

Comment prescrire une contraception hormonale en 2013

DES Gynécologie Obstétrique

N Chabbert-Bufferet

Service de Gynécologie Obstétrique

Hôpital Tenon

Merci à G Plu Bureau UF médecine de la
reproduction Cochin

Mademoiselle M 17 ans

- Vient vous voir seule pour débiter une contraception. Elle n'a pas d'antécédents personnels ou familiaux et n'a aucune plainte fonctionnelle. Elle est nulligeste
- Cette patiente étant mineure pouvez vous lui prescrire une contraception? Quelles sont les possibilités offertes à cette jeune femme?
- Quels sont les examens nécessaires avant la prescription?
- Décrivez le déroulement de la consultation et rédigez votre ordonnance

Melle T 18 ans a un DT1 depuis l'âge de 4 ans.
Elle consulte pour mise en place d'une
contraception.

Madame T a 38 ans

Elle a un antécédent de Lupus erythémateux
disséminé sans atteinte rénale. Elle n'a pas
d'antécédents de thrombose. Elle est mère de
deux enfants.

Introduction

But de la contraception = prévenir la grossesse.

Objectifs pour la patiente =

1/efficacité

2/tolérance

3/caractère réversible

4/coût et accessibilité

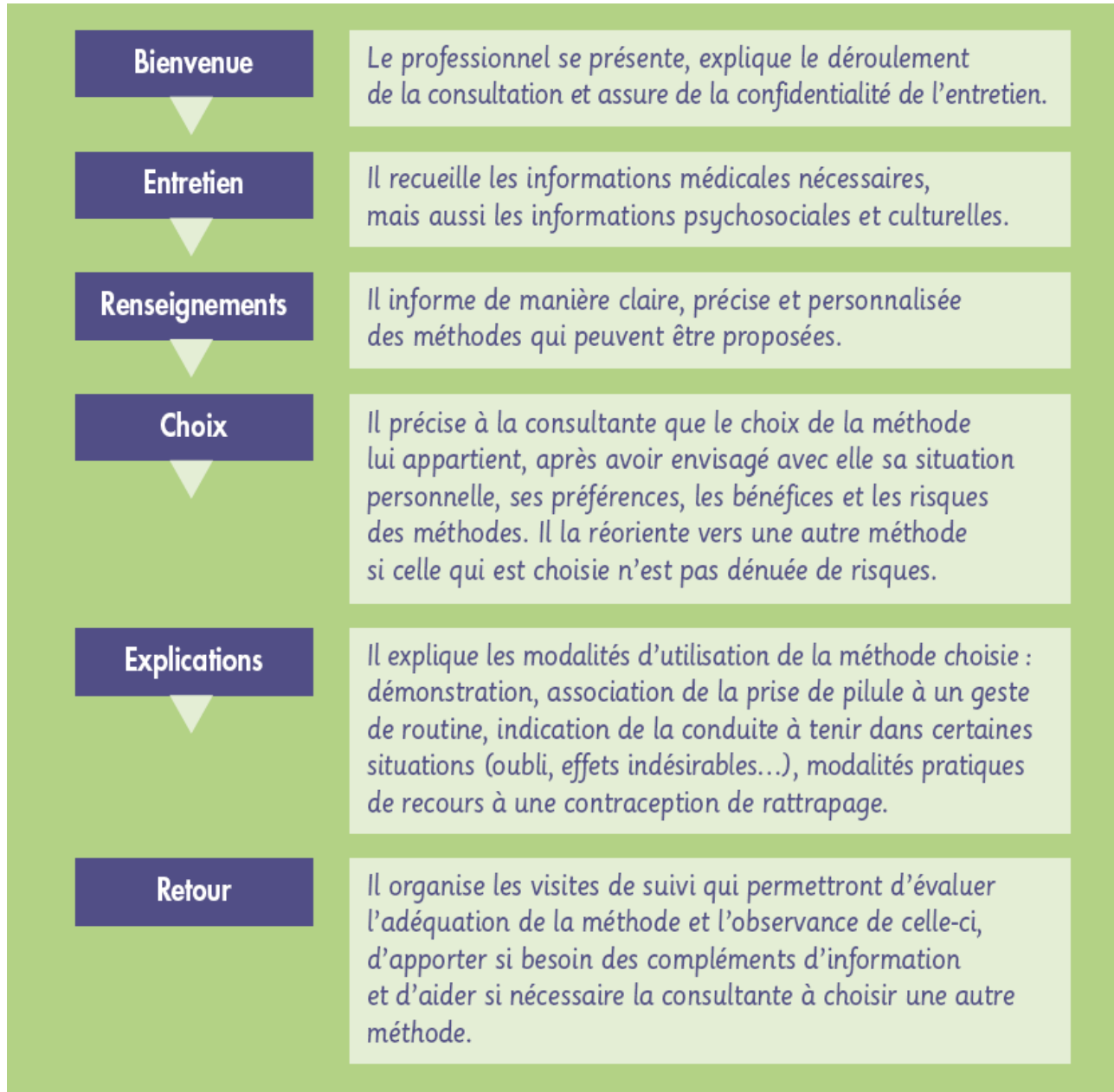
Objectifs pour le médecin =

Idem + choix conjoint avec la patiente

ET

Adaptation aux co-morbidités ou FDR

Créer les bonnes conditions



Faciliter l'accès

Avant de prescrire un oestroprogestatif (OP) chez une femme jeune dont l'anamnèse est négative :

