



Tours– Septembre 2015



***Cardiologie et contraception  
Après la polémique où en est-on ?  
Après Eclampsie - Avec HTA traitée***

**Geneviève PLU-BUREAU, Lorraine Maitrot-Mantelet**

Unité de Gynécologie Médicale Hôpital Port-Royal, , Paris  
Université Paris Descartes

Collège de Gynécologie



- **Quel est l'impact des différents types de contraception hormonale sur le risque d'accident artériel**
- **Quels sont les principaux facteurs de risque à prendre en compte avant la prescription d'une contraception hormonale**
  - **Contraception et hypertension artérielle**
  - **Contraception après pré-éclampsie**
- **Conclusion - Les recommandations des sociétés savantes**

Collège de Gynécologie CVM

# Contraceptions estro-progestatives

## Types et voies d'administration



### ● Orales

- Estrogène: **Ethinyl-Estradiol** de 15 à 50 $\mu$ g ou **estradiol**
- Progestatif : Plusieurs générations:
  - 1ère : *noréthisterone*
  - 2ème : *levonorgestrel*
  - 3ème : *désogestrel, norgestimate, gestodène*
  - Autres générations : *drospirénone, chlormadinone, cyprotérone, dienogest, nomégestrol*



### ● Vaginale

- Estrogène: Ethinyl-Estradiol 15 $\mu$ g
- Progestatif: Etonogestrel (3ème génération)



### ● Cutanée

- Estrogène: Ethinyl-Estradiol 20 $\mu$ g
- Progestatif : Norgestimate (3ème génération)



# Contraceptions progestatives

## Types et voies d'administration

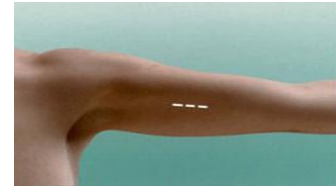


### ● Orale

- **Microdosées** : faible dose, prise en continu, à heure fixe pour certains
  - Lévonorgestrel 30 µg ( Microval®)
  - Désogestrel : 75 µg ( Cérazette®, Antigone®, Désopop®, Clareal Gé®, Optimizette®)
- **Macrodosées (Pas d' AMM)**
  - Pregnanes: A chlormadinone (Lutéran®), medrogestone (Colprone®), A cyprotérone (Androcur®)
  - Norpregnanes : acétate de nomegestrol (Lutényl®), promegestrone (Surgestone®)

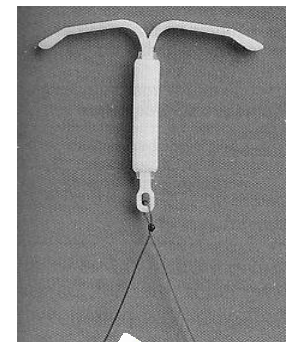
### ● Voie sous-cutanée => implant [Nexplanon®]

- 68 mg d' Etonogestrel [désogestrel] => Durée d' utilisation : 3 ans



### ● Voie utérine (remboursé)

- 52 mg de Lévonorgestrel => Durée d' utilisation : 5 ans [Mirena®]
- 13,5 mg de Lévonorgestrel => Durée d' utilisation : 3 ans [Jaydess®]

