



# Contraception hormonale un problème de génération ?

---

**Geneviève Plu-Bureau**

**Gynécologie Endocrinologie, Hôpitaux universitaires Paris Centre, Port-Royal  
Université Paris Descartes**

[genevieve.plu-bureau@cch.aphp.fr](mailto:genevieve.plu-bureau@cch.aphp.fr)

*XIIème Rencontre des amicales de Paris, Paris 17 Janvier 2015*

# Contraception hormonale combinée :

## Les dates clés

---

- **1960** 1ère COC approuvée par la FDA : *Mestranol + Norethynodrel (Enovid)*
- **1961-67** **1ers cas rapportés**
  - Embolie Pulmonaire (*Jordan W*)
  - Infarctus du Myocarde (*Boyce J et al*)
  - AVC ischémique (*Somers J*)
- **1967** **1ères études épidémiologiques** : ↗ ↗ risque TVP x 4-6
- **1970-80** Nouveaux progestatifs (2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> generation OC)
- **1995** Etudes épidémiologiques → 3ème Generation –TVP
- **2002-3** 1ères contraceptions par voie extradigestive
- **2011** Etudes épidémiologiques → Autres Generations –TVP // COC estradiol

# Contraceptions hormonales combinées

## Les générations

---

### •Orale

- Estrogène: Ethinyl-Estradiol de 15 à 35 $\mu$ g ou estradiol
- Progestatif: Plusieurs générations:
  - 1<sup>ère</sup> : noréthisterone
  - 2<sup>ème</sup> : levonorgestrel,  
? norgestimate
  - 3<sup>ème</sup> : désogestrel, gestodène,
- Autres: *drospirénone*, chlormadinone,  
*cyprotérone*, dienogest, nomégestrol



