

Contraception hormonale estro-progestative orale

Prof. Emmanuel OGER
Pharmacovigilance – Pharmaco-épidémiologie
CHU de Rennes
Faculté de Médecine – Université de Rennes 1

Constat (1)

- Par rapport à un COC-2G, la prise d'un COC-3G est associée à un risque plus élevé de survenue d'un accident thromboembolique veineux,

Incidence	-	2,0 pour 10.000 / an
	2G	5,0
	3G	10,0

- Aucun argument de niveau de preuve suffisant pour démontrer que les COC-3G ont un meilleur profil de tolérance en termes d'AVC ischémiques ou d'infarctus du myocarde que les COC-2G.

Constat (2)

- En France, 5 millions de femmes prennent une contraception orale combinée en 2012, la moitié une pilule 2G et la moitié une pilule 3G ou 4G

	Nombre de cas de MVTE	
	Observé	En excès
Pas de COC (5 M)	1000	
2G (2,5 M)	1250	250
3G-4G (2,5 M)	2500	1250

Historique

- Evaluation EMA en 2001 puis en 2011.
- La Commission de la Transparence a attribué un SMR important et une absence d'ASMR aux COC-3G depuis 2002 en estimant, depuis 2007, qu'elles ne devaient être prescrites qu'en deuxième intention en raison d'un risque thromboembolique veineux plus élevé.
- La Commission a rendu un avis favorable pour 38 spécialités de COC-3G (princeps ou génériques).
- En 2012, la CT a rendu un avis défavorable (SMRI).

	Progestatif	Estrogène	Spécialités
1G	Noréthistérone	EE 35 µg	TRIELLA
2G	Lévonorgestrel	EE 20 µg	LEELOO, LOVAVULO, OPTILOVA
		30 µg	MINIDRIL, LUDEAL, ZIKIALE
		30-40 µg	ADEPAL, PACILIA, AMARANCE, DAILY, EVANECIA, PERLEANE, TRINORDIOL
	Norgestrel	50 µg	STEDIRIL
	Norgestimate	EE 35 µg	EFFIPREV, (TRI)CILEST, TRIAFEMI
3G	Désogestrel	EE 20 µg	DESOBEL, MERCILON et G
		30 µg	DESOBEL, VARNOLINE (CONTINU) et G
	Gestodène	EE 15 µg	MELODIA, MINESSE, SYLVIANE, EDENELLE et G
		20 µg	CARLIN, EFEZIAL, HARMONET, MELIANE et G
		30 µg	EFEZIAL, FELIXITA, MINULET, MONEVA et G
		30-40 µg	PHAEVA, TRIMINULET
	Diénogest	E 1-3 mg	QLAIRA
	Chlormadinone	EE 30 µg	BELARA
	Drospirénone	EE 30 µg	JASMINE, CONVULINE, DROSPIBEL, et G
		20 µg	BELANETTE, DROSPIBEL, JASMINELLE (CONTINU), RIMENDIA, YAZ et G
	Nomégestrol	E 1,5 mg	ZOELY

Progestatifs de synthèse (1)

Dérivés de la Progestérone

17 α OH progestérone (pregnanes)

cyprotérone
chlormadinone
[drospirénone]

19-nor-progestérone

nomégestrol (NOMAC)

Dérivés de la Testostérone

Estranes

norethistérone
diénogest

Gonanes



(lévo)norgestrel
norgestimate
norelgestromine
désogestrel → étonogestrel
gestodéne

Progestatifs de synthèse (2)

- 17OH progestérone « prégnanes »
 - Chlormadinone LUTERAN
 - Cyprotérone ANDROCUR
- 19nor progestérone « norprégnanes »
 - Nomégestrol LUTENYL
 - Promégestone SURGESTONE
- Dérivés « norstéroïdes »
 - Désogestrel CERAZETTE
 - Lévonorgestrel MICROVAL
 - Noréthistérone MILLIGYNON
 - Norgestriénone OGYLINE