- L'examen gynécologique n'est pas obligatoire avant la prescription de la contraception (Glasier Human Reprod 2008)
- Il n'y a pas de bilan pré thérapeutique obligatoire
(HAS 2004)
- La pression artérielle doit être mesurée impérativement avant le début du traitement (HAS 2004, OMS 2009)
- La contraception OP peut si nécessaire être débutée le jour même selon la méthode Quick Start

« Quick Start »

- Débuter la contraception hormonale le jour de la consultation quel que soit le jour du cycle
- Eliminer une grossesse cliniquement et éventuellement biologiquement.
- Disposer d'échantillons de contraceptifs en consultation
- Contraception additionnelle pendant les 7 jours suivants
- Retard de règles possible après le cycle initial .



« Conventionnel »



« quick start »



Coût

Méthode	Place chez l'adolescent(e) (a)	Coût (2011)	Remboursement	Délivrance
<input type="checkbox"/> Estroprogestatifs oraux ... 1	1	5 à 36 €/3 mois	variable (b)	ordonnance
<input type="checkbox"/> Anneau et patch ... 1-2	1-2	15 €/mois	non	ordonnance
<input type="checkbox"/> Microprogestatifs oraux ... 2	2	1,7 à 10 €/mois	variable (b)	ordonnance
<input type="checkbox"/> Implant ... 2	2	106,76 €/3 ans	oui	ordonnance
<input type="checkbox"/> DIU cuivre ... 3	3	27,44 €/5 ans	oui	ordonnance
<input type="checkbox"/> DIU LNG ... 2-3 (c)	2-3 (c)	125,37 €/5 ans	oui	ordonnance
<input type="checkbox"/> Progestatif injectable ... 2-3	2-3	3,33 €/mois	oui	ordonnance
<input type="checkbox"/> Capes et diaphragme ... 4	4	28 à 65 €	non	ordonnance
<input type="checkbox"/> Spermicides ... 4	4	7 à 13 €	non	libre
<input type="checkbox"/> Préservatifs ... 1-4 (d)	1-4 (d)	0,2 à 3 €	non	libre
<input type="checkbox"/> Contraception d'urgence :				
– Norlevo®		7,58 €	oui si ord.	libre
– EllaOne®		24,15 €	oui	ordonnance

(a) 1 : à utiliser de première intention sauf contre-indication spécifique.

2 : utilisation alternative possible.

3 : balance bénéfico-risque défavorable.

4 : inadapté ou contre-indiqué.

(b) Pilules remboursées à 65 % par la Sécurité sociale : Désobel® Gé 20 et 30, Varnoline® continu, Leeloo® Gé, Minidril®, Ludéal® Gé, Adépal®, Pacilia®, Trinordiol®, Amarance®, Daily® Gé, Evanecia®, Stédiril®, Microval®.

(c) Actuellement limité du fait de l'absence de DIU au format short.

(d) Systématique pour la protection contre les IST, inadapté en tant que contraceptif seul.

Rassurer les femmes sur la pilule

Retour à la fertilité : 100% si normale avant la pilulene pas prescrire sans bilan si anomalie des cycles !

Protection contre les cancers :

- De l'endomètre
- De l'ovaire (y compris en cas de haut risque génétique)
- Du colon

Amélioration de la qualité de vie

- Ménorragies (Diminution du flux sanguin de 50% Nilsson *et al.*, Fraser *et al.*, Larsson *et al.*)
- Dysmenorrhée, syndrome prémenstruel, ...

honnêtement ..