### •Vaginale

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

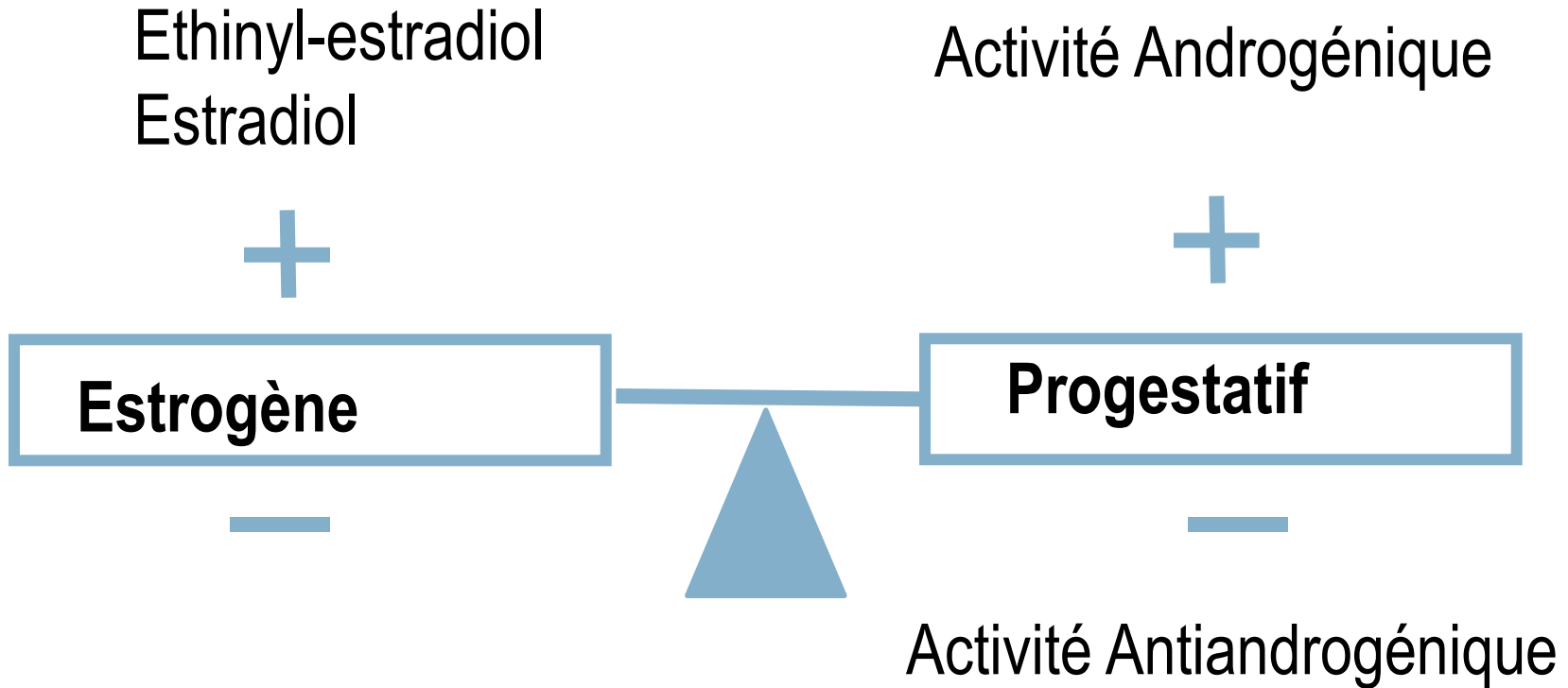


### •Cutanée

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



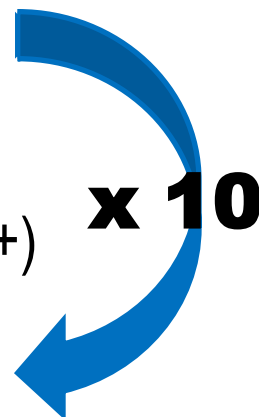
# Climat des différentes COC



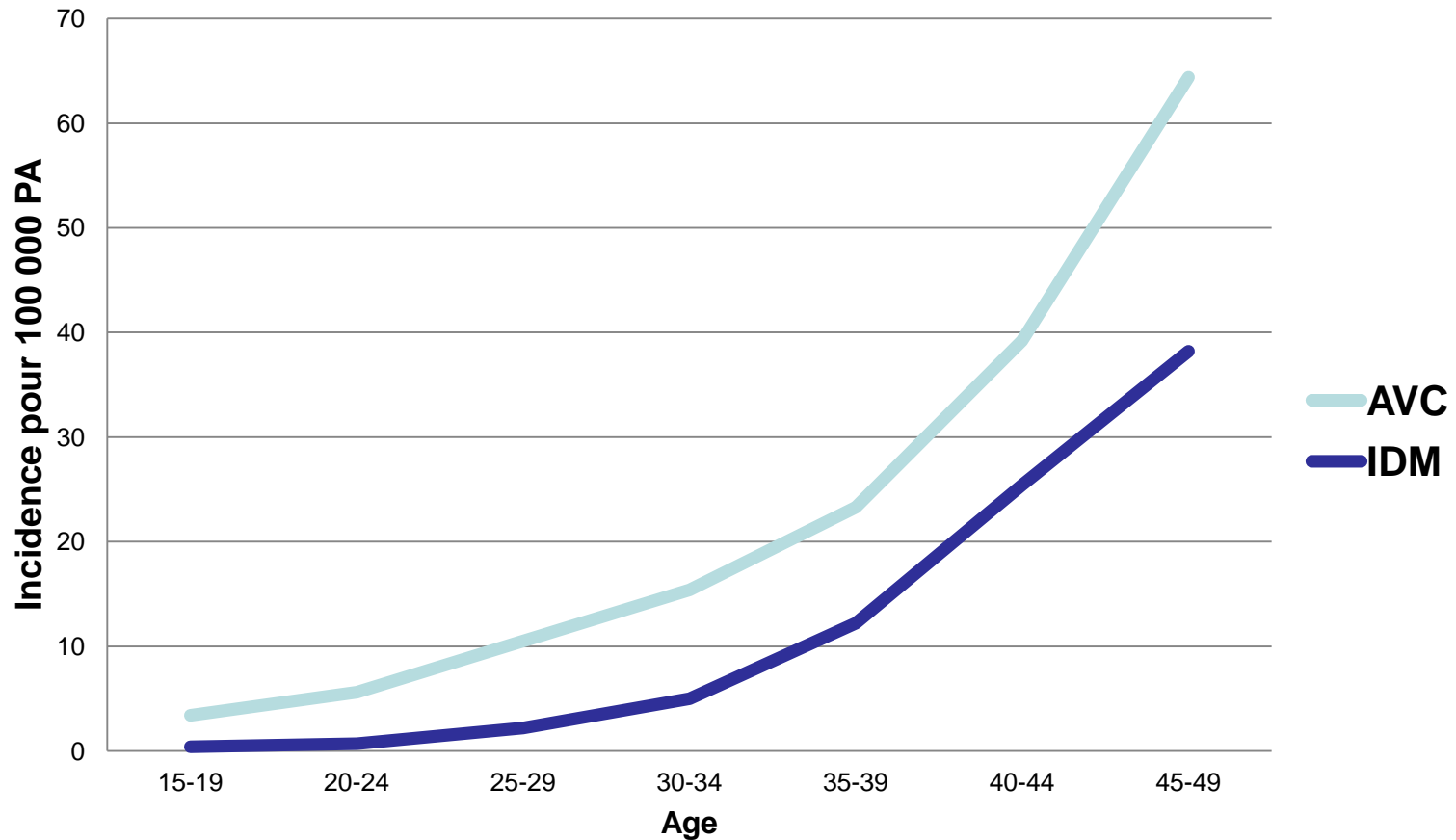
# La polémique : les risques vasculaires

---

- **Artériel : Incidence (0,67-0,87 / 10 000 AF utilisatrices FDA)**
  - Infarctus du myocarde
  - Accident vasculaire cérébral ischémique
  - Artériopathie des membres inférieurs (Tabac +++)
- **Veineux : Incidence 6,96 / 10 000 AF utilisatrices FDA)**
  - Thrombose veineuse des membres inférieurs
  - Embolie pulmonaire
  - Thrombose veineuse cérébrale
  - Thrombose veineuse superficielle (veine saine, varices)
  - Autres vaisseaux → rare



# Incidence des maladies artérielles en fonction de l'âge - Danemark



# CO et risque artériel : méta-analyse IDM –AVC ischémique

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

→ **pas de différence 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération**

