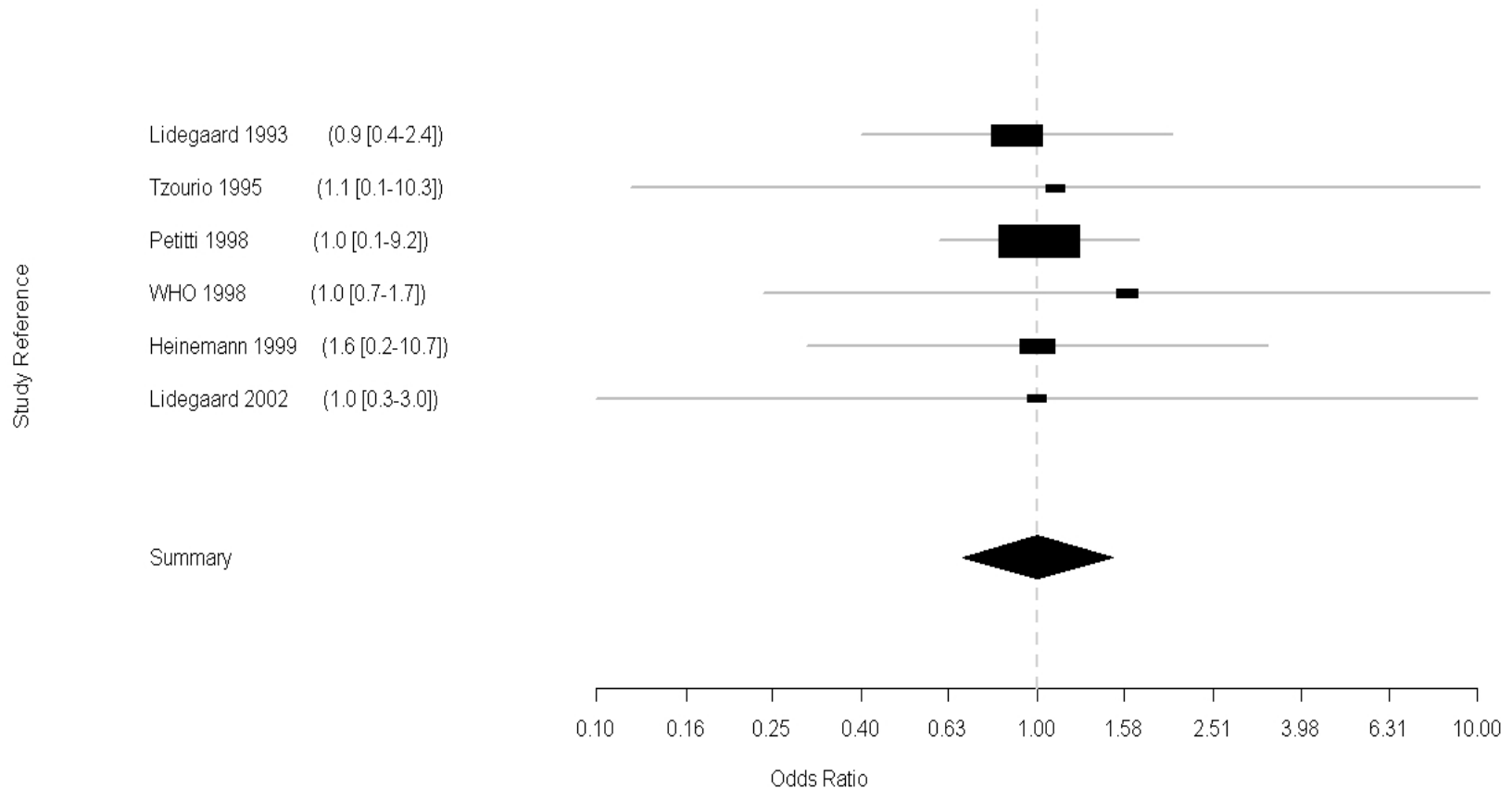
Les situations difficiles

- Pathologies vasculaires
 - Maladies veineuses thrombo-emboliques
 - Thrombophilie biologique
 - Pathologies artérielles (IDM, AVC)
- Migraine
- Obésité
- Pathologies cérébrales
 - Tumeurs cérébrales → Méningiome
 - Comitialité
- Pathologies mammaires
 - Bénignes
 - Malignes