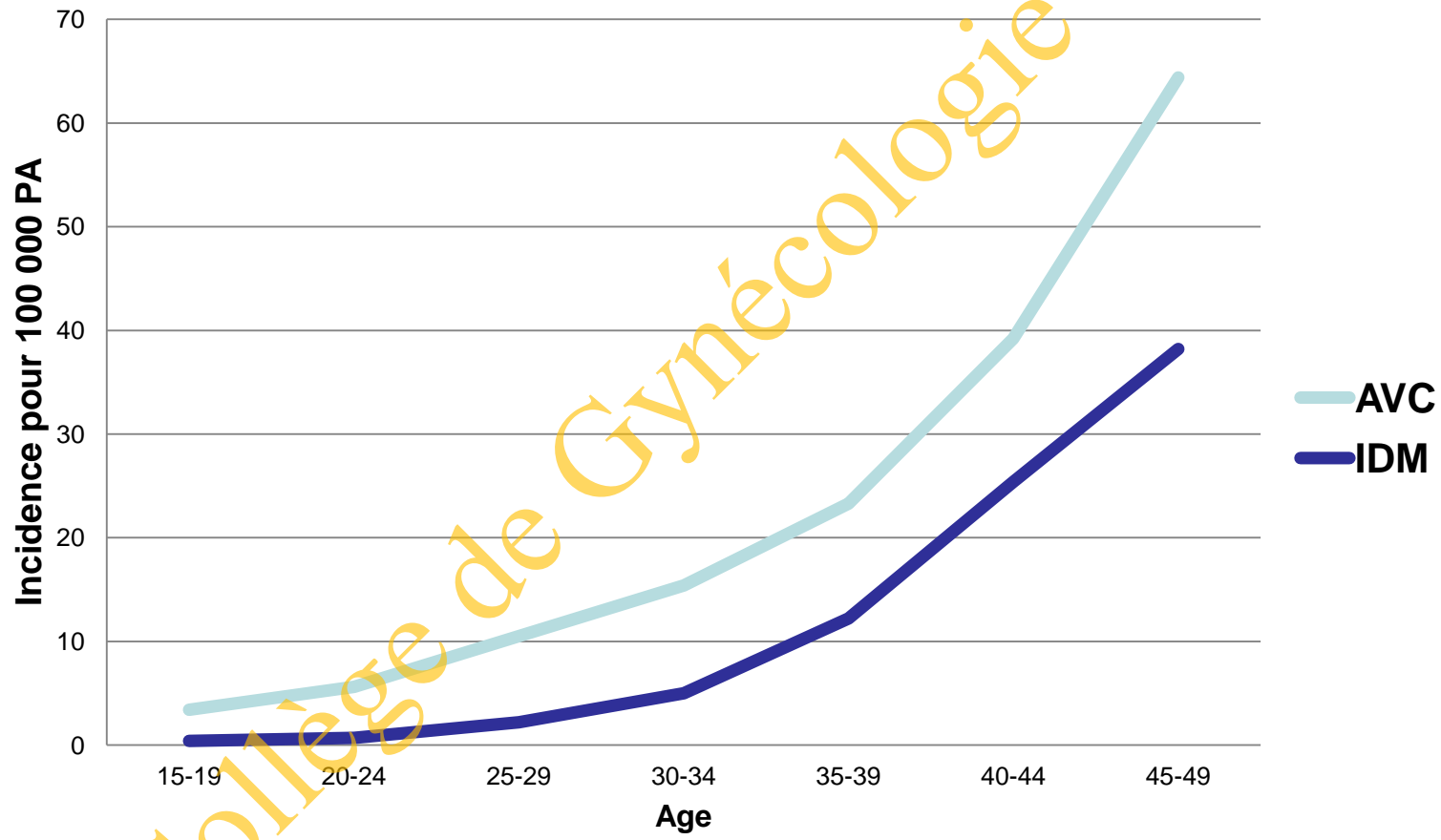


### ● Voie intra-musculaire (remboursé) [Depot-provera®]

- 150 mg acétate de medroxyprogestérone => Durée d' utilisation : 3 mois

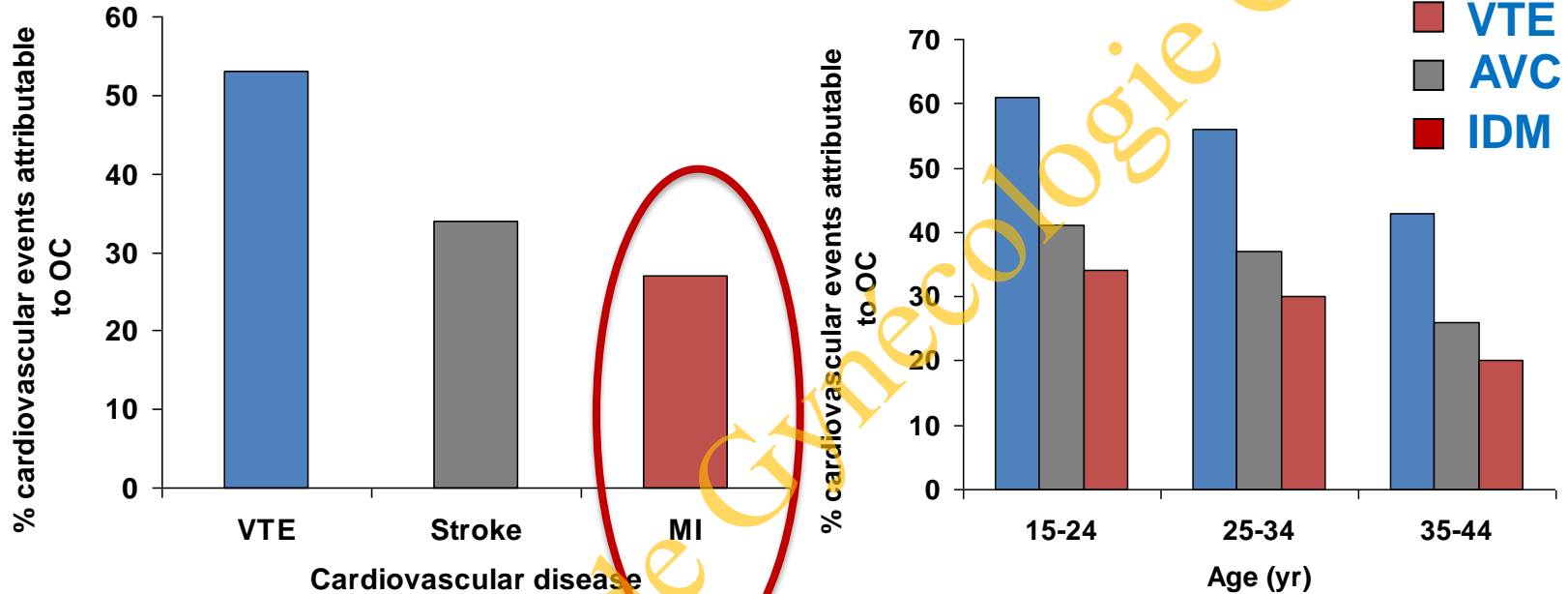


# Incidence des maladies artérielles en fonction âge – Danemark



Collège de Gynécologie CVM

# Evènements attribuables à la COC



Plus de 50% des maladies cardiovasculaires sont attribuables à la COC

COC est un facteur de risque modifiable

=> Eviter l'excès de pathologies cardiovasculaires

# COC et risque artériel - méta-analyse



Current users > 1994

Nb d' études	Type	OR (IC 95%)
11 études	IDM	1.7 (1.2-2.3)
14 études	AVC	1.8 (1.2-2.8)

En fonction de la génération de progestatif

Génération	Risque d' IDM	Risque d' AVC
1 <sup>ère</sup> génération	<b>2.9 (2.1-4.1)</b>	<b>2.6 (2.0-3.4)</b>
2 <sup>ème</sup> génération	2.1 (1.7-2.4)	1.9 (1.6-2.2)
3 <sup>ème</sup> génération	1.8 (1.6-2.1)	1.9 (1.7-2.1)

1<sup>ère</sup> G versus 2<sup>ème</sup> G : p=0.04