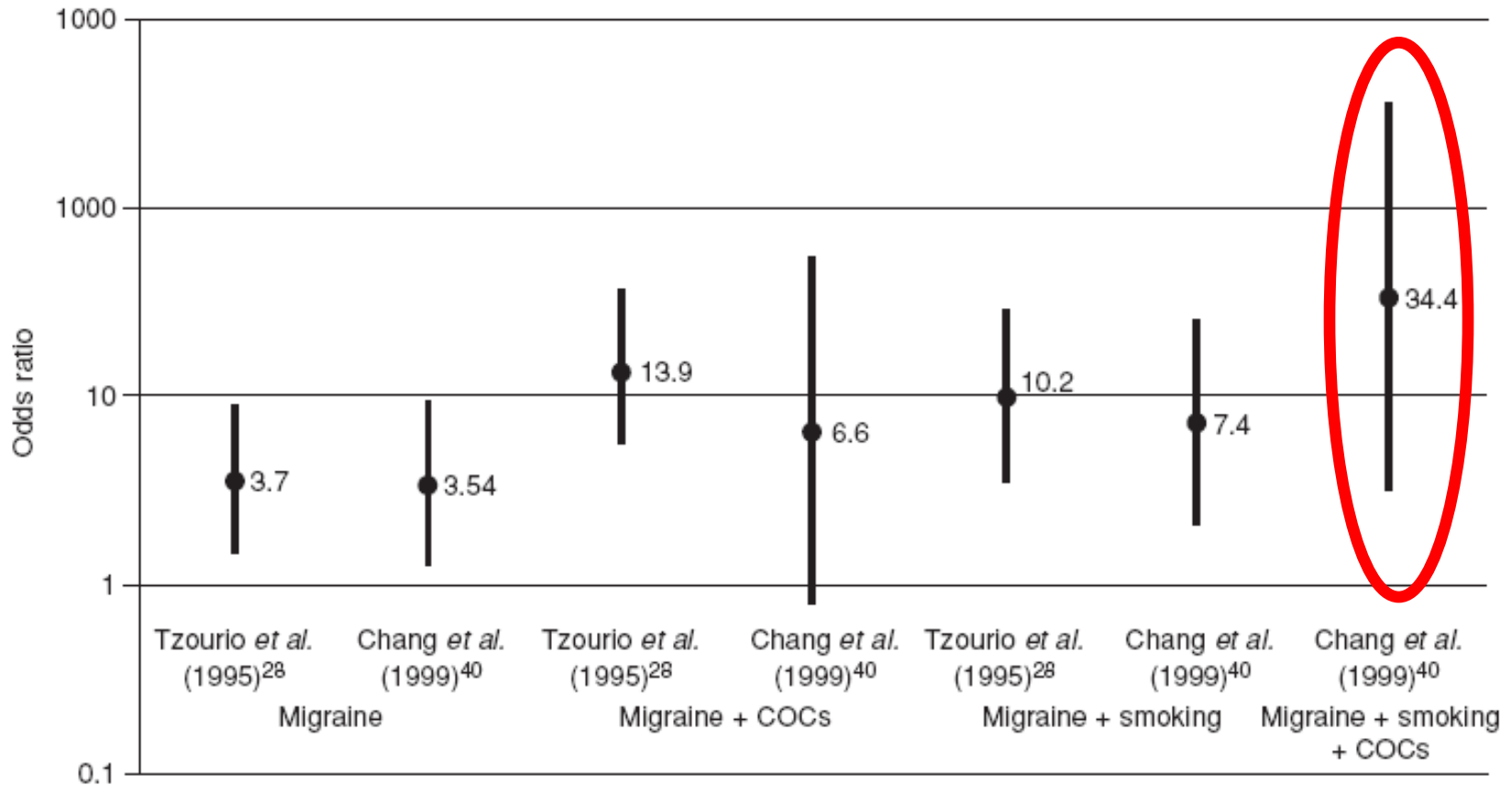
Génération	Risque d'IDM	Risque d'AVC
1 <sup>ère</sup> génération	<b>2.9 (2.1-4.1)</b>	<b>2.6 (2.0-3.4)</b>
2 <sup>ème</sup> génération	2.1 (1.7-2.4)	1.9 (1.6-2.2)
3 <sup>ème</sup> génération	1.8 (1.6-2.1)	1.9 (1.7-2.1)