- Cancer du sein (RR environ 1.24 en cours d'utilisation)
- **Risque Cardiovasculaire**
- **Risque Thromboembolique**

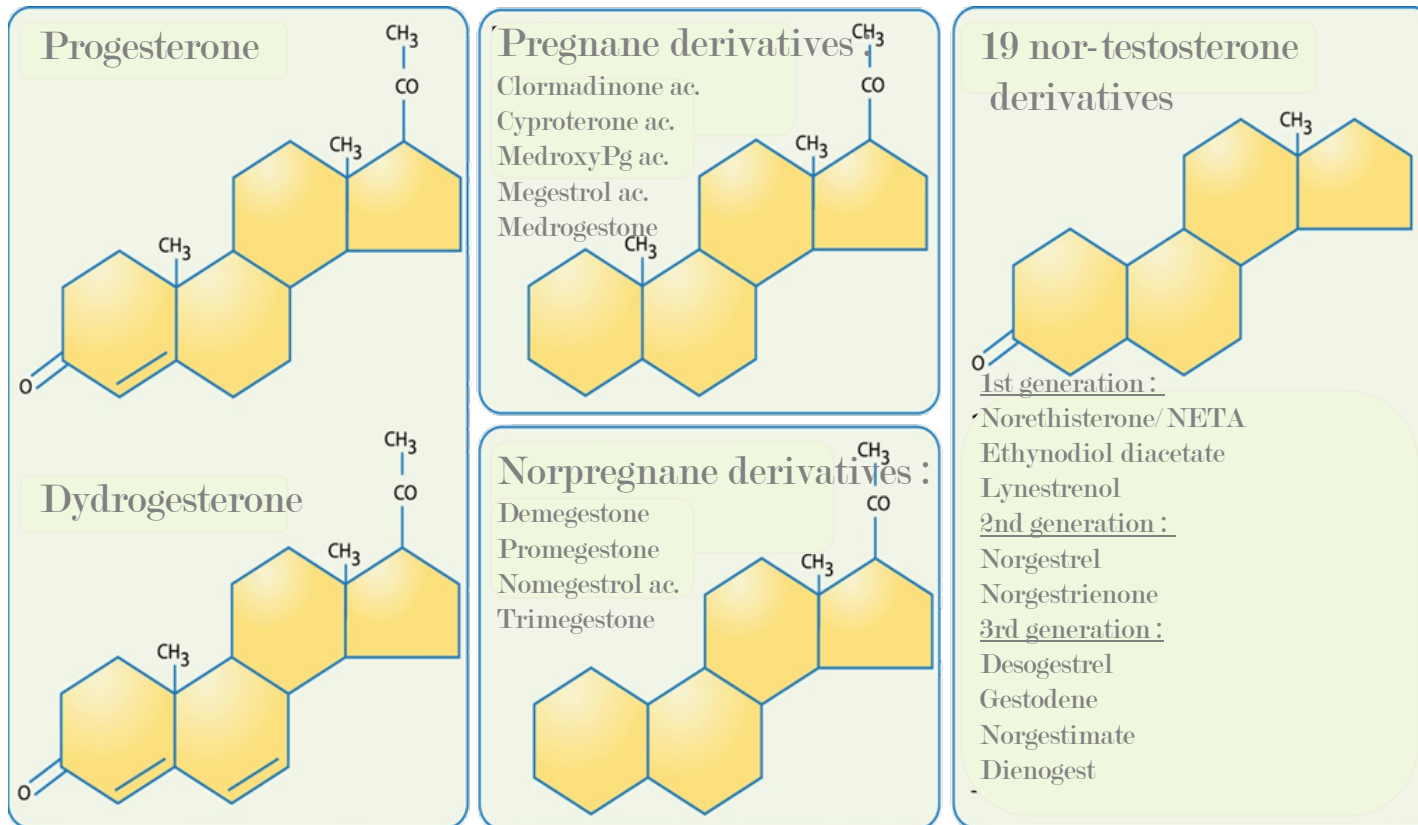
pour ces deux derniers très rares, quasi imprésibles
parfois

Interrogatoire+++

pas de bilan d'hémostase systématique

Interprétation par un spécialiste car il faut faire le bilan des éventuelles anomalies retrouvées et du contexte familial (exple ATCD EP précoce chez la mere et bilan normal chez la fille NE PAS PRESCRIRE D'OP à la fille

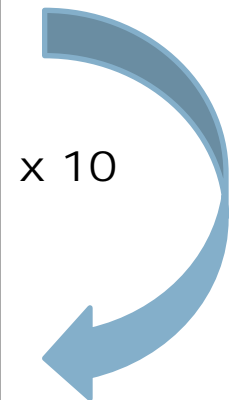
Nième génération : qu'est ce que c'est?