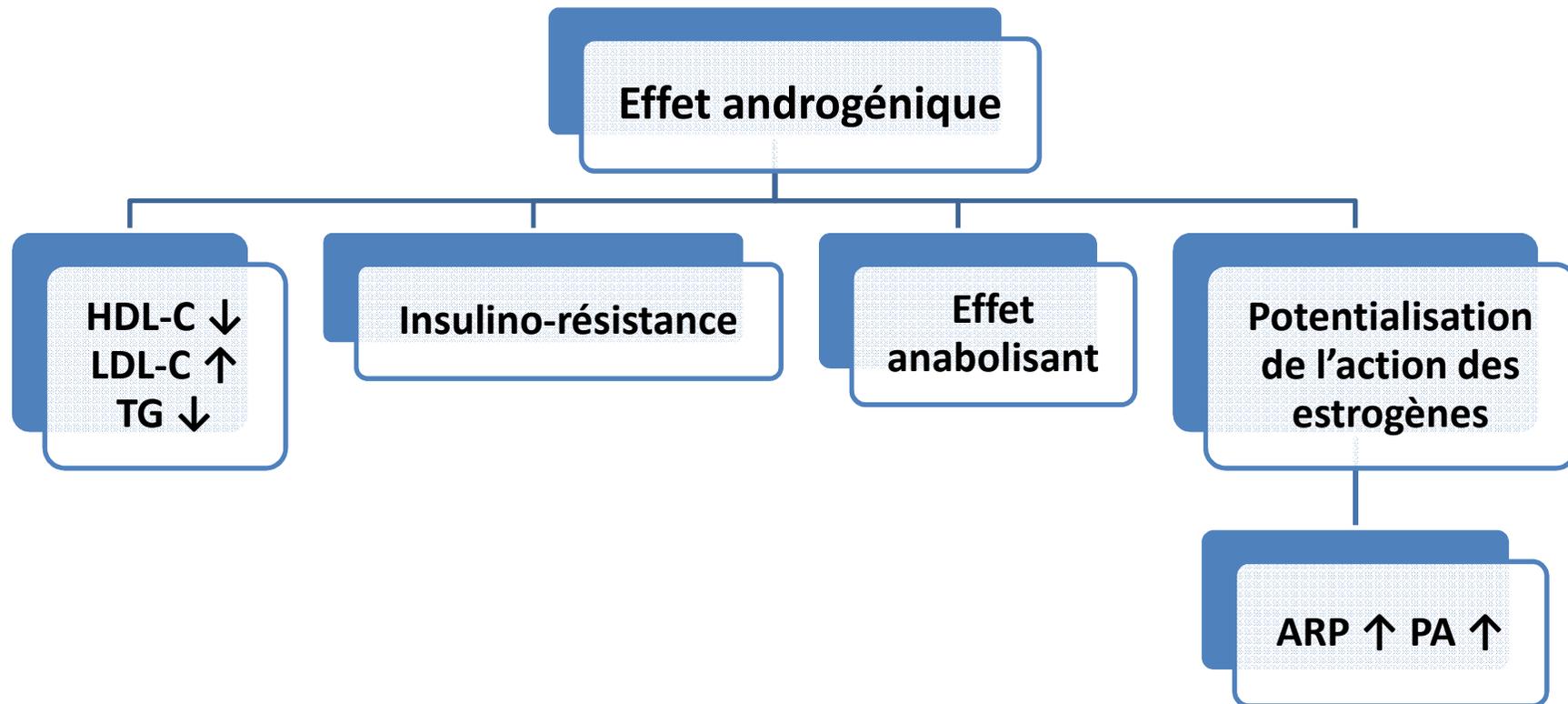
Progestatifs de synthèse (3)

- Contraception transdermique EVRA
Éthinylestradiol 600 µg diffuse 20 µg/24 h
Norelgestromine 6 mg diffuse 150 µg/24 h.
- Contraception vaginale NUVARING
Éthinylestradiol 2,7 mg diffuse 15 µg/24 h
Étonogestrel 11,7 mg diffuse 120 µg/24 h.
- Contraception par implant sous-cutané IMPLANON
Etonogestral 68 mg

Progestatifs de synthèse (4)

Classe	Activité androgénique
NETA	++
LNG	++
Désogestrel, gestodène Diénogest NOMAC	Neutre
CMA Drospirénone	-
CPA	--

Progestatifs de synthèse (5)



Contraception estro-progestative et risque veineux

Synthèse données cliniques

Etude	N	OR	IC95%	I ²
Levonorgestrel		1,00		
Norgestimate	4	1,11	0,84 - 1,46	0%
Desogestrel (cas-témoins)	10	1,62	1,33 - 1,97	49%
Desogestrel (cohortes)	8	1,93	1,31 - 2 85	89%
Gestodene (cas-témoins)	8	1,49	1,12 - 1,96	59%
Gestodene (cohortes)	5	1,33	1,08 - 1,63	28%
Drospirenone	4	1,67	1,10 - 2,55	82%
Cyproterone	5	1,65	1,30 - 2,11	0%

Martinez F. Eur J Contracep Reprod Health Care 2012

Women taking 3rd generation OC have a 1.7 fold increased risk of venous thrombosis compared with those taking 2nd generation OC.