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

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





# Maladies veineuses thrombo-emboliques : Incidence

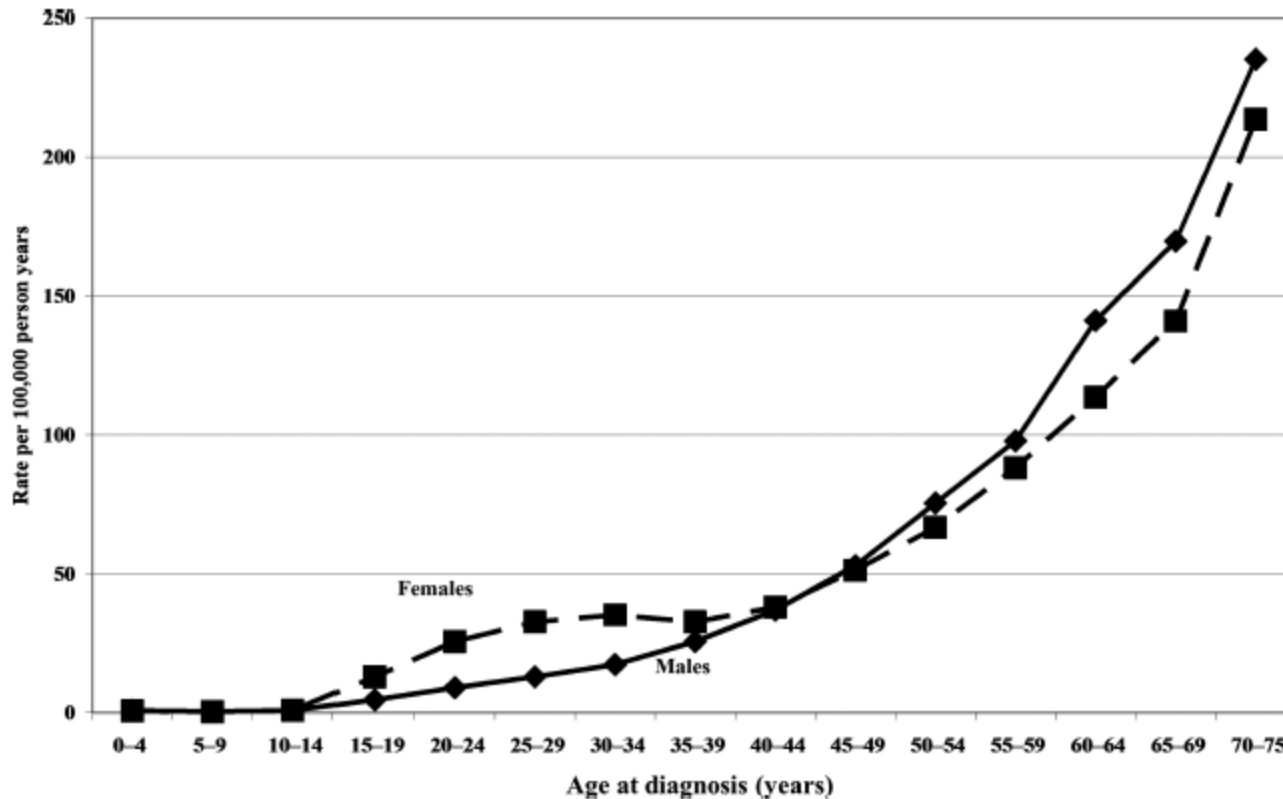


Figure 1. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism in siblings.

Registre suédois  
Registre des CR d'hospitalisation

1986-2007: 45362 patients + MTEV  
2393 apparentés

# La Thrombophilie clinique

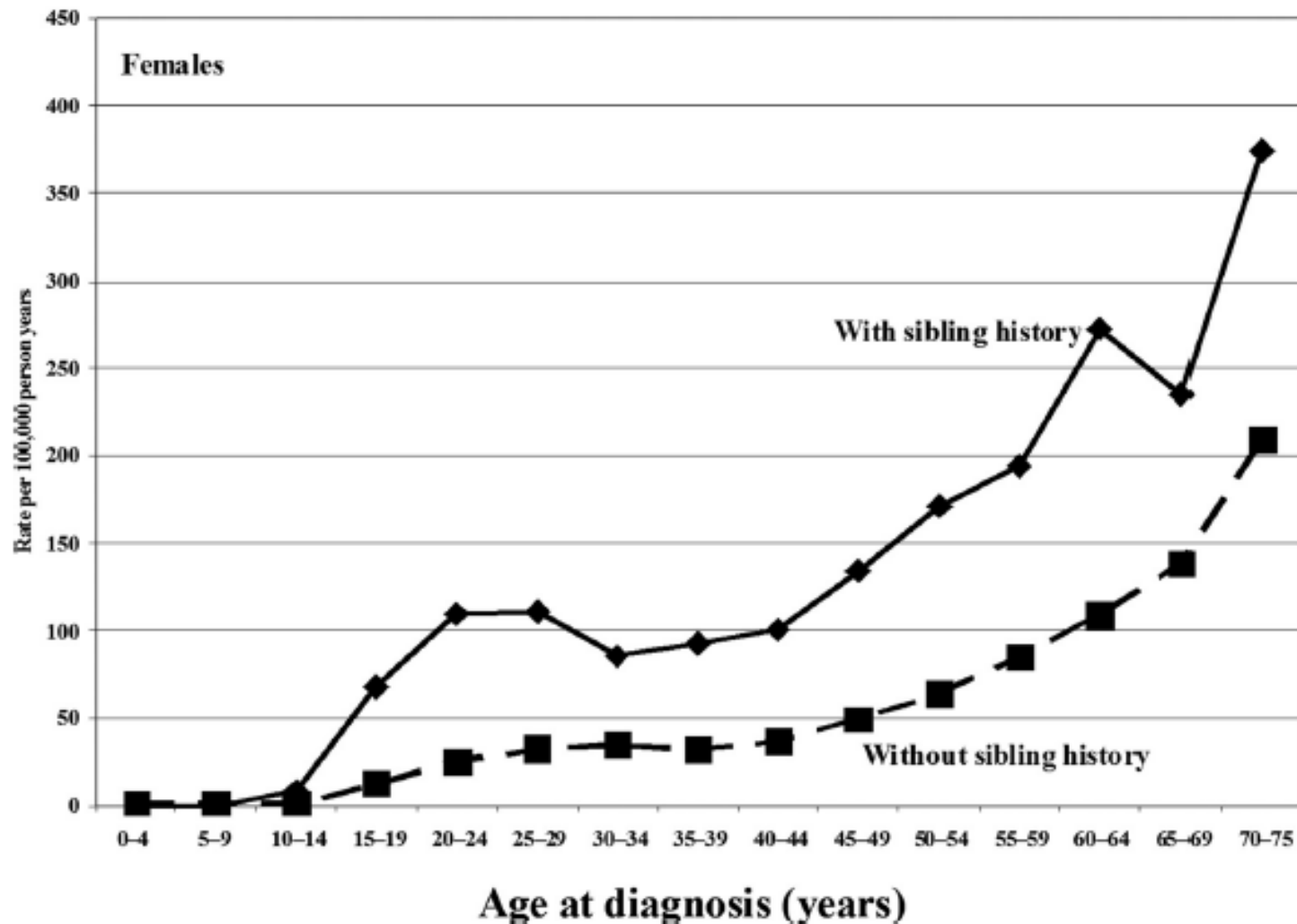


Figure 2. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism in siblings with and without a familial sibling history.

