

Contraceptions orales chez la femme a risques de thrombo embolie veineuse

Christian Jamin

Paris



Liens d'intérêt sur ce thème 2010-4

▣ Crédit de recherche ou support financier (honoraires pour action de formation) d'un laboratoire pharmaceutique ou d'une entreprise commerciale **néant**

▣ Consultant ou membre d'un Comité d'expert d'un laboratoire pharmaceutique ou d'une entreprise commerciale **Bayer, Effik, Gédéon-Richter, HRA, MSD, Théva-Théramex**

▣ Action de promotion ("speaker bureau") d'un laboratoire pharmaceutique ou d'une entreprise commerciale **néant**

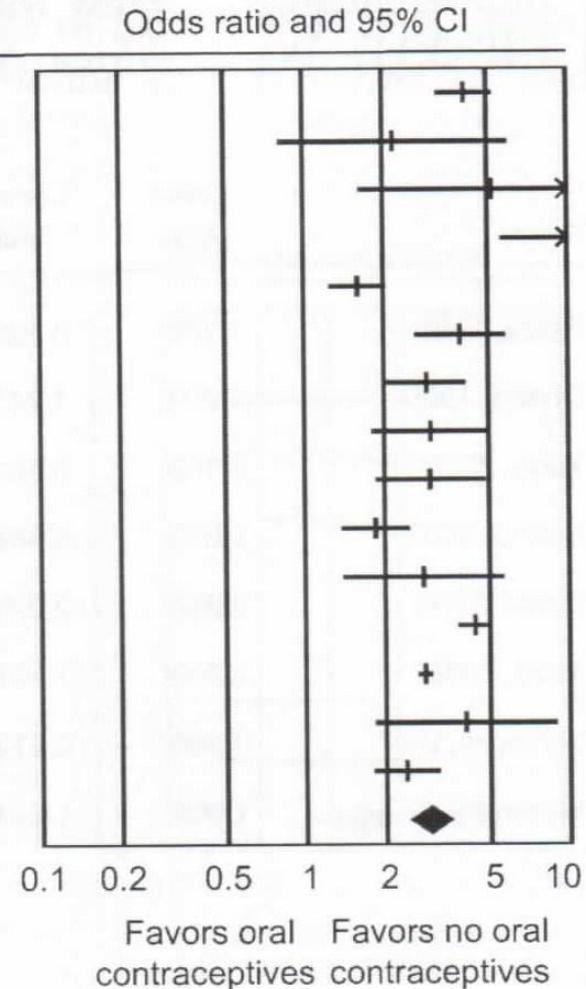
▣ Employé ou affilié à un laboratoire pharmaceutique ou une entreprise commerciale **néant**

▣ Possession d'actions d'un laboratoire pharmaceutique ou d'une entreprise commerciale **Gynécole.com**

VTE

OR versus non utilisatrices

Study	Odds ratio	Lower limit	Upper limit
WHO Collaboration, 1995	4.100	3.216	5.226
Grodstein, 1996	2.200	0.810	5.975
Andersen, 1998	5.200	1.624	16.648
Andersen 2, 1998	48.600	5.592	422.389
Hannaforde, 1998	1.600	1.252	2.044
Bloemenkamp, 1999	3.900	2.634	5.775
Lewis, 1999	2.900	2.058	4.086
Spannagl, 2000	3.000	1.800	5.000
Sidney, 2004	2.990	1.859	4.808
Huerta, 2007	1.850	1.380	2.480
Austin, 2009	2.800	1.388	5.650
van Hylckama, 2009	4.388	3.784	5.089
Lidegaard, 2009	2.830	2.655	3.016
Barsoum, 2010	4.030	1.828	8.882
Dinger, 2010	2.400	1.800	3.200
Summary	2.970	2.456	3.591



Signifiant heterogeneity

Femmes à risque de TEV=Thrombophilies

- **Anomalie innée (génétique) ou acquise de l'hémostase**

prédisposant à la thrombose *Middeldorp Amm Soc HematolEduc Program 2011;2011:150-5*

Thrombophilies fortes: déficits en facteurs anti thrombotiques AT, protéines C et S, formes homozygotes mutations V Leiden et II G20210A, Syndrome anti phospholipides.

Incidence faible

Thrombophilies faibles: mutations hétérozygotes V et II et élévation facteur VIII

Incidence intermédiaire

- **Facteurs (globaux) innés ou acquis** associés à une augmentation du

risque de thrombose *Dahlbach Blood 2008;112:19-27*

+Age, Poids, immobilisation, inflammation, hyperestrogénie hépatique...=*Thrombophilies faibles*

Incidence très élevée

2=1

Thrombophilies

- **Anomalie innée (génétique) ou acquise de l'hémostase** prédisposant à la thrombose *Middeldorp Amm Soc HematolEduc Program 2011;2011:150-5*

Thrombophilies fortes: déficits en facteurs anti thrombotiques AT, protéines C et S, formes homozygotes mutations V Leiden et II G20210A, Syndrome anti phospholipides.

Thrombophilies faibles: mutations hétérozygotes V et II et élévation facteur VIII

- **Facteurs (globaux) innés ou acquis associés à une augmentation du risque de thrombose** *Dahlbach Blood 2008;112:19-27*

+Age, Poids, immobilisation, inflammation, hyperestrogénie hépatique...=thrombophilies faibles

2=1

Y a-t-il un risque différent suivant le type de CEP?

Si l'on tient compte des facteurs de risque « ordinaires »

Risk of developing a blood clot (VTE) in a year

Women not using a combined hormonal pill/patch/ring and are not pregnant:
About 2 out of 10,000 women

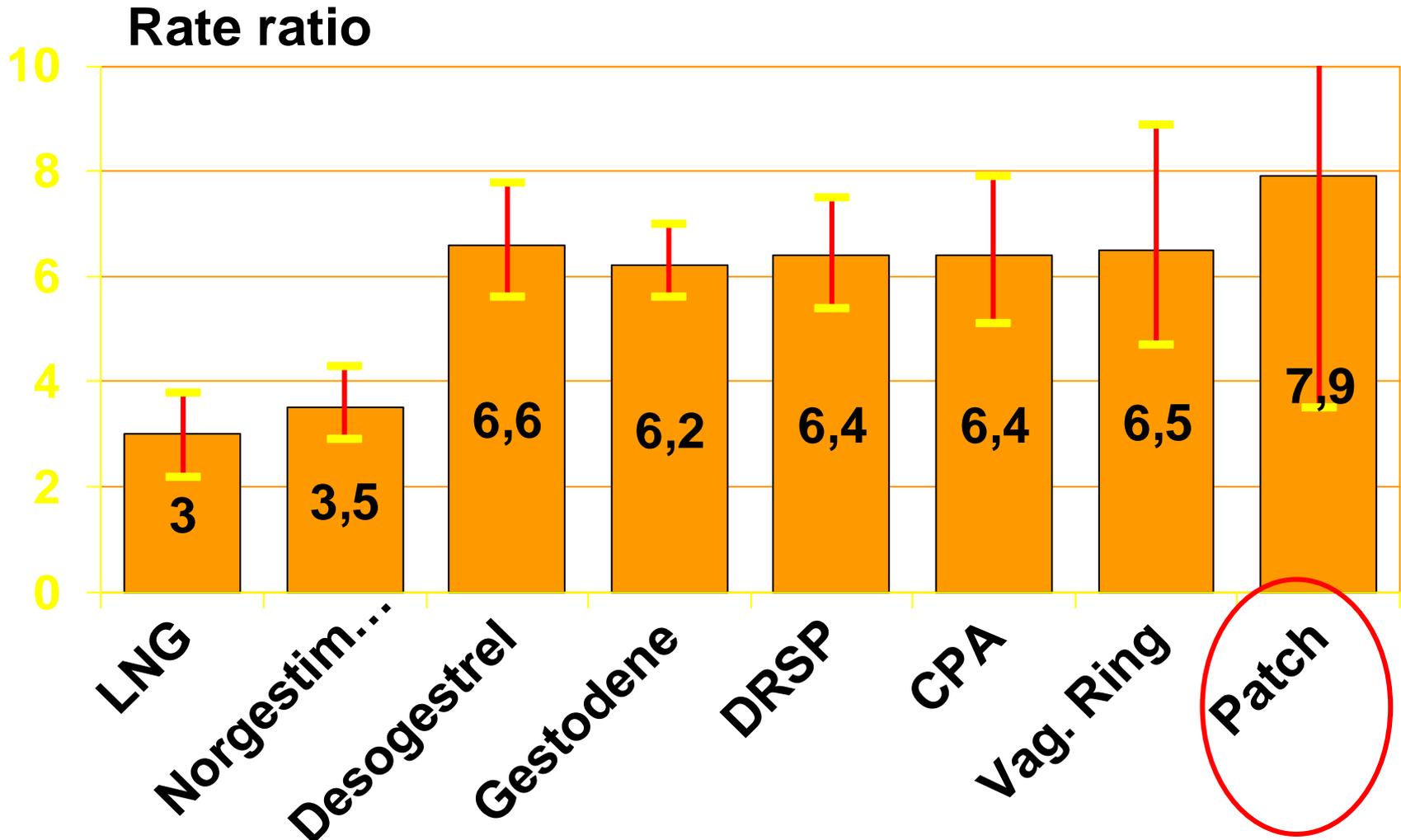
Women using a CHC containing levonorgestrel, norethisterone
or norgestimate
About 5-7 out of 10,000 women

Women using a CHC containing etonogestrel or norelgestromin
About 6-12 out of 10,000 women