CO et risque d'accident artériel: IDM-AVC

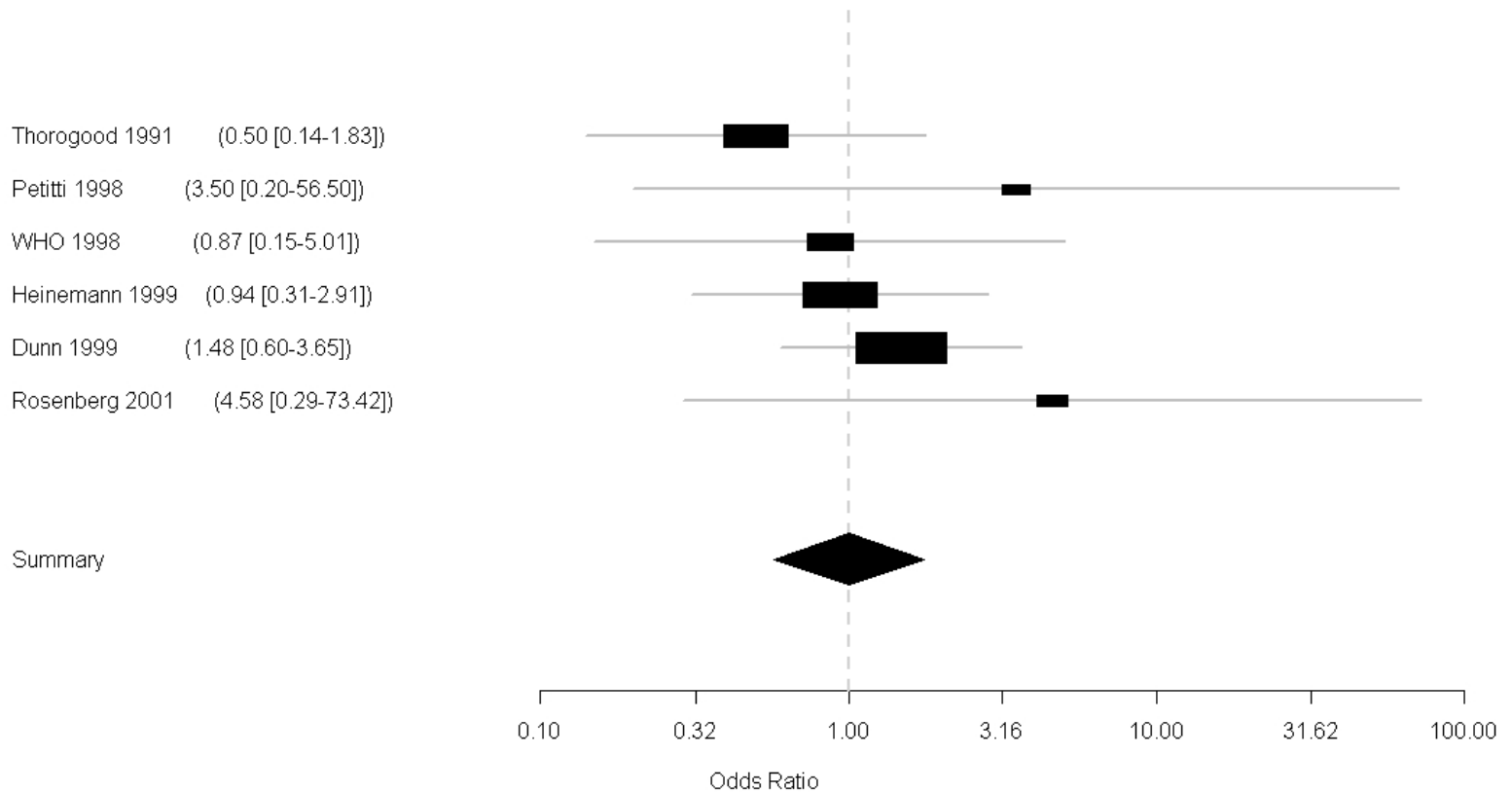


Progestatifs et risque d'accident vasculaire cérébral



- pas de modification du risque d'AVC

Progestatifs et risque d'infarctus du myocarde



- pas de modification du risque d'IDM

Contraception et pathologies artérielles : en pratique

- CI absolue de toute contraception combinée quelque soit la voie d'administration (orale, vaginale, patch)
- Contraception autorisée :
 - Contraception mécanique :
 - préservatif + contraception d'urgence [Levonorgestrel]
 - Stérilet au cuivre
 - Contraception progestative seule [en dehors de la phase aigue] :
 - Microprogestative → à discuter en staff pluridisciplinaire

Obésité

- Surpoids et Obésité



Taux d'échec plus important de la
contraception hormonale Holt Obstet Gynecol2005.

- Implant : efficacité ???
- **Contraception optimale: stérilet cuivre ou bioactif**

Recommandations CO OMS 2004

<i>Situations</i>	CO	Prg
Age :		
< 40 ans	1	1
> 40 ans	2	1
Tabac		
< 35 ans	2	1
>= 35 ans		
< 15 cig / j	3	1
> 15 cig / j	4	1
Obésité		
>= 30 kg/m ²	2	1
Migraine :		
Sans aura âge < 35 ans	3	1
Sans aura âge >= 35 ans	4	1
Avec aura	4	2
Facteurs de risque vasculaire multiples	3	2