# COC - cyprotérone acétate et risque de thrombose veineuse

Authors, year of publication	Year of recruitment	OR (95% CI) <i>versus non users</i>	OR (95% CI) <i>versus 2G users</i>
Farmer et al., 2000	1992-1997		2.3 (1.0-5.5)
Parkin et al., 2000	1990-1998	17.6 (2.7-113.0)	
Vasilakis et al., 2001	1992-1999		3.9 (1.1-13.4)
Liedegaard et al., 2002	1994-1998	3.3 (1.4-7.6)	
Seaman et al., 2004	1992-1998	7.4 (3.7-15.1)	1.5 (0.8-2.6)
Van Hylckama et al., 2009	1999-2004	6.8 (4.7-10.0)	2.0 (1.3-3.0)
Lidegaard et al, 2011	2001-2009	6.4 (5.1-7.9)	2.1 (1.5-3.0)
<b>Pooled OR</b>		<b>6.4 (5.4-7.7)</b>	<b>1.8 (1.4-2.3)</b>

Plu-Bureau G et al. BPR. Clin. Endocrinol. Metab 2013

35 CPA // 20 LVN	35 CPA // 30 LVN
1.7 (1.0 – 3.0)	1.6 (1.1 – 2.2)

Stegeman BH et al BMJ 2013

# Synthèse des risques par rapport LVN

Type de CO	Risque de TVP
3 <sup>ème</sup> génération + EE	1.7 (1.4-2.0)
Drospirénone + EE	1.7 (1.4-2.2)
CPA + EE	1.8 (1.4-2.3)
Patch → EE + NGM	1.5 (1.2-1.8)
Anneau → EE + 3 <sup>ème</sup> GEN	1.7 (1.3-2.3)