Women using a CHC containing drospirenone, gestodene or desogestrel
About 9-12 out of 10,000 women

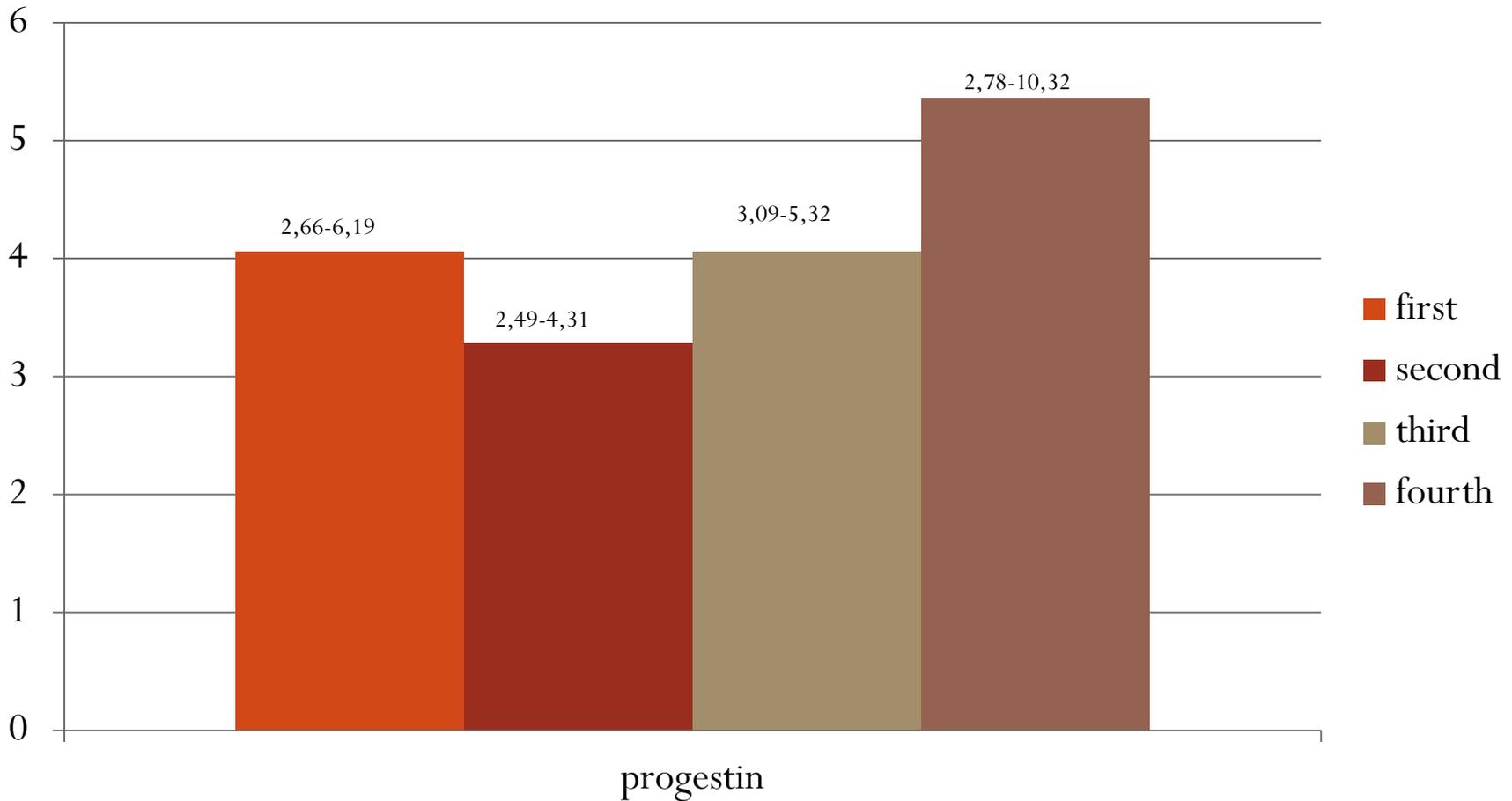
Women using a CHC containing chlormadinone, dienogest or nomegestrol
Not yet known

RR de TEV versus non utilisatrices



TEV

OR suivant la génération de progestatif



Signifiant heterogeneity; pas de différence suivant la dose et le type de progestatif