1: utilisation sans restriction

2: Avantages supérieurs aux risques théoriques

3: Risques supérieurs aux Avantages

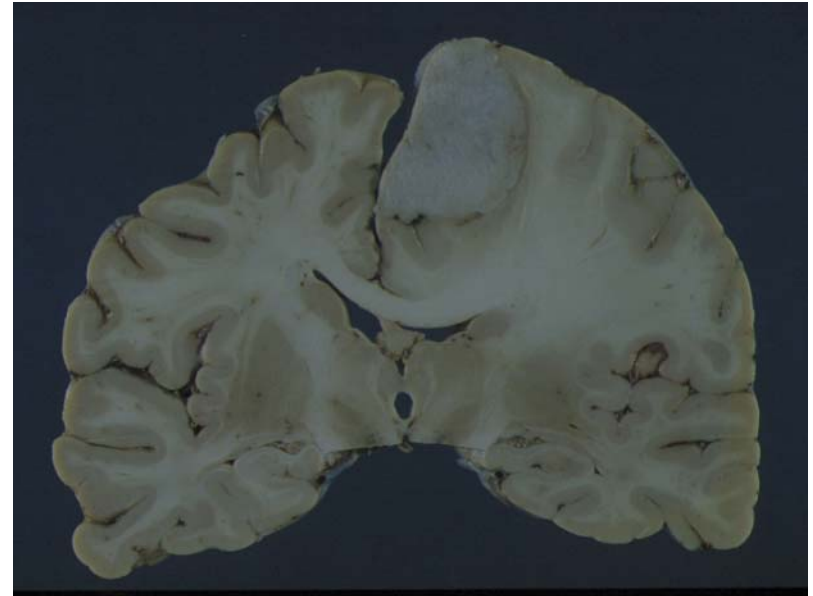
4: Utilisation avec risque inacceptable

Les situations difficiles

- **Pathologies vasculaires**
 - Maladies veineuses thrombo-emboliques
 - Thrombophilie biologique
 - Pathologies artérielles (IDM, AVC)
- **Migraine**
- **Pathologies cérébrales**
 - Tumeurs cérébrales → Méningiome
 - Comitialité
- **Pathologies mammaires**
 - Bénignes
 - Malignes

Contraception - Meningiome

- La plus fréquente des tumeurs non gliales du SNC (30%)
- Tumeur bénigne
- Risque récidive
- Incidence annuelle :
6/100000
- Pic incidence : 50-60 ans



Contraception - Méningiome

- Contraception estroprogestative et risque de méningiome
 - Past users : RR 1.5 (0.8-2.7)
 - Current users : RR 2.5 (0.5-12.6)
 - » BMC Cancer 2005
- Récepteurs estrogènes = très faible
- Récepteurs progestérone = +++
- Méningiomes : n=142 (Custer BMC Cancer 2005)
 - RE (n=2) 1.4%
 - RP (n=130) 92%

Méningiome – Contraception En Pratique

- Contraception hormonale = CI +++ quelle que soit la voie d'administration

Méningiome / Hémangioblastome

- Privilégier contraception non hormonale
- Possibilité après exérèse complète si absence RP sur pièce opératoire ???

Comitialité et Contraception hormonale

Anti-épileptiques inducteurs

Barbituriques (phenobarbital – primidone) [Gardenal-Alepsal]®

Phénytoïnes [Dihydantol]®

Carbamazépine [Tegretol]®

Felbamate [Taloxa]®

Topiramate [Epilex]®

Vigabatrine [Sabril]®

Anti-épileptiques non inducteurs

Acide valproïque [Depakine]®

Gabapentine [Neurontin]®

Lamotrigine [Lamictal]®

Tiagabine [Gabitril]®

Lévétiracetam [Keppra]®

Attention : **diminution de l'efficacité du Lamotrigine** (risque de crise d'épilepsie savoir augmenter les doses)

Comitialité - Contraception

- Problèmes des médicaments inducteurs enzymatiques → augmenter les doses de la CO
- Si médicaments non inducteurs → toute contraception possible
- Attention Lamictal®

Les situations difficiles

- **Pathologies vasculaires**
 - Maladies veineuses thrombo-emboliques
 - Thrombophilie biologique
 - Pathologies artérielles (IDM, AVC)
- **Migraine**
- **Pathologies cérébrales**
 - Tumeurs cérébrales → Méningiome
 - Comitialité
- **Pathologies mammaires**
 - Bénignes
 - Malignes

Pathologies mammaires

- **Pathologies mammaires bénignes:** pas de contre-indication
 - Prudence en cas d'hyperplasie épithéliale avec atypie : CI
 - Polyadénomatosose : CI à la CO
- **Cancer du sein:** stérilet au cuivre.

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)

Pathologies mammaires

- **Femmes BRCA1-BRCA2:** [Eisinger Pathol Biol 2006]
 - les bénéfices doivent être discutés notamment en terme de risque de cancer de l'ovaire [Lancet2007].
 - La CO n'est pas une « chimioprévention en soi »
 - La CO n'est pas contre-indiquée chez les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire