

Mademoiselle V. Laura, 18 ans

Est traitée pour acné par Diane 35[®], depuis 3 mois. Son acné persiste et elle désire renouveler sa contraception

A l'interrogatoire, vous retrouvez l'existence de deux antécédents familiaux de thromboses veineuses spontanées documentées chez son père (TVP+EP) à 35 ans et son oncle paternel (TVP) à 42 ans.

- 1 - Renouvelez-vous la prescription de Diane 35[®] ?
- 2 - Pensez-vous qu'un bilan à la recherche d'un FR héréditaire de thrombose vous aiderait à la décision ?
- 3 - Si vous ne renouvelez pas la prescription, quelle contraception proposez-vous ?

1 - Renouvelez-vous la prescription de Diane 35 ?

NON

L'existence d'antécédents familiaux est une situation qui doit inciter à contre-indiquer l'utilisation en tant que contraceptifs des associations combinant l'acétate de cyprotérone combiné à l'éthynil estradiol.

Cf : AMM

Risque de TVP

- Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cytoperone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001.
OR= 3.9 (1.1-13.4) vs 1 (levonorgestrel)
- Heuser, Tonga *et al.*, N Z Med J. 2000 :
OR = 1.93 vs 1.36 (3^{ème} G) vs 0.7 (2^{ème} G)
- Parkin L, Skegg DC, Wilson M, Herbison GP, Paul C. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism [letter]. *Lancet* 2000
OR = 17.6 vs 14.9 (desog. / gestod.) vs 5.1 (levonorg.)



Health Santé
Canada Canada

Direction générale des produits de santé et des aliments
Health Products and Food Branch

La Direction des produits de santé commercialisés (DPSC), la Direction des produits thérapeutiques (DPT) et la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) affichent des alertes d'innocuité, des avis de santé publique, des communiqués et d'autres avis provenant de l'industrie pour informer les professionnels de la santé, les consommateurs et les autres parties intéressées. Bien que la DPSC, DPT et la DPBTG approuvent les produits thérapeutiques, elles n'appuient ni le produit ni l'entreprise. Il est recommandé de poser toute question relative à l'information sur le produit à votre professionnel de la santé.

Ceci est une lettre émise par la Direction des produits de santé commercialisés et la Direction des produits thérapeutiques.

**MISE EN GARDE IMPORTANTE
SUR UN MÉDICAMENT**

Problèmes importants concernant l'innocuité du produit Diane-35

Le 19 décembre 2002

La Direction des produits de santé commercialisés et la Direction des produits thérapeutiques désirent attirer l'attention sur un article publié dans le numéro d'octobre 2002 de CURRENT PROBLEMS in Pharmacovigilance (Medicines Control Agency, Royaume-Uni) faisant état de problèmes importants concernant l'innocuité de l'acétate de cyprotérone (commercialisé au Canada sous le nom de Diane-35 et, au Royaume-Uni, sous celui de Dianette). On peut consulter le numéro d'octobre 2002 à l'adresse suivante :

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/currentproblems/cpprevious.htm#2002>

Acétate de cyprotérone (Dianette): risque de thrombo-embolie veineuse

Le produit ne devrait servir qu'au traitement de l'acné grave et de l'hirsutisme

D'autres bulletins d'alerte ont été publiés : Nouvelle-Zélande, Grande Bretagne

Acétate de cyprotérone/éthynil estradiol
(Diane 35 ®, Holgyème ®, Minerva ®, Lumalia ®, Evepar ®)

- Indications :
 - Acné sévère résistant au traitement antibiotique
 - Hirsutisme
- Contre-indications :
 - ATCD personnels et/ou familiaux de TV

Souvent utilisé pour de l'acné modérée et comme CO

Toujours rechercher des ATCD perso ou familiaux
Arrêter 4 mois après disparition des symptômes
Pas au long cours +++

2 - Pensez-vous qu'un bilan à la recherche d'un FR héréditaire de thrombose vous aiderait à la décision ?

NON

L'existence d'antécédents familiaux est suffisante pour décider de ne pas renouveler la CO par ACP/EE

Mais :

- En cas d'antécédents familiaux documentés évocateurs d'une MTEV héréditaire, il est recommandé de faire pratiquer le bilan **chez le cas index** et de rechercher ensuite chez l'apparenté du premier degré le FR retrouvé.
- L'absence de FR chez l'apparenté du premier degré **ne doit pas inciter à minimiser le risque** de MTEV lorsque l'histoire familiale est informative (famille dans laquelle au moins 2 apparentés du premier degré ont présenté une MTEV objectivée)

3 - Si vous ne renouvelez pas la prescription, quelle contraception proposez-vous ?

