DPC

Contraception et Stérilisation en 2020
choix d'une contraception selon la balance bénéfices/risques

Dr Lorraine MAITROT-MANTELET
Dr Sandrine PEROL

Jeudi 4 juin 2020

Unité de Gynécologie Endocrinienne, Pr PLU-BUREAU
Hôpital Port-Royal

Collège de Gynécologie CVL

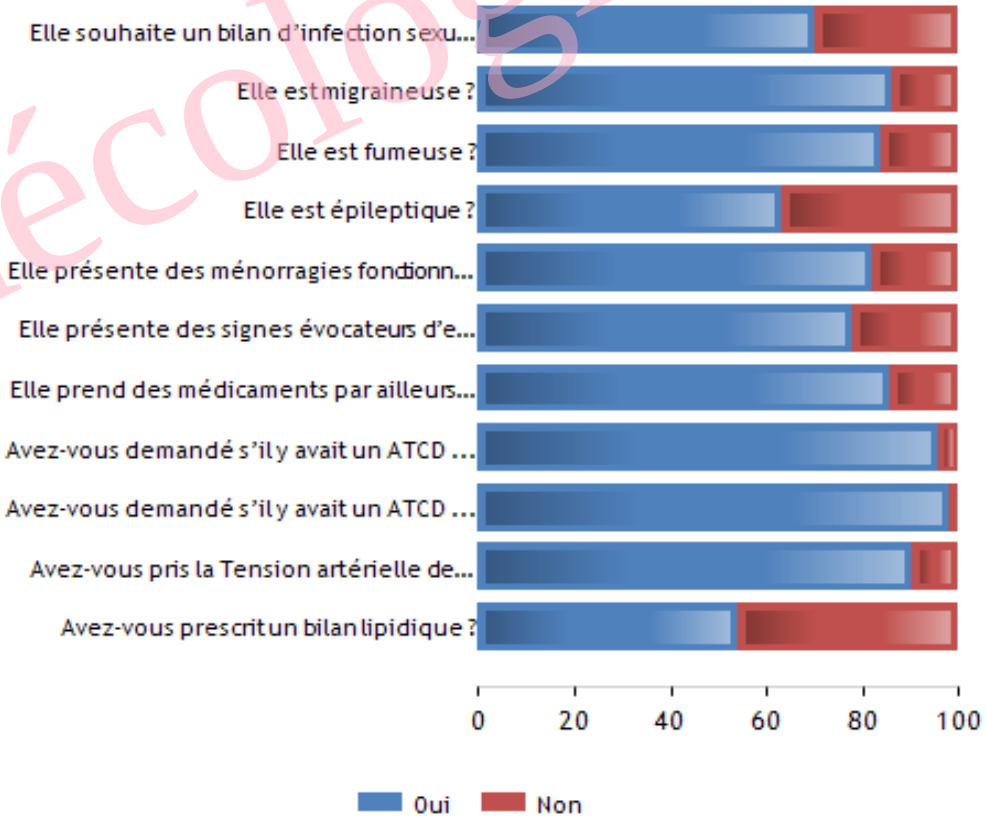
Plan

1. Audit clinique : choix d'une contraception
2. Contraception selon les âges de la vie et situation de la vie génitale
3. Contraception et situations à risque
4. Avantages non contraceptifs de la contraception hormonale

Collège de Gynécologie CVL

Audit clinique 1

	Oui		Non	
	Eff.	% Rep.	Eff.	% Rep.
Elle souhaite un bilan d'infection sexuellement transmissible ?	35	70%	15	30%
Elle est migraineuse ?	43	86%	7	14%
Elle est fumeuse ?	42	84%	8	16%
Elle est épileptique ?	31	63,3%	18	36,7%
Elle présente des ménorragies fonctionnelles ?	41	82%	9	18%
Elle présente des signes évocateurs d'evocateur d'endométriose ?	39	78%	11	22%
Elle prend des médicaments par ailleurs ?	41	85,4%	7	14,6%
Avez-vous demandé s'il y avait un ATCD famillial d'IDM ou d'AVC avant 55 ans (H) ou 65 (F) au 1er dégré qui serait une contre-indication à une pilule OP ?	46	95,8%	2	4,2%
Avez-vous demandé s'il y avait un ATCD famillial de MVTE avant 50 ans au 1er degré 5 (qui est une contre-indication à la COP) ?	49	98%	1	2%
Avez-vous pris la Tension artérielle de votre patiente ?	45	90%	5	10%
Avez-vous prescrit un bilan lipidique ?	27	54%	23	46%



Collège de Gynécologie CVL

Etude de pharmacovigilance française

Facteur de risque artériel

	COCs (n = 223)
Current smoking	113 (50.7 %)
Age ≥40 years	105 (47.1 %)
Dyslipidemia	71 (31.8 %)
PFO and/or ASA revealed after ATE	43 (19.2 %)
Migraine with aura	39 (17.5 %)
Hypertension	23 (10.3 %)
Obesity (BMI ≥ 30)	23 (10.3 %)
Familial history of arterial thrombosis	14 (6.3 %)
Personal hyperhomocysteinemia diagnosed after ATE	14 (6.3 %)
Consumption of illicit drugs	14 (6.3 %)
Concomitant medicines promoting ATE	8 (3.6 %)
Other cardiovascular abnormalities diagnosed after ATE	7 (3.1 %)
Personal history of arterial thrombosis	6 (2.7 %)
Diabetes mellitus	2 (0.9 %)
Antiphospholipid syndrome diagnosed after ATE	2 (0.9 %)
Antiphospholipid syndrome known before ATE	1 (0.4 %)

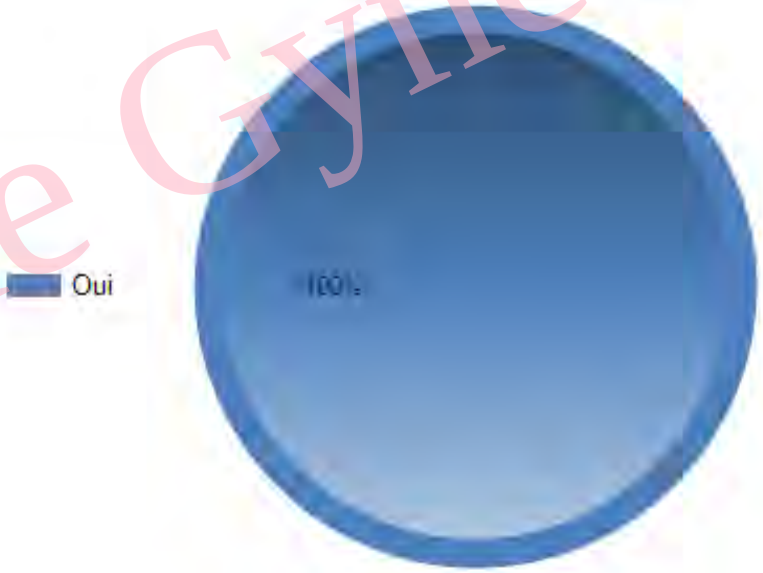
Gourbil M. Drug Safety 2014

Collège de Gynécologie CVL

Audit clinique 2

Avez-vous tenu compte de son âge pour le choix de sa contraception ?

	Effectifs	% Rep.
Oui	49	100%
Non	0	0%



Collège de Gynécologie CVL

Incidence des MVTE en fonction âge et sexe

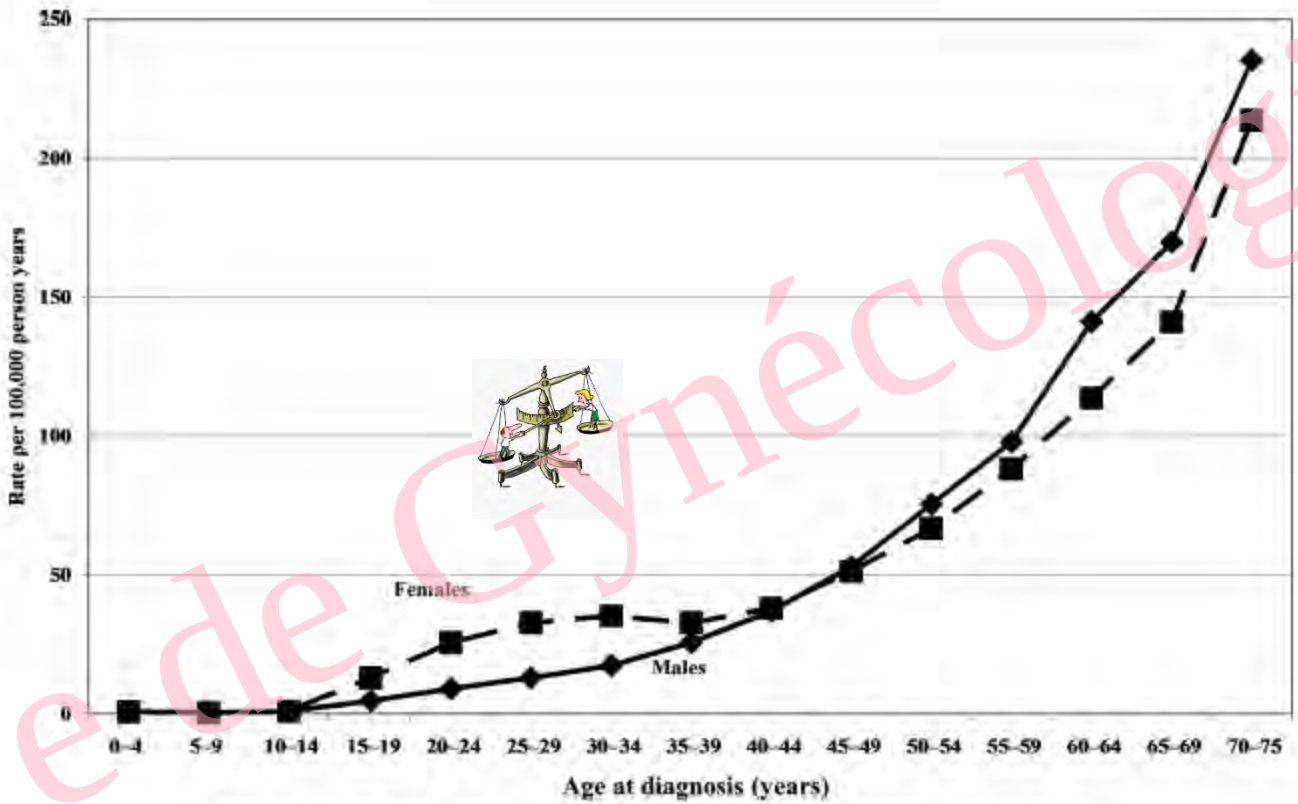
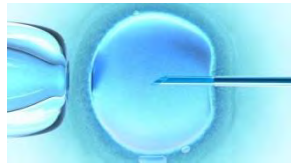


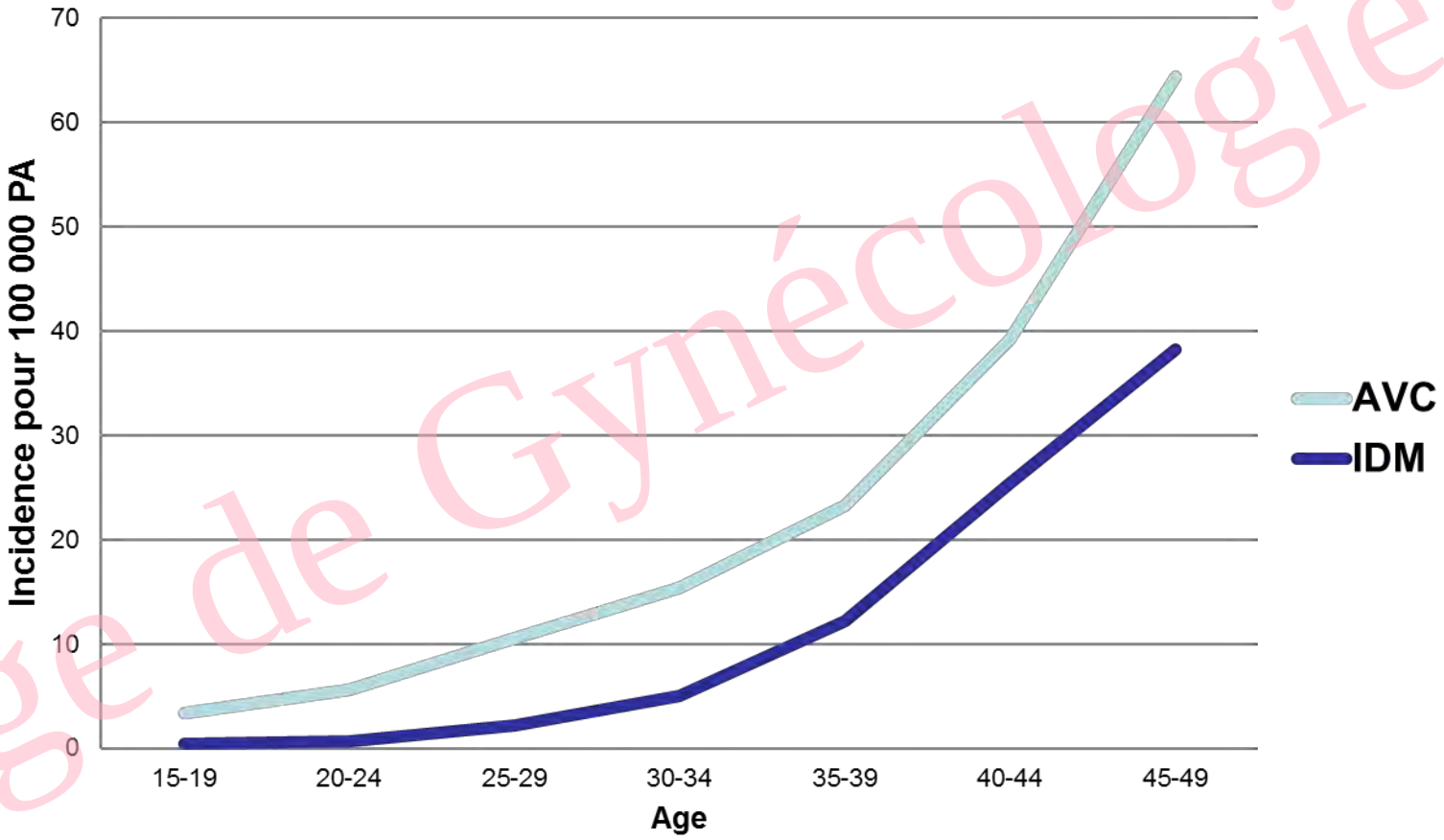
Figure 1. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism in siblings.



Zoller et al Circulation 2011

Collège de Gynécologie CVL

Incidence des maladies artérielles en fonction âge – Danemark



Lidegaard O, NEJM 2012

Collège de Gynécologie CVL

Facteur de risque artériel (FdRV)	Utilisation d'une contraception estroprogestative
Age >35 ans	Oui en l'absence d'autre FdRV
Surpoids – obésité	Oui en l'absence d'autre FdRV
Tabac > 15 cig/jour	Oui en l'absence d'autre FdRV
Migraine simple	Oui en l'absence d'autre FdRV
Diabète de type II	Oui en l'absence d'autre FdRV mais en seconde intention (1er choix Contraception microprogestative ou DIU cuivre).
Dyslipidémie contrôlée	Oui en l'absence d'autre FdRV
Dyslipidémie contrôlée mais survenant lors de l'utilisation d'une contraception combinée	Contre-indication relative si dyslipidémie survenue avec CHC
Diabète insulino-dépendant	Contre-indication si délai diabète > 20 ans ou si complications vasculaires
Antécédents familiaux 1er degré IDM ou AVC avant 55 ans (Homme) ou 65 ans (Femme)	Contre-indication
Hypertension artérielle	Contre-indication
Dyslipidémie non contrôlé	Contre-indication
Migraine avec aura	Contre-indication

College de Gynécologie CVL

Facteurs de risque veineux

Age > 35 ans	**Possible si pas d'autres FDRV**
Surpoids – obésité	Possible si pas d'autres FDRV
Thrombophilie biologique connue	Contre-indication
Antécédents familiaux au 1er degré de MVTE avant 50 ans	Contre-indication

+ pathologies à risque vasculaire :

- ➔ Lupus
- ➔ SAPL
- ➔ MICI
- ➔ pathologies inflammatoires….

RPC Contraception CNGOF 2018 Risque vasculaire G Plu-Bureau

Collège de Gynécologie CVL

Alerte médiatique provoquée par un cas d'AVC chez une jeune femme Octobre 2012

Le Monde

Alerte sur la pilule

- Une jeune Française handicapée dépose plainte contre Bayer, dont les contraceptifs dits de troisième génération, accroissent les risques de thrombose
- 1,7 million de femmes concernées en France, 15 000 plaintes aux États-Unis

Libération

PILULE

LIBERTE SUR ORDONNANCE

Instrument formidable de libération des femmes, la contraception orale est aujourd'hui au cœur d'une polémique sur ses dangers. Quatre générations racontent leur relation à la pilule.

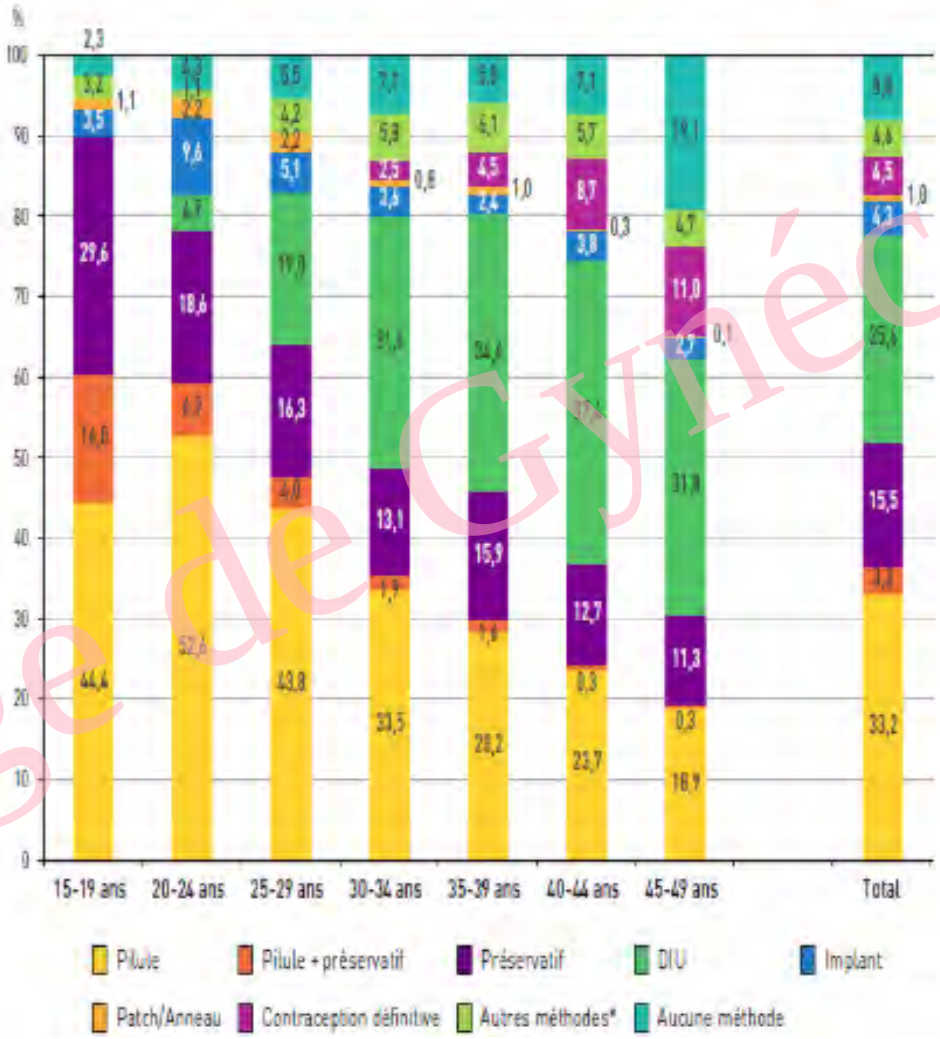
Pilules de 3e génération : le tribunal de grande instance de Paris se saisit du dossier

Une plainte déposée par Marion Larat, qui accuse la pilule d'être à l'origine de son handicap, vise le laboratoire Bayer et l'Agence nationale de sécurité du médicament.

50% des femmes utilisant une COC avait les dernières générations….

Collège de Gynécologie CVL

Méthodes de contraception utilisées en France en 2016 par les femmes concernées par la contraception selon leur âge



Enquête réalisée du 8 janvier au 1er août 2016
4 315 femmes âgées de 15 à 49 ans concernées par la contraception

Collège de Gynécologie CVL

« l'utilisation d'agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures pour diminuer la probabilité de conception ou l'éviter » OMS

Eviter la survenue d'une grossesse de façon temporaire et réversible

Efficacité :

- Nombre de grossesses accidentelles observées en un temps d'exposition donné.
  - Unité de temps = Année-femme (A-F)
  - Unité de mesure = **Indice de Pearl** =nombre de grossesses accidentelles observées pour 100 années-femmes (1200 mois ou 1300 cycles)

College de Gynécologie CVL

Les contraceptions combinées oestro-progestatives (COP)

- Voie orale :
  - Estrogène: Ethinyl-Estradiol de 15 à 35µg ou estradiol
  - Progestatif: Plusieurs générations
    - ✓ *2ème : levonorgestrel // 2 - 3 norgestimate*
    - ✓ *3ème : désogestrel, gestodène,*
    - ✓ *Autres: drospirénone, chlormadinone, cyprotérone, dienogest, nomégestrol*

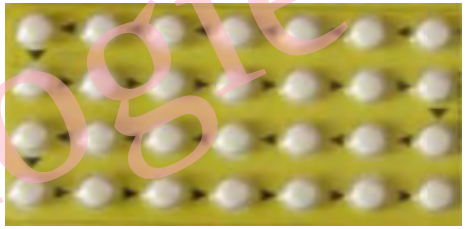
- Voie vaginale (Nuvaring®, Etoring®) :
  - Estrogène: Ethinyl-Estradiol de 15 µg
  - Progestatif: Etonogestrel

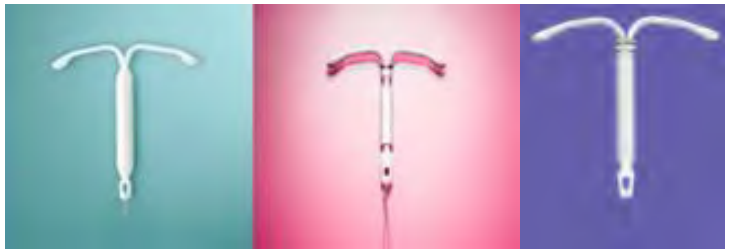
- Voie cutanée (Evra®):
  - Estrogène: Ethinyl-Estradiol 30µg + 200 µg Norelgestromine

Collège de Gynécologie CVL

Les traitements progestatifs microdosés

- Voie orale :
  - Microdosées :
    - ✓ *Lévonorgestrel 30 µg*
    - ✓ *Désogestrel 75 µg*
  - Faiblement dosé:
    - ✓ *Dienogest 2mg*
- Voie sous cutanée :
  - Etonogestrel (Nexplanon®) => 3 ans
- Voie utérine : Levonorgestrel
  - Mirena ®, 52 mg (5 ans)
  - Jaydess ®, 13,5 mg (3 ans)
  - Kyleena® : 19,5 mg (5 ans)



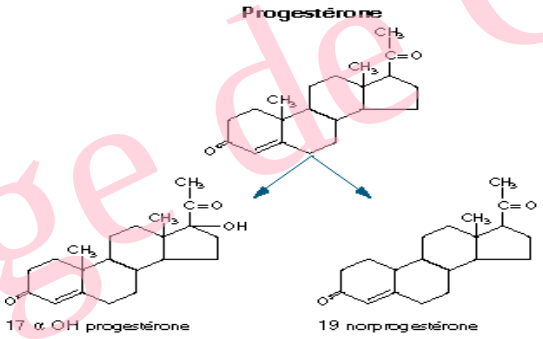


Collège de Gynécologie CVL

Les traitements progestatifs macrodosés

- Voie orale :
  - <u>Pregnanes:</u>
    - ✓ *Acétate de chlromadinone (Lutéran®),*
    - ✓ *Acétate de cyprotérone (Androcur®)*
    - ✓ *Médrogestone (Colprone®)*

  - <u>Norpreganes:</u>
    - ✓ *Acétate de Nomégestrol (Lutényl®)*
    - ✓ *Acétate de Promégestone (Surgestone®)*



- Voie intramusculaire :
  - Acétate de médroxyprogestérone (Depot-Provera®) (3 mois)

Collège de Gynécologie CVL

Indices de Pearl des différentes méthodes contraceptives

Méthode (1)	% de femmes concernées par une grossesse non intentionnelle durant la première année d'utilisation: Emploi typique[1] (2)	Utilisation parfaite[2] (3)	% de femmes poursuivant leur méthode contraceptive après un an d'utilisation[3] (4)
Aucune méthode[4]	85	85	
Spermicides[5]	29	18	42
Retrait	27	4	43
Abstinence périodique (méthode naturelle)	25		51
Jours fixes[6]		5	
Deux jours[6]		4	
Méthode de l'ovulation[6]		3	
Eponge			
Femmes uni/multipares	32	20	46
Femmes nullipares	16	9	57
Diaphragme[7]	16	6	57
Préservatif[8]			
Féminin (Reality)	21	5	49
Masculin	15	2	53
Pilule combinée et pilule progestative pure	8	0,3	68
Patch contraceptif combiné (Evra)	8	0,3	68
Anneau contraceptif combiné intravaginal (NuvaRing)	8	0,3	68
AMPR (Depo-Provera)	3	0,3	56
Contraceptif injectable combiné (Lunelle)[9]	3	0,05	56
DIU			
T au cuivre (ParaGard)	0,8	0,6	78
DIU-LNG (Mirena)	0,2	0,2	80
Implant à l'étonogestrel (Implanon)	0,05	0,05	84
Stérilisation féminine	0,5	0,5	100
Stérilisation masculine	0,15	0,10	100

Collège de Gynécologie CVL

Contraception selon les âges de la vie et situation de la vie génitale

Collège de Gynécologie CVL

Madame G,

- 27ans et 9 mois elle n'a pas de maladie particulière, elle a une addiction la cocaïne elle n'a jamais été opéré dans sa vie, pas d'allergie elle pèse 51 kg pour un mètre 59 elle est serveuse dans un bar elle a déjà deux enfants 2 accouchements normaux en 2012 et 2015 d'enfant de poids normaux. Elle a déjà fait une interruption volontaire de grossesse en 2013. Vous l'avez pris en charge le mois dernier pour une infection génitale à chlamydia. Elle vous a fait part de ses habitudes sexuelles à savoir échangiste. Elle vient car elle souhaite une contraception efficace.

Collège de Gynécologie CVL

Madame G,

- 27ans et 9 mois elle n'a pas de maladie particulière, elle a une addiction la cocaïne elle n'a jamais été opéré dans sa vie, pas d'allergie elle pèse 51 kg pour un mètre 59 elle est serveuse dans un bar elle a déjà deux enfants 2 accouchements normaux en 2012 et 2015 d'enfant de poids normaux. Elle a déjà fait une interruption volontaire de grossesse en 2013. Vous l'avez pris en charge le mois dernier pour une infection génitale à chlamydia. Elle vous a fait part de ses habitudes sexuelles à savoir échangiste. Elle vient car elle souhaite une contraception efficace.

Collège de Gynécologie CVL

Vos réponses

POSE NEXPLANON
COP PLUTOT EN CONTINU / ANNEAU EST UNE BONNE IDEE IMPLANT DIU AVEC RESERVE
IMPLANT CONTRACEPTIF
Implant
l'implant ---> pas d'oestrogène avec la cocaine ----> fiabilité contraceptive +++ ---> pas de sterilet avec l'atcd de chlamydia et de conduite sexuelle a risque ---> encouragement préservatif ++
Implant (contraception la plus efficace). Attention aux DIU, possible facteur de risque d'infection génitale du fait des pratiques échangistes et de l'atcd de chlamydia CI aux COP (consommation de cocaïne augmente le risque vasculaire artériel)
Implant pour éviter les oublies liés à l'addiction à la cocaïne (et DIU peu recommandé du fait de l'IGH récente)
implant
cop implan
implant sous cutané

LARC +++

Collège de Gynécologie CVL

Indices de Pearls

Méthode (1)	% de femmes concernées par une grossesse non intentionnelle durant la première année d'utilisation — Emploi typique[1] (2)	Utilisation parfaite[2] (3)	% de femmes poursuivant leur méthode contraceptive après un an d'utilisation[3] (4)
Aucune méthode[4]	85	85	
Spermicides[5]	29	18	42
Retrait	27	4	43
Abstinence périodique (méthode naturelle)	25		51
Jours fixes[6]		5	
Deux jours[6]		4	
Méthode de l'ovulation[6]		3	
Eponge			
Femmes uni/multipares	32	20	46
Femmes nullipares	16	9	57
Diaphragme[7]	16	6	57
Préservatif[8]			
Féminin (Reality)	21	5	49
Masculin	15	2	53
Pilule combinée et pilule progestative pure	8	0,3	68
Patch contraceptif combiné (Evra)	8	0,3	68
Anneau contraceptif combiné intravaginal (NuvaRing)	8	0,3	68
AMPR (Depo-Provera)	3	0,3	56
Contraceptif injectable combiné (Lunelle)[9]	3	0,05	56
DIU			
T au cuivre (ParaGard)	0,8	0,6	78
DIU-LNG (Mirena)	0,2	0,2	80
Implant à l'étonogestrel (Implanon)	0,05	0,05	84
Stérilisation féminine	0,5	0,5	100
Stérilisation masculine	0,15	0,10	100

Collège de Gynécologie CVL

Quid du DIU ? IGH et contraception

L'utilisation des **préservatifs est recommandée** dans les suites d'une IGH associée à une IST afin de réduire le risque de récidives et de séquelles tant que persistent les facteurs de risque d'IST (grade B).

Le bénéfice de la contraception orale sur la gravité de l'infection, les douleurs chroniques et le risque d'infertilité est incertain ; **la prescription d'une contraception orale au décours d'une IGH ne peut être recommandée dans le seul but de réduire ces risques.**

Après un épisode d'IGH traité, **la pose d'un DIU n'est pas contre-indiquée chez la femme asymptomatique** (grade B). En cas d'antécédent d'IGH, un examen microbiologique (CT, NG, +/- MG) sur prélèvement vaginal est recommandé avant ou au moment de la pose d'un DIU.

CNGOF RPC Les Infections Génitales Hautes, 2018

Collège de Gynécologie CVL

Recommandations du CNGOF 2018

La contraception intra-utérine peut être proposée aux adolescentes et aux nullipares puisqu'elle s'accompagne d'une très bonne efficacité et d'un taux élevé de continuation au prix d'un risque faible de complications (non supérieur à celui observé dans les autres tranches d'âge et chez les femmes ayant déjà accouché)

Dépistage des infections sexuellement transmissibles recommandé si facteurs de risque d'IST:

- **Âge inférieur à 25 ans**
- **Partenaire récent de moins de trois mois**
- **Partenaires multiples dans la dernière année**
- **Antécédents d'IST**
- **Rapports sexuels non protégés**

Ce dépistage est effectué idéalement le jour de la prescription de la contraception intra-utérine (prélèvement vaginal et endocervical ou auto-prélèvement) mais peut être réalisé le jour de la pose du DIU sans en retarder l'insertion si la patiente est asymptomatique

Collège de Gynécologie CVL

Cocaïne et risque artériel

Le **risque d'infarctus est augmenté d'un facteur 24** chez un sujet à coronaires saines pendant les 60 minutes suivant la prise de cocaïne, indépendamment de la quantité, de la fréquence et de la voie d'administration

Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaïne use. NEJM 2001

La Société Française neuro Vasculaire (SFNV) recommande de rechercher systématiquement une conduite toxicomane lors de la survenue d'un AVC avant 55 ans

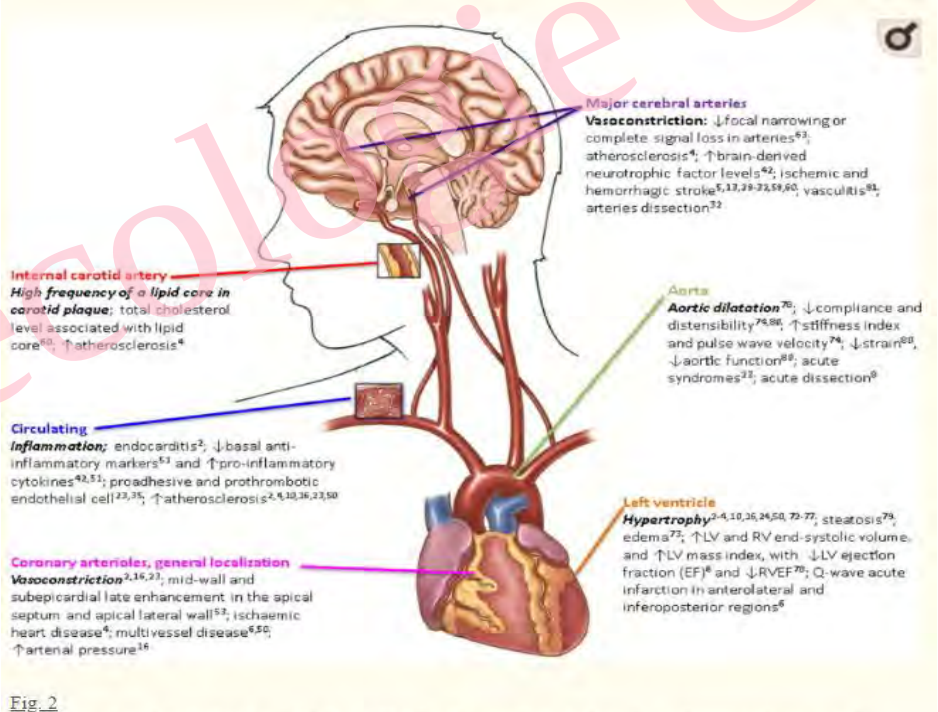


Fig. 2
Cocaine-induced major pathophysiological load to the cardiovasculature, cerebrovasculature, and arteries

Vascular disease in cocaine addition, Bachi and al, Atherosclerosis, 2018

Contre Indication aux contraceptions oestro progestatives

College de Gynécologie CVL

COC et risque d'AVC ischémique : Impact de la voie d'administration

Types	Cas /PA	AVC ischémique
Patch	2 / 4 748	3.15 (0.79 – 12.6)
Anneau	12 / 38 246	2.49 (1.41 – 4.41)

Voie extradigestive → Même contre-indication que voie orale

Lidegaard NEJM 2012

Collège de Gynécologie CVL

Cas clinique n° 4 : contraception, post partum et facteur de risque artériel

madame co
19 ans, elle n'a pas de maladie particulière elle a été opéré dans l' enfance d'une dilatation de l'urètre pour des infections urinaires à répétition. Elle a bénéficié d'une résection de nodule d'endométriose au niveau de la cloison recto-vaginale l'année dernière. Elle n'a pas d'allergie elle pèse 55 kg pour un mètre 61, elle est comptable elle a fait une fausse couche il y a un an et elle fume 1 paquet par jour. Elle consultait car elle souhaite mettre en place une contraception que lui conseillez-vous ?

Cas clinique n°5
Madame Co (du cas numéro 4) revient après. Elle est enceinte vous la suivez pour sa grossesse. Elle accouche par césarienne à terme pour Échec de déclenchement pour pré-éclampsie sévère. Elle consulte un mois après son accouchement et souhaite mettre en place une contraception, que lui conseillez-vous?

Collège de Gynécologie CVL

Cas clinique n° 4 : contraception, post partum et facteur de risque artériel

madame co
19 ans, elle n'a pas de maladie particulière elle a été opéré dans l' enfance d'une dilatation de l'urètre pour des infections urinaires à répétition. Elle a bénéficié d'une résection de nodule d'endométriose au niveau de la cloison rectovaginale l'année dernière. Elle n'a pas d'allergie elle pèse 55 kg pour un mètre 61, elle est comptable elle a fait une fausse couche il y a un an et elle fume 1 paquet par jour. Elle consultait car elle souhaite mettre en place une contraception que lui conseillez-vous ?

Cas clinique n°5
Madame Co (du cas numero 4) revient après. Elle est enceinte vous la suivez pour sa grossesse. Elle accouche par césarienne à terme pour Échec de déclenchement pour pré-éclampsie sévère. Elle consulte un mois après son accouchement et souhaite mettre en place une contraception, que lui conseillez-vous?

Collège de Gynécologie CVL

Vos réponses

NEXPLANON MIRENA
DIU AU LNG SI DEMANDE COP, VERIFIER RETOUR A LA NLE DE LA PA ET FAIRE BILAN HEPATIQUE ET RENAL
KYLEENA OU PILULE MICROPROGESTATIVE
Progestatif
CI oestrogène en immédiat, stérilet ? pillule prog ? implant ?
CI aux COP car post-partum immédiat mais surtout atcd de pré-éclampsie et tabagisme actif important?? Donc microprogestatifs en 1ère intention (pilule ou implant)
micro-progestatifs en continu ou implant ou DIU plutôt hormonal car PE = FDR CV donc CI COP
microprogestatif
implan microprogestatif
microprogestatif continu

Collège de Gynécologie CVL

Diagnostic d'HTA au cours de la grossesse :

- pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou d'une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg
- À au moins deux reprises.
- La mesure doit être faite au repos, en position de décubitus latéral gauche ou en position semi-assise, à distance de l'examen gynécologique et avec un brassard adapté à la morphologie de la patiente.

On définit :

•*HTA gravidique* : une HTA apparue après 20 SA chez une femme jusque-là normotendue, sans protéinurie associée et disparaissant avant la fin de la sixième semaine du post-partum ;

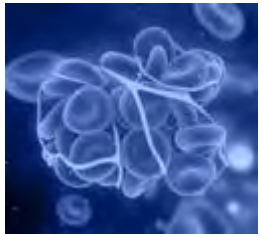
•*Pré-éclampsie :* l'association d'une HTA gravidique à une protéinurie (> 300 mg/L ou 500 mg/24 h). Elle est dite « surajoutée » lorsqu'elle survient chez une patiente avec une HTA chronique ;

•*HTA chronique* : HTA antérieure à la grossesse mais parfois méconnue. Il faut y penser si l'HTA est découverte avant 20 SA ou si elle persiste à plus de 6 semaines du post-partum ;

Collège de Gynécologie CVL

Prééclampsie : facteur de risque vasculaire ?

- **Facteur de risque cadio-vasculaire ➔ OUI**



- Etude Transversale : PMSI-SNIRAM
- 2010-2015
- 2 499 981 primipares (2,5% PE)

Evènements CV	Risque
Grossesse : AVC	2.1 (1.3- 3.3)
Post-partum EPulm → SCA → AVC →	 2.8 (2.2 - 3.6) 3.3 (1.3 - 9.8) 8.6 (3.4 – 15.9)

Olié et al J RESP 2018

- Etude Cas-Témoins New Jersey
- 1999-2013
- 6360 PE // 325 347 Contrôles

Evènements CV	Risque
Infarctus Myocarde	3.94 (1.25-12.4)
Décès CV	4.66 (1.52-14.62)
Décès toutes causes	2.32 (1.34-4.02)

Gastrich MD et al J Women Health Juillet 2019

College de Gynécologie CVL

Post partum : HTA gravidique

		COP	Progestatif oral	DIU LVN	Progestatif injectable	Implant
HAS	ATCD HTA gravidique	Méthode utilisable avec suivi plus attentif	Méthode utilisable sans restriction	Méthode utilisable sans restriction	Méthode utilisable sans restriction	Méthode utilisable sans restriction
OMS	ATCD HTA gravidique	Bénéfices supérieurs aux risques. Utilisation possible avec prudence	Absence de restriction d'utilisation	Absence de restriction d'utilisation	Absence de restriction d'utilisation	Absence de restriction d'utilisation
CDC (US)	ATCD HTA gravidique	Autorisé : Bénéfices supérieurs aux risques	Méthode utilisable sans restriction	Méthode utilisable sans restriction	Méthode utilisable sans restriction	Méthode utilisable sans restriction

COP Autorisée MAIS
- TA normalisée
- Surveillance +++

Dans le cadre de la pré éclampsie : toujours s'assurer de la normalisation du bilan hépatique et rénale

Collège de Gynécologie CVL

Et si la patiente développe de l’ HTA dans le futur ?

Collège de Gynécologie CVL

Hypertension artérielle

Définition

- PAS>140 mmHg et PAD>90 mmHg à 3 reprises

- *Brassard adapté, au repos, éviter effet « blouse blanche »*

Dépistage

rôle du gynécologue

Collège de Gynécologie CVL

HTA et risque artériel

Epidémiologie

- L'HTA atteint :
  - 4% des femmes de 18 à 34 ans,
  - 8% des femmes de 35 à 44 ans
  - 32% des femmes entre 45 et 54 ans

  ENNS et Etude Mona Lisa BEH 2008

- L'HTA majore le risque d'AVC (RR 4,7 [2,4 ; 8,8])

- Risque d'IDM chez la femme hypertendue et COC x 16

  OMS .Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1997 ; 349: 1202-1209.

Collège de Gynécologie CVL

COC et risque d' HTA

Epidémiologie

- Elévation quasi-constante de la TA avec COC, régressant à l'arrêt :

  - 2 à 7mmHg pour la systolique
  - 1 à 3mmHg pour la diastolique

  Lubianca JN et al, J Human Hypertens 2005

  quelque soit la dose EE et la voie d' administration

- HTA « vraie » seulement chez 5% des femmes normo-tendues initialement

- Risque relatif d'HTA avec COC: 1,5 - 3 selon les études

Collège de Gynécologie CVL

COC et risque d'AVC : Impact facteur de risque

Facteur de risque	Nombre d'études	RR 5IC à 95%)
Age		
< 35 ans	6	1.82 (1.38-2.39)
>35 ans	6	3.08 (1.82 -5.23)
Obésité		
Non	3	2.03 (1.43-2.87)
Oui	3	1.78 (0.24-13;26)
Tabac		
Non	7	2.59 (1.96-3.43)
Oui	7	4.90 (3.17-7.57)
Hypertension		
Non	6	2.73 (2.22-3.37)
Oui	5	**8.02** (5.53-11.64)

Z Xu et al. / Thrombosis Research 136 (2015) 52–60

Collège de Gynécologie CVL

Prescription et suivi d'une contraception chez la femme hypertendue

Accord professionnel

Femme hypertendue

Contraceptions autorisées :

- Contraception non hormonale - DIU Cuivre
- Contraception progestative :
  - microprogestatif par voie orale
  - DIU Lévonorgestrel,
  - Implant contraceptif

En cas de mauvaise tolérance ou d'échec contraceptif

PA contrôlée (< 140/90 mm Hg) par le traitement anti HTA

AVIS SPECIALISE

à discuter, au cas par cas, en s'appuyant sur la catégorie de risque cardio-vasculaire.

PA non contrôlée (≥ 140/90 mm Hg) avec ou sans traitement anti-HTA

Contre-indication formelle

aux contraceptions estroprogestatives quelle que soit la voie d'administration

SFHTA consensus Recommendations 2018

Collège de Gynécologie CVL

Le post partum : Contexte - 1

- Les fausses croyances:
  - Période non fertile → pas de nécessité de contraception
  - Si allaitement → protection garantie

- Mais 💣
  - 2% des femmes françaises ayant eu recours à une IVG en 2007 ont eu une naissance vivante moins de 6 mois avant la date de leur IVG
  - 4% ont eu un enfant six à douze mois auparavant. (NP 3).

Collège de Gynécologie CVL

Vilain A Revue française des affaires sociales 2011

- Reprise de la sexualité
  - **Très variable, multifactorielle (modalité d'accouchement, épisiotomie, allaitement…)**
- Retour fertilité

	Retour ovulation (jours)	Retour de règles (jours)
Pas d'allaitement	Le plus court délai : 25 J Médiane : 39 J	Le plus court délai : 30 J Moyenne : 45,2 ± 10,1 J
Allaitement : MAMA	Le plus court délai : 7 mois Grossesse rapportée à 27 sem	Définition : 6 mois (5 à 8 mois)
Allaitement : autres que MAMA	Dépend du type et de la durée de l'allaitement	

Cronin 1968, MacNelly 1982, Glasier 1983, Brown 1985, Campbell 1993, Moran 1994, Vissness 1997, Gross 2002

Collège de Gynécologie CVL

Particularités du post-partum / Risque veineux et délai accouchement

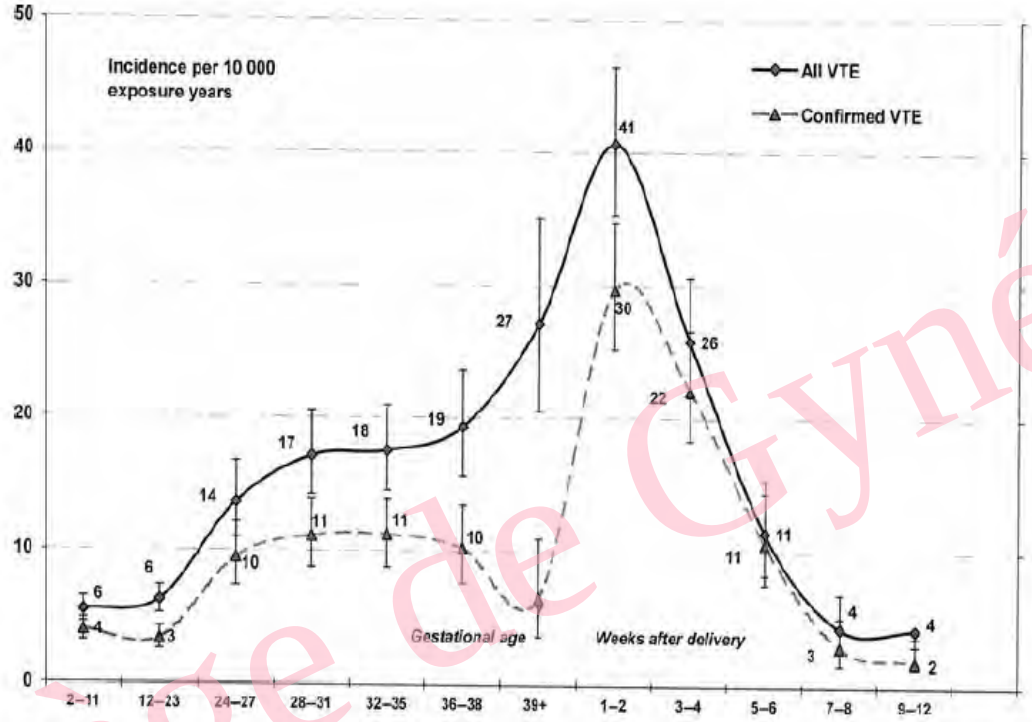
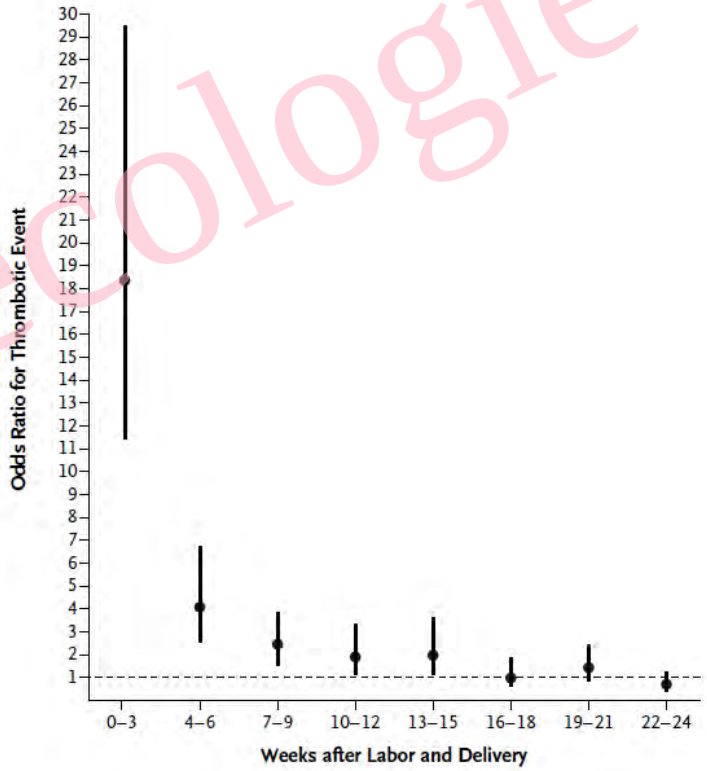


Figure 2. Incidence rate (IR) by 10 000 exposure-years and 95% confidence intervals for confirmed and for all venous thromboembolism (VTE) events according to time of occurrence in pregnancy or the puerperal period.



Virkus AOGS 2013

Kamel NEJM 2014

Collège de Gynécologie CVL

Recommandations

- ✓ Le risque thromboembolique veineux est majoré dans la période du post-partum immédiat.
- ✓ L'incidence de la MTEV est estimée entre 0,5 et 3 pour 1000 grossesses, ce qui correspond à une augmentation de 4 à 10 fois par rapport à l'incidence rencontrée dans une population appariée non-enceinte (NP 2).
- ✓ Ce risque est significativement augmenté jusqu' à 6 semaines avec un maximum de risque à 3 semaines (NP 2).
- ✓ Une seule étude récente suggère une augmentation persistante de ce risque entre 6 et 12 semaines mais avec un niveau de risque moins élevée (NP 2).

Collège de Gynécologie CVL

Recommandations

- ✓ Toutes les COP augmentent significativement le risque thromboembolique veineux (NP 1).
- ✓ Les COP récentes (3ème ou autre génération et voie transdermique ou vaginale) multiplient par 2 le risque thromboembolique veineux comparativement aux associations contenant un progestatif de 2ème génération (NP2).
- ✓ Les données de la littérature sont très pauvres concernant l'évaluation de l'utilisation d'une COP dans la période du post-partum. Cette période représente à elle seule un facteur de risque vasculaire en raison des modifications de l'hémostase liées à la grossesse et à l'accouchement (NP 1).

Collège de Gynécologie CVL

Recommandations

- ✓ Il est recommandé **de ne pas utiliser une COP quelles que soient la voie d'administration, la molécule d'estrogène et de progestatif avant 6 semaines en post-partum en raison du risque thromboembolique accru de cette période** (Grade B).

- ✓ En cas de facteur de risque vasculaire, il est recommandé d'évaluer la balance bénéfice – risque de cette utilisation entre la 6ème et la 12ème semaine du post-partum (Accord professionnel).

Collège de Gynécologie CVL

Recommandations

- ✓ Les contraceptions progestatives non injectables (microprogestatifs, implant, DIU au lévonorgestrel) ne sont pas associées à un risque thromboembolique veineux (NP 2).

- ✓ Les données de la littérature concernant l'évaluation de l'utilisation d'une contraception progestative dans la période du post-partum sont très pauvres. Néanmoins, au vu des études publiées et de l'impact neutre des contraceptions progestatives sur le risque thromboembolique veineux, les contraceptions progestatives (orales, implant, DIU-LNG) sont autorisées en post-partum immédiat (Grade B).

- ✓ Leur utilisation doit être différée en cas d'évènement thromboembolique, dépendant de sa date et de sa localisation (Accord professionnel).

- ✓ Il n'est pas recommandé d'utiliser une contraception progestative injectable en postpartum du fait de son risque thromboembolique veineux (Grade B).

Collège de Gynécologie CVL

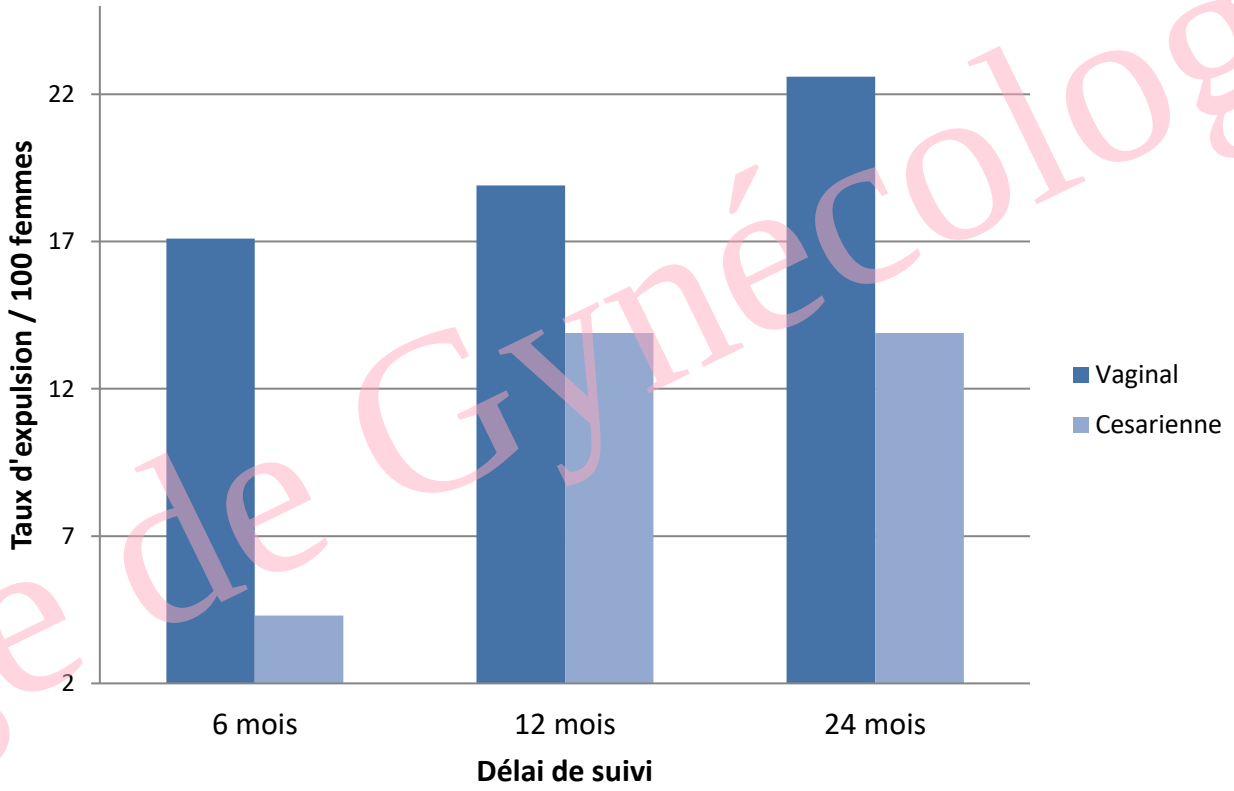
Taux d'expulsion en fonction du délai d'insertion du DIU

Délai d'insertion	Eroglu et al 2006	Chi et al 2005	Brenner et al 1983
< 10 minutes	36.9 %	9.5 %	8.5%
10 minutes -48 ou 72 heures	69.8%	28.8 – 37.4%	55.6%
>=6 semaines	6.9%		

Chen Obst Gyn 2010

Collège de Gynécologie CVL

Taux d'expulsion en fonction de la voie d'accouchement : pose immédiate



Zhou Int J Gynecol Obst 1991

Collège de Gynécologie CVL

Synthèse des recommandations internationales et françaises

Type de contraception	OMS		USA Centers for Disease Control and Prevention		UK		Canada		France HAS	
DIU lévonorgestrel	< 48 h	1	< 10 min	2	48h – 4 sem	3	< 6 sem	Non	< 4 sem	Non
	48 – 4 sem	3	10 min – 4 sem	2						
	> 4 sem	1	> 4 sem	1	> 4 sem	1	> 6 sem	Oui	> 4 sem	Oui
DIU Cuivre	< 48 h	1	< 10 min	1	48 – 4 sem	3	10-15 minutes	Oui	< 4 sem	Non
	48 h– 4 sem	3	10 min – 4 sem	2						
	> 4 sem	1	> 4 sem	1	> 4 sem	1	4-6 sem	Oui	> 4 sem	Oui

1 Etat où l'utilisation de la méthode contraceptive n'appelle aucune restriction.
2 Etat où les avantages de la méthode contraceptive l'emportent en général sur les risques théoriques ou avérés.
3 Etat où les risques théoriques ou avérés l'emportent généralement sur les avantages procurés par l'emploi de la méthode.
4 Etat équivalent à un risque inacceptable pour la santé en cas d'utilisation de la méthode contraceptive.

Raccah-Tebeka B et Plu-Bureau G J Gynecol Obstet Biol reprod Dec 2015

Collège de Gynécologie CVL

Recommandations

- ✓ Il existe un risque accru d'expulsion d'un DIU lorsqu'il est inséré en post-partum immédiat (10 minutes) comparativement à une pose différée entre 6 et 8 semaines après l'accouchement (NP2).

- ✓ L'allaitement constitue un des principaux facteurs de risque de perforation utérine (NP 2).

- ✓ En cas de souhait d'une contraception intra-utérine, il est recommandé d'organiser la pose du DIU pour la consultation post-natale (Grade B). Cependant, une insertion immédiate pourrait être envisagée chez les patientes souhaitant ce type de contraception (Accord professionnel).

Collège de Gynécologie CVL

Particularités du post-**partum / En cas d'allaitement**

- Contraception estro-progestative
  - → L'impact de la contraception estroprogestative sur les paramètres de l'allaitement et la santé de l'enfant a été peu évalué.
  - → Les données de la littérature concernant d'anciennes associations estroprogestatives suggèrent un effet plutôt négatif sur la poursuite de l'allaitement exclusif.
  - → Le rôle des COP actuellement utilisées en France sur l'allaitement et la santé de l'enfant n'a pas été évalué.
- Contraception progestative
  - → L'impact des contraceptions progestatives (quelle que soit la voie d'administration et le délai d'initiation après l'accouchement) ne modifie pas les paramètres de l'allaitement ni la santé de l'enfant.

Kapp et al. COP Contraception 2010

Kapp et al. CP Contraception 2010

Collège de Gynécologie CVL

Recommandations

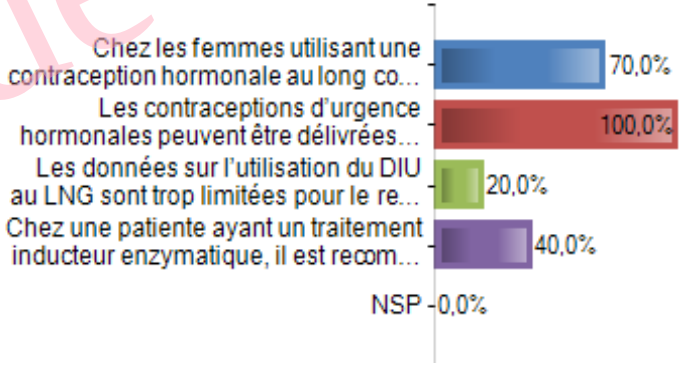
- ✓ Il est recommandé de ne pas utiliser une contraception estroprogestative dans les 6 premiers mois du post-partum (Accord professionnel).
- ✓ Il est recommandé de proposer une contraception progestative seule (par voie orale ou sous-cutanée) sans restriction de délai (Grade B).
- ✓ En cas de souhait d'une contraception par DIU, il est recommandé de la prescrire à la sortie de la maternité afin de poser le DIU lors de la consultation post-natale (Grade B). [en informant du risque majoré de perforation].

Collège de Gynécologie CVL

Contraception d'urgence QCM 15

Concernant la contraception d'urgence (précisez les réponses vraies)

	Effectifs	% Obs.
Chez les femmes utilisant une contraception hormonale au long cours, il est recommandé de proposer une contraception d'urgence par Levonorgestrel (Norlevo®) plutôt que par l'acétate d'Ulipristal (Elaone®)	7	70%
Les contraceptions d'urgence hormonales peuvent être délivrées gratuitement et sans ordonnance aux mineurs	10	100%
Les données sur l'utilisation du DIU au LNG sont trop limitées pour le recommander en contraception d'urgence	2	20%
Chez une patiente ayant un traitement inducteur enzymatique, il est recommandé d'utiliser en contraception d'urgence un DIU au cuivre ou deux comprimés de Levonorgestrel 1,5 mg	4	40%
NSP	0	0%



Collège de Gynécologie CVL

Contraceptions d'Urgence

=> <u>Hormonale</u> : le plus rapidement possible après le RS

-Norlevo ® : 750 µg de LVN

Doit être utilisé dans les 72 heures suivant le RS

-Ellaone ® : Acétate d'Ullipristal

Doit être utilisé dans les 5 jours

=> <u>DIU au cuivre</u>

La plus efficace des contraceptions d'urgence

A insérer dans les 5 jours qui suivent le rapport à risque

<u>Recommandations CNGOF 2018</u>

Chez les femmes utilisant une contraception hormonale au long cours, il n'est pas recommandé d'utiliser l'UPA en CU.

En l'absence de contraception au long cours, dans les 72 premières heures après le rapport sans protection, l'UPA et le LNG peuvent être proposés (grade A). En raison de sa meilleure efficacité en période péri-ovulatoire, et cette période étant difficile à déterminer, la prescription d'UPA peut être recommandée (AP). Au-delà de 72 h, la préférence doit aller à l'UPA

Collège de Gynécologie CVL

Contraception d'urgence et inducteurs enzymatiques

- Levonorgestrel (Norlevo®)
  - Doubler la dose si inducteur enzymatique (accord d'experts)

- Poser un DIU-Cu

Recommandations ANSM

Collège de Gynécologie CVL

Contraception hormonale et inducteurs enzymatiques

Fortement inducteur enzymatique	Faiblement inducteur enzymatique
Antibiotique : Rifampicine (Rifadine®)	Antifongique : Griséofulvine (Grisefuline®)
Antirétroviraux : Efavirenz (Sustiva®) Etravirine (Intelence®) Lopinavir (Kaletra®) Nelfinavir (Viracept®) Nevirapine (Viramune®) Ritonavir (Norvir®)	Psychostimulant : Modafinil (Modiodal®)
Antidépresseur : Millepertuis	Sédatif : Méprobamate (Equanil®)
Vasodilatateur : Bosentan (Tracleer®)	Anti-émétique : Aprépitant (Emend®)

D'après le référentiel national des interactions médicamenteuses

Collège de Gynécologie CVL

Contraception et inducteurs enzymatiques : En pratique

Prise d'un inducteur enzymatique

↓

Information : Préservatif et Contraception d'urgence (double dose)

↓

- DIU
  SIU
- Progestatif injectable
- Stérilisation tubaire
- Macroprogestatif (Majoration de la dose)
  ↓
  Vérifier efficacité anti gonadotrope après le 1er cycle (échographie et/ou dosage E2)

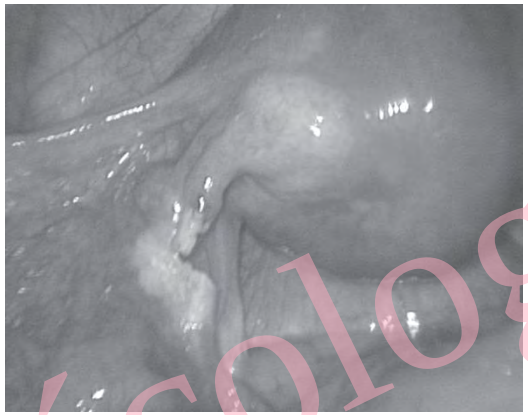
Collège de Gynécologie CVL

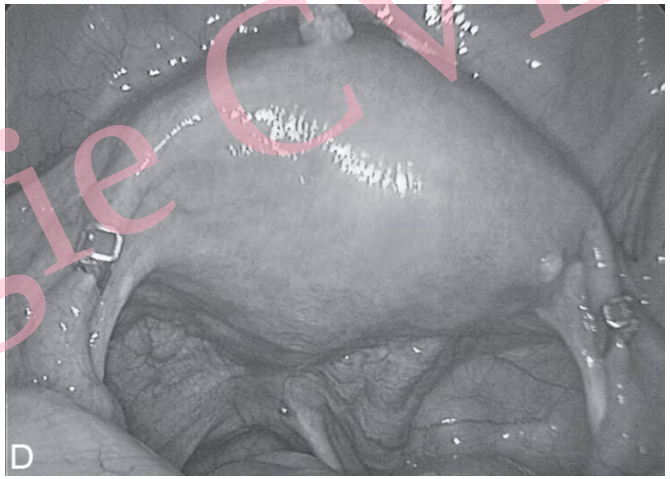
Ne pas oublier d’impliquer le conjoint dans le projet…

Collège de Gynécologie CVL

Contraception définitive féminine

Stérilisation tubaire





- Bien expliquer:
  - Modalités (coelioscopie sous AG), risques, conséquences
  - Caractère irréversible
  - Information sur les alternatives
- Délai de réflexion de 4 mois obligatoire/Consentement éclairé
- Ne l'envisager chez les femmes jeunes ou nullipares qu'avec la plus grande réserve et la plus grande précaution

Loi du 4 juillet 2001 du code de la Santé Publique

Collège de Gynécologie CVL

Contraception et situations à risque

Collège de Gynécologie CVL

- Une femme âgée de 23 ans, G1P0 (Une IVG il y a 4 ans), vous consulte car elle souhaite une contraception. Elle présente depuis l'âge de 15 ans des céphalées pulsatiles intenses (EVA 7/10) associées à des nausées et des photophobies. Ces crises durent environ 12 heures et surviennent 3 à 4 fois par mois.
- **Quelles données de l'interrogatoire sont essentielles à recueillir avant de lui proposer une contraception ?**

Collège de Gynécologie CVL

- Une femme âgée de 23 ans, G1P0 (Une IVG il y a 4 ans), vous consulte car elle souhaite une contraception. Elle présente depuis l'âge de 15 ans des céphalées pulsatiles intenses (EVA 7/10) associées à des nausées et des photophobies. Ces crises durent environ 12 heures et surviennent 3 à 4 fois par mois.
- **Quelles données de l'interrogatoire sont essentielles à recueillir avant de lui proposer une contraception ?**

Collège de Gynécologie CVL

Vos réponses

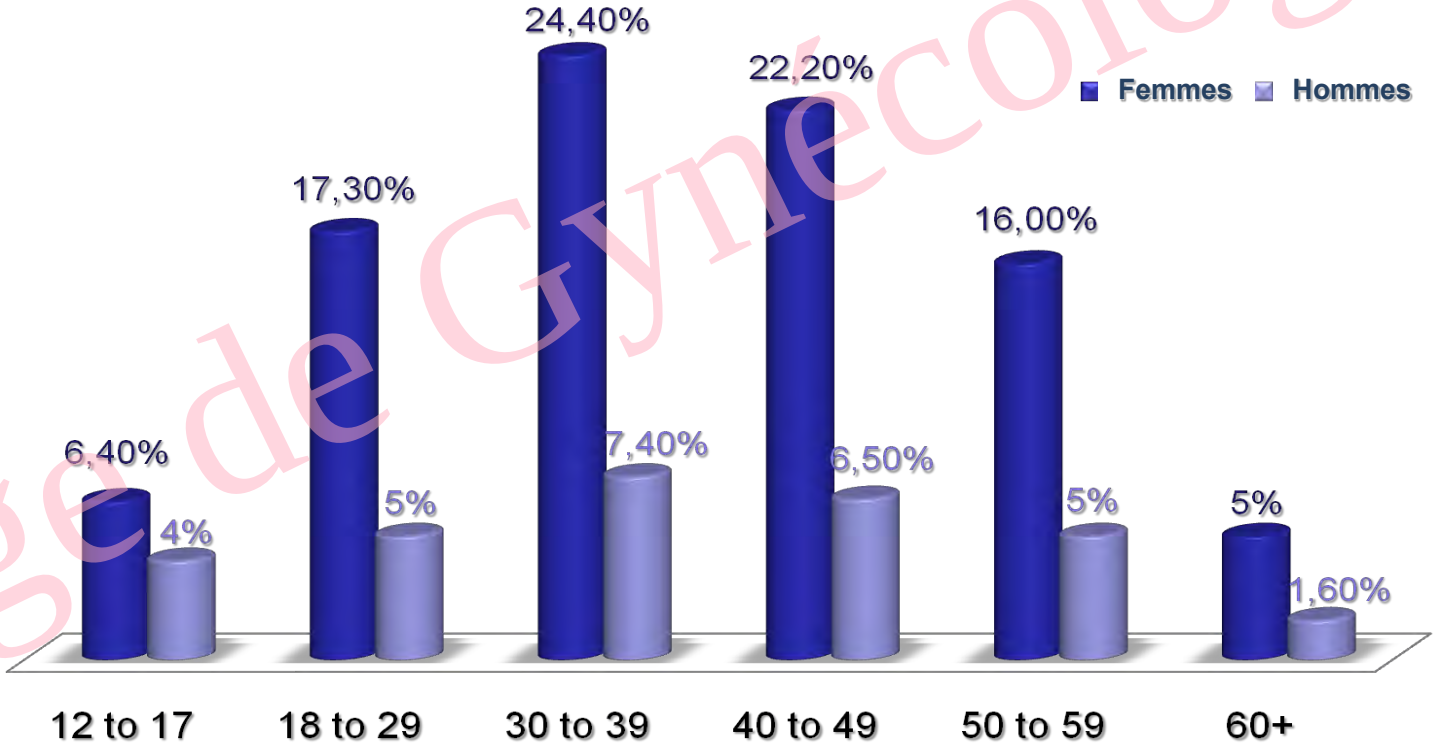
DIU CUIVRÉ
ATCD FAM SUR LE PLAN NEURO // RECHERCHE D'AURA
Céphalées en rapport le cycle ?
si aura ci à poop
Présence d'aura (si oui, CI absolue aux COP) Caractère cyclique des migraines?
Les céphalées sont-elles précédées d'anomalie du champ visuel ou de la parole (aura ?) si oui => COP CI Fume-t-elle ? si oui même sans aura => COP CI car migraine + tabac = CI COP
periodicité de sa migraine , avant ou au moment les régles ou en dehors des régles tabac , TA, ATDS familiaux
a t elle des signes ophtalmo des signes deficitaires neuro scanner? tabac?toxiques ? OH ? AUTRES FRCV AUTRES ATCD MEDICAUX CHIR ATCD FAMILIAUX habitudes sexuelles
erreur âge dans énoncé demander si les migraines sont en rapport avec un syndrome prémenstruel

Collège de Gynécologie CVL

Migraine - Epidémiologie

Une maladie fréquente: 12% de la population adulte

Une maladie à prépondérance féminine: 3 femmes pour 1 homme



Lipton et al, Neurology 2007

Collège de Gynécologie CVL

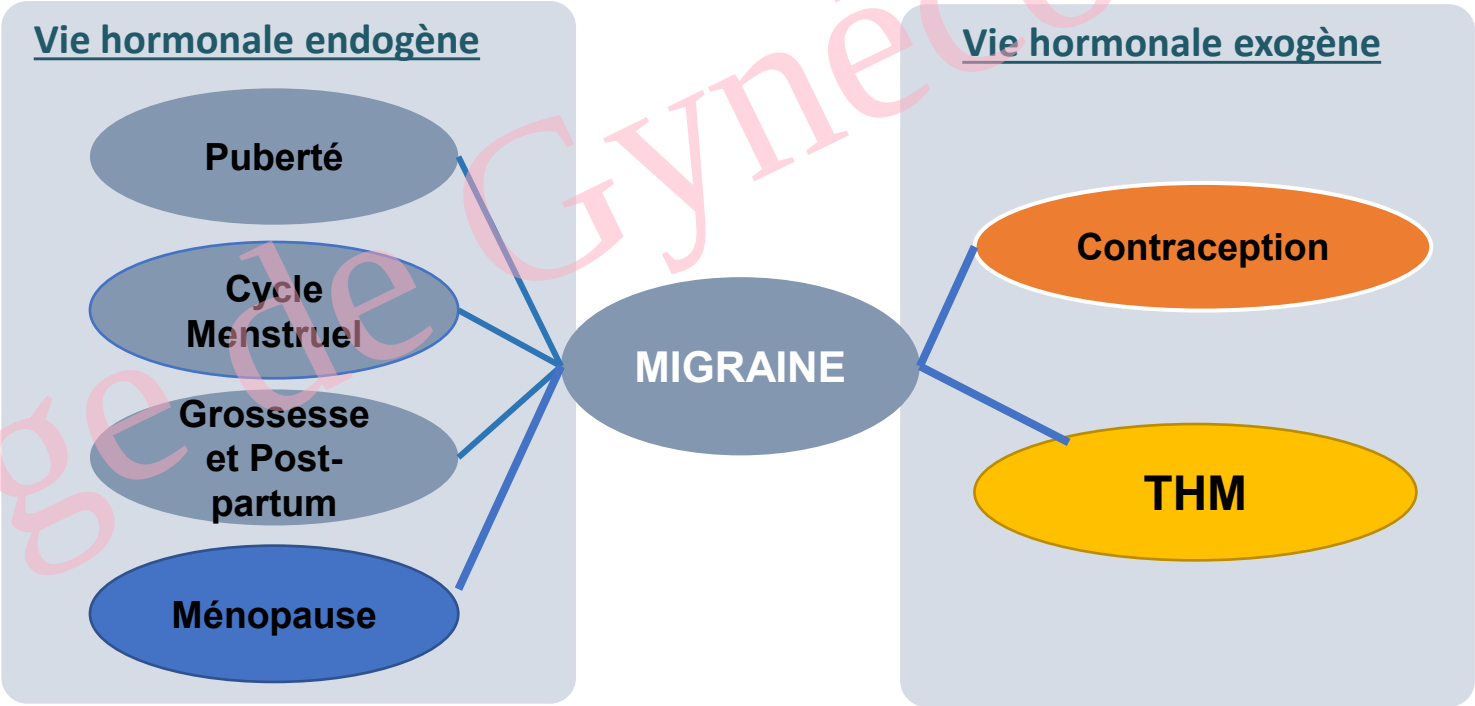
Migraine - Physiopathologie

Une maladie neuro-vasculaire sous-tendue par une hyperexcitabilité cérébrale d'origine génétique et environnementale [Goadsby et al, 2006]

⇒ **Rôle important des HORMONES chez la femme**

Déclenchement des crises

Evolution de la maladie



Collège de Gynécologie CVL

Migraine sans aura - Définition

D'après la classification de l'International Headache Society (IHS), 3rd Edition, 2018

Au moins 5 crises remplissant les critères suivants

1. Crises de céphalée durant 4 à 72 heures (sans traitement)

2. Céphalée ayant au moins 2 des caractères suivants:
   - Unilatéralité
   - Pulsatilité
   - Intensité modérée à sévère
   - Aggravation par l'effort physique

3. Céphalée associée à au moins un des symptômes suivants:
   - Nausées et/ou vomissements
   - Photophobie et phonophobie

Examen neurologique normal

Collège de Gynécologie CVL

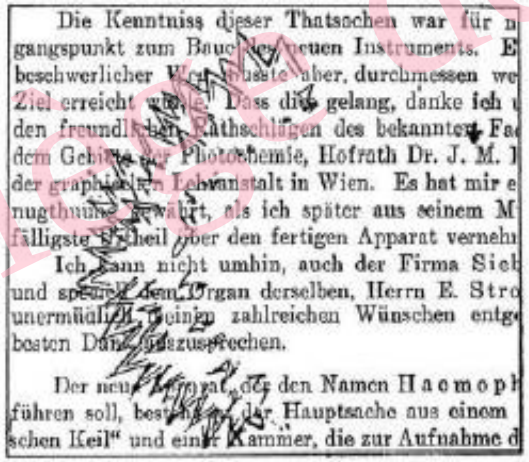
Migraine avec aura - Définition

Au moins 2 crises répondant au critères suivants:

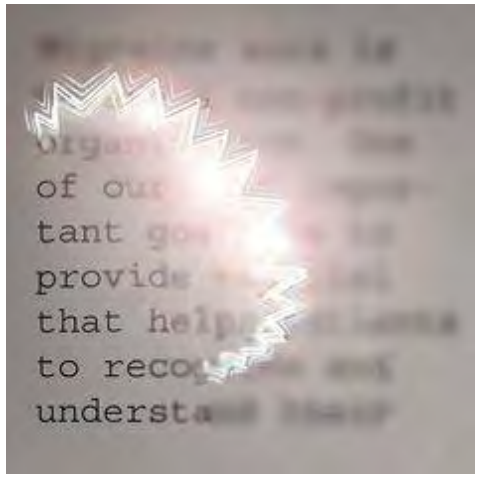
1. Définition de la migraine sans aura

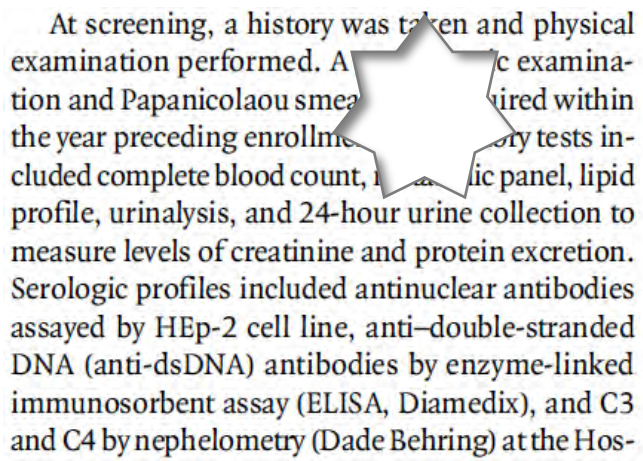
+

2. **Aura** : Ensemble de symptômes neurologiques focaux et réversibles d'installation progressive, durée > 5 min et <60 min, précédent le plus souvent une céphalée migraineuse.
   - Symptômes visuels réversibles (lumières scintillantes, tâches, lignes, perte de la vision…)
   - Symptômes sensoriels (piqûres, fourmillements, engourdissements…)
   - Troubles du langage


Die Kenntniss dieser Thatsachen war für n
gangspunkt zum Baue des neuen Instruments. E
beschwerlicher W[illegible] musste aber, durchmessen we
Ziel erreicht wird. Dass dies gelang, danke ich
den freundlichen Rathschlägen des bekannten Fa
dem Gebiete der Photochemie, Hofrath Dr. J. M. I
der graphischen Lehranstalt in Wien. Es hat mir e
nugthuung gewährt, als ich später aus seinem M
fälligste Urtheil über den fertigen Apparat vernehm
Ich kann nicht umhin, auch der Firma Sich
und speciell dem Organ derselben, Herrn E. Stro
unermüdlich seinen zahlreichen Wünschen entg
besten Dank auszusprechen.

Der neue Apparat, der den Namen Haemoph
führen soll, besteht in der Hauptsache aus einem
schen Keil" und einer Kammer, die zur Aufnahme d




At screening, a history was taken and physical examination performed. A[illegible]c examination and Papanicolaou smea[illegible]ired within the year preceding enrollme[illegible]ory tests included complete blood count, [illegible]ic panel, lipid profile, urinalysis, and 24-hour urine collection to measure levels of creatinine and protein excretion. Serologic profiles included antinuclear antibodies assayed by HEp-2 cell line, anti–double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, Diamedix), and C3 and C4 by nephelometry (Dade Behring) at the Hos-

Collège de Gynécologie CVL

Influence des COP sur la maladie migraineuse

- Aggravation (18-50%), amélioration (3-35%) , effet neutre (39-65%)

- Evaluation difficile et Résultats contradictoires
  - Prévalence élevée de la migraine
  - Contenu variable des pilules en EE et progestatifs

- Revue systématique d'études publiées entre 1966 et 2004
  - Absence de lien fort entre survenue de novo de céphalées et COP
    - **Les céphalées survenant au cours des 1er cycles tendent à disparaître**
  - Risque de survenue de céphalées sous COP accru si
    - **ATCD de migraine, personnel ou familial**
    - **Age**

Loder EW et al, Am J Obstet Gynecol 2005

Collège de Gynécologie CVL

Migraine et COP

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%

Association significative entre migraine et prise de COP, indépendante de la dose EE

OR=**1,4** (1,2-1,7)

Aegidius K et al, Neurology 2006

Collège de Gynécologie CVL

Migraine et COP

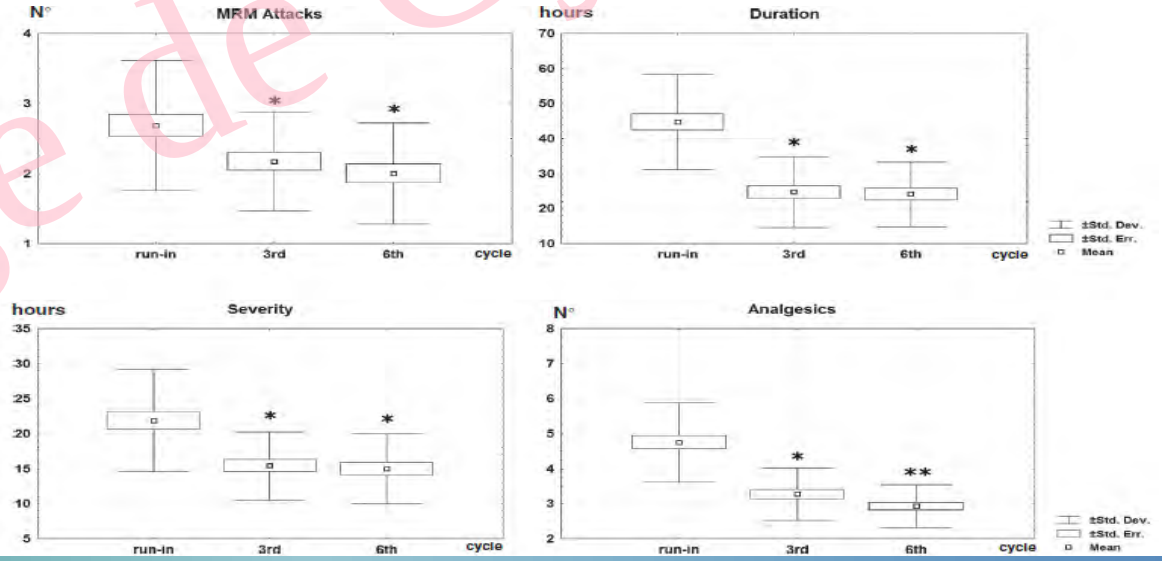
Influence du type de progestatif

Type of COC	Improvement, *n* (%)	Exacerbation, *n* (%)	OR (95% CI)
Second generation	5 (20.8)	12 (46.2)	1.00 (–)
Third generation	10 (41.7)	12 (46.2)	2.00 (0.52–19.78)
EE/CPA	1 (4.2)	2 (7.7)	1.20 (0.09–16.44)
EE/CMA	1 (4.2)	0 (0.0)	6.82 (0.24–195.14)
EE/DRS	7 (29.2)	0 (0.0)	34.09 (1.64–707.96)
Total	24 (100)	26 (100)	

Machado RB et al, Contraception 2010

Influence du type d'oestrogènes: quid des COP à base d'estradiol?

Estradiol
+
Dienogest



Nappi RE et al, Contraception 2013

Collège de Gynécologie CVL

Migraine et contraception progestative

Peu de données

Microprogestatifs oraux:

* Pas de lien entre céphalées et microprogestatifs (gestodène) dans la Head-HUNT Study
OR= 1.3 (0.9-1.8)

Aegidius&al, Neurology, 2006

* Méta-analyse de 4 études d'observation
=> Diminution sous désogestrel:
- du nombre de crises mensuelles
- de la durée et de l'intensité des crises
- de l'utilisation des triptans

Warhurst S et al, Cephalalgia 2017

* Effet bénéfique sur la durée de l'aura

Nappi et al, Contraception, 2010

Microprogestatifs non oraux (implant, DIU):

* Peu de données spécifiques

Macroprogestatifs:

* OR= 2.11 (0.94-4.74)

Etude PROMIS, Maitrot-Mantelet L

Collège de Gynécologie CVL

COC et risque d'AVC ischémique

Authors, year of publication	Type of study	Number of women	RR (95% CI)
WHO collaborative1, 1996	Case-control	141/373	1.5 (0.7-3.3)
Heinemann et al., 1997	Case-control	220/775	2.9 (2.0-4.0)
Petitti et al., 1996	Case-control	144/774	0.7 (0.3-1.7)
Schwartz et al, 1998	Case-control	175/1,191	0.7 (0.3-1.5)
Haapaniemi et al., 1997	Case-control	140/126	4.2 (1.7-10.1)
Lidegaard et al., 2002 **	Case-control	626/4,054	0.7 (0.6-1.0)
Tzourio et al., 1995	Case-control	72/173	3.1 (1.2-8.2)
Kemmeren et al., 2002	Case-control	203/925	2.1 (1.5-3.1)
Siritho et al., 2004	Case-control	234/234	1.8 (0.9-3.6)
Nightingale et al., 2004	Nested case-control	190/1,129	2.3 (1.2-4.6)
Martinelli et al., 2006	Case-control	105/293	2.3 (1.4-3.8)
Pezzini et al., 2007	Case-control	108/216	4.0 (2.3-6.8)
Yang et al., 2009	Cohort	193/45,699	1.1 (0.6-2.0)
Gallagher et al., 2011*, #	Cohort	699/267,400	0.7 (0.5-0.9)
		Pooled OR	***1.8 (1.2-2.8)***

Plu-Bureau G , Maitrot-Mantelet L, Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab 2013

Collège de Gynécologie CVL

Contraception et risque d'AVC ischémique

Génération de progestatif	OR (IC à 95%)
1ère génération	2.6 (2.0-3.4)
2ème génération	1.9 (1.6-2.2)
3ème génération	1.9 (1.7-2.1)

1ère G versus 2ème G : p=0.04

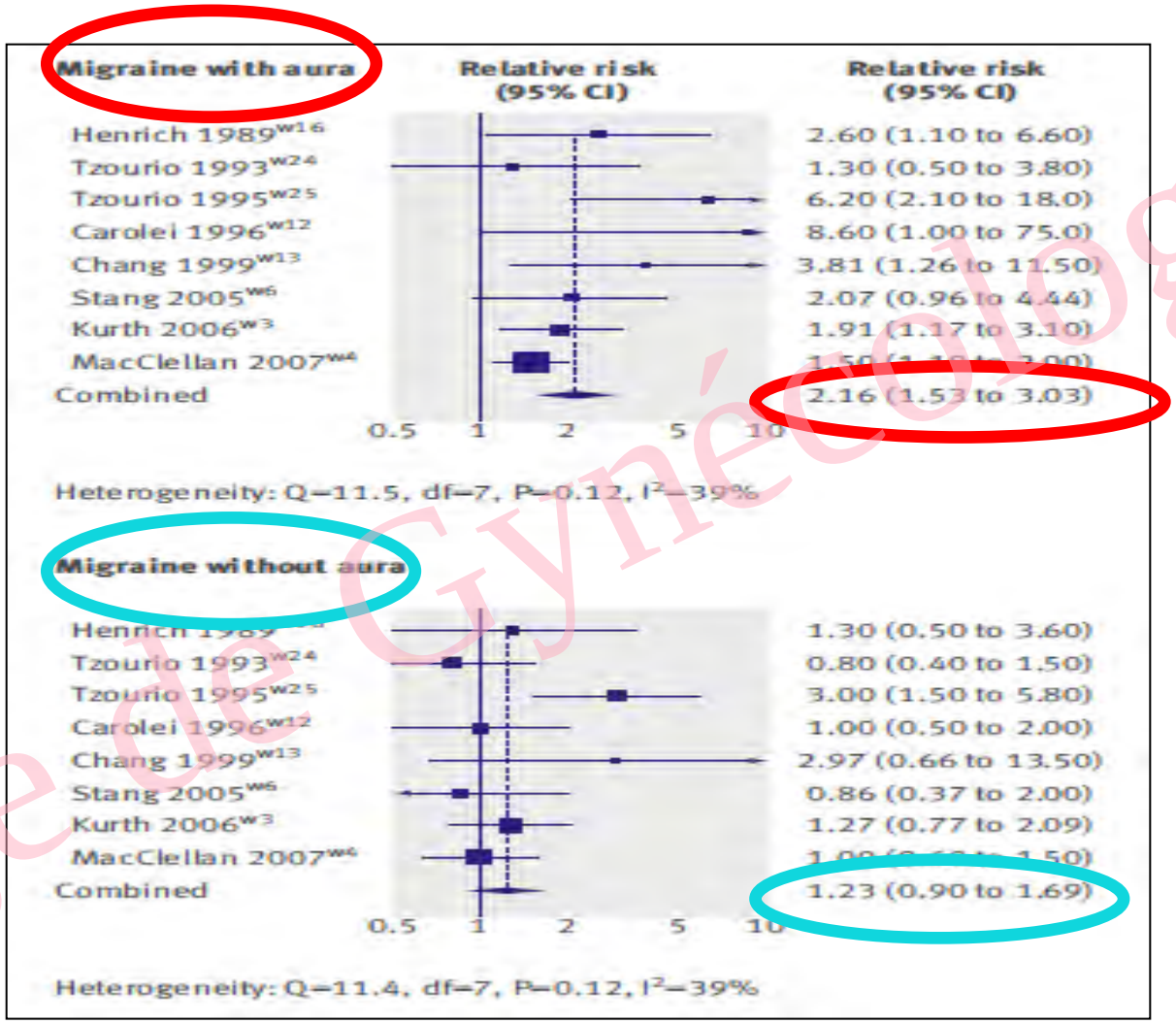
1ère G versus 3ème G : p= 0.03

2ème G Versus 3ème G : p=0.99

Plu-Bureau G , Maitrot-Mantelet L et al,. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab 2013

Collège de Gynécologie CVL

Type de migraine et risque d'AVC



Schürks M et al, BMJ 2009

Collège de Gynécologie CVL

Interaction des facteurs de risque et COC

Etude cas-témoins emboité (CDC): 25 887 AVC entre 2006-2012 ➔ 4 témoins Femmes âgées de 15 à 49 ans

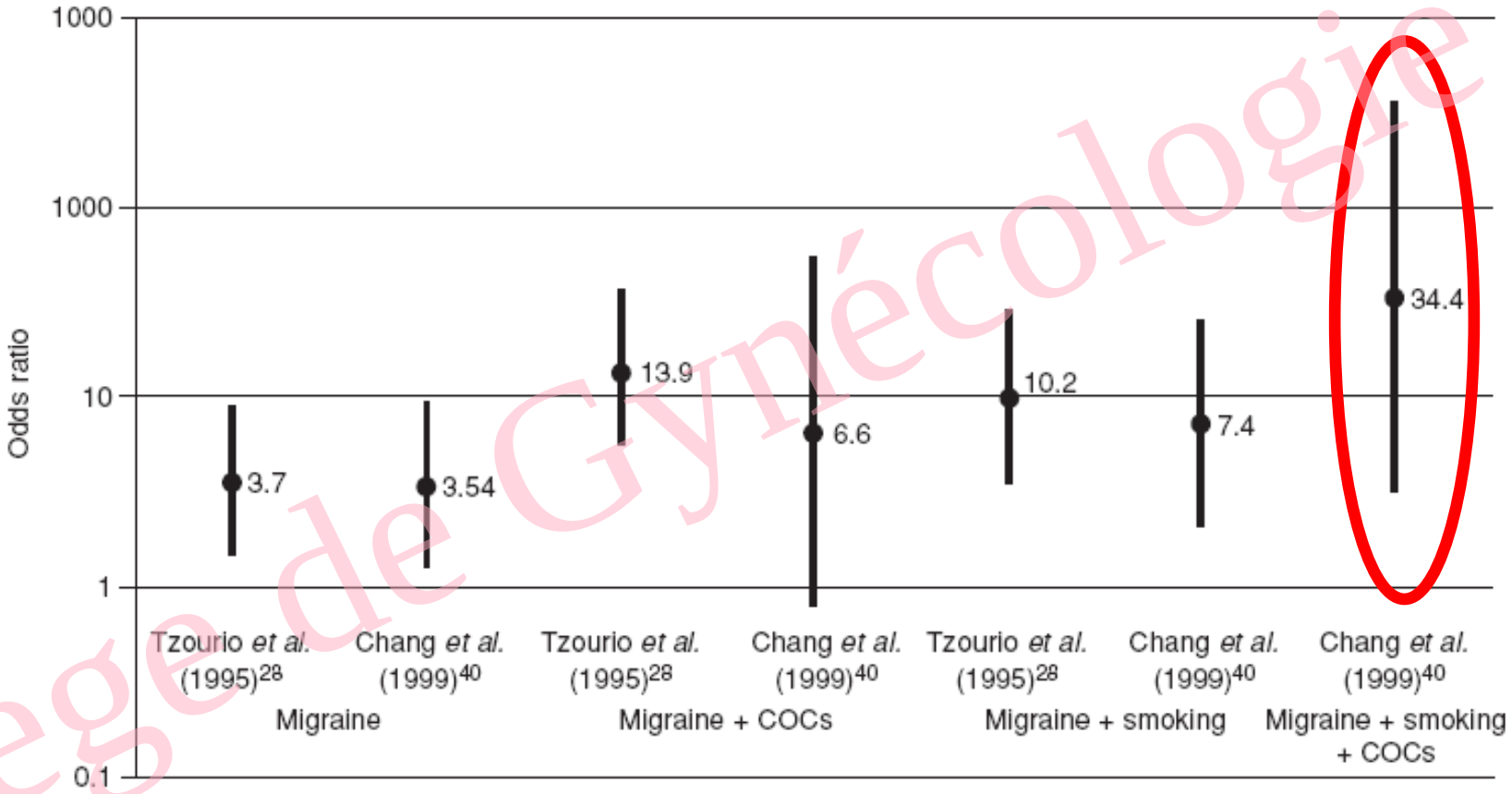
History of migraines N=9,420	Current CHC use*	Cases (N)	Controls (N)	Ischemic stroke Adjusted OR† (95% CI)
Migraine with aura‡	Yes	NR§	NR§	6.08 (3.07 – 12.05)
	No	74	126	2.65 (1.91 – 3.67)
Migraine without aura‡	Yes	NR§	77	1.77 (1.09 – 2.88)
	No	255	466	2.24 (1.86 – 2.69)
No migraine	Yes	192	774	1.39 (1.16 – 1.67)
	No	1,320	6,073	Ref

† Adjusted for hypertension, diabetes, obesity, smoking, ischemic heart disease, and valvular heart disease.

Champaloux et al AJOG 2016

Collège de Gynécologie CVL

Interaction migraine –CO-**Tabac sur le risque d'AVC**

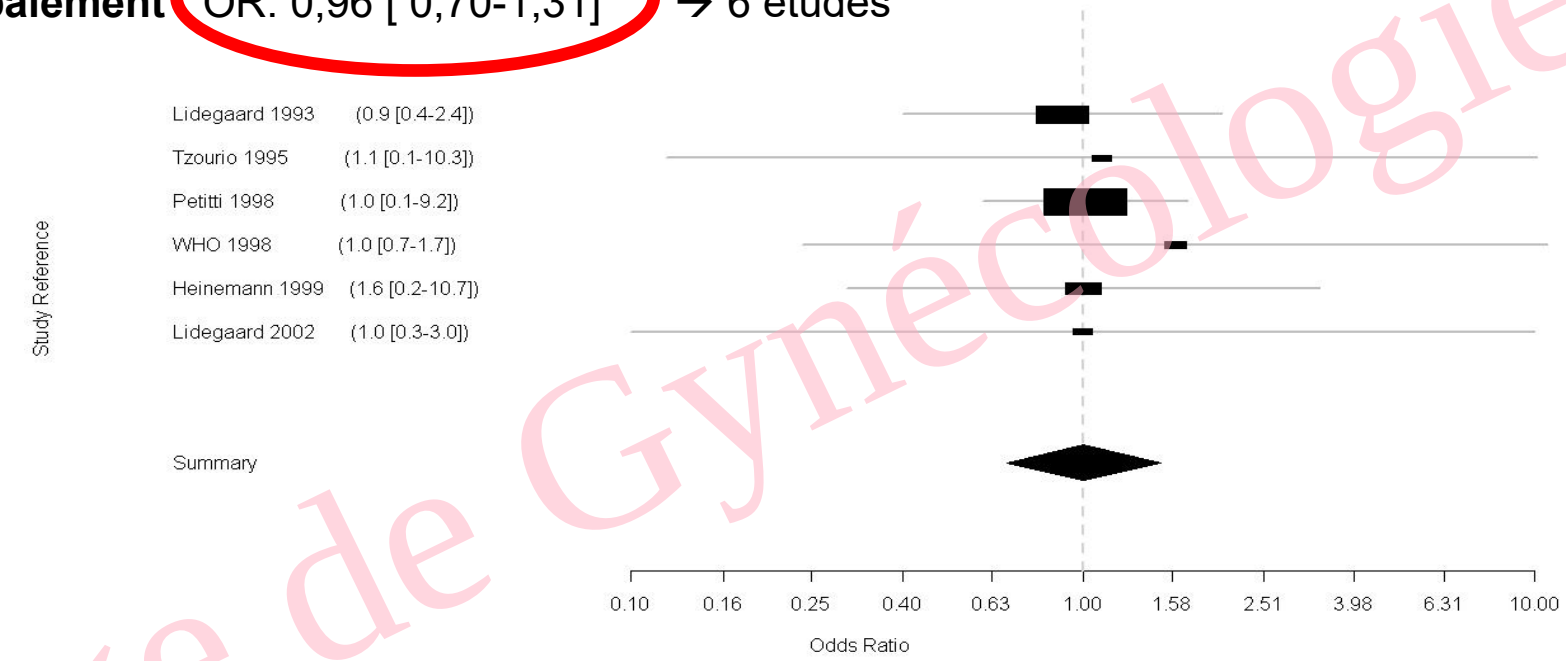


A. MacGregor 2007

Collège de Gynécologie CVL

Progestatifs et risque d'accident vasculaire cérébral

Globalement OR: 0,96 [0,70-1,31] → 6 études



Chakhtoura Z, et al Stroke 2009

Voie orale OR: 1,00 [0,68-1,49]

DMPA : OR: 0,89 [0,53-1,49]

Collège de Gynécologie CVL

Contraception et Migraine

Recommandations OMS

NEUROLOGIC CONDITIONS									
HEADACHES*	I	C	I	C	I	C	I	C	**Clarification:** Classification depends on accurate diagnosis of those severe headaches that are migrainous and those that are not. Any new headaches or marked changes in headaches should be evaluated. Classification is for women without any other risk factors for stroke. Risk of stroke increases with age, hypertension and smoking.
a) Non-migrainous (mild or severe)	1	2	1	2	1	2	1	2	
b) Migraine									
i) without aura									
age < 35 years	2	3	2	3	2	3	2	3	
age ≥ 35 years	3	4	3	4	3	4	3	4	
ii) with aura, at any age	4	4	4	4	4	4	4	4	**Evidence:** Among women with migraine, women who also had aura had a higher risk of stroke than those without aura *(240–242)*. Women with a history of migraine who use COCs are about 2–4 times as likely to have an ischaemic stroke as non-users with a history of migraine *(142, 154, 181, 182, 240–246)*.

1 : Utilisation sans restriction
2 : Avantages supérieurs aux risques théoriques
3 : Risques supérieurs aux avantages
4 : Utilisation avec risque inacceptable

Collège de Gynécologie CVL

Contraception et migraine : en pratique

MIGRAINE SANS AURA
et pas de FDR associés

→ COP

→ Pas de modification → Poursuite COP

→ Augmentation fréquence
Augmentation intensité
Apparition d'aura → Arrêt COP
Contraception mécanique
Contraception progestative
Contraception définitive

MIGRAINE SANS AURA
et FDR associés
ou
MIGRAINE AVEC AURA

→ Contre-indication COP → Contraception mécanique
Contraception progestative
Contraception définitive

MIGRAINE CATAMENIALE

→ COP

→ Amélioration → Poursuite COP

→ Pas d'amélioration → Essai COP en continu
E2 Percutané
Contraception Progestative

Décider au cas par cas et nécessité d'un suivi clinique régulier afin de procéder aux ajustements thérapeutiques nécessaires

Collège de Gynécologie CVL

Parmi les propositions suivantes, lesquelles constituent une contre-indication absolue à la prescription d'une contraception oestro-progestative ?

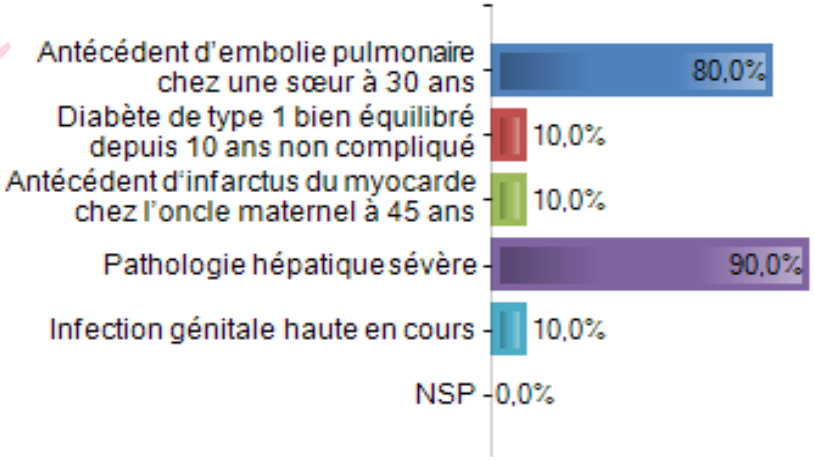
- Antécédent d'embolie pulmonaire chez une sœur à 30 ans
- Diabète de type 1 bien équilibré depuis 10 ans non compliqué
- Antécédent d'infarctus du myocarde chez l'oncle maternel à 45 ans
- Pathologie hépatique sévère
- Infection génitale haute en cours

Collège de Gynécologie CVL

Vos réponses

Parmi les propositions suivantes, lesquelles constituent une contre-indication absolue à la prescription d'une contraception oestro-progestative ?

	Effectifs	% Obs.
Antécédent d'embolie pulmonaire chez une sœur à 30 ans	8	80%
Diabète de type 1 bien équilibré depuis 10 ans non compliqué	1	10%
Antécédent d'infarctus du myocarde chez l'oncle maternel à 45 ans	1	10%
Pathologie hépatique sévère	9	90%
Infection génitale haute en cours	1	10%
NSP	0	0%



Collège de Gynécologie CVL

Facteurs de risque veineux

Age > 35 ans	**Possible si pas d'autres FDRV**
Surpoids – obésité	Possible si pas d'autres FDRV
Thrombophilie biologique connue	Contre-indication
Antécédents familiaux au 1er degré de MVTE avant 50 ans	Contre-indication

+ pathologies à risque vasculaire :

- ➔ Lupus
- ➔ SAPL
- ➔ MICI
- ➔ pathologies inflammatoires….

Collège de Gynécologie CVL

• RR de MVTE // Lévonorgestrel

Plu-Bureau G et al Gyn Obst Fert 2018

EE + 3ème Génération ou Drospirérone ou cyprotérone
Patch ou Anneau

→ Risque x 1,43 – 2,04

Martinez 2012, Plu-Bureau 2013, Stegeman 2013, Dragoman 2018, Oedingen 2018

Le risque de MVTE des voies d'administration non orales des CHC est équivalent au risque des CHC contenant des progestatifs de 3ème génération (NP2).

Auteurs, année	Nombre d'études NORGESTIMATE+EE	OR (Intervalle de confiance à 95%)
Martinez 2012	4	1.11 (0,84 – 1,46)
Stegeman 2013	5	1.0 (0.7 – 1.3)
Dragoman 2018	9	1.14 (0.94 – 1.32)

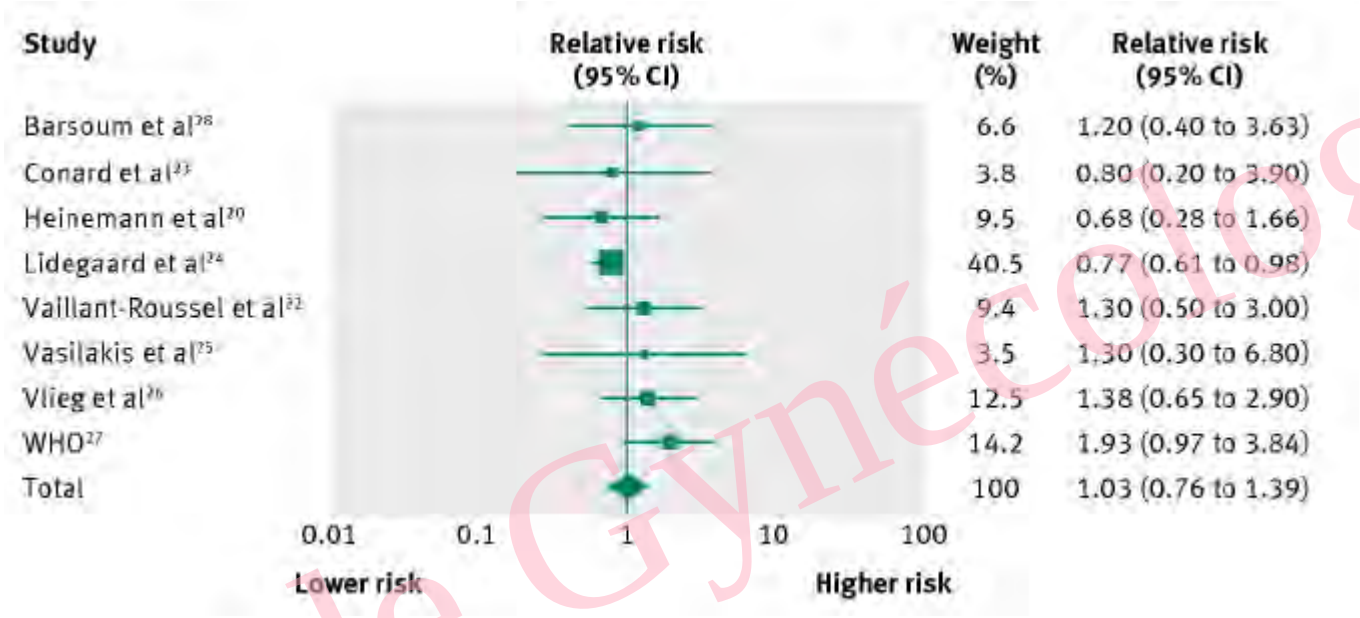
→ Risque identique LVN

B	**En dehors de contre-indications, il est recommandé de prescrire en première intention une CHC contenant du lévonorgestrel ou du norgestimate**

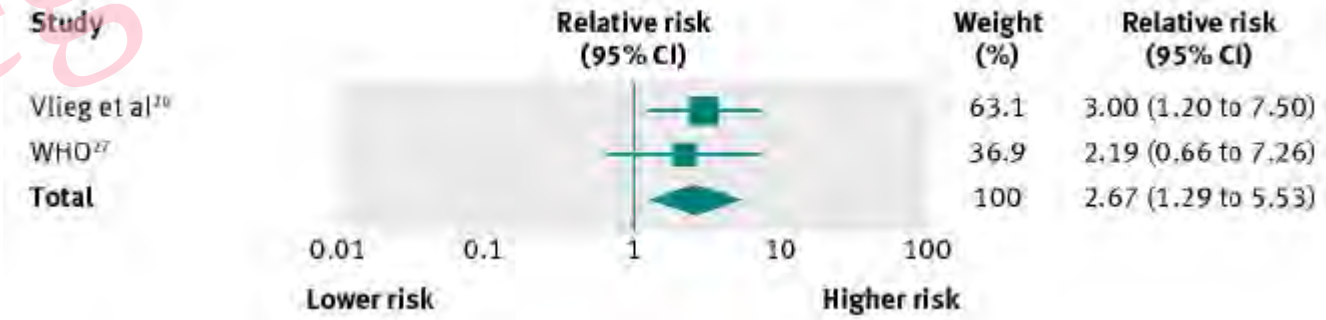
Collège de Gynécologie CVL

Risque veineux des contraceptions progestatives

Tous types de contraceptions progestatives



Contraception progestative injectable



Mantha BMJ 2012

Collège de Gynécologie CVL

Risque veineux des Contraceptions progestatives : Recommandations

Contraception progestative
Microprogestative: voie orale, implant, DIU

Wu 2005, van Vlijmen 2016

→ Pas d'↗ de risque

Contraception Injectable par médroxyprogestérone

Plu-Bureau 2013, Mantha 2012

→ Risque x 2,6

B	**Il est recommandé de ne pas prescrire une contraception progestative injectable par acétate de médroxyprogestérone chez les femmes à haut risque vasculaire.**
B	**Une contraception progestative seule est recommandée chez les femmes à haut risque vasculaire veineux désirant une contraception hormonale.**
AP	**Lors d'un événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), les CHC doivent être interrompues en l'absence de risque de grossesse sur le cycle en cours.**
AP	**Le DMPA ne doit pas être reconduit après un évènement thromboembolique veineux.**

Collège de Gynécologie CVL

Faut-il rechercher une thrombophilie ?

- Avant contraception orale ?
  - Pas à titre systématique
  - Oui en cas d'ATCD familial de thrombose veineuse ou embolie pulmonaire (avant 60 ans)
- Quel Bilan :
  - en cas d'antécédent familial avant 60 ans
    * TQ, TCA, AT, PC, PS, Facteur V Leiden, Prothrombine (FII) 20210A
  - en cas d'antécédent personnel
    * NF Plaquettes, Anticoagulant circulant et anticorps anti-cardiolipine et anti-β2 GP1
- En cours de contraception orale ?
  - Si cela n'a pas été fait AVANT contraception chez une femme ayant des antécédents familiaux.
  - Si taux de PS abaissé, refaire le dosage en l'absence de COC ou après son remplacement par progestatif seul.

Collège de Gynécologie CVL

QCM 16 : contraception et risque oncologique

Concernant la contraception hormonale:

- Elle est contre indiquée en cas de cancer du sein chez un apparenté au premier degré à < 50 ans
- Elle est autorisée en cas de mutation BRCA1 connue sans évènement personnel de cancer du sein
- La pilule oestro progestative majore légèrement le risque de cancer du sein et diminue le risque de cancer de l'ovaire

Collège de Gynécologie CVL

Concernant la contraception hormonale

	Effectifs	% Obs.
Elle est contre indiquée en cas de cancer du sein chez un apparenté au premier degré à < 50 ans	3	30%
Elle est autorisée en cas de mutation BRCA1 connue sans évènement personnel de cancer du sein	4	40%
La pilule oestro progestative majore légèrement le risque de cancer du sein et diminue le risque de cancer de l'ovaire	9	90%
NSP	0	0%

Collège de Gynécologie CVL

COC et risque de cancer du sein chez les femmes indemnes mutées BRCA1 et 2

- Narod et al, JNCI 2002: pour BRCA1

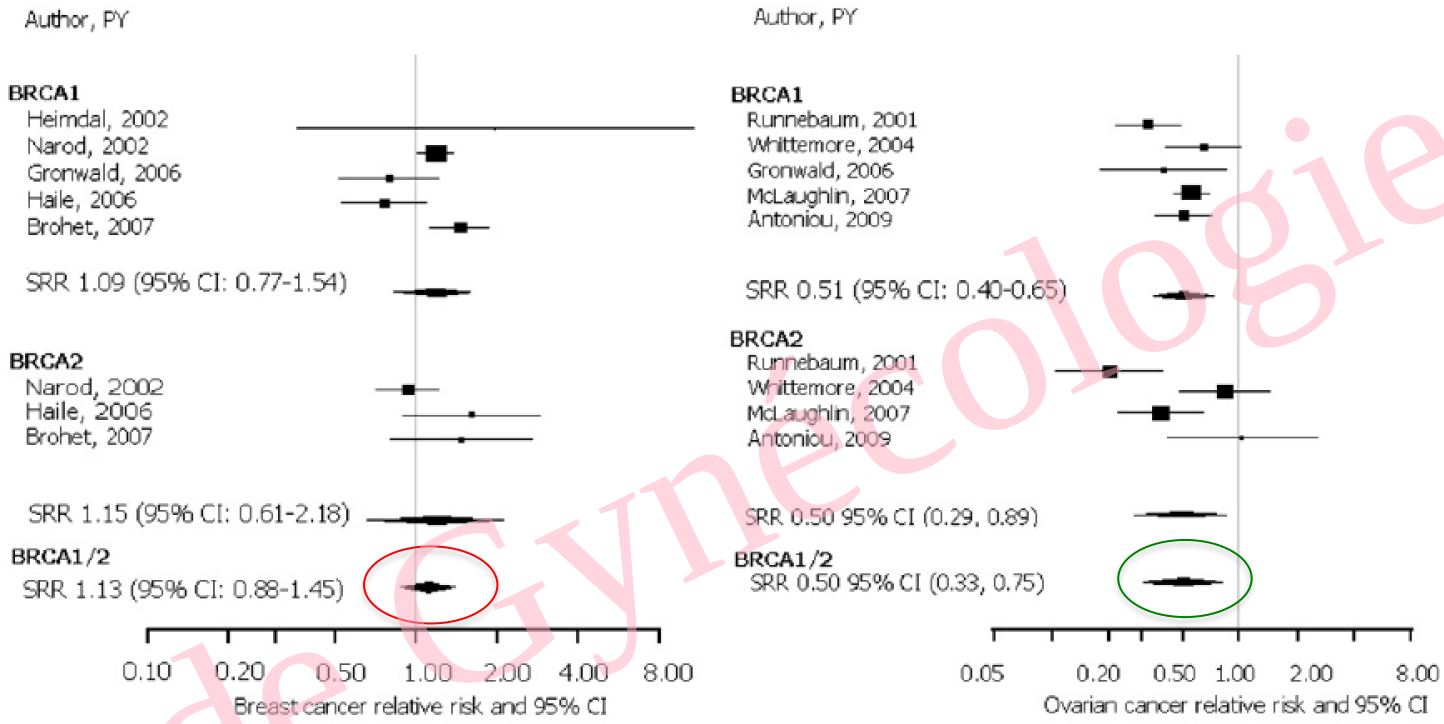
  ✓ utilisation ≥ 5 ans: OR= 1.33 (IC 1.11-1.60)
  ✓ utilisation avant l'âge de 30 ans: OR= 1.29 (1.09-1.52)
  ✓ 1ère utilisation avant 1975: OR= 1.42 (1.17-1.75)

- Brohet et al, JCO 2007:

  Utilisation prolongée(≥ 4 ans) avant 1ère grossesse menée à terme :
  ✓ HR= 1.49 (1.05-2.11) pour BRCA1
  ✓ HR= 2.58 (1.21-5.49) pour BRCA2

Collège de Gynécologie CVL

COC et risque de cancer du sein chez les femmes indemnes mutées BRCA1 et 2



Contraception estroprogestative associée à :

- Pas de modification globale du risque de cancer du sein
- **Réduction du risque de cancer de l'ovaire**

Iodice, Eur J Cancer 2010

Collège de Gynécologie CVL

CP et risque de cancer du sein chez les femmes indemnes mutées BRCA1 et 2

Aucune étude ayant évalué spécifiquement les CP chez les femmes mutées

⇒Seules données disponibles: En population générale

Collège de Gynécologie CVL

- *COC (orale, patch, anneau)*

oNon contre-indiquée car bénéfices>risques

- ✓ pas de modification globale du risque mammaire
- ✓ réduction du risque ovarien
- ✓ facilité d'utilisation et efficacité
- ✓ Bénéfices non contraceptifs

oCOC de deuxième génération en première intention

oRespect des contre-indications habituelles

Collège de Gynécologie CVL

Contraceptions Progestatives

oMicroprogestatifs

- ✓ Pas de contre-indication
- ✓ Indiqués chez les femmes à risque métabolique ou vasculaire
- ✓ mais sources d' hyperosetrogénie relative :
  - risque de kyste mammaire
  - risque de kyste ovarien

oMacroprogestatifs:

- ✓ Pas de contre-indication
- ✓ Indiqués chez les femmes à risque métabolique et vasculaire
- ✓ Utiles si pathologie gynécologique: adénomyose, endométriose, kystes fonctionnels
- ✓ Utiles si pathologie mammaire bénigne

Collège de Gynécologie CVL

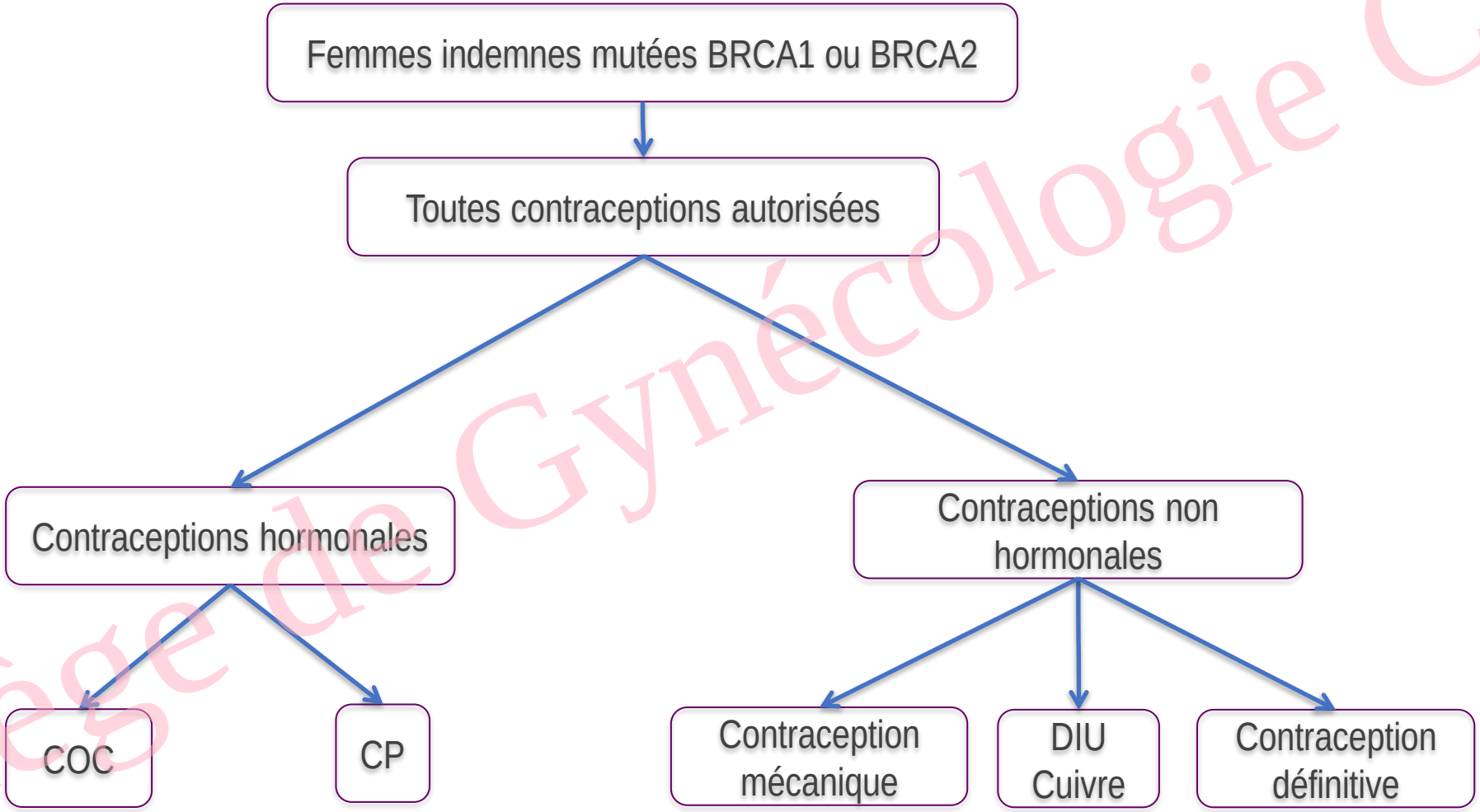
Méthodes non hormonales

- DIU au cuivre
  - Alternative de 1ère intention
- Contraceptions « barrières »
  - Préservatifs masculin/féminin
  - Diaphragme + spermicides
  - Cape cervicale+ spermicides

Indiquées chez les femmes de plus de 40 ans, très compliantes

Collège de Gynécologie CVL

En pratique



Collège de Gynécologie CVL

Contraception hormonale et risque de cancer du sein en population générale

Table 4. Relative Risk of Breast Cancer among Women Using Various Types of Hormonal Contraception Who Were Followed until December 31, 2012.*

Variable	No. of Person-Yr	No. of Breast-Cancer Events	Age-Adjusted Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	Age-Adjusted Risk Difference (95% CI)
			no. of events/100,000 person-yr		*no. of events/100,000 person-yr*
Never used hormonal contraception	7,815,180	5955	55	1.00 (Reference)	Reference
Used hormonal contraception >6 mo previously	4,348,722	2883	58	1.08 (1.03 to 1.13)	3 (1 to 6)
Current or recent use of combined hormonal contraception					
Oral combined ethinyl estradiol, 50 μg					
Norethisterone	52,895	23	46	1.01 (0.67 to 1.52)	−9 (−30 to 12)
Levonorgestrel	73,125	54	64	1.21 (0.93 to 1.59)	9 (−9 to 27)
Oral combined ethinyl estradiol, 20 to 40 μg					
Norethisterone	153,603	39	67	1.09 (0.80 to 1.50)	12 (−12 to 35)
Levonorgestrel	638,936	380	72	1.33 (1.20 to 1.48)	17 (9 to 25)
Norgestimate	635,732	180	72	1.22 (1.20 to 1.48)	18 (5 to 30)
Desogestrel	1,453,690	368	64	1.12 (1.01 to 1.25)	9 (1 to 17)
Gestodene	2,633,355	705	69	1.20 (1.11 to 1.30)	14 (8 to 20)
Drospirenone	503,700	102	60	1.05 (0.86 to 1.28)	6 (−8 to 20)
Cyproterone	272,804	77	90	1.44 (1.15 to 1.81)	36 (11 to 60)
Estradiol valerate and dienogest	6,380	7	101	1.62 (0.77 to 3.41)	46 (−30 to 122)
Nonoral combined hormonal contraception					
Patch	10,842	2	60	0.85 (0.21 to 3.41)	5 (−1 to 11)
Vaginal ring	91,313	20	53	0.97 (0.62 to 1.50)	−2 (−32 to 28)
Current or recent use of progestin-only products					
Oral contraceptive					
Norethisterone	128,848	78	58	1.00 (0.80 to 1.25)	3 (−10 to 16)
Levonorgestrel	10,547	16	102	1.93 (1.18 to 3.16)	47 (−4 to 99)
Desogestrel	77,847	42	69	1.18 (0.87 to 1.60)	14 (−8 to 36)
Nonoral contraceptive					
Implant	42,217	9	46	0.93 (0.48 to 1.79)	−9 (−42 to 25)
Levonorgestrel-releasing intrauterine system	503,441	571	70	1.21 (1.11 to 1.33)	16 (9 to 22)
Depot medroxyprogesterone acetate	19,308	5	51	0.95 (0.40 to 2.29)	−4 (−49 to 42)

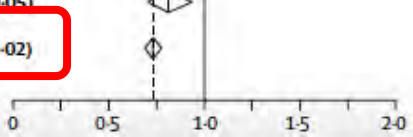
* Recent use was defined as discontinuation of hormonal contraception within the previous 6 months.
† Relative risks were adjusted for age, calendar year, level of education, the polycystic ovary syndrome, endometriosis, parity, and family history of premenopausal breast or ovarian cancer.

NEJM , 2017, Morch

Collège de Gynécologie CVL

Contraception hormonale et risque de cancer de l'ovaire en population générale

	Oral contraceptive use Ever	Oral contraceptive use Never	Relative risk* of ovarian cancer in ever vs never users
	Cases/controls	Cases/controls	RR (SE)
13 prospective studies:			
BCCDS (USA)	72/323	293/1076	0·72 (0·15)
Nurses' Health Study (USA)	267/1152	413/1568	0·88 (0·10)
RCGP (UK)	86/422	90/282	0·68 (0·17)
Netherlands Cohort (Netherlands)	35/434	218/1343	0·62 (0·15)
CPS-II Mortality (USA)	437/2330	2160/8646	0·72 (0·05)
CPS-II Nutrition (USA)	105/508	245/897	0·83 (0·13)
Million Women Study (UK)	1350/6245	1465/5013	0·74 (0·04)
Other	241/1147	249/815	0·55 (0·11)
All prospective studies	**2593/12561**	**5133/19640**	**0·74 (0·03)**
19 case-control studies, with population controls:			
Nasca (USA)	78/149	325/565	0·95 (0·21)
CASH (USA)	299/2688	274/1540	0·63 (0·08)
Risch (Canada)	174/280	276/284	0·50 (0·13)
Green/Purdie (Australia)	392/551	401/304	0·49 (0·10)
Mosgaard (Denmark)	592/851	323/248	0·60 (0·09)
Cramer (USA)	292/342	520/421	0·80 (0·14)
Riman (Sweden)	223/1143	585/2754	0·79 (0·09)
German OCS (Germany)	96/270	186/263	0·63 (0·18)
Pike/Wu (USA)	255/415	222/245	0·78 (0·15)
Goodman/Wu (USA)	282/483	438/409	0·58 (0·14)
NISOC Study (Israel)	272/519	1079/1745	0·82 (0·09)
OVCARE (USA)	254/1238	66/174	0·54 (0·16)
SHARE (USA)	362/850	405/517	0·64 (0·09)
Other	264/850	772/1622	0·85 (0·13)
All case-control, population controls	**3835/10629**	**5872/11091**	**0·69 (0·03)**
13 case-control studies, with hospital controls:			
WHO-developed countries	59/1870	143/1992	0·76 (0·16)
WHO-developing countries	96/5093	335/9776	0·70 (0·12)
Rosenberg (USA)	141/717	819/3111	0·76 (0·11)
Negri/Franceschi (Italy)	174/520	1833/4385	0·94 (0·12)
Zhejiang-Curtin (China)	68/234	219/416	0·72 (0·16)
Other	342/1093	1595/4175	0·87 (0·11)
All case-control, hospital controls	**880/9527**	**4944/23855**	**0·81 (0·05)**
All studies	**7308/32717**	**15949/54586**	**0·73 (0·02)**



Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls

*Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer**

⇒ Réduction significative du risque de cancer de l'ovaire liée à la COP

⇒ Effet protecteur d'autant + important que durée longue d'utilisation, persiste >30ans de l'arrêt

⇒ Aucune donnée spécifique chez les femmes atteintes d'un Sd de Lynch

Beral V et al, Lancet 2008; 371: 303-14

Collège de Gynécologie CVL

Avantages non contraceptifs de la contraception hormonale

Collège de Gynécologie CVL

- Madame c,
- Elle est porteuse d'une maladie de Willebrand, elle a présenté déjà 2 épisodes d'hémorragie, le dernier il y a environ 6 mois. Elle a été hospitalisée et transfusé lors de ces épisodes. Elle a présenté une dépression sous Zoloft(Sertraline), stable, elle a un antécédent de chirurgie d'hernie inguinale. Elle a déjà un enfant né en 2012 un garçon de 3 kilos 450 grammes né à 40 semaines d'aménorrhée. 1.60m pour 54 kg, elle ne fume pas elle est commerçant. Depuis déjà 2 ans dans le cadre d'un processus de FIV, elle vient de donner naissance à un enfant récemment une petite fille de 3 kilos né à terme. Elle a 38 ans et 11 mois. Elle consulte pour une contraception. Que lui conseillez vous ?

Collège de Gynécologie CVL

- Madame c,
- Elle est porteuse d'une maladie de Willebrand, elle a présenté déjà 2 épisodes d'hémorragie, le dernier il y a environ 6 mois. Elle a été hospitalisée et transfusé lors de ces épisodes. Elle a présenté une dépression sous Zoloft (Sertraline) , stable, elle a un antécédent de chirurgie d'hernie inguinale. Elle a déjà un enfant né en 2012 un garçon de 3 kilos 450 grammes né à 40 semaines d'aménorrhée. 1.60m pour 54 kg, elle ne fume pas elle est commerçant. Depuis déjà 2 ans dans le cadre d'un processus de FIV, elle vient de donner naissance à un enfant récemment une petite fille de 3 kilos né à terme. Elle a 38 ans et 11 mois. Elle consulte pour une contraception. Que lui conseillez vous ?

Collège de Gynécologie CVL

Maladie de Willebrand

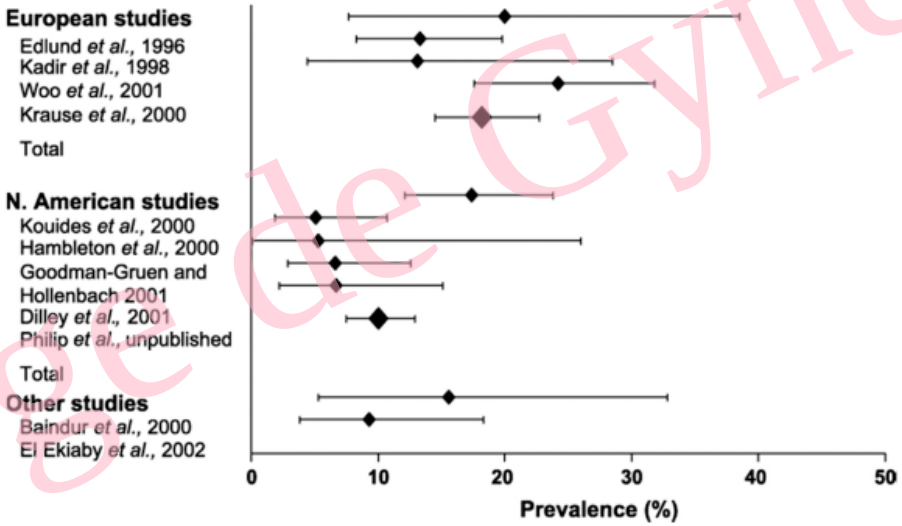
- Facteur Willebrand est nécessaire au transport du facteur VIII et à l'adhésion des plaquettes
- Déficit Concerne **0,8 à 1,3%** de la population générale
- **Plusieurs types (quantitatif (1 et 3) qualitatif (2))**
- **Maladie sévère: facteur W<10%**
- Maladie modérée: facteur W entre 10 à 40%
- Attention pour les adolescentes, **10-62 % de maladie constitutionnelle de l'hémostase si ménorragies**

(Zia A, Thrombosis research, 2016)

Collège de Gynécologie CVL

Ménorragies : point d'appel clinique

- En cas de Ménorragies: près de 20% de maladie constitutionnelle de l'hémostase (*Edlund M, Am J Hematol 1996 / Kadir RA, Lancet 1998)*
- Nombreuses formes modérées méconnues *(Haemophilia 2007)*



Prévalence de la maladie de Willebrand chez des femmes ayant des ménorragies➔ 13,2%

Shankar M, et al. BJOG 2004 .

Collège de Gynécologie CVL

Maladie de Willebrand : diagnostic

- **Numération des plaquettes normale**
- **Allongement du TCA**

  et du test in vitro PFA (équivalent T Saignement)

- Bilan spécifique :

  VWF ag: antigène du facteur W

  VWF RCO: activité FW avec ristocétine

  Facteur VIII

- Fluctuations des résultats nécessitent parfois de répéter le bilan avant de poser un diagnostic de certitude

College de Gynécologie CVL

- **Deux situations cliniques**

► Situation de découverte de la pathologie

► La pathologie de l'hémostase peut être connue avant les premières règles
➔ anticiper les saignements

Collège de Gynécologie CVL

En pratique :

Document type que vous pouvez donner à vos patientes

Téléchargeable sur le site du centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares
Site : hopital-necker.aphp.fr/pgr/ (vérifier si c'est le cas => sinon les contacter)

Recommandations pour la prise en charge des premières règles

(nom)----------porteuse d'une----------est susceptible d'être réglée dans les mois à venir. Ces recommandations sont destinées à prendre en charge rapidement les premières règles si celles ci étaient trop abondantes. Elles sont accompagnées des ordonnances pour le dosage de l'hémoglobine au 1er et 3e jour des règles et pour les médicaments qui seront éventuellement nécessaires.

Conduite à tenir au cours des 1ères règles

- Prendre de l'Exacyl (ou Spotof) (acide tranexamique) dès le début des règles : 2cp à 500mg 3 fois par jour (ordonnance jointe)
- Faire une prise de sang pour dosage de l'hémoglobine dès le 1er jour (ou 2ème).
- Examen à renouveler 2 jours plus tard.
- Prendre contact par téléphone ou mail avec le gynécologue et éventuellement l'hématologue référent.

Le traitement est considéré comme efficace et les règles normales
- Si le nombre de change ne dépasse pas 4/jour (+ 1 pour la nuit)
- Si le taux d'hémoglobine reste > ou= à 11g/l
- Si la durée des règles est < ou = à 7 jours
- Suivre alors le même protocole pour les 2èmes règles

Si malgré le traitement par Exacyl (ou Spotof) les règles vous semblent trop abondantes
- Appelez votre gynécologue (ou présentez vous aux urgences pédiatriques de votre secteur avec ce courrier)
- Le traitement par pilule œstroprogestative (Stédiril) doit alors être débuté (si possible après avis médical confirmant le caractère trop abondant des règles) (ordonnance jointe).
- Un rendez vous de consultation avec un gynécologue référente vous sera fixé rapidement pour la suite de la prise en charge

Joindre les coordonnées téléphoniques du médecin gynécologue à joindre en cas de besoin et les numéros d'urgence.

Fonction de la sévérité du déficit

PGR
Pathologies Gynécologiques Rares

Collège de Gynécologie CVL

- Traitements propres à chaque pathologie si nécessaire

- Attitude thérapeutique en gynécologie
  - Les anti fibrinolytiques
  - Les traitements hormonaux
    - Les progestatifs séquentiels (10 jours)
    - La contraception combinée
    - La contraception microprogestatives
    - Les progestatifs antigonadotropes
    - Les DIU Lévonorgestrel
    - Les analogues de la Gn-RH

Collège de Gynécologie CVL

Les antifibrinolytiques : acide tranexamique

- Diminution moyenne des saignements:
  -53.20 mL/ cycle (-62.70 to -43.70);

- Amélioration: RR 3.34 (1.84 to 6.09)

Bryant- Smith AC, Cochrane Database Syst Rev, Avril 2018

Collège de Gynécologie CVL

Interférence avec les ménorragies

- Effet antigonadotrope → effet contraceptif
- Réduction du flux menstruel
- Impact sur l'épaisseur de l'endomètre → diminution

Collège de Gynécologie CVL

Traitement : contraceptions

- **Choix dépend de la sévérité de la pathologie**
  - **→ nécessité d'une aménorrhée thérapeutique ?**
  - **→ pas de recommandations OMS**

- **Contraceptions estro-progestatives** (avec ou sans phase d'arrêt)

  Dosée à 50 µg d'éthinyl estradiol : Stédiril® mais …..arrêt commercialisation

  Dosée à 30 µg d'éthinyl estradiol → sans phase d'arrêt le plus souvent

  → Attention aux COC plus faiblement dosées : ↗ risque de saignement surtout ado

- **Contraceptions macro-progestatives**
  - **→ grande variabilité inter- femme**

- **DIU au lévonorgestrel**

Collège de Gynécologie CVL

- **Quel impact au long cours ?**

  - **Hépatiques**

    si fortes doses d'ethinyl-estradiol → adénome hépatique cas rapportés
    rupture hémorragique

  - **Hémorragie**

    Eviter les contraceptions à risque de kyste fonctionnel

    risque de rupture avec hémopéritoine majeur

Collège de Gynécologie CVL

Utilisation controversée ….

- Risque de kyste fonctionnel ➔ attention au rupture de kyste fonctionnel

- Moins bonne tolérance utérine que COP ➔ spottings fréquents : effet néfaste dans ce contexte de maladies hémorragiques

- Aménorrhée inconstante

Collège de Gynécologie CVL

Le SIU au Lévonorgestrel

- Effet progestatif « local »
- Efficacité sur 5 ans (Mirena®, Kyleena®) ou sur 3 ans (Jaydess®)
- Aménorrhée fréquente (40-60%) mais risque de spottings

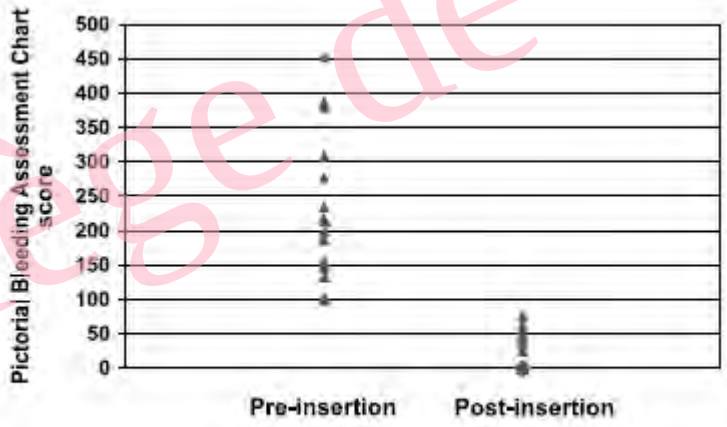


Fig. 1. Pictorial Bleeding Assessment Chart scores pre- and post-insertion of the LNG-IUS.

Kingman CEC et al, BJOG 2004

Collège de Gynécologie CVL

Autres thérapeutiques hormonales

- Progestatifs à doses antigonadotropes mais risque endomètre atrophique ➔ saignement

- Expérience clinique: pas d'étude de niveau de preuve élevé :
  - Grande variabilité individuelle

- Agonistes GnRH ➔ utilisation ponctuelle : « castration »
  - → incompatible chez les adolescentes ou jeunes femmes

Collège de Gynécologie CVL

Cas clinique n° 4 : Contraception et endométriose

madame co

19 ans, elle n'a pas de maladie particulière elle a été opéré dans l' enfance d'une dilatation de l'urètre pour des infections urinaires à répétition. Elle a bénéficié d'une résection de nodule d'endométriose au niveau de la cloison rectovaginale l'année dernière. Elle n'a pas d'allergie elle pèse 55 kg pour un mètre 61, elle est comptable elle a fait une fausse couche il y a un an et elle fume 1 paquet par jour. Elle consultait car elle souhaite mettre en place une contraception que lui conseillez-vous ?

Collège de Gynécologie CVL

Cas clinique n° 4 : Contraception et endométriose

madame co

19 ans, elle n'a pas de maladie particulière elle a été opéré dans l' enfance d'une dilatation de l'urètre pour des infections urinaires à répétition. Elle a bénéficié d'une résection de nodule d'endométriose au niveau de la cloison recto-vaginale l'année dernière.
Elle n'a pas d'allergie elle pèse 55 kg pour un mètre 61, elle est comptable elle a fait une fausse couche il y a un an et elle fume 1 paquet par jour. Elle consultait car elle souhaite mettre en place une contraception que lui conseillez-vous ?

Collège de Gynécologie CVL

Vos réponses

CONTRACEPTION E P
COMPTABLE A 19 ANS ???? DIU AU LNG COP EN CONTINU MAIS REVOIR AGE ET TABAC
KYLEENA OU PILULE MICROPROGESTATIVE
Progastatif
au vu de l'atcd d'endométriose pillule, a la limite progestative au vu du tabac mais OP possible à mon sens ou sterilet hormonal
Intérêt d'une aménorrhée thérapeutique du fait de l'endométriose donc pas de DIU cuivre et privilégier schéma continu si pilule. D'après reco endométriose: COP 2ème génération en schéma continu ou DIU levonorgestrel Si inefficacité, possibilité d'essayer microprogestatifs (pilule ou implant) ou macroprogestatifs en continu
oetro-progestatifs en continu ou micro-progestatifs en continu ou implant ou DIU plutôt hormonal pour éviter les douleurs d'Endométriose.
DIU Mirena ou microprogestatif de facon continue
implan microprogestatif
microprogestatif continu

College de Gynécologie CVL

Facteur de risque artériel (FdRV)	Utilisation d'une contraception estroprogestative
Age >35 ans	Oui en l'absence d'autre FdRV
Surpoids – obésité	Oui en l'absence d'autre FdRV
Tabac > 15 cig/jour	Oui en l'absence d'autre FdRV
Migraine simple	Oui en l'absence d'autre FdRV
Diabète de type II	Oui en l'absence d'autre FdRV mais en seconde intention (1er choix Contraception microprogestative ou DIU cuivre).
Dyslipidémie contrôlée	Oui en l'absence d'autre FdRV
Dyslipidémie contrôlée mais survenant lors de l'utilisation d'une contraception combinée	Contre-indication relative si dyslipidémie survenue avec CHC
Diabète insulino-dépendant	Contre-indication si délai diabète > 20 ans ou si complications vasculaires
Antécédents familiaux 1er degré IDM ou AVC avant 55 ans (Homme) ou 65 ans (Femme)	Contre-indication
Hypertension artérielle	Contre-indication
Dyslipidémie non contrôlé	Contre-indication
Migraine avec aura	Contre-indication

RPC Contraception CNGOF 2018 Risque vasculaire G Plu-Bureau

College de Gynécologie CVL

Un traitement empirique

human reproduction ORIGINAL ARTICLE ESHRE pages

ESHRE guideline: management of women with endometriosis†

G.A.J. Dunselman[1,*], N. Vermeulen[2], C. Becker[3], C. Calhaz-Jorge[4], T. D'Hooghe[5], B. De Bie[6], O. Heikinheimo[7], A.W. Horne[8], L. Kiesel[9], A. Nap[10], A. Prentice[11], E. Saridogan[12], D. Soriano[13], and W. Nelen[14]

Recommendation

The GDG recommends clinicians to counsel women with symptoms presumed to be due to endometriosis thoroughly, and to empirically treat them with adequate analgesia, combined hormonal contraceptives or progestagens.	GPP

eshre
SCIENCE MOVING PEOPLE MOVING SCIENCE

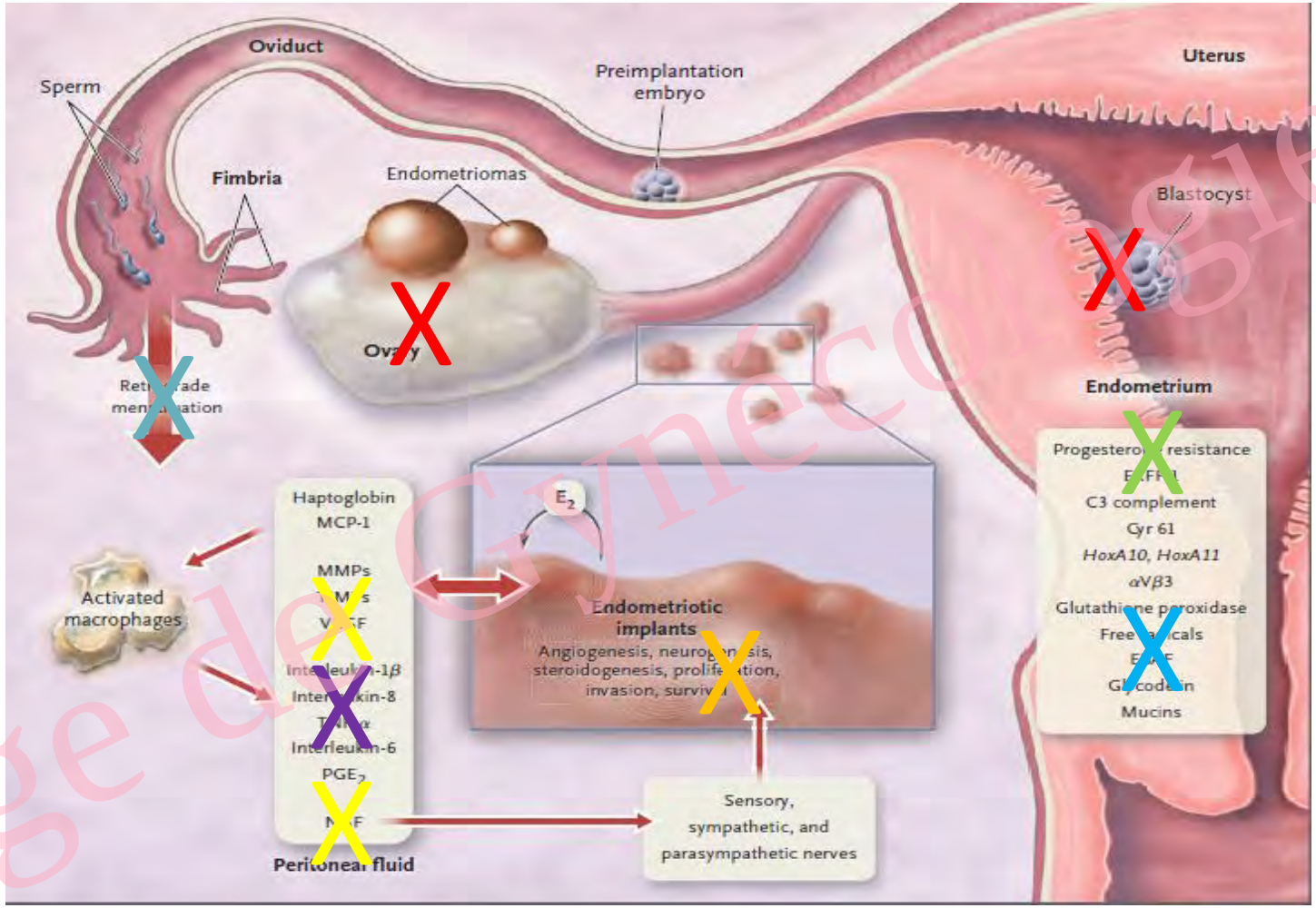
Collège de Gynécologie CVL

Mécanismes d'action des traitements hormonaux

Inhibition de l'axe gonadotrope :
- Aménorrhée
- Diminution la sensibilité aux œstrogènes

Suppression du reflux menstruel

Restauration de la sensibilité à la progestérone



Diminution de l'inflammation

Diminution de la prolifération cellulaire
Augmentation de l'apoptose

Diminution de la neuro angiogenèse

Diminution du stress oxydatif

- Effet suspensif sur les symptômes douloureux
- **Pas d'effet curatif de la maladie** endométriosique
- Non adapté en cas de désir de grossesse

Adapté de Giudice et al, NEJM 2010

Collège de Gynécologie CVL

ENDOMETRIOSIS

Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial

Demographic data of patients and effects of treatment on pain score and endometrioma size.