Risk is highest in first time users (x 3.1)

Kemmeren JM. BMJ 2001

Drospirenone versus levonorgestrel

Etude de cohorte	Source	Revue	N cas	RR	IC95%
Dinger JC 2007	Questionnaire	Oui	26	1,0	0,6 – 1,8
Gronich N 2011	Insurance claims	Non	99	1,7	1,0 – 2,7
Lidegaard O 2011	National registry	Non	196	2,1	1,6 – 2,8
Parkin L 2011	Administrative	Non	17	3,3	1,4 – 7,6
Jick SS 2011	Insurance claims	Non	121	2,3	1,6 – 3,2

Etude cas-témoins	Source	Revue	N cas	RR	IC95%
Dinger JC 2010	Questionnaire	Oui	25	1,0	0,5 – 1,8
Vlieg 2009	Questionnaire	Oui	19	1,7	0,7 – 3,9

Raymond EG. Obstet Gynecol 2012

Limites, biais

- Exposition
 - Première utilisation / reprise / switch
 - Durée d'utilisation
- Maladie
 - Toutes MVTE / « idiopathique »
 - MVTE précoce... « spécificité »
- Biais de confusion
 - BMI
 - Histoire familiale

Données biologiques

- Résistance acquise à la protéine C activée / ETP
 - Levonorgestrel versus desogestrel
 - Rosing J. Lancet 1999
 - Kemmeren J. Blood 2004
 - Levonorgestrel versus 3G
 - Van Vliet H. Hum Reprod 2005
 - Gris JC. Blood 2004
- Lien entre RPCA acquise et MVTE
 - Tans G. Br J Haematol 2003

Patch transdermique

Nested case-control	Comparator	Case review	N cases	RR	IC95%
Jick SS 2010	Norgestimate	No	70	1,2	0,9 – 1,8
Jick SS 2010	LNG	No	47	1,3	0,8 – 2,1
Jick SS 2010	LNG	No	70	2,0	0,9 – 4,1
Dore DD 2010	Norgestimate	Yes	39	2,0	1,2 – 3,3

Raymond EG. Obstet Gynecol 2012

Etude	Poids (%)	OR	IC95%
Jick SS 2006	34	0,82	0,54 - 1,56
Jick SS 2007	42	0,98	0,66 - 1,46
Cole JA 2007	24	2,31	1,09- 4,88
TOTAL	100	1,18	0,73 - 1,89
		I ² = 56%	

Norgestimate vs.
Norelgestromin
Études cas-témoins
1111 sujets, 234 cas

Crude incidence rate and adjusted relative risk of venous thrombosis in current users of non-oral hormonal contraception and combined oral contraceptives (COC) with non-users as reference

Outcome, contraception type	Woman years	No with venous thrombosis	Incidence per 10 000 exposure years	Adjusted relative risk* (95% CI)
Non-use	5 892 182	1209	2.05	1.00 (reference)
COC with levonorgestrel and 30-40 µg oestrogen	231 675	144	6.22	3.21 (2.70 to 3.81)
COC with norgestimate	298 566	135	4.52	3.57 (2.98 to 4.27)
Patch	6178	6	9.71	7.90 (3.54 to 17.65)
Vaginal ring	50 334	39	7.75	6.48 (4.69 to 8.94)
Implant	29 497	5	1.70	1.40 (0.58 to 3.38)
Levonorgestrel IUS	239 841	33	1.38	0.57 (0.41 to 0.81)

Lidegaard O. BMJ 2012

Rate ratio estimates of venous thrombosis between users of different types of non-oral hormonal contraception and users of combined oral contraceptives (COC) with levonorgestrel and 30-40 µg oestrogen (reference group)

Outcome, contraception type	Woman years	No with venous thrombosis	Adjusted rate ratio (95% CI)*
Confirmed events adjusted for length of use:			
COC with levonorgestrel and 30-40 µg oestrogen	231 675	144	1.00 (reference)
COC with norgestimate	298 566	135	1.09 (0.86 to 1.38)
Patch	6178	6	2.31 (1.02 to 5.23)
Vaginal ring	50 334	39	1.90 (1.33 to 2.71)
Implant	29 497	5	0.43 (0.18 to 1.05)
Levonorgestrel IUS	239 841	33	0.18 (0.12 to 0.26)

Contraception estro-progestative et risque artériel

Table 2. Incidence Rates and Adjusted Relative Risks of Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction among Users of Different Types of Hormonal Contraception, as Compared with Nonusers.*

Type of Hormonal Contraception	No. of Person-yr	Thrombotic Stroke			Myocardial Infarction		
		No. of Events	Incidence Rate <i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	No. of Events	Incidence Rate <i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	Adjusted Relative Risk (95% CI)†
None	9,336,662	2260	24.2	1.00	1228	13.2	1.00
Ethinyl estradiol, 30 to 40 µg							
Norethindrone	126,984	28	22.1	2.17 (1.49–3.15)	14	11.0	2.28 (1.34–3.87)
Levonorgestrel	460,559	144	31.3	1.65 (1.39–1.95)	91	19.8	2.02 (1.63–2.50)
Norgestimate	453,536	78	17.2	1.52 (1.21–1.91)	28	6.2	1.33 (0.91–1.94)
Desogestrel	313,560	99	31.6	2.20 (1.79–2.69)	43	13.7	2.09 (1.54–2.84)
Gestodene	1,318,962	285	21.6	1.80 (1.58–2.04)	133	10.1	1.94 (1.62–2.33)
Drospirenone	286,770	52	18.1	1.64 (1.24–2.18)	18	6.3	1.65 (1.03–2.63)
Cyproterone acetate	187,145	29	15.5	1.40 (0.97–2.03)	12	6.4	1.47 (0.83–2.61)
Ethinyl estradiol, 20 µg							
Desogestrel	695,603	105	15.1	1.53 (1.26–1.87)	40	5.8	1.55 (1.13–2.13)
Gestodene	564,268	88	15.6	1.70 (1.37–2.12)	21	3.7	1.20 (0.77–1.85)
Drospirenone	23,056	2	8.7	0.88 (0.22–3.53)	0	0	0 (0.00–12.99)

Lidegaard O. NEJM 2012

Table 2. Incidence Rates and Adjusted Relative Risks of Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction among Users of Different Types of Hormonal Contraception, as Compared with Nonusers.*

Type of Hormonal Contraception	No. of Person-yr	Thrombotic Stroke			Myocardial Infarction		
		No. of Events	Incidence Rate <i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	Adjusted Relative Risk (95% CI) †	No. of Events	Incidence Rate <i>no. of events/ 100,000 person-yr</i>	Adjusted Relative Risk (95% CI) †
None	9,336,662	2260	24.2	1.00	1228	13.2	1.00
Progestin only							
Norethindrone	85,874	28	32.6	1.35 (0.93–1.96)	9	10.5	0.81 (0.42–1.56)
Levonorgestrel	8,556	1	11.7	0.44 (0.06–3.12)	0	0	0 (0.00–35.01)
Desogestrel	29,185	9	30.8	1.37 (0.71–2.63)	4	13.7	1.46 (0.55–3.90)
Levonorgestrel IUD	184,875	45	24.3	0.73 (0.54–0.98)	31	16.8	1.02 (0.71–1.46)
Implant	24,954	3	12.0	0.88 (0.28–2.72)	3	12.0	2.14 (0.69–6.65)
Other							
Patch	4,748	2	42.1	3.15 (0.79–12.60)	0	0	0 (0.00–63.10)
Vaginal ring	38,246	12	31.4	2.49 (1.41–4.41)	3	7.8	2.08 (0.67–6.48)

Evolution des parts de marché

	2007	2008	2009	2010
1G	3,6	3,5	3,0	1,5
2G	54,5	53,8	52,7	50,0
3G	32,3	30,3	29,3	32,0
Autres	9,6	12,5	15	16,5

Prescripteurs de COC

	2010	2011
1G		
Généralistes	70%	73%
Gynécologues	29%	27%
2G		
Généralistes	68%	68%
Gynécologues	32%	31%
3G		
Généralistes	42%	45%
Gynécologues	57%	54%

Conclusion (1)

- COC augmente le risque de MVTE
 - Risque majoré pendant la première année,
 - Risque moindre mais toujours plus élevé ensuite,
 - Risque “disparait” après l’arrêt...
 - Risque re-augmente en cas de reprise après arrêt.
 - Risque lié à la dose d’EE / Progestatif associé...
- COC augmente le risque d’AVC et d’IDM chez les femmes de plus de 35 ans qui fument.

Conclusion (2)

Laisser le choix (éclairé) de la méthode contraceptive

La contraception estro-progestative est l'une des méthodes de 1ère intention pour les femmes ne présentant pas de facteur de risque particulier.

Privilégier la contraception combinée la moins à risque... (voie orale, EE 30 µg + LNG).

Il est possible d'utiliser la contraception par progestatif seul dans certaines situations où les pilules estro-progestatives sont contre-indiquées, notamment en cas de risque cardiovasculaire.

La contraception par progestatif seul n'est cependant pas qu'une méthode de 2ème intention.