1<sup>ère</sup> G versus 3<sup>ème</sup> G : p= 0.03

2<sup>ème</sup> G Versus 3<sup>ème</sup> G : p=0.99

# COC et risque artériel : méta-analyse



→ Risque IDM en fonction de la génération de progestatif : pas d'effet

Myocardial infarction	Non-use	1st generation	2nd generation	3rd generation
Non-use	1	-	-	-
1st generation	1.1 (0.6 to 1.7)	1	-	-
2nd generation	1.0 (0.7 to 1.7)	1.0 (0.6 to 1.7)	1	-
3rd generation	0.7 (0.4 to 1.1)	0.6 (0.3 to 1.1)	0.6 (0.4 to 1.1)	1

→ Risque IDM en fonction de la dose d'EE : risque plus élevé si 50 µg

Myocardial infarction	Non-use	20 µg	30 to 49 µg	≥ 50 µg
Non-use	1	-	-	-
20 µg	0.4 (0.1 to 1.1)	1	-	-
30 to 49 µg	0.8 (0.3 to 2.4)	2.3 (0.5 to 10.4)	1	-
≥ 50 µg	1.9 (1.0 to 3.9)	5.3 (1.5 to 19.4)	2.3 (0.7 to 8.4)	1



# COC et risque artériel : méta-analyse Discordance.....



- 5 méta-analyses → Cochrane récente : seule méta-analyse ne montrant pas d'augmentation de risque
- Discordance des études incluses → nombre
- Etudes après 1990 : moins d'hétérogénéité dans la prescription des COC ?