- Pas de CO par OP devant de tels antécédents
- Alternative : Contraception progestative pure
 - par voie orale
 - Par implant
 - (Par DIU)

**1 femme en âge de procréer / 10 000 présente une MTEV
Incidence augmentée de 3 à 5 fois sous OP**

CO progestative

- **CO : étude J. Conard, Contraception 2004.**
 - Femme à haut risque de thrombose (ATCD perso +/- thrombophilie 70%, thrombophilie 20%, ATCD familiaux sévères au 1^{er} degré)
 - Suivi prospectif de 204 patientes
 - Lutéran ® vs pas de contraception
 - 9 complications thrombotiques, 6 dans le groupe contrôle, 3 dans le Groupe Lutéran ®, **OR = 0.8**
- **Cerazette (desogestrel) :**
 - Pas de modification des paramètres de l'hémostase (voire effets plutôt favorables) **Winkler et al. Contraception 1998**
 - Données cliniques limitées mais a priori pas d'augmentation significative du risque de MTEV

Implant

- **Implant de levonorgestrel (Norplant®)**
 - 7977 femmes avec suivi de 5 ans
 - un seul épisode de TVP

Meirik et al. *Obstet Gynaecol* 2001;97:539

- **Implant d'etonorgestrel (Implanon®)**
 - pas d'étude clinique
 - induit une  de la génération de thrombine

Vieira et al. *Hum Reprod* 2007;22:2196

DIU

- Stérilet diffuseur de levonorgestrel (Mirena®)
 - réservoir de 52 mg : libération de 20 µg/24h via membrane (à 11 ug/24h après 5 ans)
 - absorption systémique :
 - valeur médiane de Cmax = 183 pg/ml...
 - Pas d'étude mais risque semble très faible

Globalement les progestatifs seuls ne semblent pas poser de problème en matière de MTEV mais l'absence de preuve ne signifie pas une absence d'effet

Mademoiselle D. Bérangère, 17 ans

Vous est adressée par son médecin traitant pour désir de contraception.

Sa mère, fille unique a fait une thrombose veineuse profonde distale sous plâtre après un accident de ski à l'âge de 25 ans. Elle a pris une contraception orale pendant 10 ans et a mené sa grossesse sans problème.

Bérangère a un IMC à 20 et pratique un sport régulier.

- 1 - Faut-il prescrire à Bérangère un bilan à la recherche de FR biologique héréditaire de thrombose veineuse ?
- 2 - Quelle contraception prescrivez-vous ?
- 3 - Votre attitude vis à vis de la prescription de la CO est-elle la même si Bérangère a un IMC à 35 et ne pratique aucun sport ?

1 - Faut-il prescrire à Bérangère un bilan à la recherche de FR biologique héréditaire de thrombose veineuse ?

NON

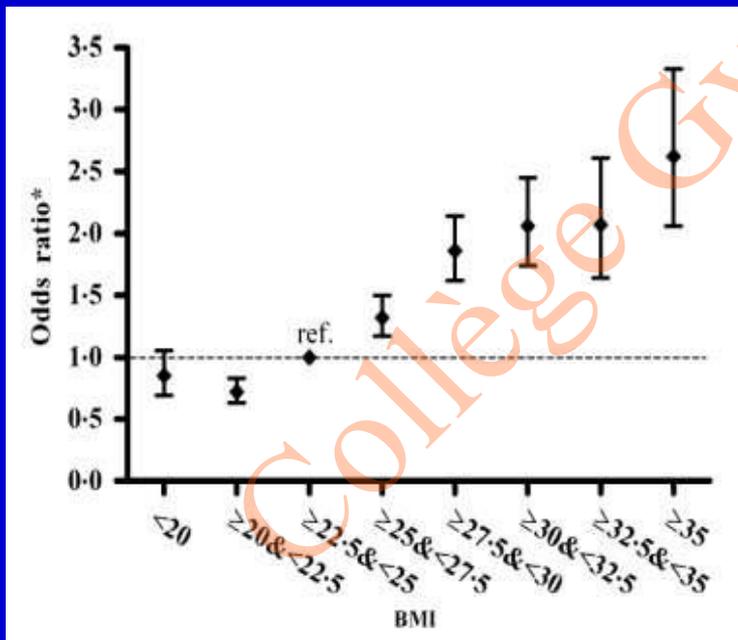
- Pas concernant Bérangère, commencer par le cas index symptomatique
- L' ATCD familial est provoqué et l'histoire maternelle n'évoque pas un FR héréditaire (Grossesse sans problème, 10 ans de CO)

Recommandations du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose

2 – Quelle contraception prescrivez-vous ?