OR de TEV suivant la génération de progestatif

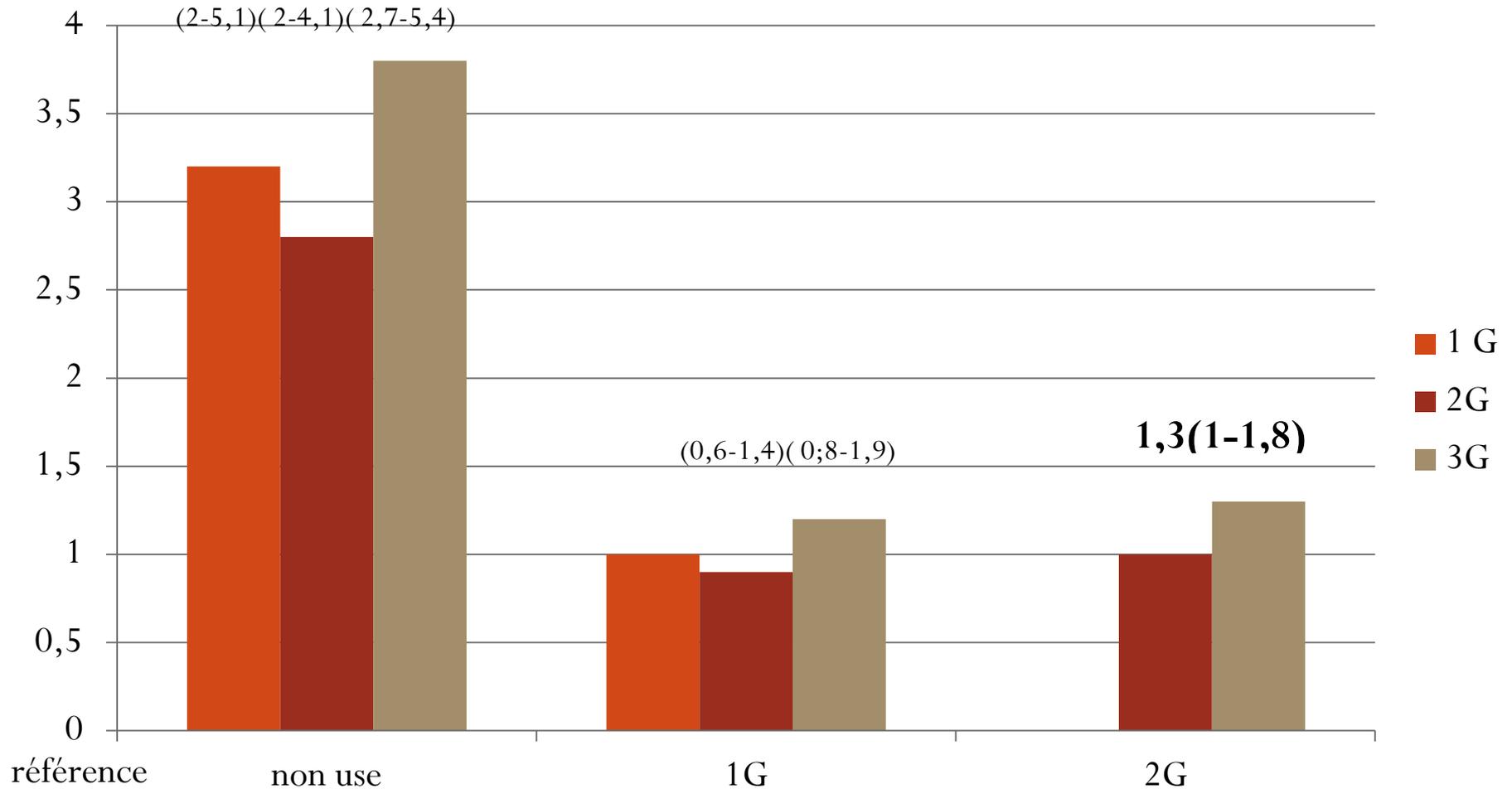


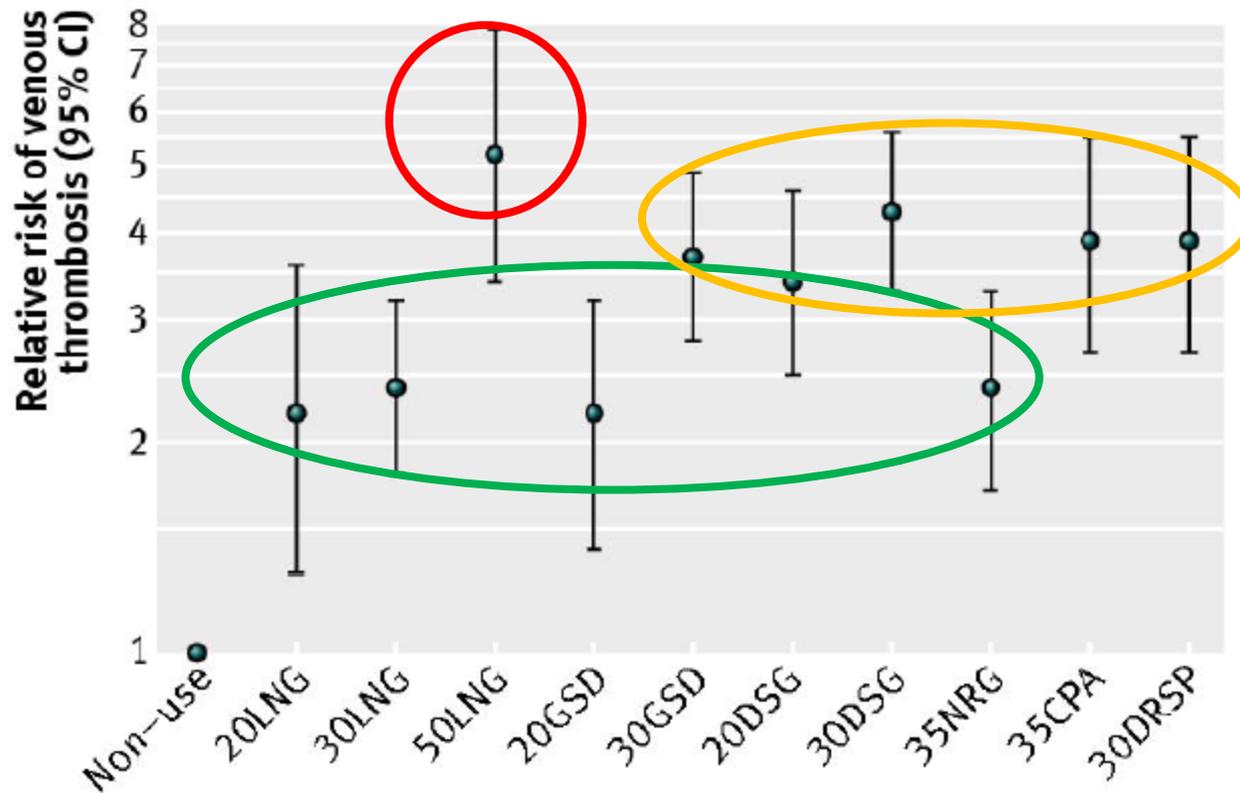
Table 12a. Relative hazard of study endpoints associated with study exposure CHCs relative to the combined comparator CHCs group

	ATE	VTE	VTE hospitalized	CVD mortality	Total mortality
All users					
DRSP	0.99 (0.58, 1.69)	1.74 (1.42, 2.14)	1.78 (1.37, 2.31)	0.37 (0.11, 1.25)	0.85 (0.59, 1.23)
NGMN	1.31 (0.63, 2.74)	1.55 (1.17, 2.07)	1.69 (1.19, 2.42)	0.20 (0.03, 1.56)	0.80 (0.51, 1.26)
ETON	1.72 (0.61, 4.83)	1.56 (1.02, 2.37)	1.63 (0.97, 2.76)	0.62 (0.08, 4.72)	1.31 (0.71, 2.40)
New users					
DRSP	2.01 (1.06, 3.81)	1.77 (1.33, 2.35)	2.08 (1.46, 2.98)	0.25 (0.03, 1.95)	0.88 (0.52, 1.53)
NGMN	1.07 (0.36, 3.23)	1.35 (0.90, 2.02)	1.43 (0.84, 2.41)	-----	1.07 (0.56, 2.05)
ETON	1.65 (0.38, 7.12)	1.09 (0.55, 2.16)	0.89 (0.33, 2.47)	-----	0.96 (0.29, 3.14)

Estimates from Cox proportional hazards models. All models adjusted for age, site, year of entry into study.

ATE and CVD mortality models are further adjusted for hypertension, hyperlipidemia, and diabetes.

Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis



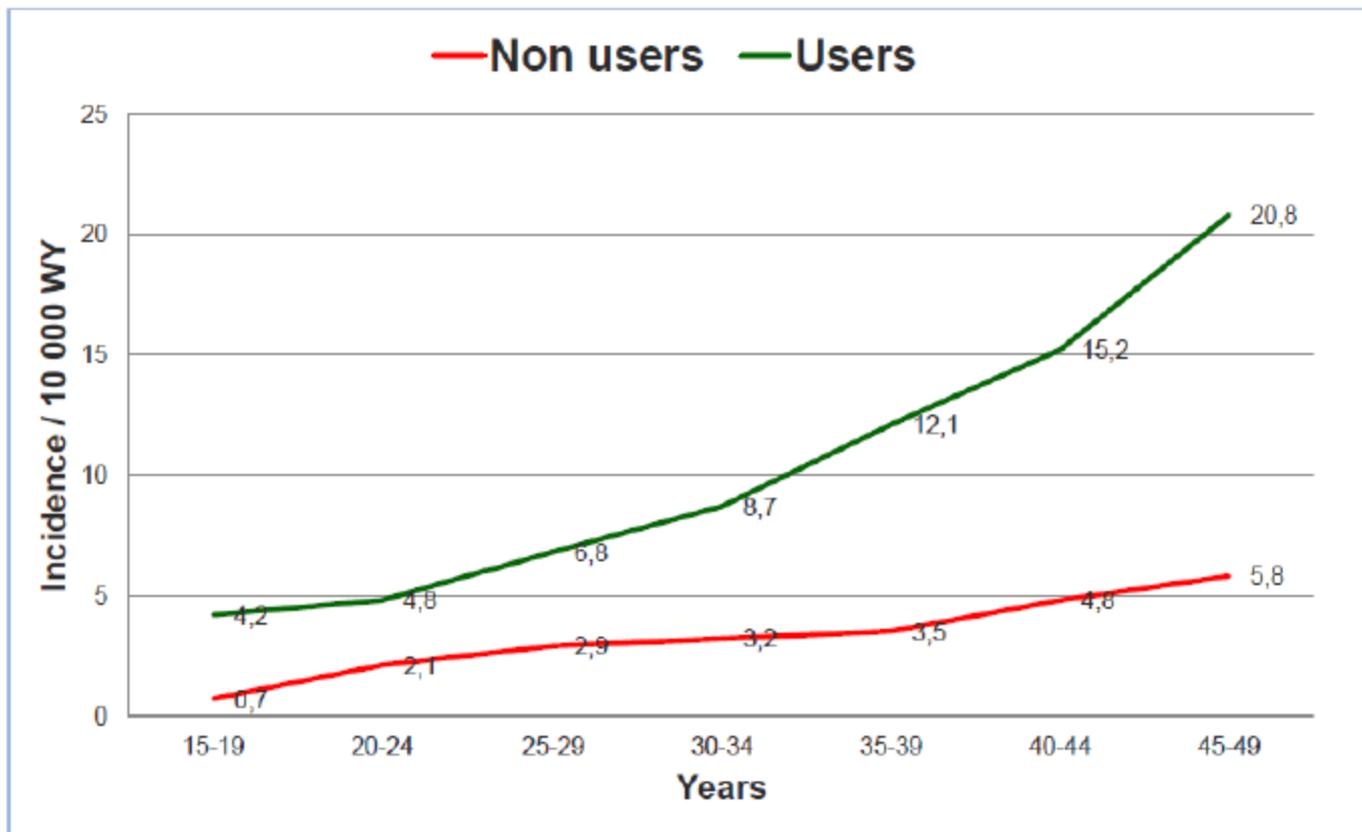
Stegeman et al, BMJ 2013 (Septembre)

Cochrane mars 2014

Contraceptions TEV et thrombophilies

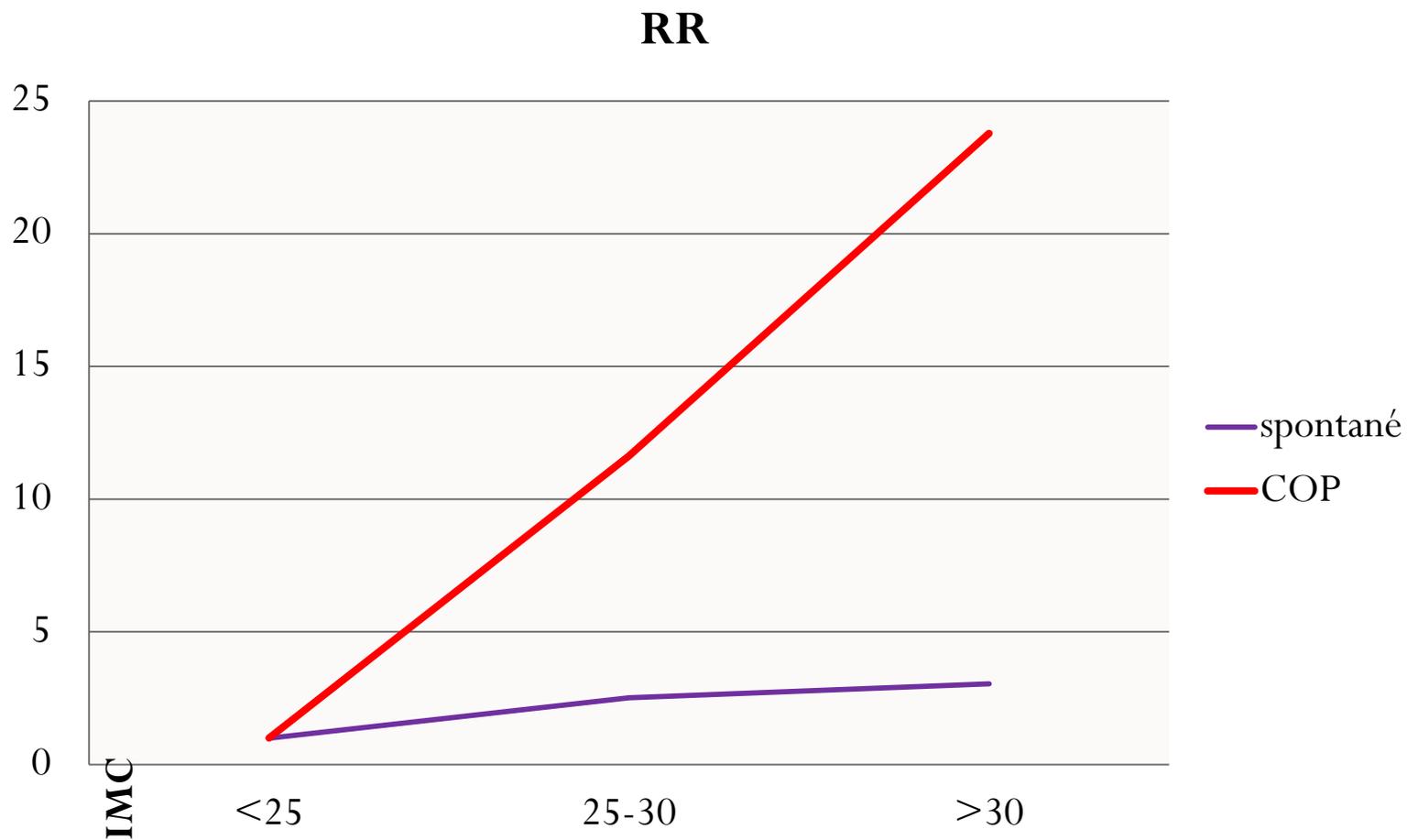
Facteurs innés ou acquis non biologiques