Collège de Gynécologie C.V.V.

# Progestatif et risque artériel



Voie	Molécule	OR (IC 95%) IDM	OR (IC 95%) AVC
Globalement		1.07 (0,62-1.84)	0.96 (0.70 – 1.36)
Intra-musculaire	DMPA	0,66 [ 0,07-6,00]	0,89 (0,53-1,49)
Orale	Désogestrel	1.46 [0.55 -3.90]	1.37 (0.71 -2.63)
Sous cutanée	Désogestrel	2.14 (0.69-6.65)	0.88 (0.28-2.72)
Intra-utérine	Lévonorgestrel	1.02 (0.71-1.46)	0.73 (0.54-0.98)



**Pas de modification de risque artériel**

# Conclusion :

## Contraception et risque artériel



- Pilule combinée estro-progestative ↗ du risque d'IDM
  - ❑ COC contenant 50  $\mu\text{g}$  ou + d'EE
- Pas de différence de risque en fonction
  - doses d'estrogènes utilisées en 2012 (30  $\mu\text{g}$  d'EE ou moins)
  - type de progestatif : 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération identique
  - Voies d'administration non orales (patch, anneau): risque idem à COP 3<sup>ég</sup>
  - Anciennes utilisatrices: même niveau de risque que non-utilisatrices
  - type d'estrogène (Estradiol?) → pas d'études
- Contraception progestative seule → peu d'études
  - ❑ Pas de modification du risque

# PLAN



- Quel est l'impact des différents types de contraception hormonale sur le risque d'accident artériel?
- **Quels sont les principaux facteurs de risque à prendre en compte avant la prescription d'une contraception hormonale**
  - Contraception et hypertension artérielle
  - Contraception après pré-éclampsie
- Conclusion - Les recommandations des sociétés savantes

Collège de Gynécologie CVM

# Les facteurs de risque artériel



Facteur de risque artériel → 8	Facteur de risque veineux
Age > 35 ans	Age > 35 ans
Dyslipidémie	Surpoids-Obésité
<b>Tabac</b>	Thrombophilie biologique connue
Diabète	Antécédents familiaux avant 60 ans 1 <sup>er</sup> degré
<b>Hypertension</b>	Facteurs déclenchants (plâtre, avion, alitement, cancer,...)
Surpoids - Obésité	
Migraine (avec aura)	
Antécédents familiaux IDM ou AVC avant 60 ans (65 ans femmes)	

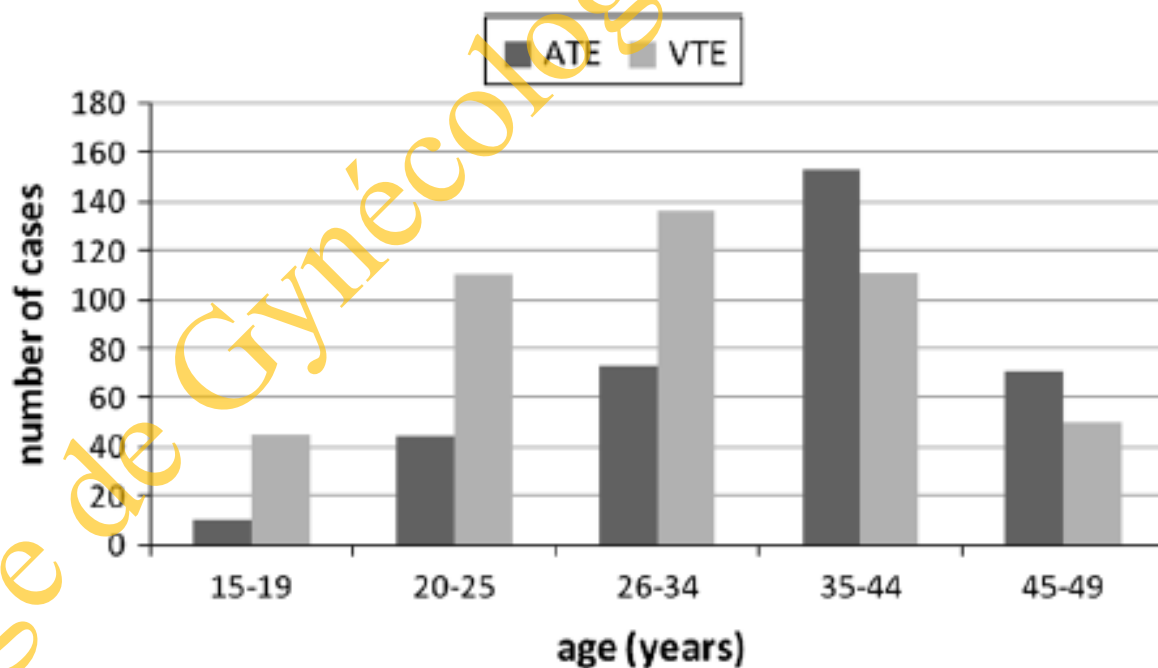
# Etude de pharmacovigilance française -1



## Etude de pharmacovigilance : Femmes exposées aux CO et accidents thromboemboliques

- Etude transversale
- Année 2012
- ♀ âgées de 15-49 ans
- Hospitalisées pour:
  - EP, TVC, AVC, IDM

• 2966 cas dont  
803 exposées CO  
452 VTE  
351 ATE



Collège de Gynécologie CVV

# Etude de pharmacovigilance française -2



## Facteur de risque artériel

COCs (n = 223)

Current smoking	113 (50.7 %)
Age $\geq$ 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 $\geq$ 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 %)

# PLAN



- Quel est l'impact des différents types de contraception hormonale sur le risque d'accident artériel
- **Quels sont les principaux facteurs de risque à prendre en compte avant la prescription d'une contraception hormonale**
  - **Contraception et hypertension artérielle**
  - Contraception après pré-éclampsie
- Conclusion - Les recommandations des sociétés savantes

Collège de Gynécologie C.V.M.



# Prescription COC



## ● Enjeu majeur:

**Ne pas augmenter le risque de maladie cardio-vasculaire artérielle sous contraception hormonale**

- Infarctus du myocarde (IDM)
- Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC)

## ● Evaluer les 8 Facteurs du risque artériel:

- Age
- Dyslipidémie
- Diabète
- Hypertension artérielle (HTA)
- Obésité
- Tabac
- Migraine
- Antécédents familiaux vasculaires artériels

# 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 C.V.M.



## 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.*



## Epidémiologie

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

- 2 à 7 mmHg pour la systolique

- 1 à 3 mmHg 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

# COC et risque d'HTA



## Physiopathologie

### Rôle des œstrogènes:

Stimulation de la synthèse hépatique de l'angiotensinogène => activation du système rénine-angiotensine

- rétention hydrosodée
- augmentation du volume sanguin circulant

### Rôle de la composante progestative: *variable selon la classe et le dosage*

- norstéroïdes: augmentation de la synthèse hépatique d'angiotensinogène
- drospirénone: activité antiminéralo-corticoïde => contre-balancerait effet EE sur PA

*Cagnacci et al, Contraception 2013*

# Contraception progestative et risque d'HTA



Impact mineur, variable selon la classe et le dosage

- Norstéroïdes à fortes doses: attention!
- Micro progestatifs: pas d'impact sur le profil tensionnel, quelque-soit la voie d'administration
- Macro progestatifs (pregnanes et norpregnanes): Pas d'effet sur la PA

*Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. Contraception. 2004;69(2): 89-97.*



## Avant toute prescription

- La mesure de la Pression Artérielle est un élément clinique majeur à recueillir avant initiation de la contraception hormonale
- La mesure de la PA doit être réalisée à chaque consultation de renouvellement de la COC
- Les autres facteurs du risque artériel doivent être systématiquement évalués

*Glasier Human Reprod 2008*

Collège de Gynécologie



## Identification des FDRCV

Facteurs de risque cardiovasculaire	Risque d'infarctus du myocarde RR (IC 95%)
Tabac + , HTA +	71,4 (16,5 – 309)
Tabac + , HTA -	26,6 (7,00 – 101)
Tabac - , HTA +	16,4 (3,10 – 87,7)
Tabac - , HTA -	1,10 (0,12 – 9,69)

X 70

- COC + HTA = Augmentation du risque CV
- Augmentation du risque CV notamment IDM surtout si :
  - FDRCV associé
  - HTA méconnue (TA non prise)



# Quelle(s) contraceptions(s) en cas d'HTA



## Consensus SFE 2010

### ● COC

• Les COC (quelle que soit la voie d'administration) ne sont pas la contraception de première intention chez les femmes hypertendues.

- CI « relative » chez les femmes < 35 ans, traitées et équilibrées, sans complication ni autre FDR.
- CI absolue dans tous les autres cas.

### ● Contraception progestative

- Progestatifs microdosés sont utilisables chez la femme hypertendue
- Progestatifs macrodosés:
  - Progestatifs pré-grossesses et non-grossesses: pas évalués mais utilisables (avis d'experts).



## Recommandations OMS

Situations	COP	Progestatif microdosé
<b>Age</b>		
< 40 ans	1	1
> 40 ans	2	1
<b>Tabac</b>		
< 35 ans	2	1
≥ 35 ans		
< 15 cig/j	3	1
≥ 15 cig/j	4	1
<b>Obésité</b>		
≥ 30kg/m <sup>2</sup>	2	1
<b>Migraine</b>		
Sans aura, âge < 35 ans	2/3	1
Sans aura, âge ≥ 35 ans	3/4	1
Avec aura	4	2
<b>Hypertension artérielle</b>		
Bien contrôlée	3	1
Systolique ≥ 160 ou diastolique ≥ 100	4	1
<b>Facteurs de risque multiples</b>	3/4	2

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



- Quel est l'impact des différents types de contraception hormonale sur le risque d'accident artériel?
- Quels sont les principaux facteurs de risque à prendre en compte avant la prescription d'une contraception hormonale
  - Contraception et hypertension artérielle
  - **Contraception après pré-éclampsie**
- Conclusion - Les recommandations des sociétés savantes

Collège de Gynécologie CVM

# HTA gravidique, prééclampsie, éclampsie



## Définitions

**HTA gravidique (HTG)** : PAS >140 mm Hg et/ou PAD >90 mm Hg, survenant après 20 SA disparaissant avant la fin de la 6ème semaine du postpartum

**Prééclampsie (PE)** : association d'une HTG à une protéinurie (> 0,3 g/24h)

**PE Sévère** : PE avec au moins l'un des critères suivants :

- HTA sévère (PAS > 160 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg)
- atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h) ou créatinine > 135 μmol/L, ou protéinurie > 5 g/j
- OAP ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome
- éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, ROT polycinétiques, céphalées),

**HELLP syndrome** : association hémolyse, cytolyse hépatique et thrombopénie

**Eclampsie (E)** : survenue d'une crise convulsive tonico-clonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse

# Prééclampsie: FdR de thrombose veineuse



Risque significativement augmenté de thrombose en post-partum chez les femmes ayant eu une pré-éclampsie

- Etude de cohorte population danoise
- 1297037 grossesses dont 748 thromboses
- Etude des FdR de thrombose liés à la grossesse :

RR de MVTE : **6.4** (4.3-9.8)

Collège de Gynécologie

# HTA gravidique, prééclampsie, éclampsie



## Stratégie contraceptive après la grossesse

*Recommandations Royal college of obstetricians and gynaecologists UK 2009*  
*Recommandations OMS 2010*

<b>HISTORY OF HIGH BLOOD PRESSURE DURING PREGNANCY (where current blood pressure normal)</b>	<b>2</b>	<b>Evidence: Women with a history of gestational hypertension have a very small increase in the absolute risk of myocardial infarction and venous thromboembolism and use of COC increases this risk further.</b>
--	----------	---

# Contraception après HTA gravidique, prééclampsie → En Pratique



## Stratégie contraceptive après la grossesse

### EN PRATIQUE :

- **Si PA normalisée sans traitement** : toutes les contraceptions sont possibles
- **Si PA reste élevée:**
  - COC contre-indiquée
  - Contraceptions progestatives autorisées (sauf MPA)
  - Contraceptions mécaniques autorisées
- **Si PA bien contrôlée sous traitement et si pas d'autres FdR cardio-vasculaire** : pas de consensus