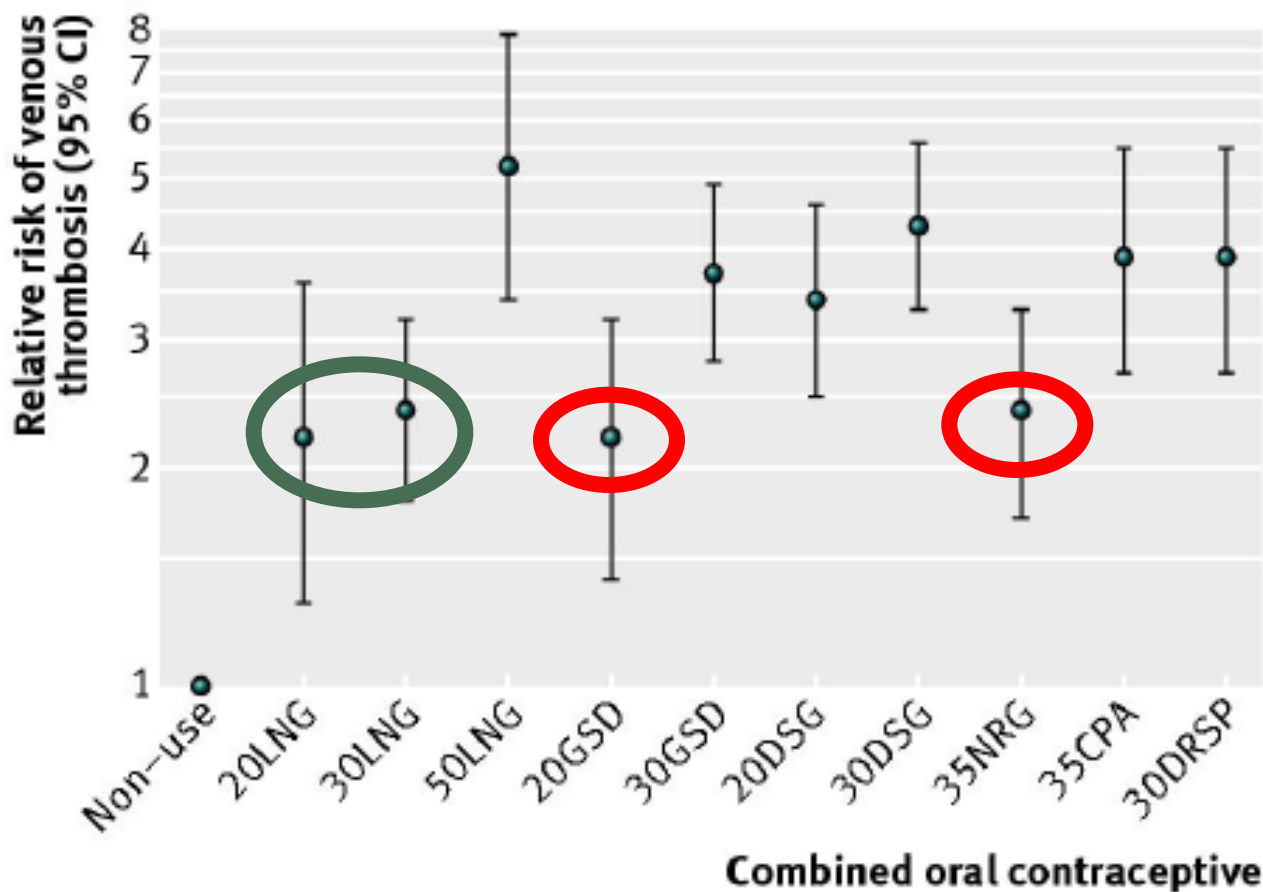


**Risque : 4 à 6 par rapport aux non utilisatrices**

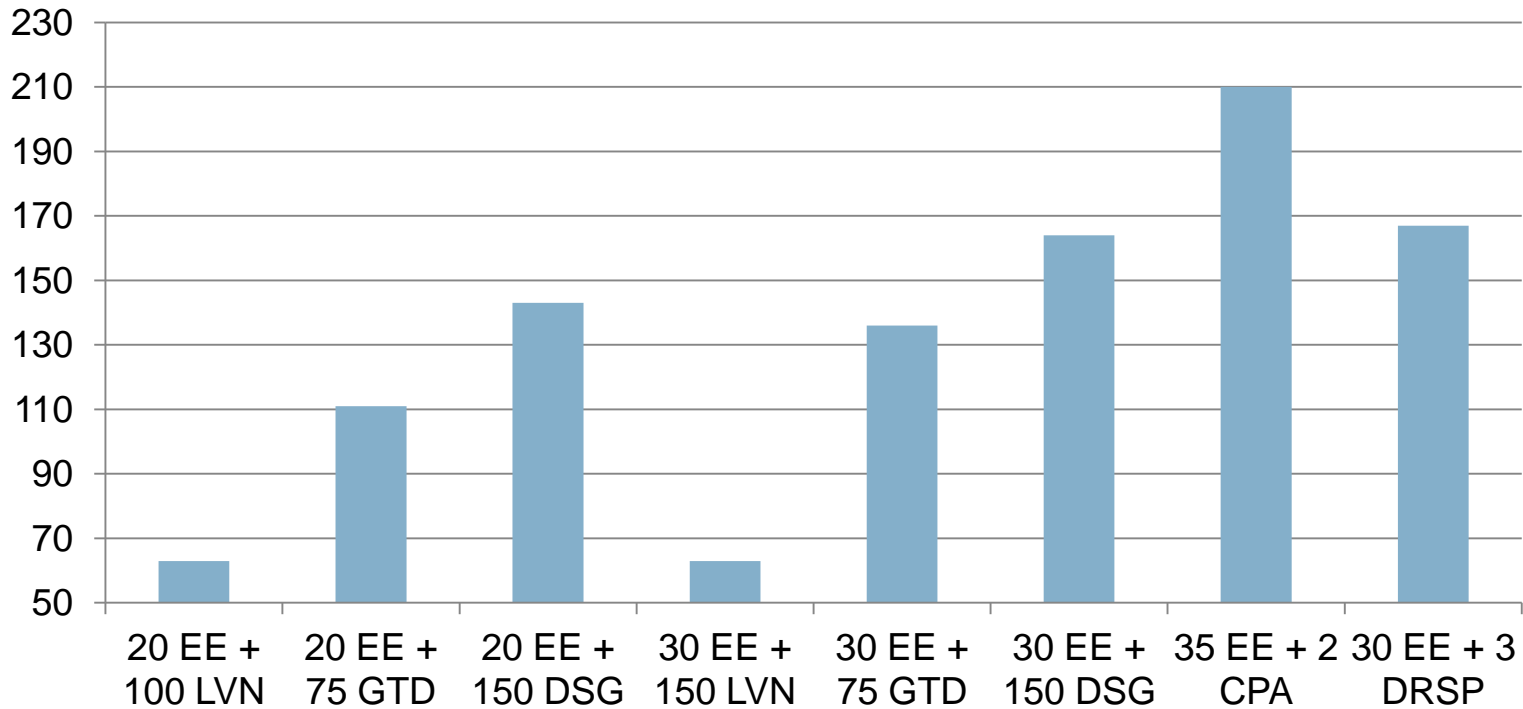
# Risque de Thrombose veineuse et COC : Impact du progestatif et de la dose d'EE

Diminution du risque

- entre 50  $\mu\text{g}$   $\rightarrow$  30-40  $\mu\text{g}$   $\rightarrow$  oui
- entre 30-40  $\mu\text{g}$   $\rightarrow$  20  $\mu\text{g}$   $\rightarrow$  ?