Risque de Thrombose Veineuse, Contraception Oestroprogestative et Âge

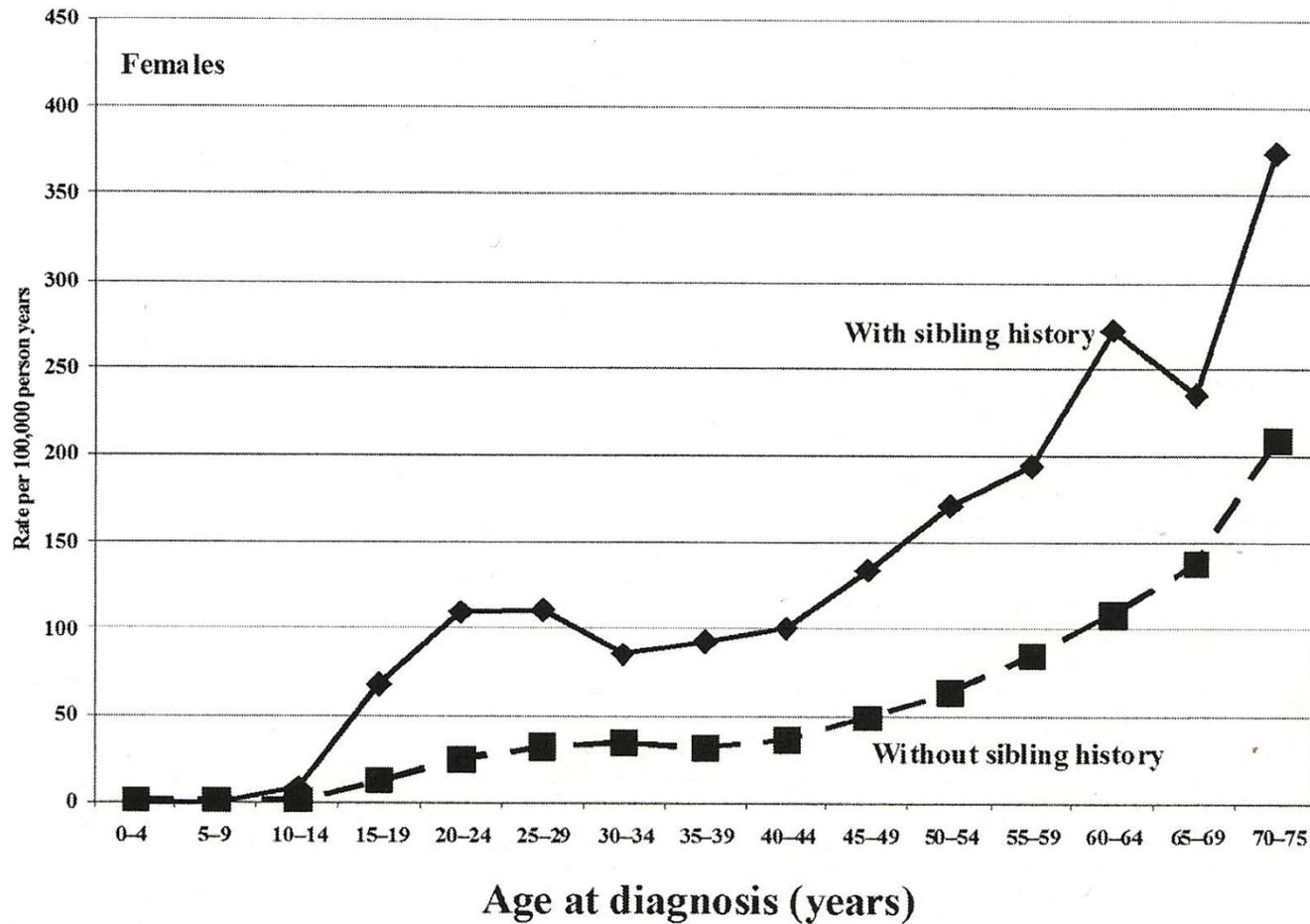


Lidegaard et al, BMJ 2011

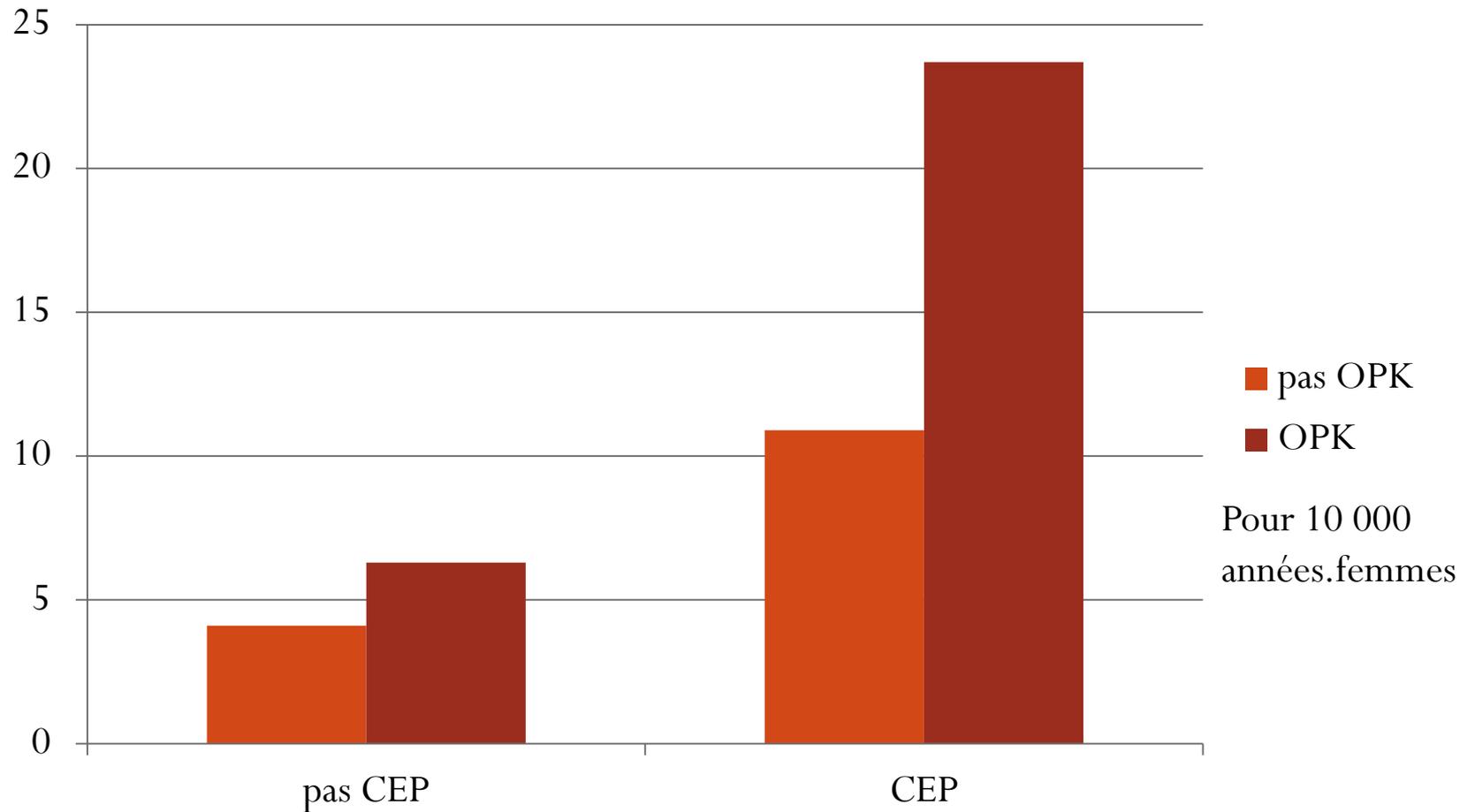
Risque de TEV et IMC



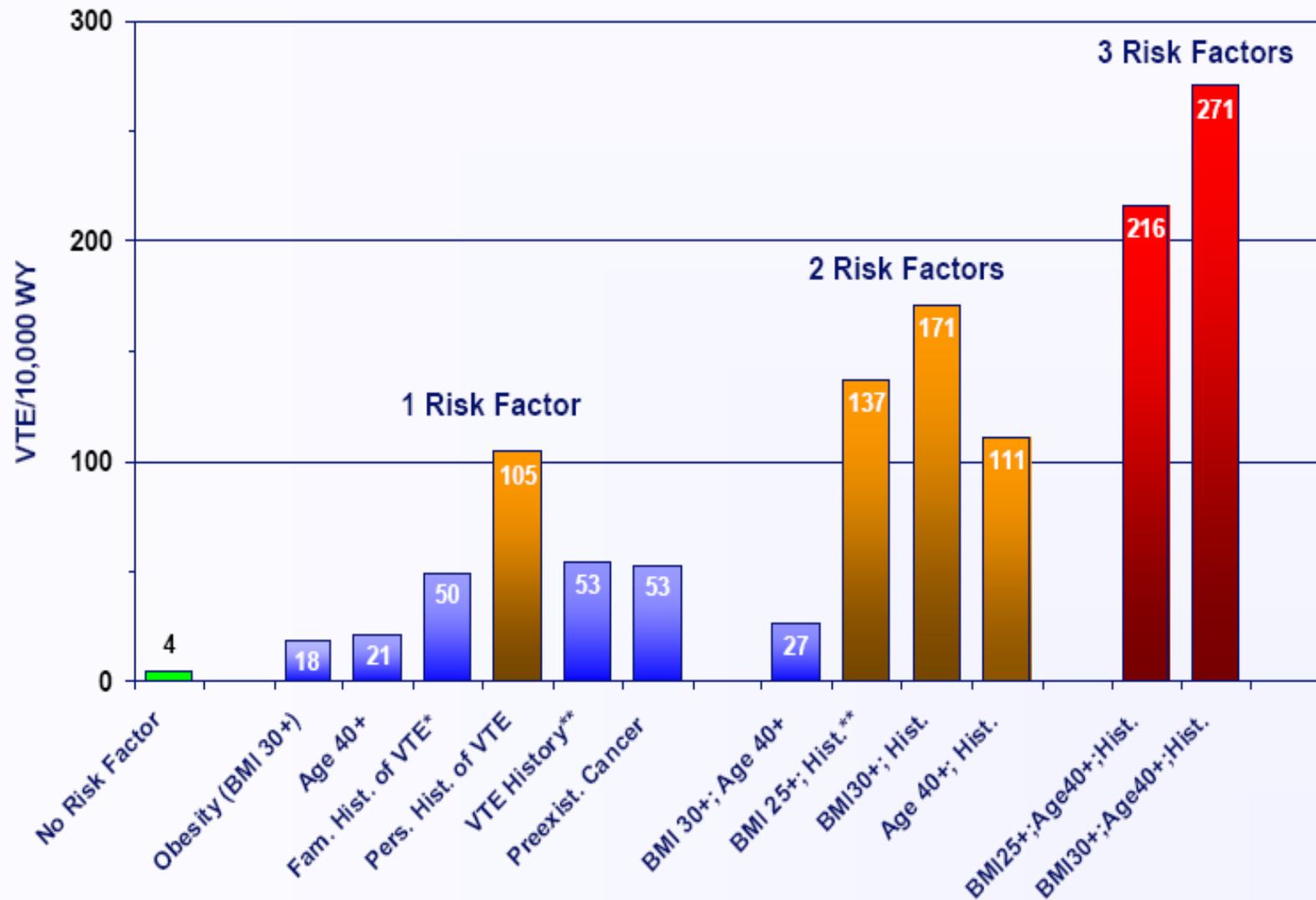
Risque de TEV suivant un antécédent au 1^{er} degré



TEV , CEP et OPK



Impact of Risk Factors on VTE Risk During OC Use



Dinger étude Euras Contraception 2007

* First grade relative

** Family or personal history of VTE

Thrombophilies

- **Anomalie innée (génétique) ou acquise de l'hémostase** prédisposant à la thrombose *Middeldorp Amm Soc HematolEduc Program 2011;2011:150-5*

Thrombophilies fortes: déficits en facteurs anti thrombotiques AT, protéines C et S, formes homozygotes mutations V Leiden et II G20210A, Syndrome anti phospholipides.

Thrombophilies faibles: mutations hétérozygotes V et II et élévation facteur VIII

- **Facteurs (globaux) innés ou acquis** associés à une augmentation du risque de thrombose *Dahlbach Blood 2008;112:19-27*

+Age, Poids, immobilisation, inflammation, hyperestrogénie hépatique...=thrombophilies faibles

2=1

- En l'absence de thrombophilie la contraception EP n'induit pas de risque de thrombose
- En présence d'une thrombophilie forte l'association à un CEP induit un fort risque de thrombose
- En présence d'une thrombophilie faible la CEP n'induit qu'un faible risque de thrombose le plus souvent nécessitant une association à un facteur de risque « ordinaire » $2=1$
- Thrombophilie biologique mesurable 10% de la population