	Oral contraceptive (n = 49)		Placebo (n = 47)		*P* value
Age (y)	31.7 ± 5.6		31.5 ± 6.3		.867
Age of menarche (y)	12.1 ± 1.5		12.1 ± 1.3		.9271
Cycle length (days)	28.4 ± 1.4		28.4 ± 1.2		.9241
Previous pregnancy	16		14		.7632
Median parity (range)	0 (0–4)		0 (0–3)		
Surgical diagnosis	10		7		
Presence of					
Endometrioma[a]	47		44		.6138
Adenomyosis	7		7		
Dysmenorrhea score					
VRS					
Pretreatment	4.4 ± 1.1		4.3 ± 1.0		
End of treatment	2.4 ± 1.4	*P*<.0001	3.7 ± 1.3	*P*=.0047	<.0001
VAS					
Pretreatment	58.7 ± 18.6		55.8 ± 17.5		
End of treatment	27.6 ± 21.6	*P*<.0001	46.2 ± 24.2	*P*=.0064	<.0001
Nonmenstrual pelvic pain score					
VRS					
Pretreatment	1.6 ± 1.5		1.1 ± 1.1		
End of treatment	1.3 ± 1.5	*P*=.0993	1.2 ± 1.4	*P*=.5583	.1371
VAS					
Pretreatment	27.5 ± 25.1		22.8 ± 24.5		
End of treatment	19.1 ± 22.9	*P*=.0339	21.0 ± 26.0	*P*=.6783	.2560
Volume of endometrioma (median, mL)					
Pretreatment	14.7		14.6		
End of treatment	7.6	*P*<.0001	9.9	*P*=.0172	.0378
Average diameter of endometrioma (mean, mm)					
Pretreatment	30.0 ± 12.7		30.4 ± 14.3		
End of treatment	25.3 ± 16.2	*P*<.0001	27.3 ± 17.9	*P*=.0023	.040

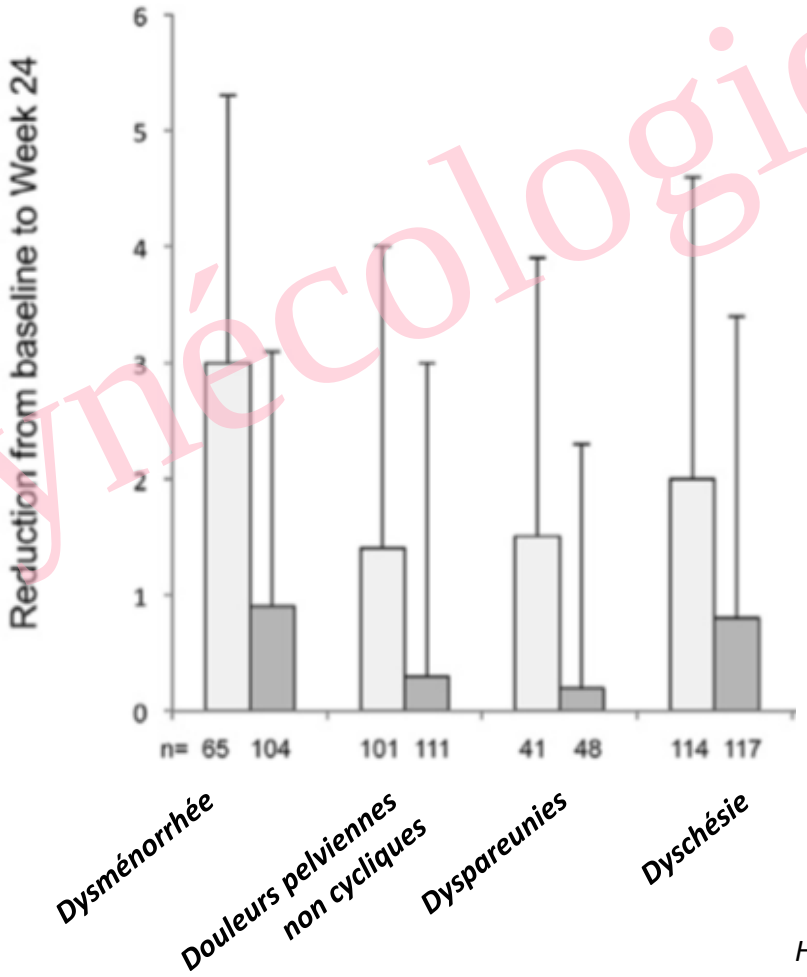
Harada T et al, Fertil Steril 2008

- Amélioration significative des dysménorrhées et diminution du volume des endométriomes

Collège de Gynécologie CVL

Impact de la COP sur les autres symptômes douloureux

Ethinylestradiol 20 μg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial



Harada T et al, Fertil Steril 2017

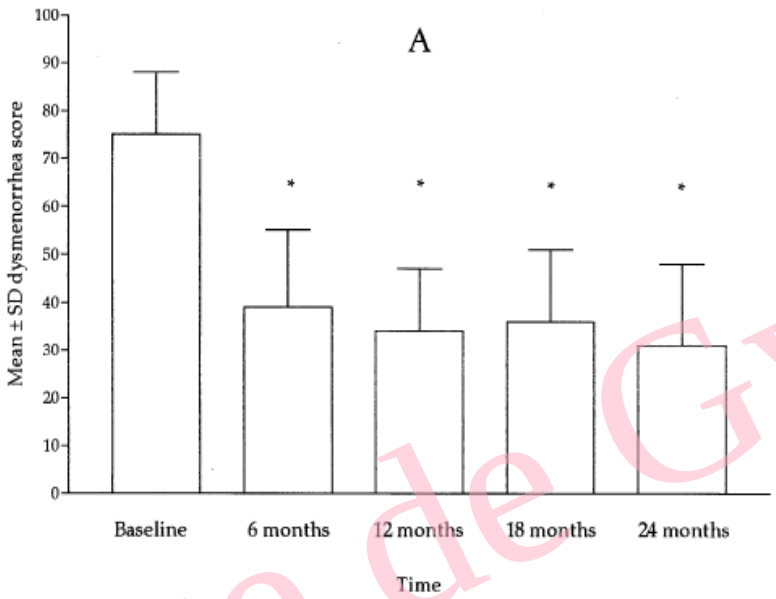
➢ Amélioration significative des dysménorrhées mais aussi des autres symptômes douloureux

Collège de Gynécologie CVL

Impact du schéma d'administration de la COP

Schéma continu ou schéma discontinu ?

Switch schéma cyclique vers continu



Vercellini et al. Fertil Steril 2003

Avantages du schéma continu :

Aménorrhée thérapeutique

=> Amélioration des dysménorrhées

Meilleure compliance

Inconvénients du schéma continu :

Spottings

=> récidive des douleurs

Clinicians may consider the continuous use of a combined oral contraceptive pill in women suffering from endometriosis-associated dysmenorrhea (Vercellini, et al., 2003).	C

eshre
SCIENCE MOVING PEOPLE MOVING SCIENCE

Collège de Gynécologie CVL

Impact de la COP après chirurgie sur les douleurs

Systematic Reviews

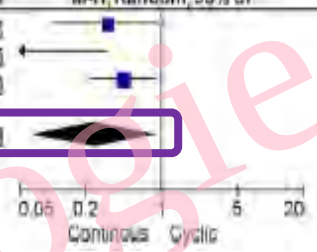
GYNECOLOGY

Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis

Ludovico Muzii, MD; Chiara Di Tucci, MD; Chiara Achilli, MD; Violante Di Donato, MD;

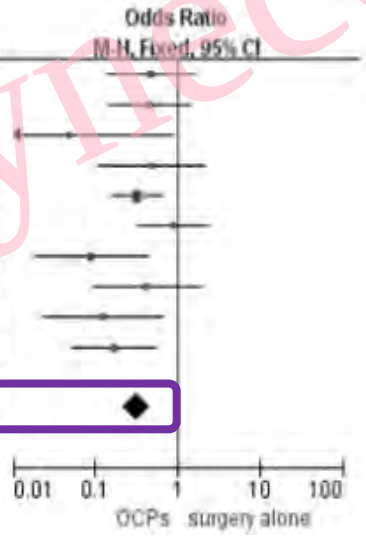
Study or Subgroup	Continous Events	Continous Total	Cyclic Events	Cyclic Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias
Muzii 2011	3	29	9	28	37.5%	0.32 [0.10, 1.07]	
Seracchioli 2010	0	95	24	92	16.2%	0.02 [0.00, 0.32]	
Vlahos 2013	8	85	35	167	46.3%	0.45 [0.22, 0.92]	
Total (95% CI)		**209**		**287**	**100.0%**	**0.24 [0.06, 0.91]**	
Total events	11		68				

Heterogeneity: Tau² = 0.87; Chi² = 5.09, df = 2 (P = 0.08); I² = 67%
Test for overall effect: Z = 2.09 (P = 0.04)



Study or Subgroup	OCPs Events	OCPs Total	surgery alone Events	surgery alone Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Cao Wei 2011	5	58	7	42	7.1%	0.47 [0.14, 1.60]
He QuanQin 2006	5	56	11	62	9.1%	0.45 [0.15, 1.40]
Lai RenDi 2011	0	32	7	30	7.3%	0.05 [0.00, 0.89]
Muzii L 2000	3	33	6	35	5.0%	0.48 [0.11, 2.12]
Seracchioli R 2010	17	148	20	69	23.0%	0.32 [0.15, 0.66]
Sesti F 2009	9	60	10	60	8.1%	0.88 [0.33, 2.35]
Yang Lin 2011	2	48	13	40	12.9%	0.09 [0.02, 0.43]
Yang SuZhen 2010	3	29	6	28	5.2%	0.42 [0.09, 1.89]
Zhang GuiXiang 2011	2	20	10	21	8.4%	0.12 [0.02, 0.66]
Zhang Yun 2010	4	44	16	43	14.0%	0.17 [0.05, 0.56]
Total (95% CI)		**528**		**430**	**100.0%**	**0.31 [0.22, 0.45]**
Total events	50		106			

Heterogeneity: Chi² = 11.83, df = 9 (P = 0.22); I² = 24%
Test for overall effect: Z = 6.16 (P < 0.00001)



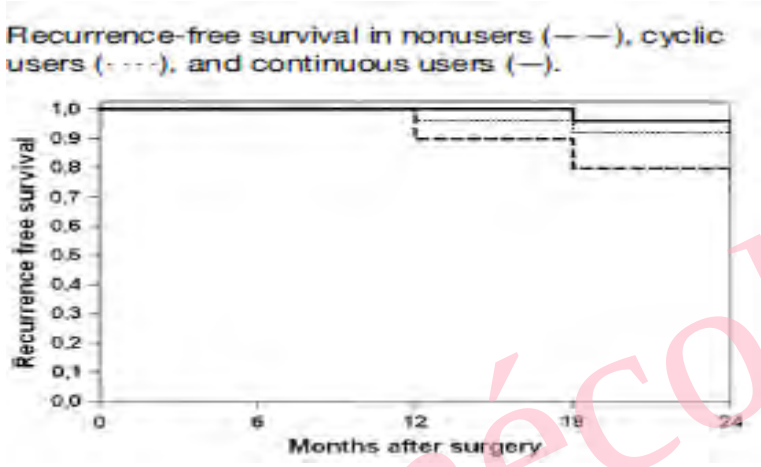
Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis

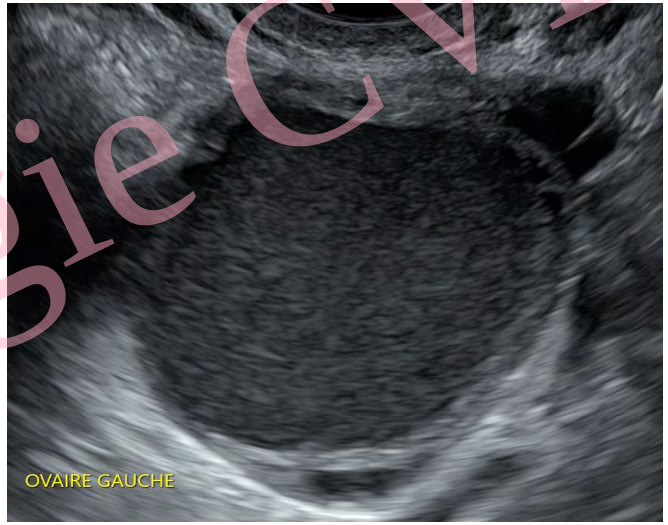
Lixia Wu, Qianyu Wu & Lan Liu

- **Diminution significative de la récidive de la douleur après chirurgie associée à l'utilisation d'une COP** *vs* pas de traitement
- COP plus efficace si utilisation continue *vs* discontinue sur la récidive des dysménorrhées

College de Gynécologie CVL

Impact de la COP après chirurgie sur le risque de récidive des endométriomes





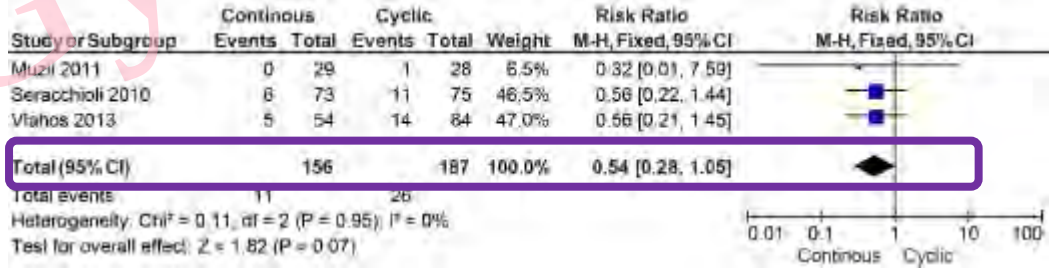
Serrachioli et al, Fertil et al, 2010

Systematic Reviews

GYNECOLOGY

Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis

Ludovico Muzii, MD; Chiara Di Tucci, MD; Chiara Achilli, MD; Violante Di Donato, MD;



Muzii Am J Obstet Gynecol 2016

- **L'utilisation d'une COP après chirurgie diminue le risque de récidive des endométriomes**
- Pas de différence entre schéma continu et discontinu

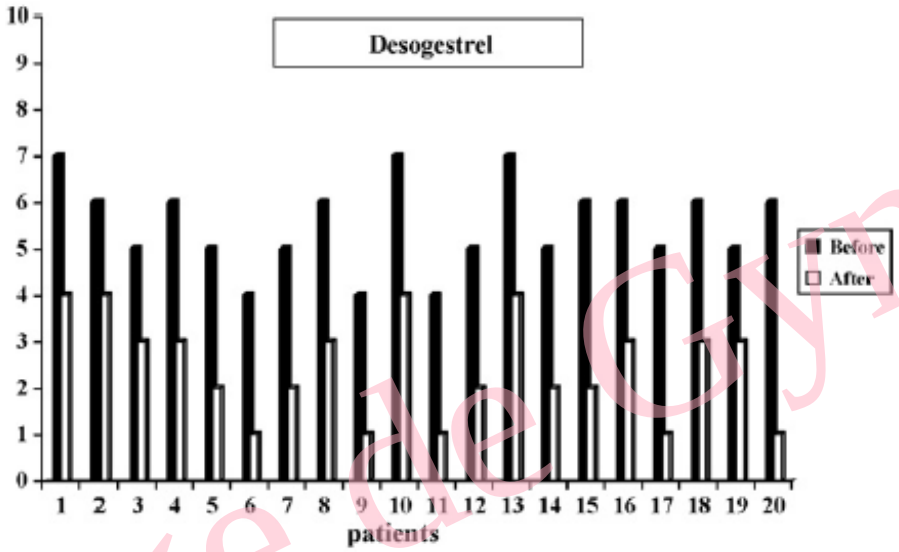
Collège de Gynécologie CVL

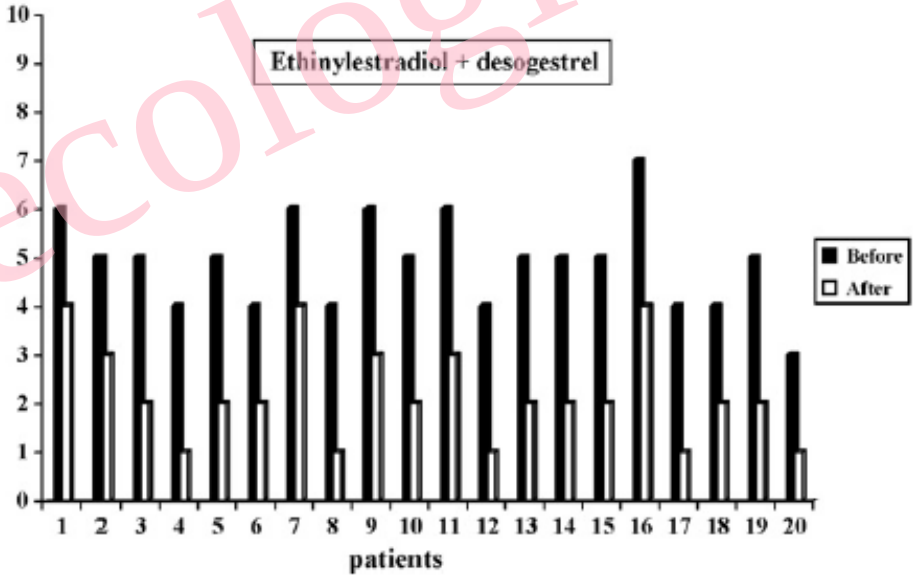
Progestatifs ayant l'AMM « endométriose »

	Nom de la molécule	Nom commercial	Posologie
Pg ayant l'AMM « endométriose »	Acetate de chlormadinone	**Lutéran**	10mg/j, 21j/28 ou en continu
	Medrogestone	**Colprone 5mg**	2 à 3 cp 21j/28 ou en continu
	Acetate de medroxyprogesterone	**Depo-Provera**	1 inj IM de 150 mg toutes les 12 semaines
	Dienogest	**Visanne**	2mg/j, 1cp/j en continu
Progestatifs utilisés hors AMM	Acetate de cyproterone	**Androcur**	50mg 21j/28 ou en continu
	Acetate de nomegestrol	**Lutenyl**	5mg/j 21j/28 ou en continu
	Promegestone	**Surgestone**	0,5 mg/j 21j/28 ou en continu

Collège de Gynécologie CVL

Essai randomisé 40 femmes endométriose modérée (Stade I ou II) suivi 6 mois
comparant 75µg/j de désogestrel versus COP (EE 20µg/désogestrel 150µg)





Razzi et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007

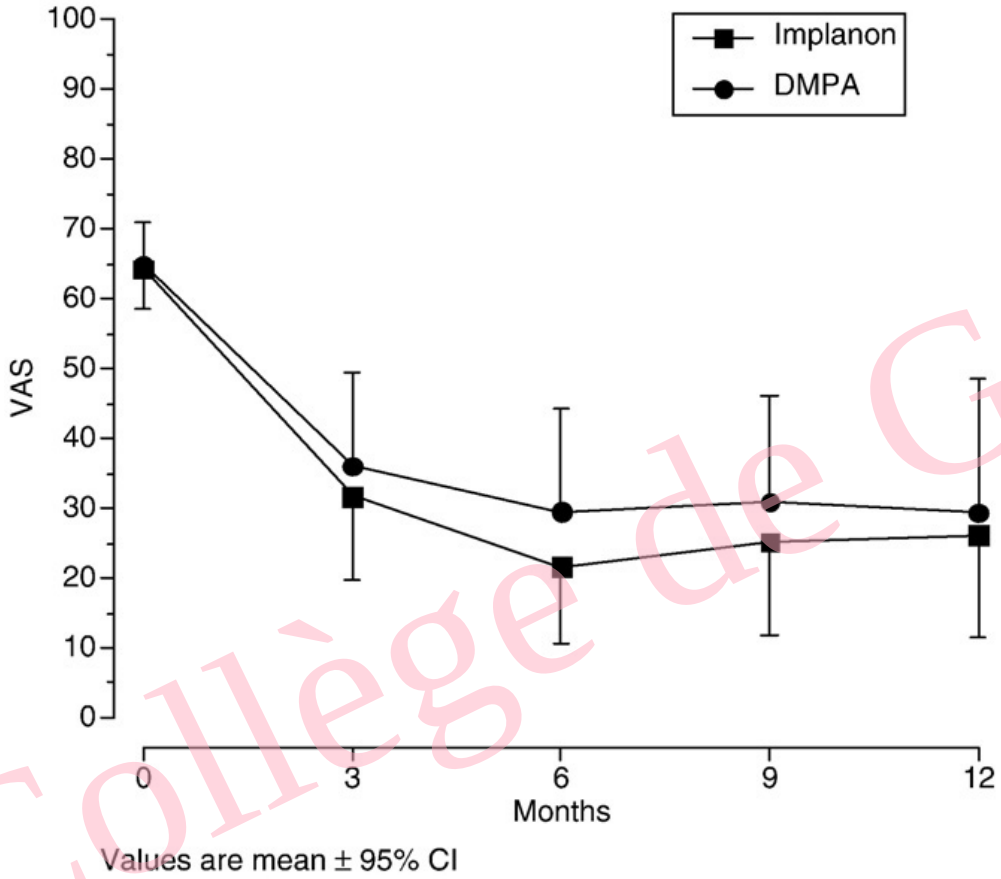
Score VAS individuel avant et après 6 mois de traitement

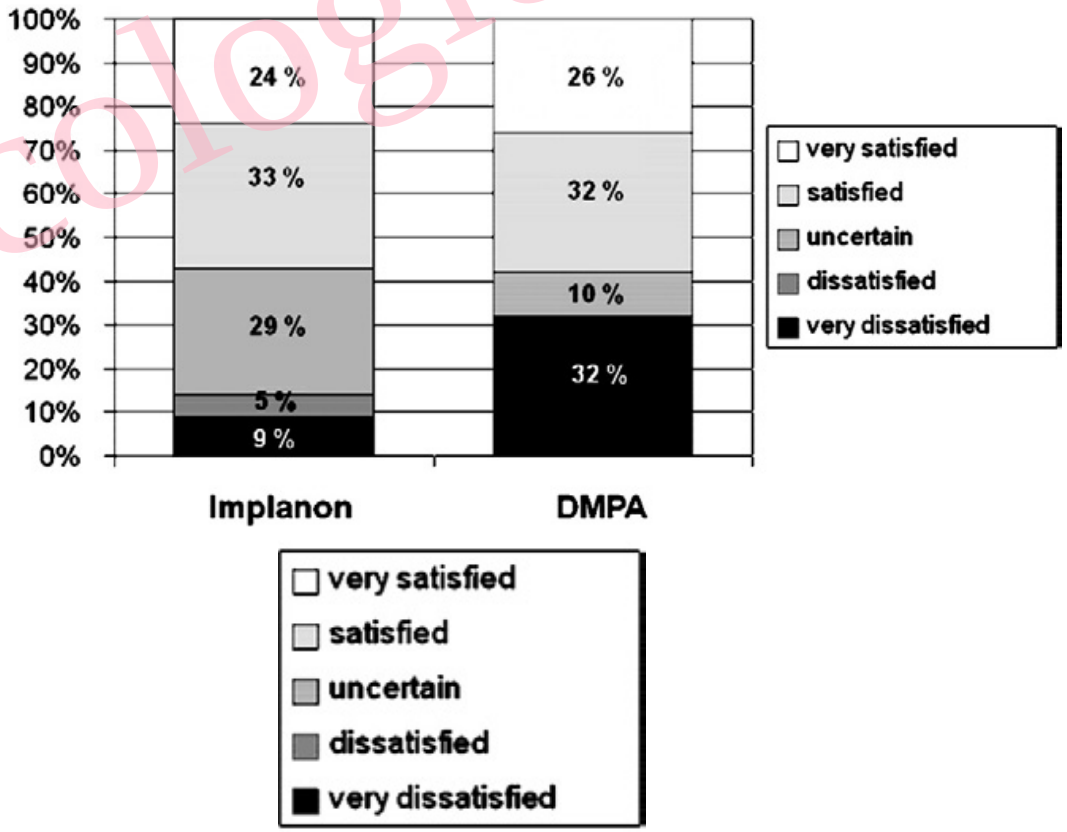
➔ Pas de différence entre les deux groupes

Collège de Gynécologie CVL

Implant contraceptif et endométriose

Essai randomisé 41 femmes ➔ suivi 1 an
Implant étonogestrel versus DMPA IM 150 mg / 3 mois



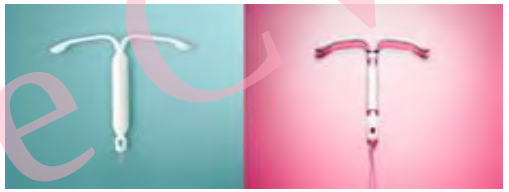


Walch et al. Contraception 2009

- **Efficacité identique sur symptômes d'endométriose**
- Même degré de satisfaction

Collège de Gynécologie CVL

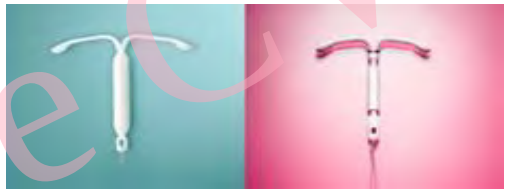
Le SIU au Lévonorgestrel



- **Effet progestatif « local » sur les lésions d'endométriose**
- Efficacité sur 5 ans (Mirena® ou Kyleena ®) ou sur 3 ans (Jaydess®)
- Aménorrhée fréquente (40-60%)