Estrogénicité des COC  
*Taux de SHBG en fonction du type de COC et doses d'EE*



LVN : Levonorgestrel

GTD: Gestodene

DSG: Desogestrel

DRSP: Drospirenone

# Risque de Thrombose veineuse et COC :

## Impact du progestatif : Norgestimate

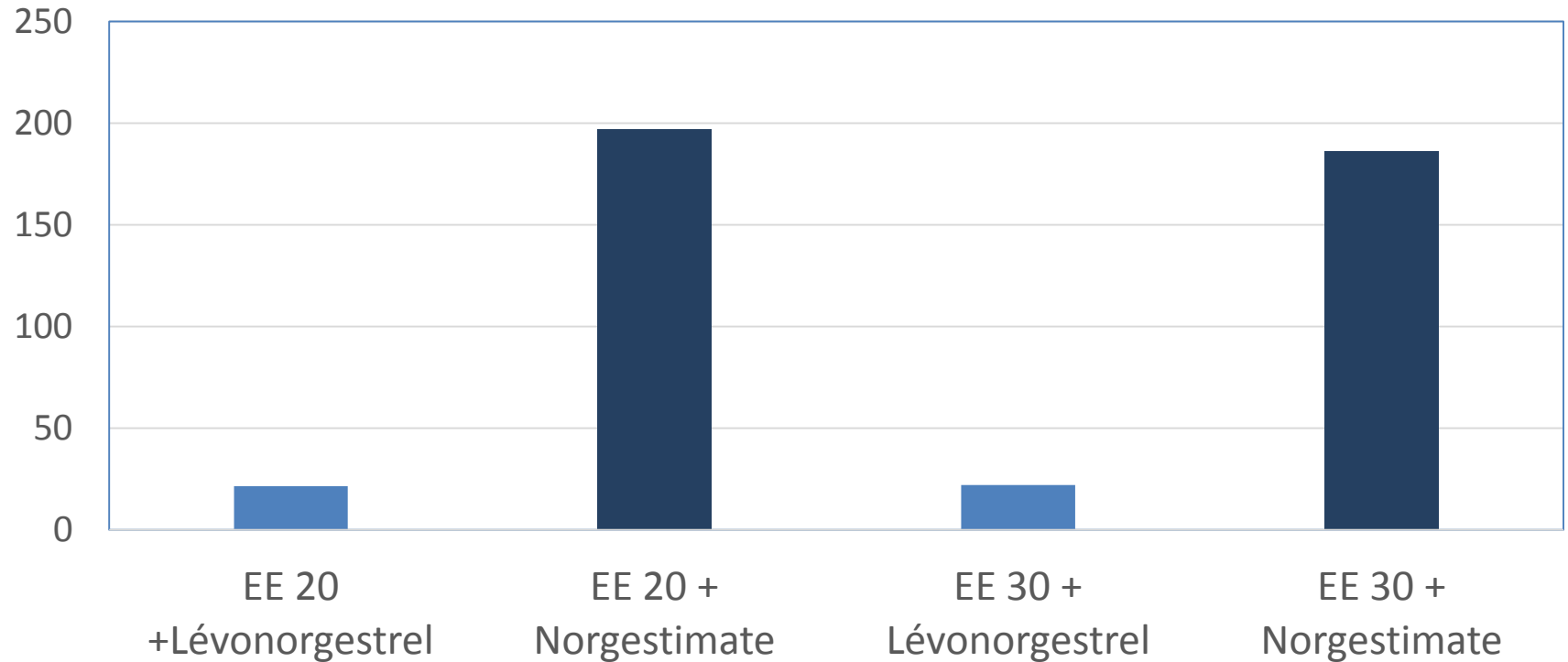
Etudes : Auteurs (année)	Nombre de cas / témoins	Risque de Thrombose (IC à 95%)
Lewis (1996)	19 cas / 31 Témoins	1.85 (0.95-3.58) // LVN
Farmer (2000)	15 cas / 40 440 AF	1.1 (0.6,2.0) // LVN
Lidegaard (2002)	18 cas / 118 Témoins	1.7 (1.0-3.2) // LVN
Jick (2006)	<b>124</b> Cas / 511 Témoins	1.1 (0.8-1.5) // LVN
Van Hylckama Vlieg (2009)	9 Cas / 4 Témoins	5.9 (1.7 to 21.0) // non use
Lidegaard (2011)	<b>165</b> cas / 267 664 AF	2.56 (2.18-3.01) // non use

**Odd ratio poolé : 1.0 (0.7 to 1.3) // LVN**

# Estrogénicité et COC

## *SHBG – doses d'EE – progestatif*

### SHBG

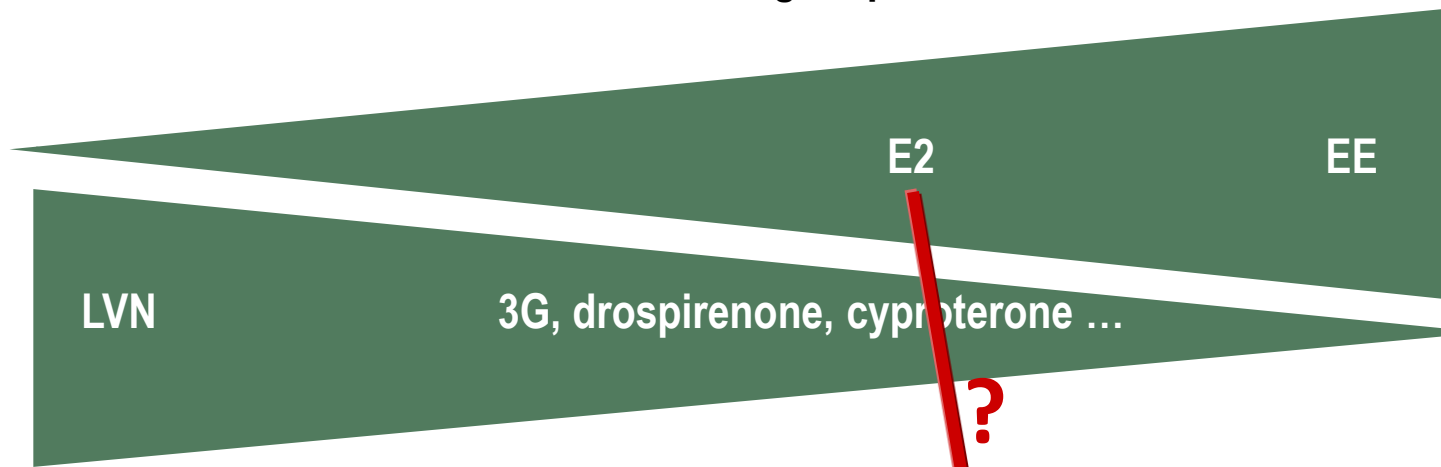






# Balance Hormonale des COC et risque VTE

Activité estrogénique



LVN

3G, drospirenone, cyproterone ...