- Parmi les femmes ayant fait une thrombose sous CEP 70% n'ont pas de thrombophilie biologique décelée
- Parmi les femmes ayant une thrombophilie décelée seul 10% thromboseront

- Mutation FV Leiden 7% caucasiens
Hétérozygotes RR entre 2,4-8,9 homo 18-79 + CEP RR=30
- Mutation II 1,1%
Hétéro 1,9-2,7 CEP 3-16
- Déficit protéine C et S 0,2-0,5%
RR 2-10 CEP 23
- Déficit antithrombine 0,03-0,2%
RR=10 CEP 12
- Élévation du VIII prévalance ?
RR=5 CEP 12
- Anti phospholipides 1-5%
RR=2 à 33 suivant le type CEP ?
- Obésité prévalance 30% > 30kg/m²
RR=2 CEP 9 à 24

**Risque épidémiologique = incidence x
risque intrinsèque**

Peut on prévoir l'existence d'une thrombophilie avant la prescription d'un CEP?

Une histoire familiale de TEV est elle prédictive

● -de la découverte d'une thrombophilie?

- Sensibilité 16 à 63%
- Spécificité 6 à 50%
- Un bon test prédictif sensibilité + spécificité > 150%
- Une histoire familiale de TEV ne permet pas de faire mieux que de tirer au sort pour prédire l'existence d'une thrombophilie mesurable avant de prescrire une CEP

Grimes Obstet Gynecol 2012;120;889-95

Cosmi Arch Int Med 2003;163:1105-9

- d'un risque de TEV?

- Sont informatifs uniquement les antécédent de 2 TEV objectivés au premier degré

Pernod J Maladies Vasc 2009;34:156-203

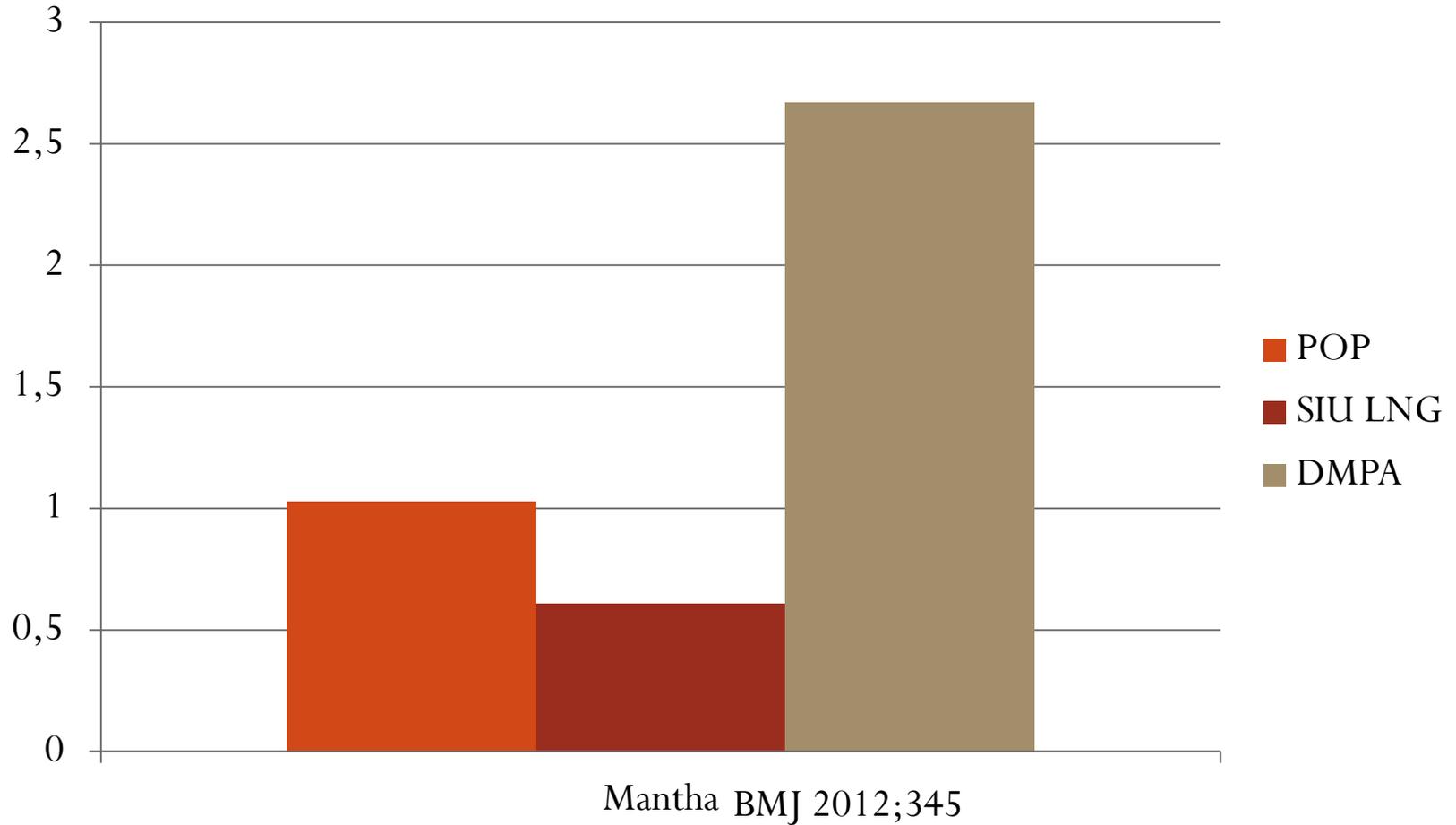
- Un antécédent familial de TEV donne un RR de 2,52 pour l'apparenté

Deux ou 3 antécédents RR= 50

Zöller Circulation 2011

Quelle contraception si
thrombophilie (forte) identifiée?