Collège de Gynécologie CVL

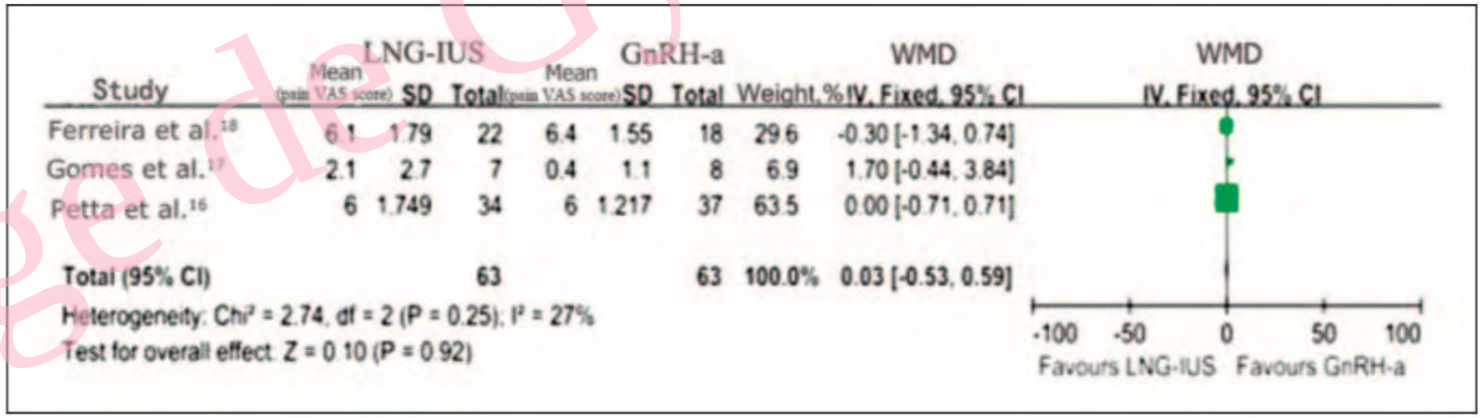
Le SIU au Lévonorgestrel



Nombreuses études validant l'efficacité du SIU au Levonorgestrel:

- ↓ dysménorrhées
- ↓ douleurs pelviennes non cycliques
- ↓ dyspareunies
- ↓ volume utérin **en cas d'**adénomyose
- ↓ abondance du flux menstruel (surtout si adénomyose associée)
- Bonne tolérance clinique
- Degré de satisfaction élevé

Vercellini et al. Best Pract Res Obstet Gynecol 2008



Study	LNG-IUS Mean (pain VAS score)	LNG-IUS SD	LNG-IUS Total	GnRH-a Mean (pain VAS score)	GnRH-a SD	GnRH-a Total	Weight, %	WMD IV, Fixed, 95% CI
Ferreira et al.[18]	6.1	1.79	22	6.4	1.55	18	29.6	-0.30 [-1.34, 0.74]
Gomes et al.[17]	2.1	2.7	7	0.4	1.1	8	6.9	1.70 [-0.44, 3.84]
Petta et al.[16]	6	1.749	34	6	1.217	37	63.5	0.00 [-0.71, 0.71]
Total (95% CI)			63			63	100.0%	0.03 [-0.53, 0.59]

Heterogeneity: Chi² = 2.74, df = 2 (P = 0.25); I² = 27%
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)

Lan et al. 2013

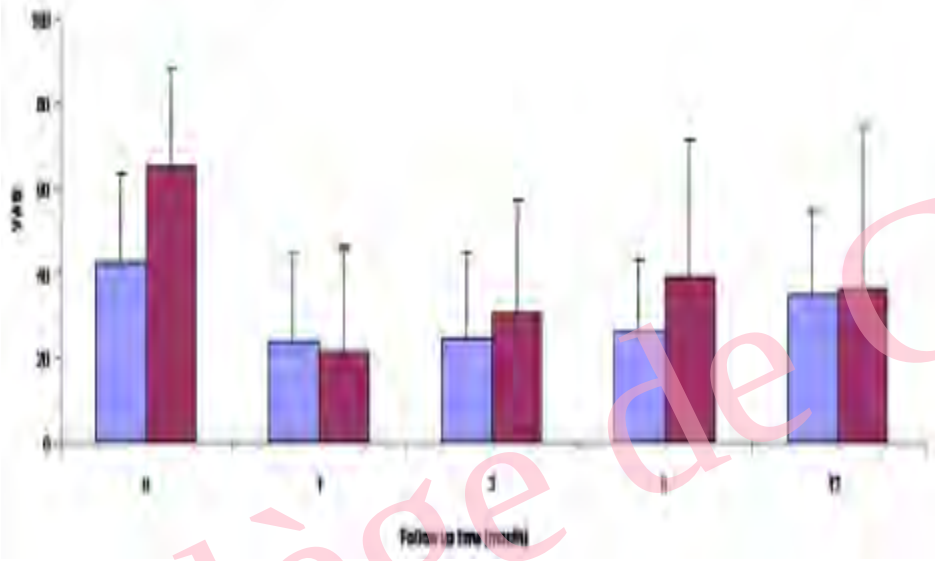
➢ Efficacité comparable sur la douleur du SIU au LVN versus Agoniste de la GnRH

Collège de Gynécologie CVL

Le SIU au Levonorgestrel : **les limites de l'utilisation au long cours en post**-opératoire

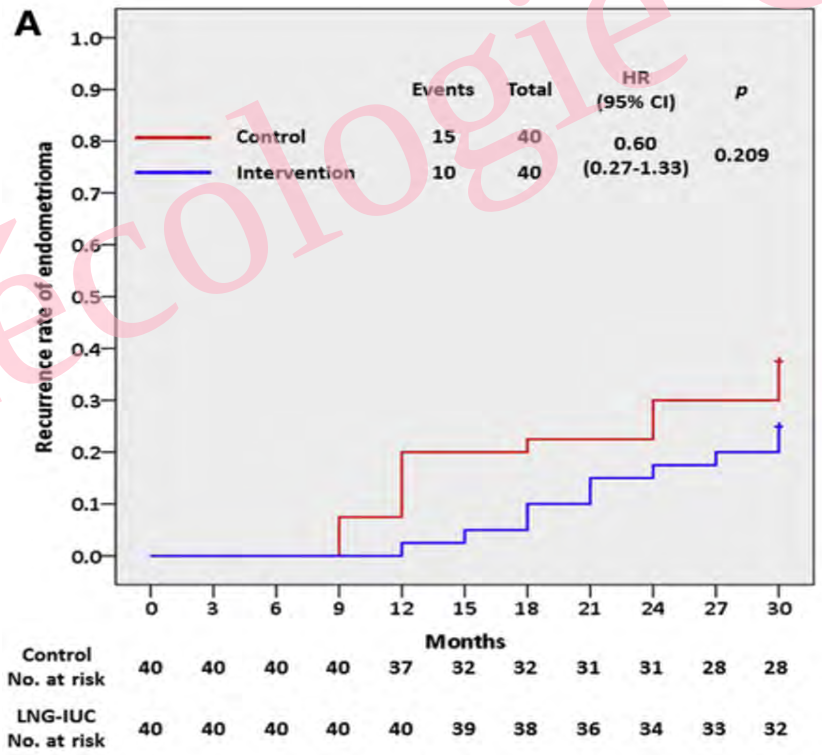
Efficacité au long cours

SIU-LVN
Agoniste de la GnRH



Bayoglu Tekin et al, Fertil Steril 2011

Prévention de la récidive des endométriomes



Chen et al, AJOG 2017

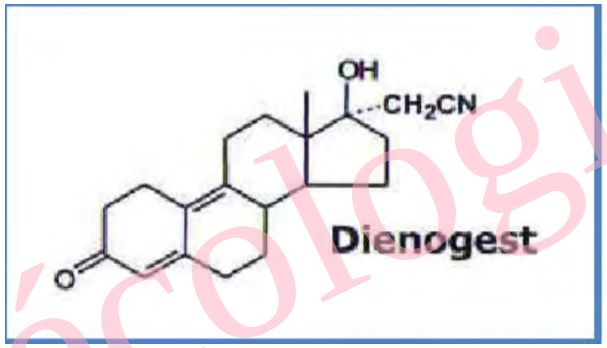
- **Diminution de l'efficacité avec le temps du SIU**-LVN?

- **Pas d'efficacité sur la prévention de la récidive** des endométriomes à 30 mois

Collège de Gynécologie CVL

Le Dienogest

Microprogestatif plus récemment commercialisé
Développement ciblé sur le traitement de l'endométriose



- Dose 2mg /j
  1 cp par jour en continu prise à heure fixe

- Efficacité anti-ovulatoire prouvée à 2mg mais pas **d'étude spécifique en contraception**
  => Nécessité d'utiliser une contraception de barrière

- Effets indésirables: spottings, céphalées

Adverse drug reaction	Observation period		
	Entire period *n* (%)	≤Week 24 *n* (%)	>Week 24† *n* (%)
Metrorrhagia	97 (71.9)	94 (69.6)	79 (58.5)
Headache	25 (18.5)	15 (11.1)	18 (13.3)

Momoeda et al. J Obstet Gynaecol Res. 2009

Collège de Gynécologie CVL

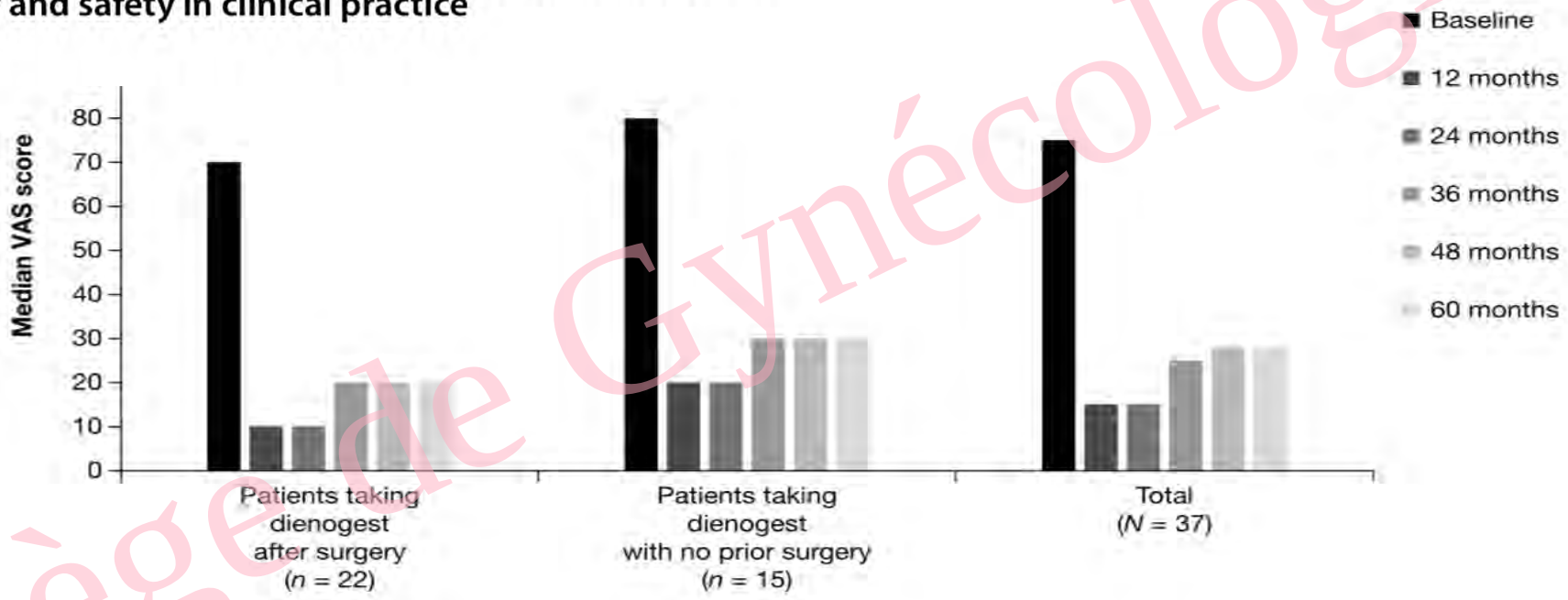
Efficacité du Dienogest : Résultats au long terme

Archives of Gynecology and Obstetrics (2018) 298:747–753
https://doi.org/10.1007/s00404-018-4864-8

GENERAL GYNECOLOGY

Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice

Thomas Römer[1]



L'utilisation du Dienogest au long cours (60 mois) :

- diminue les douleurs pelviennes en pré-opératoire
- prévient la récidive de la douleur en post opératoire

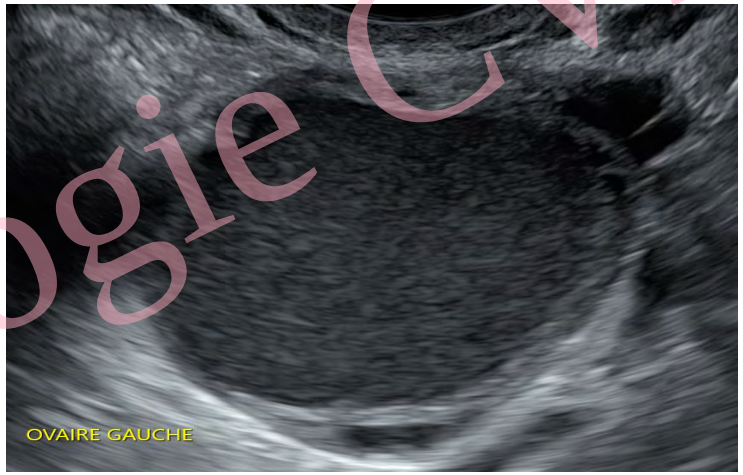
Collège de Gynécologie CVL

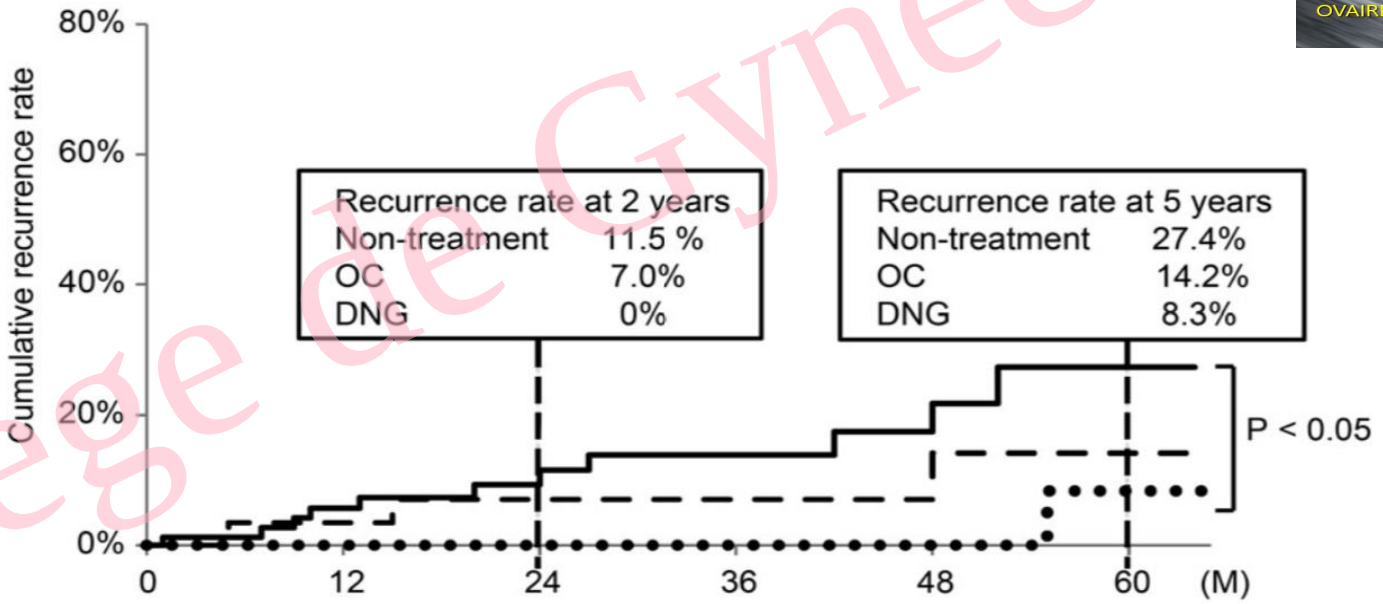
Dienogest en prévention de la récidive des endométriomes

doi:10.1111/jog.13725 J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 44, No. 10: 1970–1976, October 2018

Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries

Akemi Koshiba, Taisuke Mori, Hiroyuki Okimura, Kanoko Akiyama, Hisashi Kataoka, Osamu Takaoka, Fumitake Ito, Hiroshi Matsushima, Izumi Kusuki and Jo Kitawaki





aucun traitement

CHC

Dienogest

➢ Dienogest efficace au long cours sur la récidive des endométriomes

Collège de Gynécologie CVL

Dienogest et DIE

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

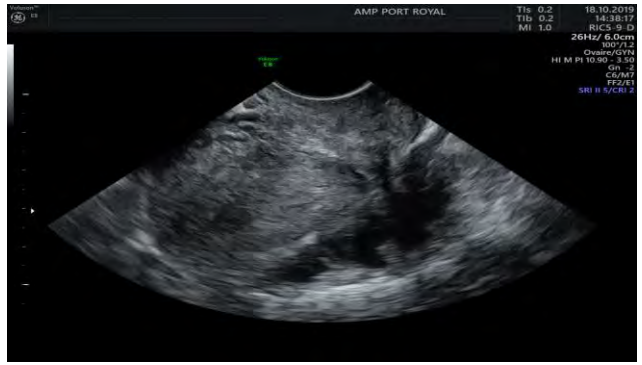
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb

Full lenght article

Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission

Evaluation of pain symptoms in women with DIE treated with dienogest for 12 months (n = 30).

	beginning Mean ± sd	6 months Mean ± sd	12 months Mean ± sd	0–12 months *p*-value*
AVS – Dysmenorrhea	5,7 ± 3,8	1,2 ± 2,3	0,7 ± 1,6	<0,0001
AVS – pelvic pain	4,0 ± 3,6	1,7 ± 2,5	1,2 ± 2,1	<0,0001
AVS – Dyspareunia	5,3 ± 3,1	3,0 ± 3,2	3,7 ± 3,3	0,0093
AVS – intestinal pain	3,8 ± 3,4	2,2 ± 3,2	1,4 ± 2,4	<0,0001
AVS – urinary pain	0,6 ± 1,9	0,4 ± 1,5	0,4 ± 1,3	0,250



Lenoardo-Pinto et al, EJOG 2017

- Dienogest efficace sur les dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes et dyschésies
- **Pas d' effet sur le volume des nodules de DIE**

Collège de Gynécologie CVL

Les macroprogestatifs pregnanes

- Assez peu de données spécifiques avec cette catégorie de progestatifs
  Acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone, acétate de nomegestrol

  Un seul essai randomisé

  Acétate de cyprotérone 12,5 mg versus 20mg d'EE + Désogestrel

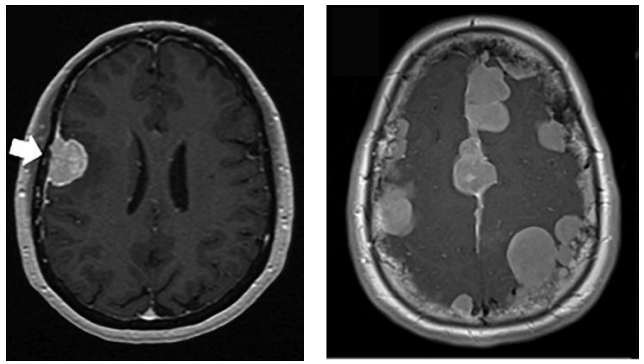
  => Efficacité identique sur les douleurs

  Vercellini et al Fertil Steril 2002

- Pas d'AMM en contraception en France

- Balance bénéfices/risques

  Neutre sur le plan métabolique et vasculaire
  Alerte récente sur le risque de méningiome



Collège de Gynécologie CVL

Les macroprogestatifs: le MPA

- Macroprogestatif en injection IM tous les 3 mois (150 mg)
- Efficacité comparable à la COP *Vercellini et al. Am J Obstet Gynecol 1996*
  Cheewadhanaraks et al. Gynecol Obstet Invest 2012
- Efficacité et tolérance comparables aux agonistes de la GnRH seuls (sans add-back therapy)

  Moindre impact sur la DMO que les agonistes seuls
  Crosignani et al. Hum Reprod 2006
- Problème de tolérance au long cours et risque thrombo-embolique augmenté

Collège de Gynécologie CVL

Algorithme de prise en charge hormonale l'endométriose symptomatique

Endométriose symptomatique

AINS

Contraception estroprogestative (LNG – NGM) +/- continue

Coût
Contre-indications

Contraception microprogestative (DSG ou DIU au LVN)

Evaluation tolérance efficacité à 3 -6 mois

Mauvaise tolérance* ou inefficacité sur la douleur

Essai autre COP ou
contraception microprogestative
Ou Dienogest

Bonne tolérance efficacité

Evaluation tolérance efficacité à 3 -6 mois

Mauvaise tolérance* ou inefficacité sur la douleur

Poursuite du traitement en cours

Analogues de la GnRH
Macroprogestatifs ?

Collège de Gynécologie CVL

* Signes d'hypoestrogénie ou hyperandrogénie ou autres effets indésirables

- Femme âgée de 32 ans, institutrice, consulte pour reprise d'une contraception. Elle a pris une COP (Diane 35) de 20 à 23 ans en raison d'une acné et d'un hirsutisme et n'a utilisé aucune contraception depuis 9 ans. Elle a des cycles irréguliers (30-60 jours) depuis toujours. Elle se plaint d'un hirsutisme persistant du visage et d'une acné.
- Elle a eu une grossesse à l'âge de 29 ans, obtenue après induction de l'ovulation par citrate de clomiphene.
- P=58kg, T=1m70, BMI= 20 kg/m2. Tabac=10 cigarettes/j (5PA).
- Il existe un antécédent de thrombose veineuse profonde chez sa sœur survenu en post-partum à l'âge de 35 ans. **Que lui conseillez-vous ?**

College de Gynecologie CVL

- Femme âgée de 32 ans, institutrice, consulte pour reprise d'une contraception. Elle a pris une COP (Diane 35) de 20 à 23 ans en raison d'une acné et d'un hirsutisme et n'a utilisé aucune contraception depuis 9 ans. Elle a des cycles irréguliers (30-60 jours) depuis toujours. Elle se plaint d'un hirsutisme persistant du visage et d'une acné.
- Elle a eu une grossesse à l'âge de 29 ans, obtenue après induction de l'ovulation par citrate de clomiphene.
- P=58kg, T=1m70, BMI= 20 kg/m2. Tabac=10 cigarettes/j (5PA).
- Il existe un antécédent de thrombose veineuse profonde chez sa sœur survenu en post-partum à l'âge de 35 ans. **Que lui conseillez-vous ?**

College de Gynecologie CVL

Vos réponses

BILAN HIRSUTISME
PILULE MICROPROGESTATIVE

PAS DE RISQUE PERSONNEL DE THROMBOSE AU VU DE SON HISTOIRE PERSO MAIS ATCD 1° DEGRE CHEZ LA SOEUR
JE PREFERERAI UNE CONTRACEPTION PAR DIU AU CU ET ESSAYER TTT PAR SPIRONOLACTONE

STERILET AU CUIVRE + TRAITEMENT LOCAL DE L'ACNE

Consultation hémostase

sopk probable
diane 35 non au vu risque méningiome
progestatif déconseillé car androgénie
pas de ci si < 35 ans et pas de tabac , la phlébite de la soeur à un fdr donc pas de ci aux oestrogènes
donc poop 2e gé ou sterilet cuivre

CI aux COP du fait de l'atcd au 1er degré de MVTE
Toutes les autres contraceptions sont possibles mais intérêt des macroprogestatifs 21j/28 pour l'effet anti-androgénique.

macro-progestatif pour induire des cycles

consultation endocrino
DIU à base de cuivre

refaire un bilan hirsutisme echo pelvienne recherche sopk
elle fume donc cop a risque
conseil d arret tabac et accompagnement adequat
diu en attendant

microprogestatif continu

College de Gynécologie CVL

Principaux traitements anti-androgéniques

- Contraceptions combinées oestro-progestatives (COP)
- **Contraceptions progestatives: focus sur l'Acétate de** Cyprotérone
- Spironolactone

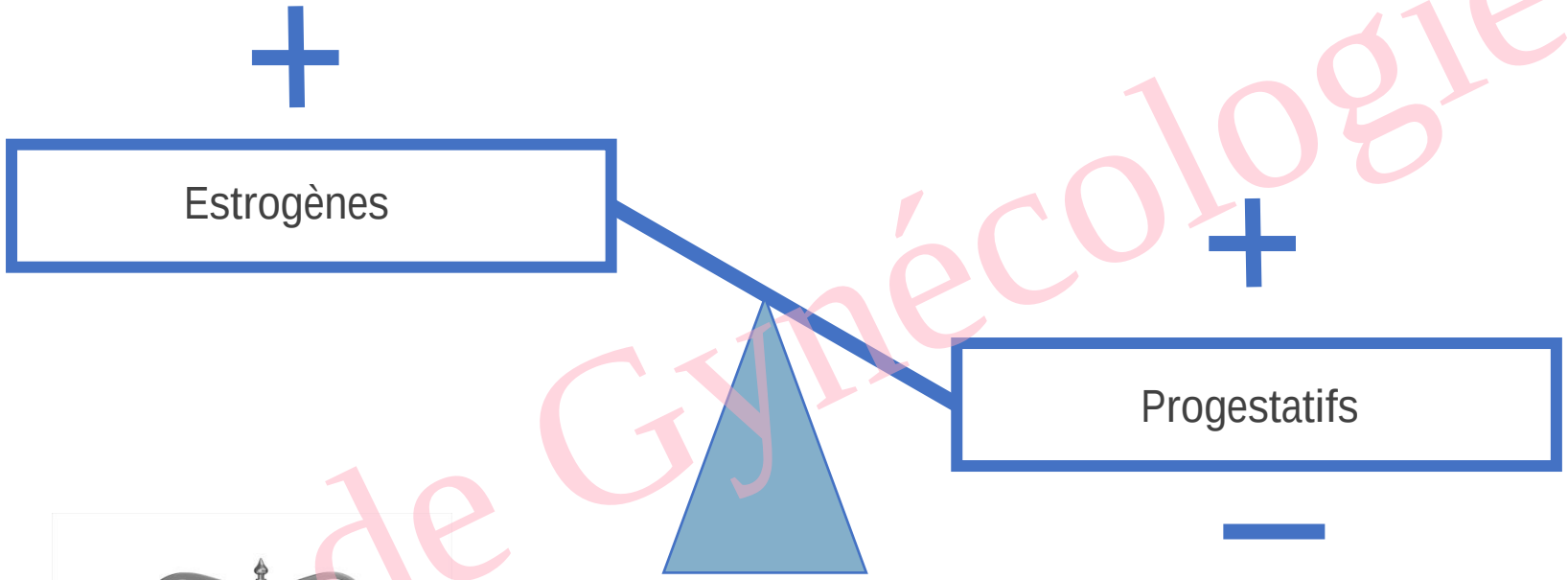
Collège de Gynécologie CVL

Principaux traitements anti-androgéniques

- Contraceptions combinées oestro-progestatives (COP)
- **Contraceptions progestatives: focus sur l'Acétate de** Cyprotérone
- Spironolactone

Collège de Gynécologie CVL

Profil androgénique d'une COP lié essentiellement au type de progestatif qu'elle contient :



Activité Anti-androgénique

EE + Norgestimate
EE+ Drospirénone
EE+ Dienogest
EE+ Acétate de Chlormadinone
EE + Acétate de Cyprotérone

Collège de Gynécologie CVL

COP et acné

Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews

Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Review)

Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception (Review)

- Cochrane 2012 : méta-analyse de 24 essais randomisés (Arowojulu AO et al 2012)
- Cochrane 2013 : méta-analyse de 18 essais randomisés – 6 patchs / 12 anneau (Lopez LM 2013)

1. COP plus efficace que le placebo
2. Peu de différences entre les différentes COP étudiées
3. **Pas de différence avec la voie d'administration**

Collège de Gynécologie CVL

Contraception oestro-progestative et acné

En France, seules 2 COP ont la double AMM : contraceptif et traitement de l'acné

Norgestimate 180-215-**250µg+EE 35µg**
depuis 2002
Indication : acné légère à modérée
Ne dispense pas d'un traitement spécifique de l'acné si nécessaire

Dienogest **2mg + EE 30µg**
depuis 01/2019
Indication : acné modérée
Après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adapté

La décision de prescrire l'une de ces COP doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de MTEV, ainsi que du risque de MTEV associé à ces COP en comparaison aux autres COP

ANSM 2014 et 2018

En dehors de contre-indications, il est recommandé de prescrire en première intention une COC contenant du lévonorgestrel ou du norgestimate (recommandations CNGOF décembre 2018)

Collège de Gynécologie CVL

Antécédents familiaux et risque de Thromboses veineuses

Nombre d'apparenté atteint	RR (IC à 95%)
1 apparenté	2.2 (1.5 – 3.3)
2 apparentés	**42.1** (23.5 – 74.4)
>= 3 apparentés	**47.5** (17.8 – 115.3)

Zoller et al 2011

Collège de Gynécologie CVL

Les études récentes - Etude Familiale (Pays bas)

Etude familiale de cohorte: 1005 femmes avec antécédent familial MVTE (♀ ou ♂) avec ou sans thrombophilie

	HR ajusté
Apparenté féminin *versus* masculin	0,8 (0,5 – 1,3)
Age de la thrombose chez l'apparenté < 45 ans *versus* > 45 ans	1,8 (1,0 – 3,2)
Thrombophilie modérée versus sans thrombophilie	3,4 (1,9 – 6,0)
Thrombophilie sévère versus sans thrombophilie	11,2 (5,3 – 20,7)
COC *versus* pas de COC	3,2 (2,1 – 5,0)
Grossesse *versus* pas de grossesse	9,0 (5,3 – 15,1)

FVL+/- ou FIIL+/-

Risque absolu : Atcd familial ♀ avec FD hormonaux : 0.43 (0,3 – 0,6)
Atcd familial ♀ sans FD hormonaux : 0.13 (0,05 – 0,27)

HR➔**3.28 [1.5 – 7.9]**

Van Vlijmen et al JTH 2016

Collège de Gynécologie CVL

Principaux traitements anti-androgéniques

- Contraceptions combinées oestro-progestatives (COP)
- **Contraceptions progestatives: focus sur l'Acétate de** Cyprotérone
- Spironolactone

Collège de Gynécologie CVL

Contraception progestative et acné

- Contraceptions microprogestatives (orale, implant à l'étonogestrel ou DIU au Levonorgestrel) et MPA:

⇒ effet globalement délétère sur l'acné, pouvant induire ou aggraver une acné.