- CO oestroprogestative

3 - Votre attitude vis à vis de la prescription de la CO est-elle la même si Bérangère a un IMC à 35 et ne pratique aucun sport ?



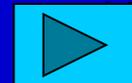
CO et excès de poids

➔ risque de MTEV x 10 si BMI > 25
Abdollahi et al. *Thromb Haemost* 2003

ANAES 2004, adapté d'après l' OMS 2004

Situations à risque pathologique	Contraception orale combinée COC	Timbres et anneaux vaginaux (OP)	Contraception orale μ -progestative	Macroprogestatifs	Implants étonogestrel	Progestatifs injectables	DIU au cuivre	DIU imprégné lévonorgestrel
Maladie coronarienne (Actuelle ou antécédent)	--	--	sc ^a [-]	-	sc ^a [-]	-	++	sc ^a [-]
Accident vasculaire cérébral (Actuel ou antécédent)	--	--	sc ^a [-]	-	sc ^a [-]	-	++	sc ^a [-]
Facteurs de risque multiples cardio-vasculaire (diabète, tabac, âge, etc.)	--	--	+	-	+	-	++	+
Tabac								
- < 35 ans	+	+	++	++	++	++	++	++
- ≥ 35 ans et								
Fumeur < 15 cigarettes/ jour	-	-	++	++	++	++	++	++
Fumeur ≥ 15 cigarettes/ jour	--	--	++	++	++	++	++	++
Obésité (indice de masse corporelle ≥ 30)	+	+	++	++	++	++	++	++
Identification de mutations liées à la thrombophilie (Facteur V Leiden, facteur II ou déficit en protéine C ou S, antithrombine)	--	--	+	-	+	-	++	+

Maladies métaboliques



Mademoiselle R. Alexandra, 18 ans, IMC 20

Adressée pour un désir de contraception par son médecin de famille.

Une notion de phlébite chez sa grand- mère maternelle avait conduit à la mise en évidence chez la mère d'Alexandra d'un FV Leiden à l'état hétérozygote. La mère d'Alexandra est asymptomatique et, en particulier, a eu sa grossesse sans aucun problème.

Sous la pression de la famille, vous prescrivez un bilan biologique à Alexandra et ne retrouvez aucun facteur de risque de thrombose. En particulier, elle n'est pas porteuse du Facteur V Leiden. De plus, elle ne présente aucun facteur de risque cardiovasculaire.

1 - La recherche de FV Leiden était-elle nécessaire ?

2 - Quelle contraception proposez-vous ?

3 - Votre attitude serait-elle la même :

- si Alexandra était porteuse du FV Leiden ?
- si la mère d'Alexandra, n'ayant jamais pris de CO, avait présenté une EP 15 jours après son accouchement ?

1 - La recherche de FV Leiden était-elle nécessaire ?

NON

- la mère d'Alexandra est asymptomatique.
- Le bilan chez la mère d'Alexandra était discutable dans la mesure où l'ATCD familial chez la grand-mère n'a pas été documenté.

« Avant prescription d'une CO, l'étude familiale en cas de polymorphisme simple FV Leiden (ou FII 20210A) est discutable et envisagée au cas par cas chez les apparentés du 1er degré lorsque le cas index est symptomatique. »

Recommandations du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose

2 - Quelle contraception proposez-vous ?

- CO oestroprogestative

3 - Votre attitude serait-elle la même : si Alexandra était porteuse du FV Leiden hétérozygote ?