RR de TEV et contraception progestative méta analyse



Contraceptions possibles si antécédent MTEV

DIU: perforation 1/1000 poses, infection 1/100 poses, IP 0,5%

DIU + progestérone (Miréna®): idem

Certains macro-progestatifs : Lutéran 10 21j/28 (≤ 5 ans?): taux E2 < 30 pg/ml, insulinoresistance, persistance?, IP

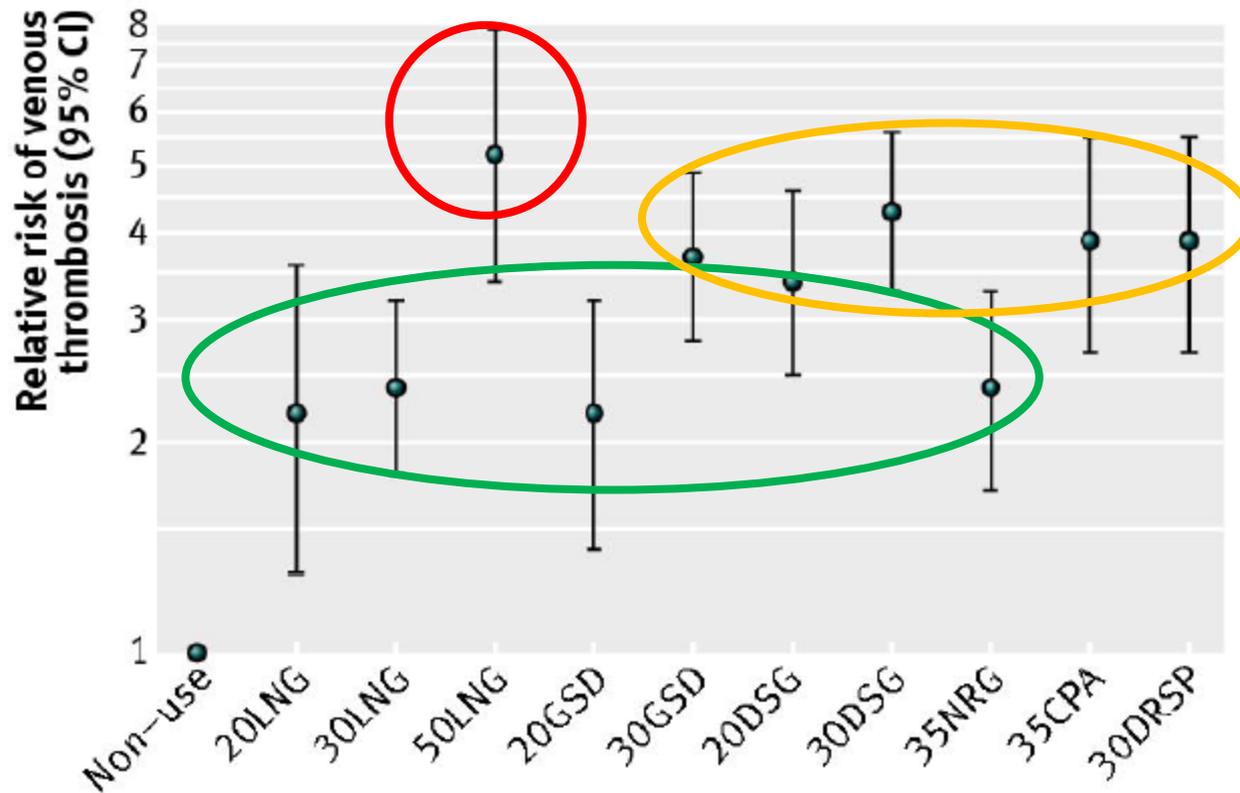
Micro-progestatifs « nouveaux » : Cérazette®, Implanon®

= quelque soit la « génération »
saignements aménorrhées persistance?

Quelles contraceptions EP utiliser pour diminuer le risque de TEV?

En l'absence de thrombophilie biologique

Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis

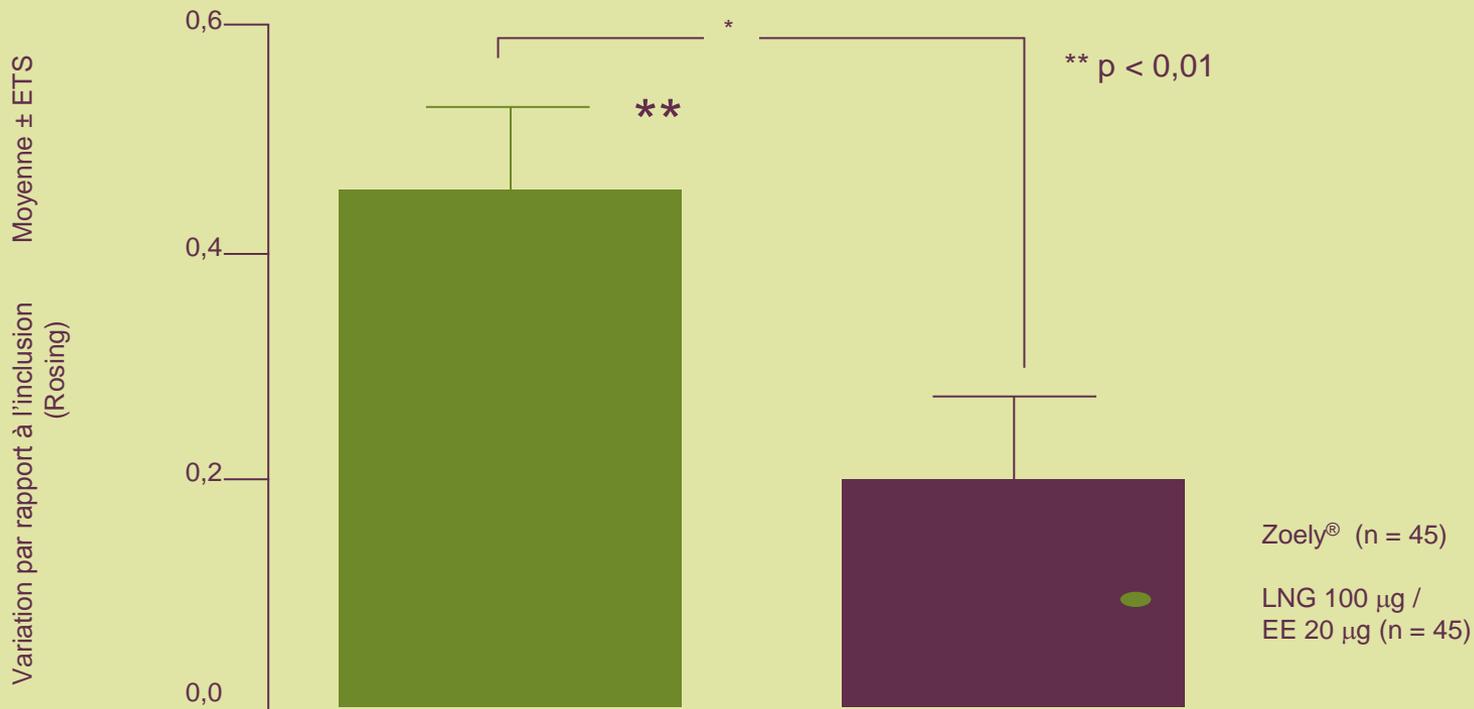


Stegeman et al, BMJ 2013 (Septembre)