Reco CNGOF 2018

- Contraceptions macroprogestatives (dérivés pregnanes)

=> ne semble pas augmenter le risque d'acné, et même améliore les symptômes.

College de Gynécologie CVL

ACETATE DE CYPROTERONE

Progestatif de la famille des prégnanes

Mécanisme d' action:

o *Fort pouvoir anti-androgénique*

- *Anti-androgène périphérique par liaison compétitive avec la DHT sur le récepteur*
- *Diminue l'activité 5-alpha-réductase*

o *Puissante activité antigonadotrope*

Mode d' administration habituelle:

o *1 cp de 50mg d'Androcur + 17ßestradiol PO ou percutané, 21j/28*

Collège de Gynécologie CVL

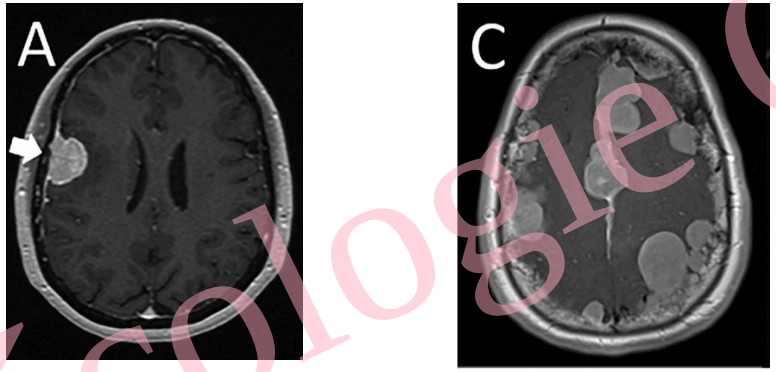
Méningiome – incidence

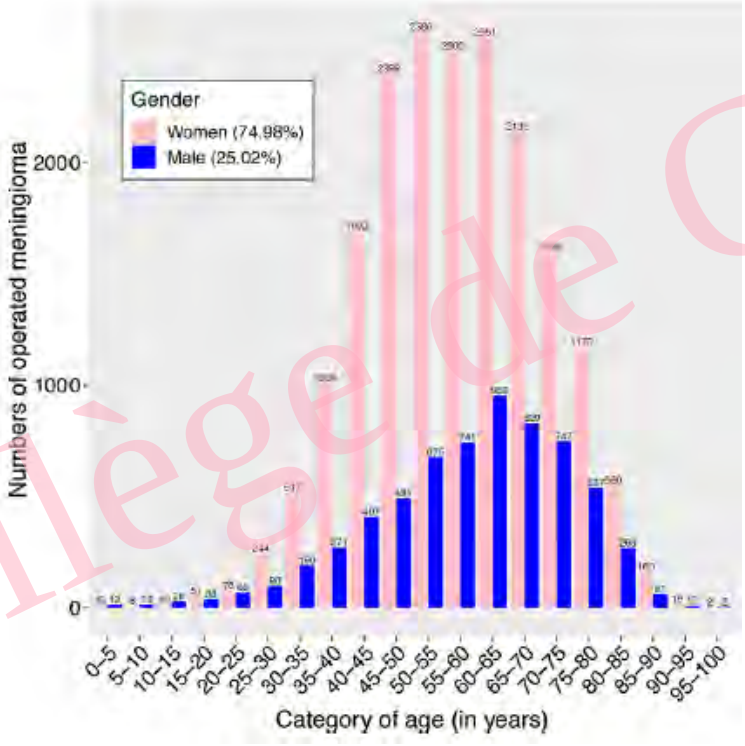
La plus fréquente des tumeurs non gliales du SNC

Tumeur bénigne > 90% des cas ; PR +++

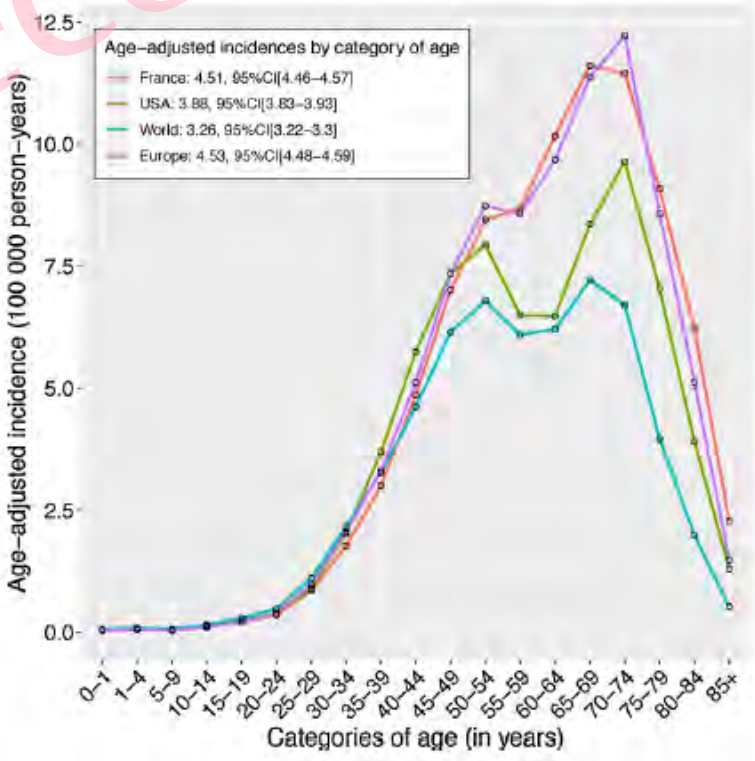
Pic d'incidence 50-60 ans

Brodbelt et al, 2019





PMSI France
2008-2016
25 737 cas opérés
I: 4,51 /100 000 PA



Champeaux et al, 2019

Collège de Gynécologie CVL

Acétate de cyprotérone et risque de méningiome

- ETUDE CNAM SNIRAM
  - ✓ 250 000 femmes type exposée > 6 mois *versus* exposée < 6 mois
  - ✓ Données recueillies entre 2007-2014
  - ✓ Méningiome opéré

Dose cumulée	Personnes-années	Cas	Incidence/ 100 000PA	HRa (IC 95%)
< 3 g	439 949	20	4,5	1 (référence)
3-5 g	53 744	2	3,7	1,1 (0,3-4,9)
6-11 g	79 202	6	7,6	2,2 (0,9-5,6)
12-35 g	115 594	30	26,0	6,4 (3,6-11,5)
36-59 g	29 390	16	54,4	11,3 (5,8-22,2)
> 60 g	11 615	15	129,1	21,7 (10,8-43,5)

	Fortes exposition	Faible exposition
Nombre de femmes	139 222	114 555
Dose cumulée	> 3000mg à 6 mois	< 3000 mg à 6 mois
Nombre de cas	73	20
Nombre de PA	289 544	439 949

12 000 mg = 50 mg / j 20j par mois pendant 1 an
60 000 mg = 5 ans

=> Risque d'autant + important que la dose cumulée d'utilisation est élevée (effet durée) et que l'âge est élevé

Weill A, Rapport ANSM. Juin 2019

Collège de Gynécologie CVL

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Lettre aux professionnels de santé

Juin 2019

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acétate de cyprotérone dosées à 50 ou 100 mg (Androcur et ses génériques)

Information destinée aux dermatologues, endocrinologues, gynécologues, médecins généralistes, médecins pénitenciers, oncologues, pédiatres, psychiatres, urologues.

Indication: Hirsutisme féminin majeur d'origine non tumorale

Conduite à tenir

- L'utilisation des spécialités d'acétate de cyprotérone dosées à 50 ou 100 mg n'est pas recommandée chez l'enfant et la femme ménopausée et les indications hors AMM telles que notamment l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire.
- La posologie minimale efficace doit être utilisée.
- Les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.
- L'acétate de cyprotérone ayant des propriétés contraceptives, des méthodes contraceptives efficaces doivent être utilisées en cas d'arrêt du traitement, y compris en cas d'une interruption ponctuelle (non délivrance en pharmacie en l'absence d'une copie de l'attestation d'information signée).

Collège de Gynécologie CVL

Acétate de cyprotérone et risque de méningiome

- Recommandations

1. Poser l'indication : AMM ou hors AMM?
2. Réaliser une IRM cérébrale avant 1ère prescription puis à 5 ans puis tous les 2 ans
3. Fiche d'information à remettre
4. Accord préalable depuis 1/07/2019
   - Attestation d'information annuelle
   - Indispensable pour la délivrance en pharmacie

Traitement par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) et risque de méningiome

(Document à remplir et signer par le médecin et le patient)

L'acétate de cyproterone (Androcur 50 mg, Androcur 100 mg et génériques) s'oppose aux effets des hormones sexuelles mâles (androgènes). Son utilisation prolongée à forte dose augmente le risque de survenue de méningiomes. Le méningiome est une tumeur généralement non cancéreuse développée aux dépens des membranes du cerveau (méninges).

L'objectif de cette attestation d'information est de garantir l'information des patients traités par acétate de cyprotérone (50 mg et 100 mg) par leur médecin sur :

- les risques de méningiome liés à la prise de ce traitement,
- les mesures permettant, d'une part, de vérifier l'absence de méningiome à l'initiation et au cours du traitement et, d'autre part, de réduire ces risques au cours du traitement,
- la conduite à tenir en cas d'identification d'un méningiome.

Attestation d'information

Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases

Nous confirmons avoir discuté des points suivants :

- Ce médicament est prescrit : dans les indications de son AMM ☐ hors AMM ☐
- Ce médicament est contre-indiqué en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome. Une imagerie du cerveau par IRM en début de traitement est / a été prescrite pour vérifier l'absence de méningiome. ☐
- L'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone au delà de 6 mois, à la posologie de 50 mg par jour, peut multiplier le risque de méningiome par 7, et par 20 au-delà de 5 ans de traitement. ☐
- Les symptômes cliniques évocateurs d'un méningiome peuvent être, notamment, des maux de tête, des troubles de la vision et/ou du langage, l'apparition d'une épilepsie. En cas de symptômes cliniques évocateurs, il est nécessaire de consulter le médecin traitant. ☐
- L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du bénéfice et des risques pour chacun. Dans la mesure où le risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées. ☐
- Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une IRM cérébrale devra être réalisée 5 ans après la première IRM, puis tous les deux ans si l'IRM à 5 ans est normale, et ce, tant que le traitement est maintenu. ☐
- En cas de découverte d'un méningiome, le traitement devra être arrêté définitivement et un avis neurochirurgical sera requis. ☐
- Cette attestation d'information ne constitue en aucune manière une décharge de responsabilité ni une acceptation du risque en l'état des connaissances à ce jour

Nom du médecin : Date : Signature et tampon du médecin :

.....

Nom du patient : Date Signature

.....

L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATÉ ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DU PATIENT ET UNE COPIE EST REMISE AU PATIENT QUI DOIT LE PRESENTER IMPERATIVEMENT AU PHARMACIEN POUR CHAQUE DELIVRANCE DU MEDICAMENT.
LA DUREE DE VALIDITE DE CE FORMULAIRE EST DE 1 AN. LA POURSUITE DU TRAITEMENT AU DELA DE 1 AN NECESSITE UN NOUVEL ACCORD DE SOINS (FORMULAIRE ANNUEL).

Collège de Gynécologie CVL

Principaux traitements anti-androgéniques

- Contraceptions combinées oestro-progestatives (COP)
- **Contraceptions progestatives: focus sur l'Acétate de** Cyprotérone
- Spironolactone

Collège de Gynécologie CVL

Spironolactone

HORS AMM

- Mécanisme d'action:

  - *Structure voisine de la progestérone, antagoniste de l'adostérone*
  - *Se lie aux récepteurs minéralocorticoïdes et aux récepteurs à la progestérone et aux androgènes*
  - *Diminution de la biosynthèse de la testostérone par inhibition du cytochrome P450*
  - *Inhibition de la liaison de la DHT au récepteur des androgènes*

- Mode d'administration:

  - *Débuter à 50mg/jour et augmenter jusqu'à 100mg/j en continu, voir 200 mg/j*
  - *Efficacité dose-dépendante mais dose efficace variable*

Collège de Gynécologie CVL

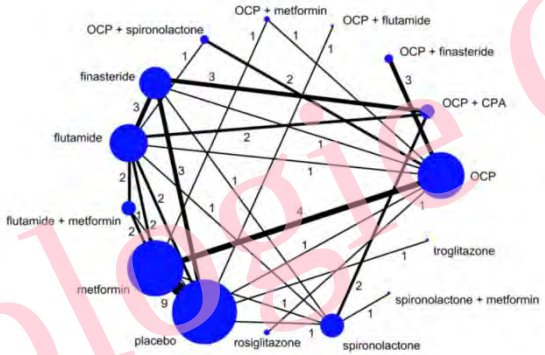
Spironolactone et Hirsutisme

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE META-ANALYSIS

JCEM 2018

Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Patricia Barrionuevo,[1,2]* Mohammed Nabhan,[1,3]* Osama Altayar,[1,4]* Zhen Wang,[1] Patricia J. Erwin,[1,5] Noor Asi,[1,6] Kathryn A. Martin,[7] and M. Hassan Murad[1]



Variable	Placebo	OCP	OCP + CPA	OCP + Finasteride	OCP + Flutamide	OCP + Metformin	OCP + Spironolactone
OCP	−1.21 (−1.92 to −0.50)[a]						
OCP + CPA	−1.70 (−2.55 to −0.85)[a]	−0.49 (−1.41 to 0.43)					
OCP + finasteride	−1.64 (−2.72 to −0.55)[a]	−0.43 (−1.25 to 0.39)	0.06 (−1.17 to 1.29)				
OCP + flutamide	−0.70 (−1.95 to 0.56)	0.51 (−0.93 to 1.95)	1.00 (−0.52 to 2.52)	0.94 (−0.72 to 2.60)			
OCP + metformin	−2.09 (−3.33 to −0.85)[a]	−0.89 (−2.06 to 0.28)	−0.40 (−1.79 to 1.00)	−0.46 (−1.88 to 0.97)	−1.40 (−3.16 to 0.37)		
OCP + spironolactone	−1.90 (−2.88 to −0.93)[a]	−0.70 (−1.49 to 0.10)	−0.21 (−1.31 to 0.90)	−0.27 (−1.41 to 0.87)	−1.21 (−2.80 to 0.38)	0.19 (−1.19 to 1.58)	
Finasteride	−1.48 (−2.18 to −0.78)[a]	−0.28 (−1.05 to 0.50)	0.21 (−0.48 to 0.90)	0.15 (−0.97 to 1.28)	−0.79 (−2.22 to 0.65)	0.61 (−0.71 to 1.93)	0.42 (−0.58 to 1.42)
Flutamide	−1.85 (−2.55 to −1.14)[a]	−0.64 (−1.42 to 0.15)	−0.15 (−0.91 to 0.61)	−0.21 (−1.34 to 0.92)	−1.15 (−2.59 to 0.29)	0.25 (−1.06 to 1.56)	0.06 (−0.88 to 1.00)
Flutamide + metformin	−1.68 (−2.66 to −0.71)[a]	−0.48 (−1.55 to 0.59)	0.02 (−1.12 to 1.15)	−0.05 (−1.39 to 1.30)	−0.98 (−2.57 to 0.60)	0.41 (−1.07 to 1.89)	0.22 (−1.01 to 1.45)
Metformin	−0.73 (−1.18 to −0.27)[a†]	0.48 (−0.13 to 1.09)	0.97 (0.14 to 1.80)[a]	0.91 (−0.11 to 1.93)	−0.03 (−1.37 to 1.31)	1.37 (0.20 to 2.53)[a]	1.17 (0.26 to 2.09)[a]
Rosiglitazone	−1.06 (−2.64 to 0.51)	0.14 (−1.26 to 1.55)	0.64 (−1.04 to 2.31)	0.57 (−1.05 to 2.20)	−0.37 (−2.38 to 1.65)	1.03 (−0.79 to 2.86)	0.84 (−0.77 to 2.45)
Spironolactone	−1.41 (−2.26 to −0.57)[a]	−0.21 (−1.14 to 0.73)	0.29 (−0.51 to 1.08)	0.22 (−1.02 to 1.47)	−0.72 (−2.23 to 0.80)	0.68 (−0.72 to 2.08)	0.49 (−0.64 to 1.62)

Collège de Gynécologie CVL

SYSTEMATIC REVIEW

Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review

10 essais randomisés incluant 16 comparaisons:
Spironolactone vs placebo
Spironolactone vs autre traitement

- Etudes de faible qualité => bas niveau de preuve
- Pas de supériorité de la Spironolactone vs placebo sauf pour une dose > 200mg/j
- Effets indésirables tels les troubles de cycle sont dose-dépendants. L'utilisation concomitante d'une COP permet de diminuer l'incidence des troubles du cycle
- Pas de nécessité de contrôler systématiquement la kaliémie

Layton M et al, Am J Clin Dermatol 2018

Collège de Gynécologie CVL

En Pratique : Acné et traitements hormonaux

Contraception chez la femme acnéïque

- Acné légère à modérée
  - **COP de 2ème génération**
    COP EE + Norgestimate *
    - Amélioration
      - **Poursuite même traitement**
    - Pas d'amélioration
      - **Essai autre COP**
        EE+Dienogest *
- Acné très sévère ou contre indication à la COP
  - **Contraception macroprogestative**
    *Acétate de chlormadinone +/- Spironolactone***

Contraception et isotrétinoïne

- **COP *****
  Ou
  DIU au cuivre

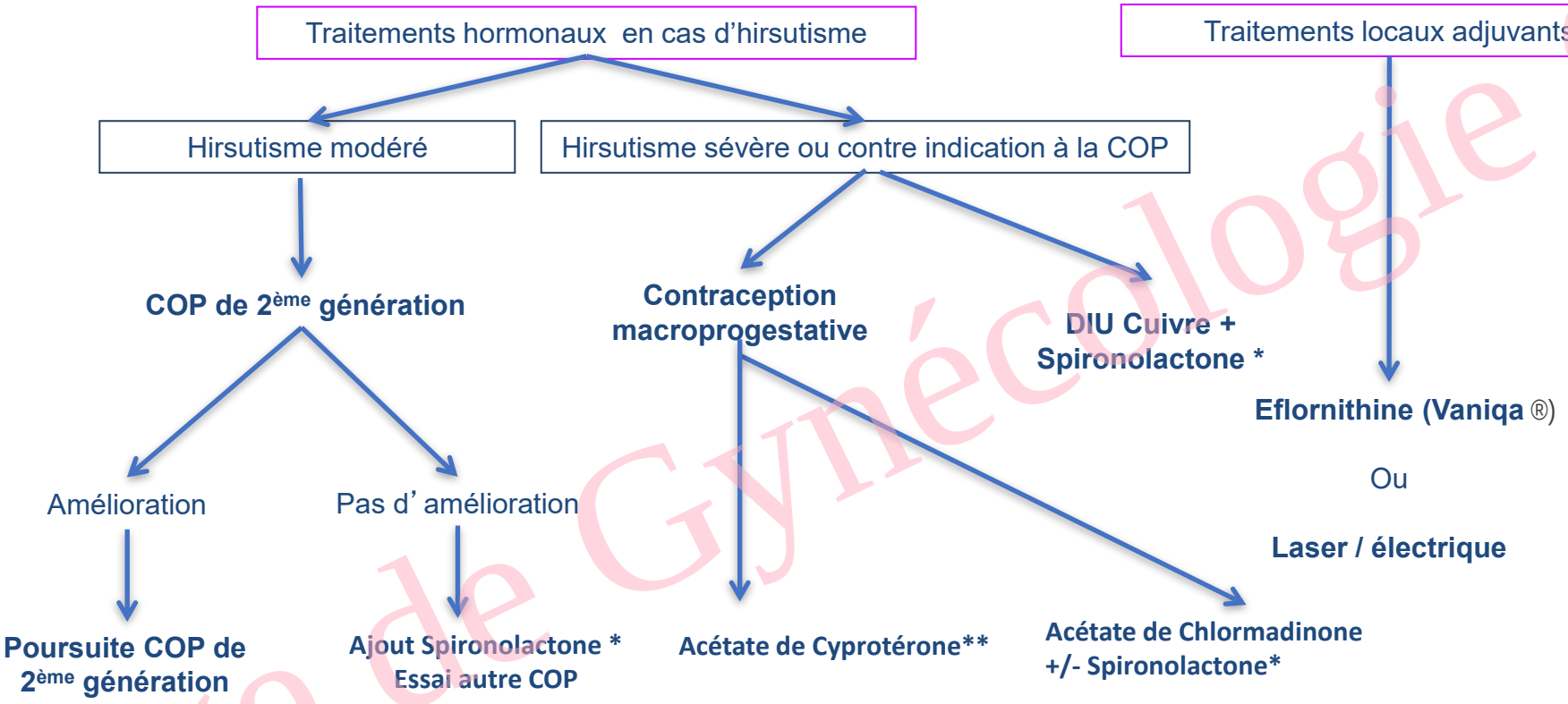
* : En France, la COP triphasique EE + norgestimate et la COP à base d'EE + dienogest sont les deux seules associations oestro-progestatives ayant l'AMM dans le traitement de l'acné

** : Pas d'AMM; Association non validée; efficacité pour dose de Spironolactone> 200mg/j (Revue Layton M 2018)

*** : L'association 35 µg d'EE + 2mg d'acétate de cyprotérone n'a pas l'indication « contraception » en France et ne doit donc pas être prescrite dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne

Collège de Gynécologie CVL

En Pratique : traitements hormonaux et hirsutisme / SOPK



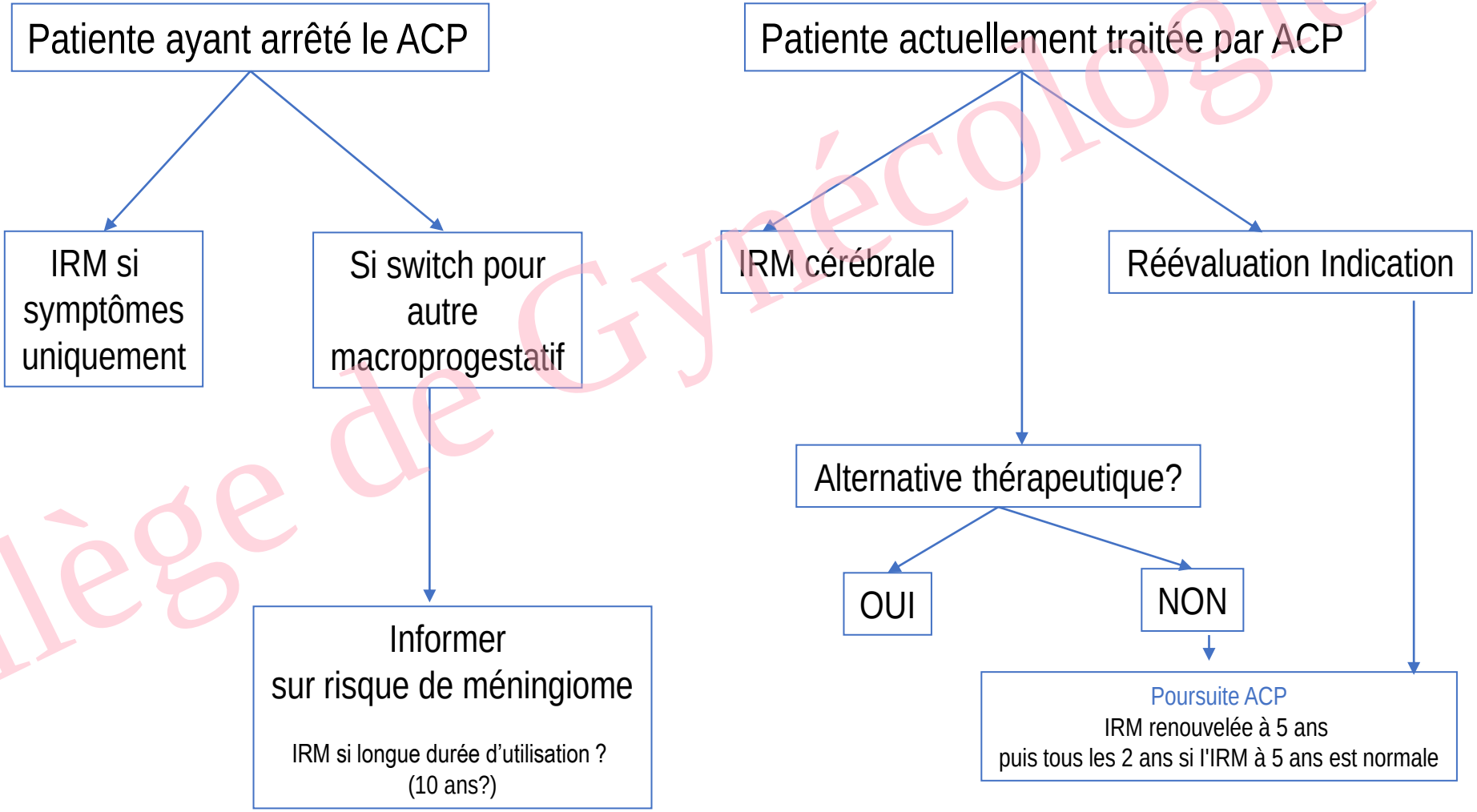
* : Pas l'AMM dans cette indication;

** : Utilisation à la posologie minimale efficace, durée non prolongée; délivrance soumise à attestation annuelle d'information signée par la patiente et le médecin.

Collège de Gynécologie CVL

Peut on encore prescrire l'acétate de cyprotérone ?

Recommandations



Collège de Gynécologie CVL

Drospirenone 4mg

AMM contraception

- Dose 4mg /j
  1 cp par jour en continu prise à heure fixe (24/28 comprimés actifs)

- Effet anti gonadotrope

<u>Etude de phase III :</u> *Palacio and al, 2019*

1571 patients ; 14 329 cycles

- Indice de Pearls : 0.72
- Aucun cas de thrombose veineuse
- 1 patient hyperkaliémie à 5,7 mmol/L
- Principaux effets secondaires :
  - Acné 73/1571
  - Céphalées 32/1571

TABLE 3 Median number of bleeding or spotting days and unscheduled bleeding or spotting days by reference period. Study 1 and study 2 and early study withdrawal associated with abnormal uterine bleeding

		Study 1	Study 2	
	Statistics	DRSP 4 mg (n = 713)	DRSP 4 mg (n = 858)	Desogestrel 0.075 mg (n = 332)
Cycles 2-4	n/N (%)	11.0 (1.5%)	10.0 (1.2%)[b]	12.0 (3.6%)
Cycles 5-7	n/N (%)	8.0 (1.1%)	6.0 (.7%)	7.0 (2.1%)
Cycles 8-10/7-9[a]	n/N (%)	6.0 (.8%)	6.0 (.7%)	7.0 (2.1%)
Cycles 11-13	n/N (%)	5.0 (.7%)		
Unscheduled				
Cycles 2-4	n/N (%)	6.0 (.8%)	5.0 (0.6%)[c]	12.0 (3.6%)
Cycles 5-7	n/N (%)	5.0 (0.7%)	4.0 (0.5%)[b]	7.0 (2.1%)
Cycles 8-10/7-9[a]	n/N (%)	3.0 (0.4%)	4.0 (0.5%)[b]	7.0 (2.1%)
Cycles 11-13	n/N (%)	3.0 (0.4%)		
Early study withdrawal associated with abnormal bleeding	n/N (%)	30 (4.2%)	28 (3.3%)	22 (6.6%)

Abbreviation: DRSP, drospirenone.
[a]8-10 for Study 1, 7-9 for Study 2.
[b]P <0.05 for DRSP 4 mg vs desogestrel.
[c]P <0.001 for DRSP 4 mg vs desogestrel.

Collège de Gynécologie CVL

Si besoin …

rcp.contraceptiondifficile.cch @aphp.fr

Collège de Gynécologie CVL