E2

EE

Androgenic activité

Anti-androgenic activité

?

Risque Thrombose



# Contraception progestative seule et risque de thrombose veineuse

---

- 👉 Ne pas confondre pilule combinée de 3<sup>ème</sup> génération et Progestatif de 3<sup>ème</sup> génération utilisé sans estrogène
- 👉 Pas de modification de l'hémostase si progestatif seul
- 👉 Cérazette et générique : risque de thrombose : **0,64 (0,29-1,42)**
- 👉 Attention au Dépot-Provera (contraception intra-musculaire)  
💣 augmentation du risque de thrombose veineuse

# Contraception et Acné

---

- D'après la Cochrane Review: Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Arowojulu AO et al):

**6 essais randomisés ayant comparé 4 COP différentes contre placebo**

- Levonorgestrel 100µg+EE20µg (Thiboutot 2001, Leyden 2002)
- Acetate de Norethindrone 1mg+EE 20-30-35µg (Maloney 2001)
- Norgestimate 180-215-250µg+EE 35µg (Lucky 1997, Redmond 1997)
- Drospirenone 3mg+EE 20µg (Koltun 2008, Maloney 2008)

**-> COC plus efficace que le placebo**

# Contraception et Acné

---

→ Comparaison de différentes COC : résultats « moins clairs »

→ Synthèse des études difficiles

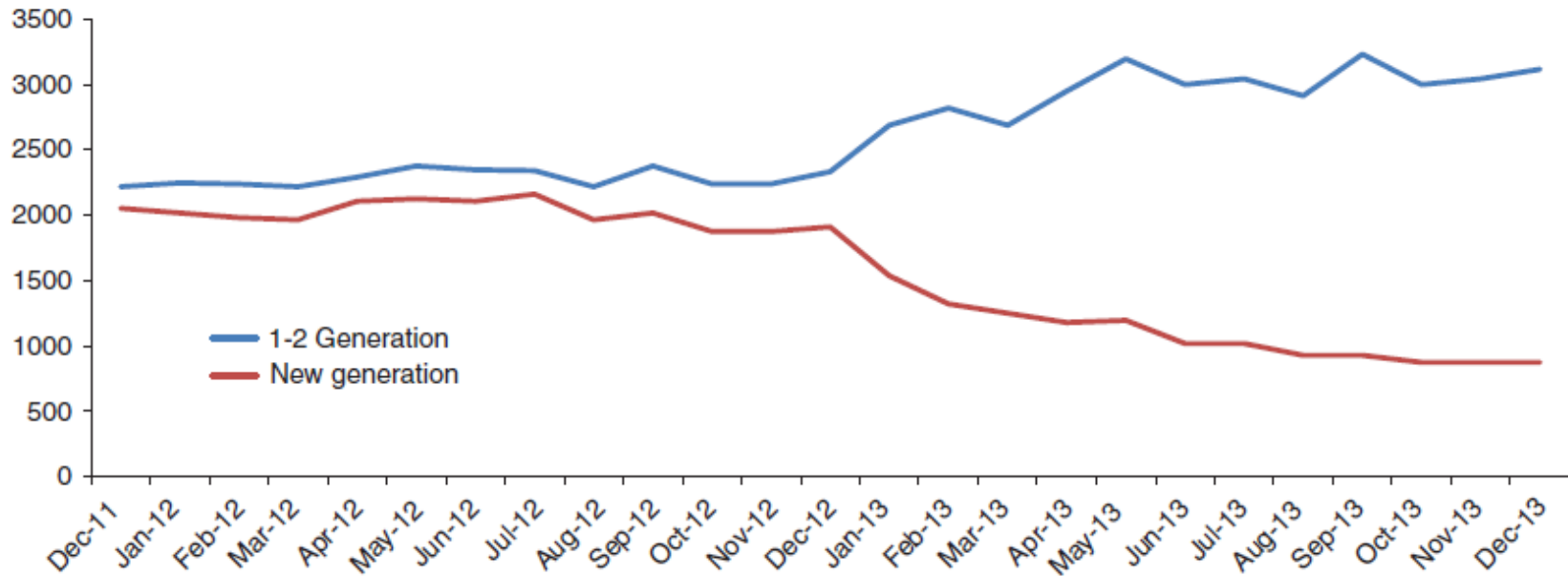
- différents critères de jugement de l'acné

→ COC contenant de l'acétate de chlormadinone ou acétate de cyprotérone serait meilleur // COC contenant du Levonorgestrel

→ COC contenant drospirénone serait meilleur // COC contenant norgestimate ou COC contenant acétate de nomégestrol + estradiol

**Pas de preuve établie d'une COC plus efficace**

# Evolution de l'utilisation des COC en fonction des générations entre 2012 et 2013 en France



↘ 45% dernière génération

↗ 30% 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération

↘ 13% patch ou anneau

↗ 18% IUD ou implant

# En pratique

---

- Dédiaboliser la COC: rapport bénéfices/risques ++
- **Dépister les FDRV veineux et artériels**
- Bilan biologique selon FDRV
- COP 2<sup>ème</sup> génération en 1<sup>ère</sup> intention puis évaluation de la tolérance clinique (place des COC contenant du norgestimate ? )
- Informer des risques et symptômes (thrombose)
- Informer des situations favorisantes (plâtre, avion, post-partum, chirurgie, alitement prolongé...)