Cochrane mars 2014

RCPA

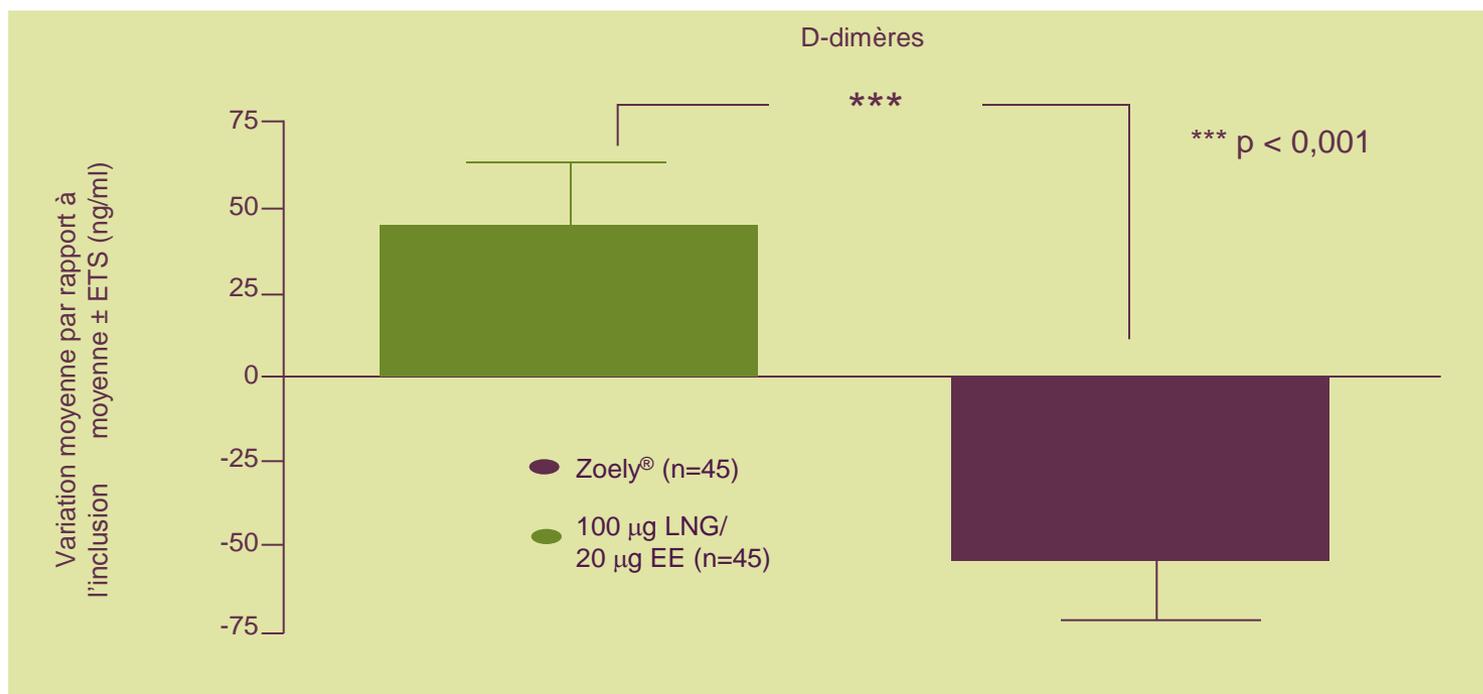
Rapport de résistance à la protéine C activée normalisé



Facteur de la fibrinolyse : D-dimères

- Différence significative ($p < 0,001$) des variations des D-dimères qui augmentent avec l'association lévonorgestrel/EE et pas avec Zoely[®]

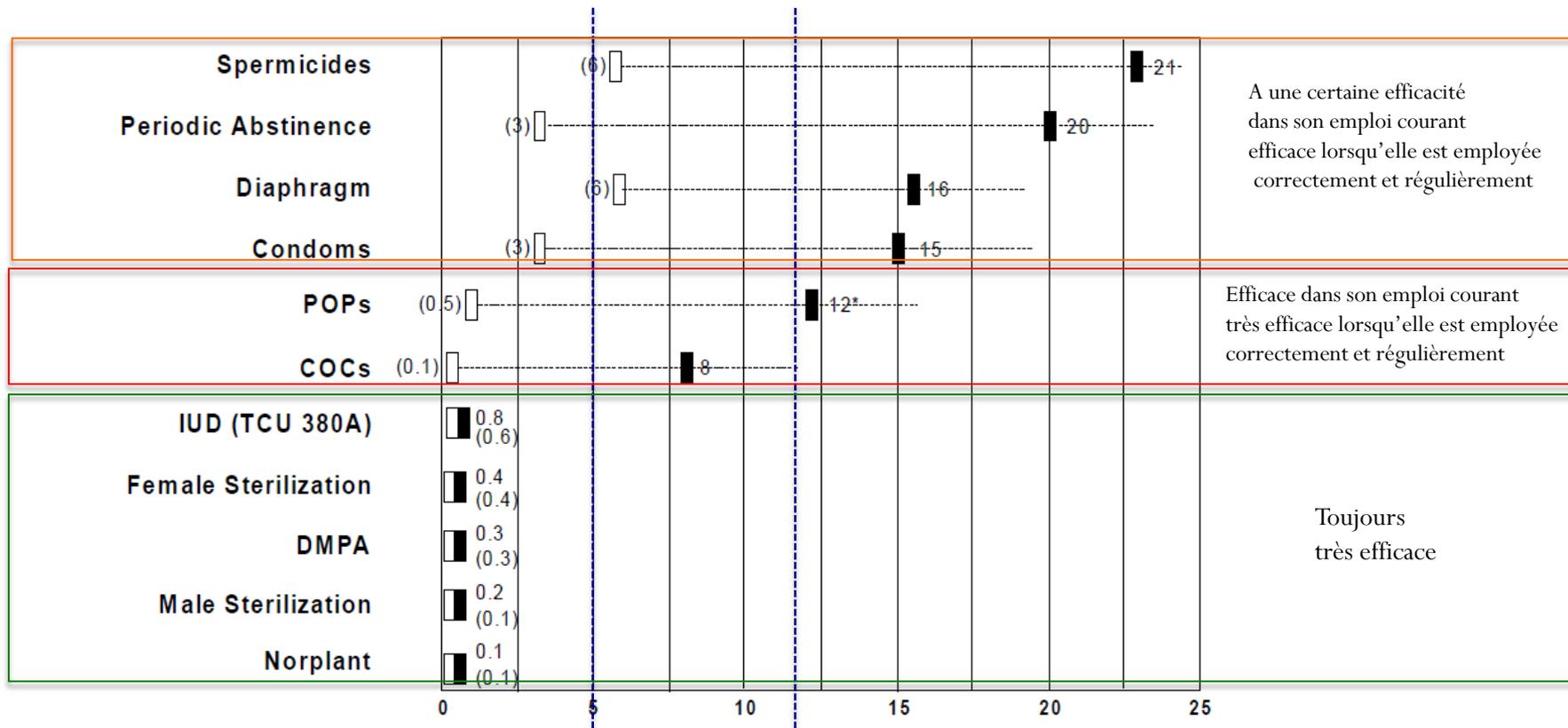
Variations entre l'inclusion (Jour 2, Cycle 1) et la fin du traitement (Jour 19, Cycle 3)