- Pas de données permettant de contre-indiquer formellement un CO par OP en l'absence d'ATCD familiaux ou personnels documentés
- **Alexandra et sa mère sont asymptomatiques**
- Le polymorphisme V Leiden est fréquent (environ 5% de la population), le risque relatif est de l'ordre de 5, et le risque absolu reste faible chez une jeune femme sous CO, passant de 3/10000 par an à 15/10000 par an.
- **Préférer un CO par OP de 2^{ème} génération.**

Risque de MTEV

Nombre de cas supplémentaires de MTEV attribuables à l'utilisation des oestroprogestatifs (par 100 000 femmes-années d'utilisation)

Petitti et al. *NEJM* 2003

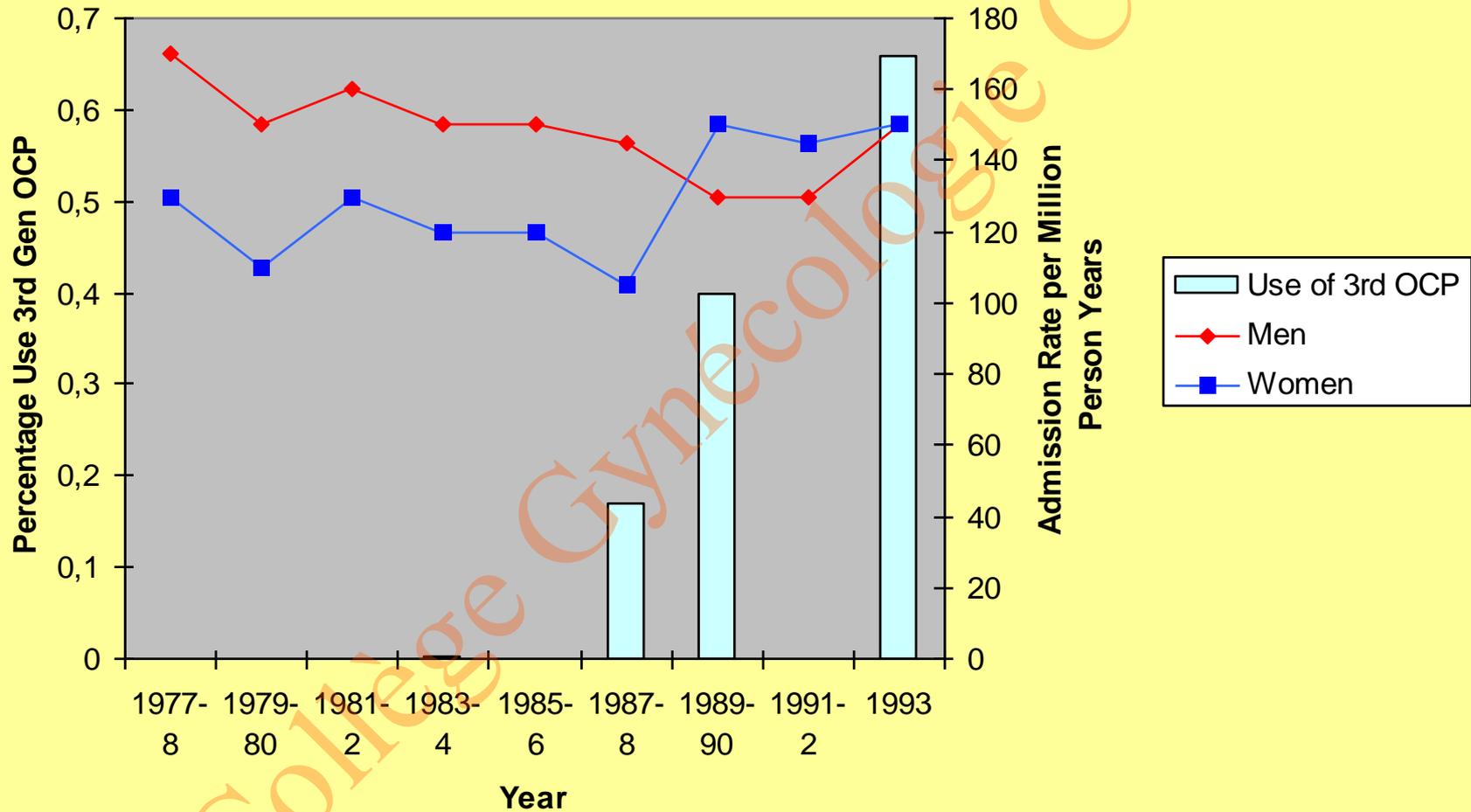
	20-24 ans	30-34 ans	40-44 ans
Levonorgestrel	6	9	12
Desogestrel ou Gestodène	16	23	30

Effets de la CO par OP sur la coagulation

- Augmentation des taux de fact. I, II, VII, VIII, X
- Diminution des taux de facteur V
- Augmentation des F 1+2
- Diminution des taux de PS et AT
- Résistance à la PC activée (RPCA) acquise
- Hyperhomocystéinémie en début de cycle ???
- Effets sur la fibrinolyse : opposés
 - Augmentation de l'activité fibrinolytique (↑ PAI ↓ TPA)
 - Augmentation du TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor)

Rita Chadarevian, STV 12(7), 2000 : Au total on observe sous désogestrel une augmentation plus importante des facteurs de la coagulation que sous lévonorgestrel, une moindre activation de la fibrinolyse car celle-ci est compensée de façon plus importante par des inhibiteurs et enfin, une plus grande altération des inhibiteurs physiologiques de la coagulation.

VTE and 3rd Generation OCP



Majoration du risque en présence de V Leiden

In conclusion, our findings indicate that desogestrel-containing oral contraceptives have a more pronounced effect on the anticoagulant protein C system than levonorgestrel-containing oral contraceptives, especially in women with factor V Leiden. Particularly the decrease in protein S and the profoundly increased resistance to APC might contribute to the elevated risk of venous thrombosis in carriers of factor V Leiden who use third-generation oral contraceptives.

The differential effects of second- and third-generation oral contraceptives on the anticoagulant pathway can at least be partially explained by the observation that levonorgestrel is more effective than desogestrel in counteracting the thrombotic effect of ethinyloestradiol.

Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial
Kemmeren et al, Blood 2004

Les progestatifs ont un effet protecteur sur la coagulation en contrecarrant l'effet des estrogènes.

Le désogestrel est moins protecteur que le levonorgestrel en particulier chez les femmes porteuses du FV Leiden

3 - Votre attitude serait-elle la même :
si la mère d'Alexandra, n'ayant jamais pris de CO, avait
présenté une EP 15 jours après son accouchement ?

NON

- Si un facteur biologique de risque héréditaire est mis en évidence chez le cas index et que la recherche est négative chez l'apparentée asymptomatique, la décision thérapeutique d'utilisation d'une CO estroprogestative doit être modulée par le caractère informatif de la famille, et donc le risque conféré par les antécédents familiaux seuls (grade B)

Recommandations du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose

- Pas d'oestroprogestatifs ? A discuter au cas par cas

ANAES 2004, adapté d'après l' OMS 2004

Situations à risque pathologique	Contraception orale combinée COC	Timbres et anneaux vaginaux (OP)	Contraception orale μ -progestative	Macroprogestatifs	Implants étonogestrel	Progestatifs injectables	DIU au cuivre	DIU imprégné lévonorgestrel
Pathologie cardio-vasculaire								
HTA								
- Systolique 140-159 ou diastolique 90-99	-	-	++	+	++	+	++	++
- Systolique \geq 160 ou diastolique \geq 100	--	--	+	-	+	-	++	+
- HTA bien contrôlée et mesurable	-	-	++	+	++	+	++	++
- Antécédent d'HTA gravidique avec TA mesurable et normale	+	+	++	++	++	++	++	++
Thrombose veineuse profonde (TVP)/embolie pulmonaire (EP)								
- Antécédent documenté TVP/ EP	--	--	+	-	+	-	++	+
- TVP/EP actuelle	--	--	-	-	-	-	++	-
- Antécédents familiaux (1 ^{er} degré)	+	+	++	+	++	+	++	++
- Chirurgie majeure								
- avec immobilisation prolongée	--	--	+	+	+	+	++	+
- sans immobilisation prolongée	+	+	+	+	++	++	++	++
- Chirurgie mineure sans immobilisation prolongée	++	++	++	++	++	++	++	++
- Thrombose veineuse superficielle (inflammation sous-cutanée)	+	+	++	++	++	++	++	++
- varice	++	++	++	++	++	++	++	++

Un grand merci à Yves Gruel qui a amicalement accepté que je « pompe » en grande partie sa présentation de 2008.

Lecture des tableaux ANAES 2004 (OMS)

Ces tableaux détaillent les possibilités d'utilisation des méthodes contraceptives SANS tenir compte du degré d'efficacité, lequel doit être pris en compte lors de la prescription

-- : la méthode expose à un risque inacceptable, à proscrire (catégorie 4 OMS)

- : risques théoriques ou avérés l'emportant sur les avantages, non recommandée en général. Suivi rigoureux (catégorie 3 OMS)

+ : avantages en général supérieurs aux inconvénients. Méthode utilisable, suivi plus attentif (catégorie 2 OMS)

++ : la méthode peut être utilisée sans aucune restriction (catégorie 1 OMS)