Efficacité des méthodes contraceptives

les grossesses évitées

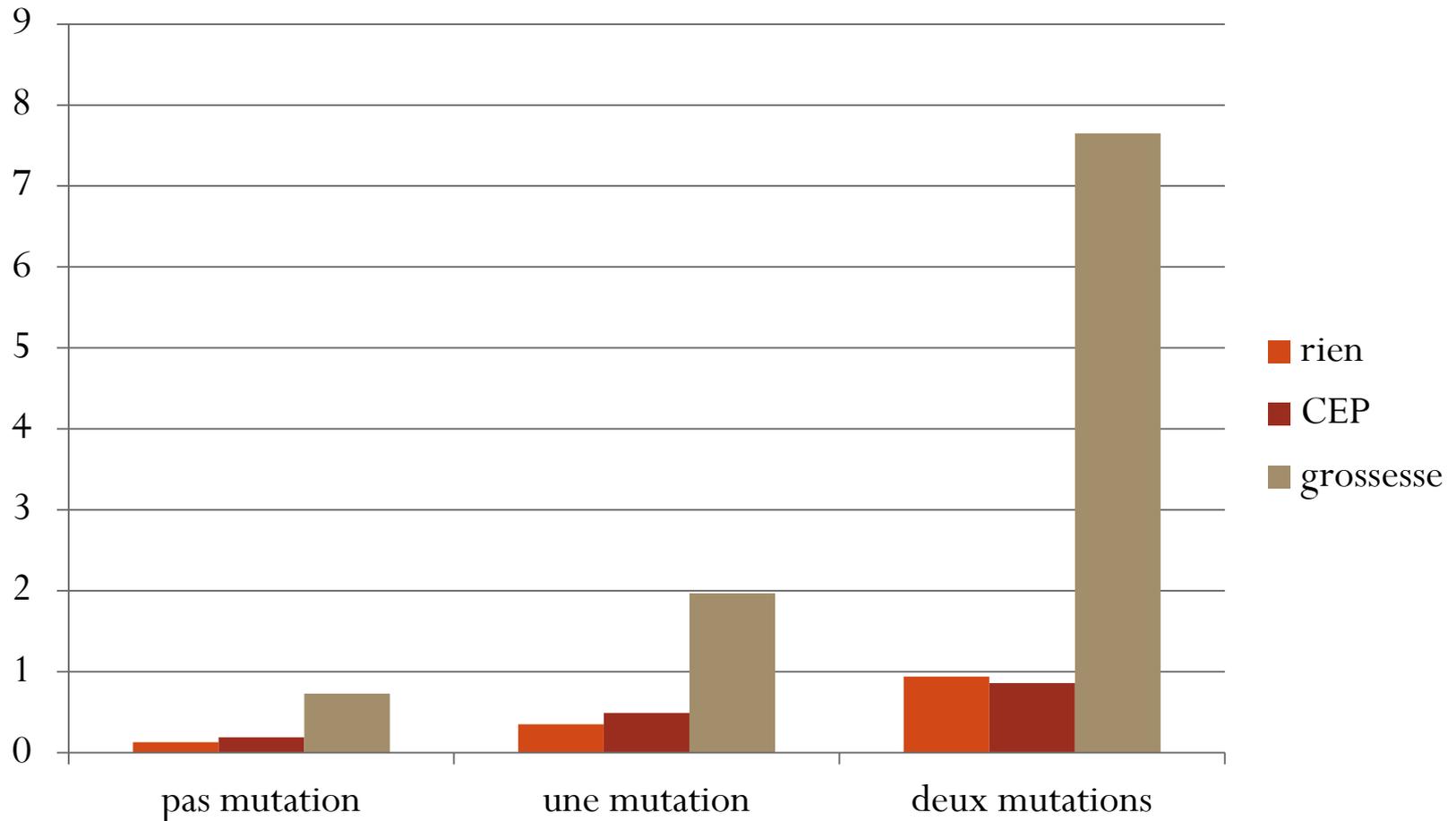
Efficacité des différentes méthodes



Taux de grossesse (%) durant la 1^{ère} année d'utilisation

Emploi typique vs. utilisation parfaite durant les 12 premiers mois

Mutation(s) Leiden hétérozygote et risque absolu de TEV pour 100 femmes.années



Microprogestatifs

E2

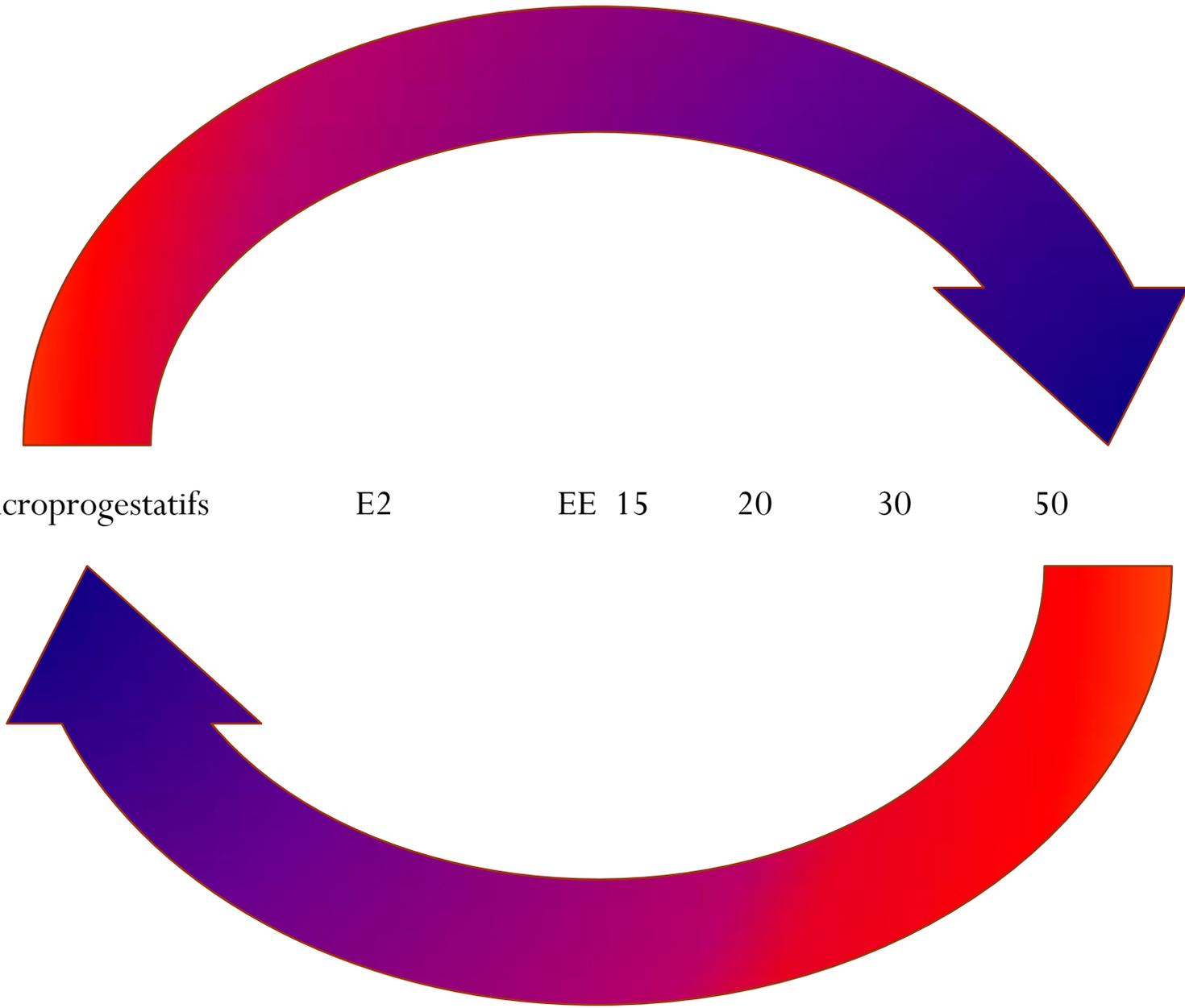
EE 15

20

30

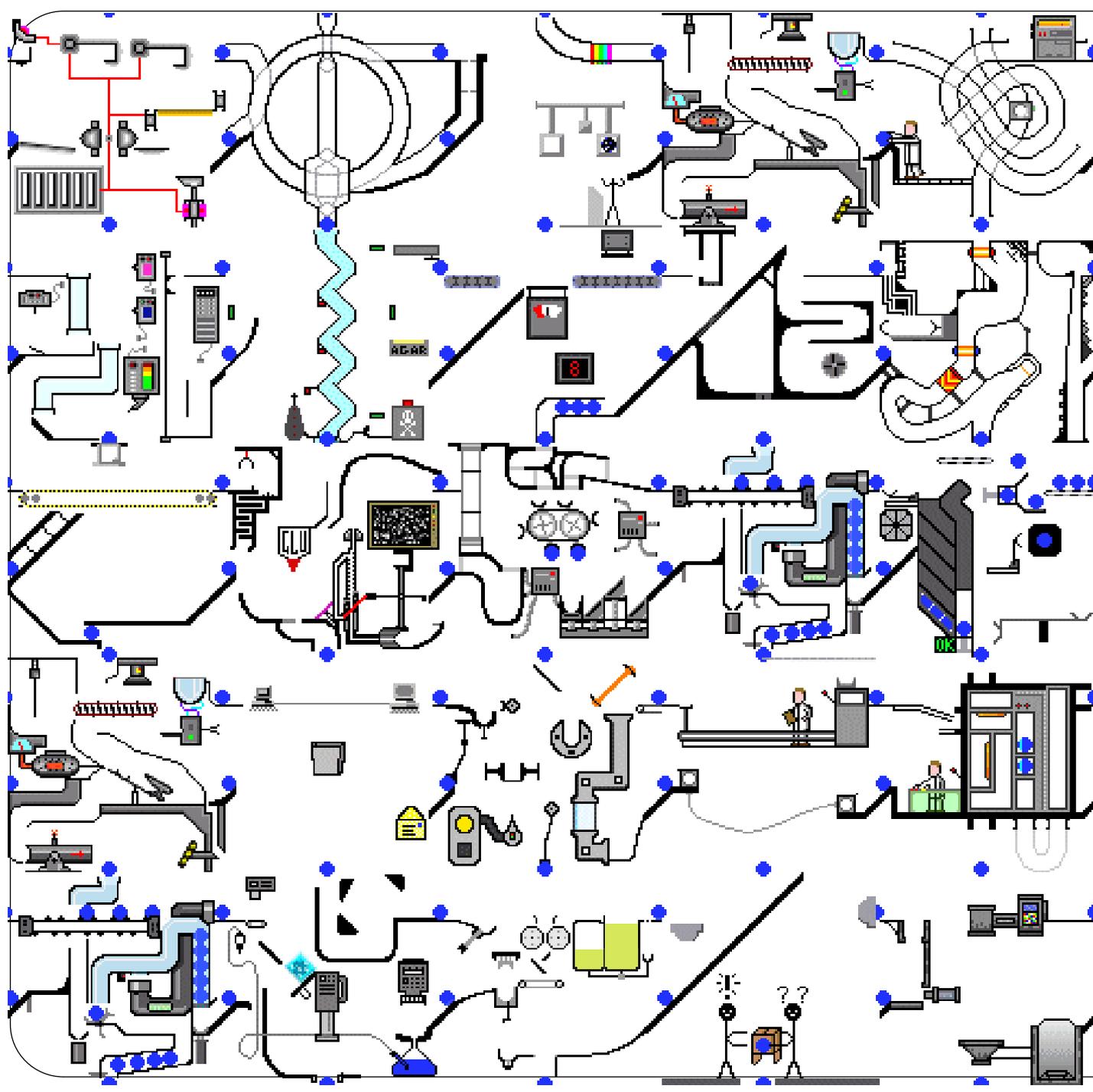
50

RAPPORT BÉNÉFICES/RISQUES



Conclusions contraceptions

- Les facteurs de risque ordinaires surtout associés donnent des risques supérieurs aux types de CEP (dosages générations...)
- Les thrombophilies peuvent être graves ou légères le risque de thrombose avec ces dernières est inférieur aux risques ordinaires (surtout associés) en intensité et surtout en nombre
- La grossesse donne un sur risque supérieur au CEP en cas de thrombophilies légères
- Les circonstances de survenue d'une TEV permettent d'évaluer la gravité d'une thrombophilie
- Les microprogestatifs et les DIU sont semblables sûres chez les thrombophiles



Rien n'est plus simple que de choisir une contraception!
Confucius