Contraception combinée estro-progestative [COC] et risque de pathologies vasculaires

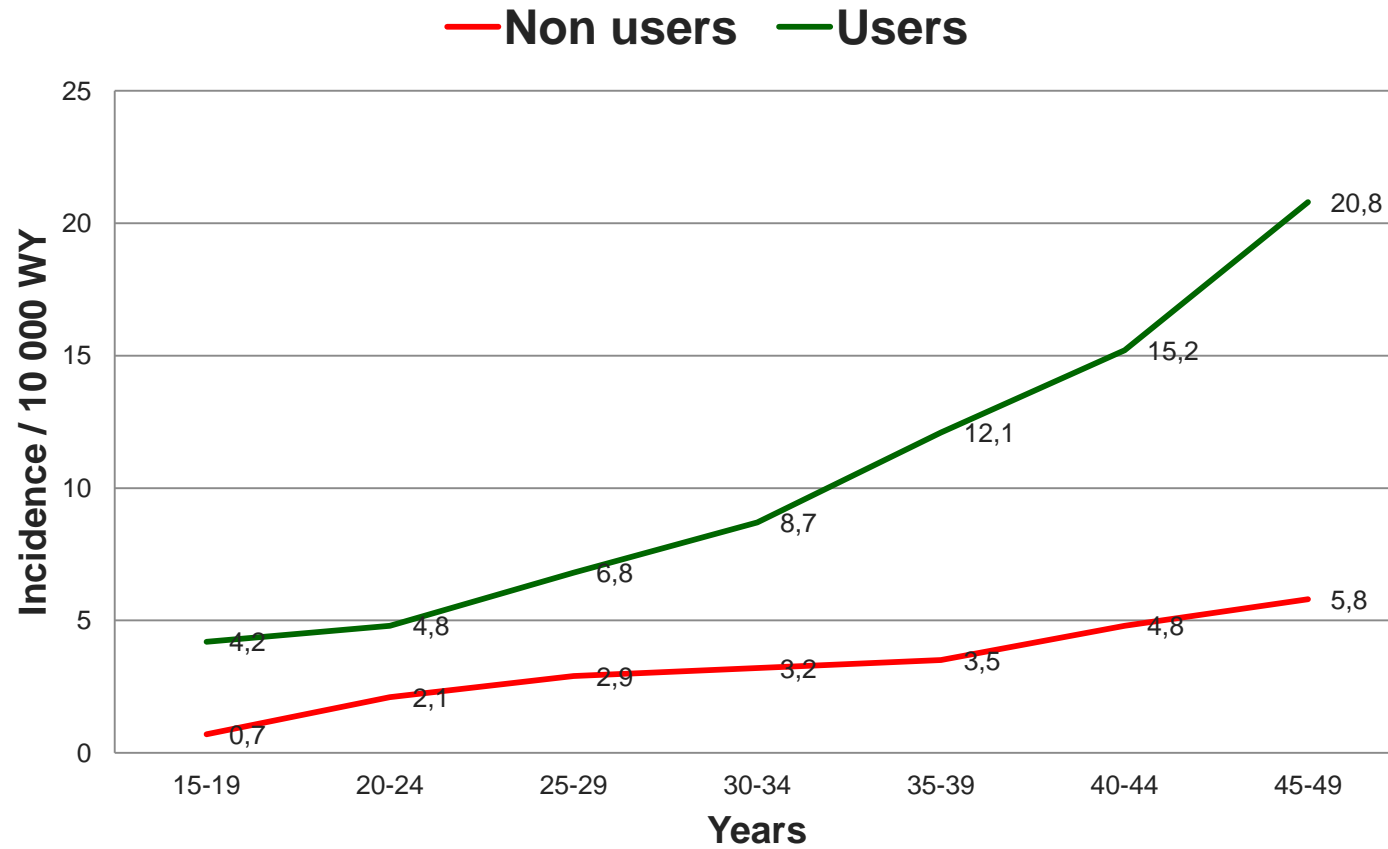
www.fda.gov/Drugs/drugSafety/ucm2777346.html 2011

Maladies	Nombre	Taux pour 10.000 FA utilisatrices
Infarctus du myocarde	60	0.67
Accident vasculaire cérébral	78	0.87
Maladie veineuse thromboembolique	625	6.96



Total : 898 251 Femmes -années

Incidence de la maladie veineuse en fonction de l'âge - Danemark



Risque de décès comparatif [USA]

Enjeu de Santé Publique

Décès	Risque (par an ou par évènement)
Accident de voiture	1/ 5000 (1/ 10 000)
COC Non fumeuse 15-34 ans	1/ 1 667 000
COC Non Fumeuse 35 – 44 ans	1/ 33 300
COC Fumeuse 15-34 ans	1/ 57 800
COC Fumeuse 35 – 44 ans	1/ 5200
FCS	1/ 142 900
Grossesse (péri-post partum)	1/ 8 700 (1/ 10 000)



Contraception estroprogestative

	1ère génération	2 ème génération	3 ème génération
Ethinyl estradiol	30-50 µg	30-50 µg	15-35 µg
Progestatif	norethistérone, norgestrienone	levonorgestrel norgestrel	desogestrel norgestimate gestodène
Androgénicité	++++	++	+
Effet antiestrogène	+++	++	+
Impact métabolique	++	++	+
Risque thrombose	+	+	++
Os	OK	OK	A priori ok

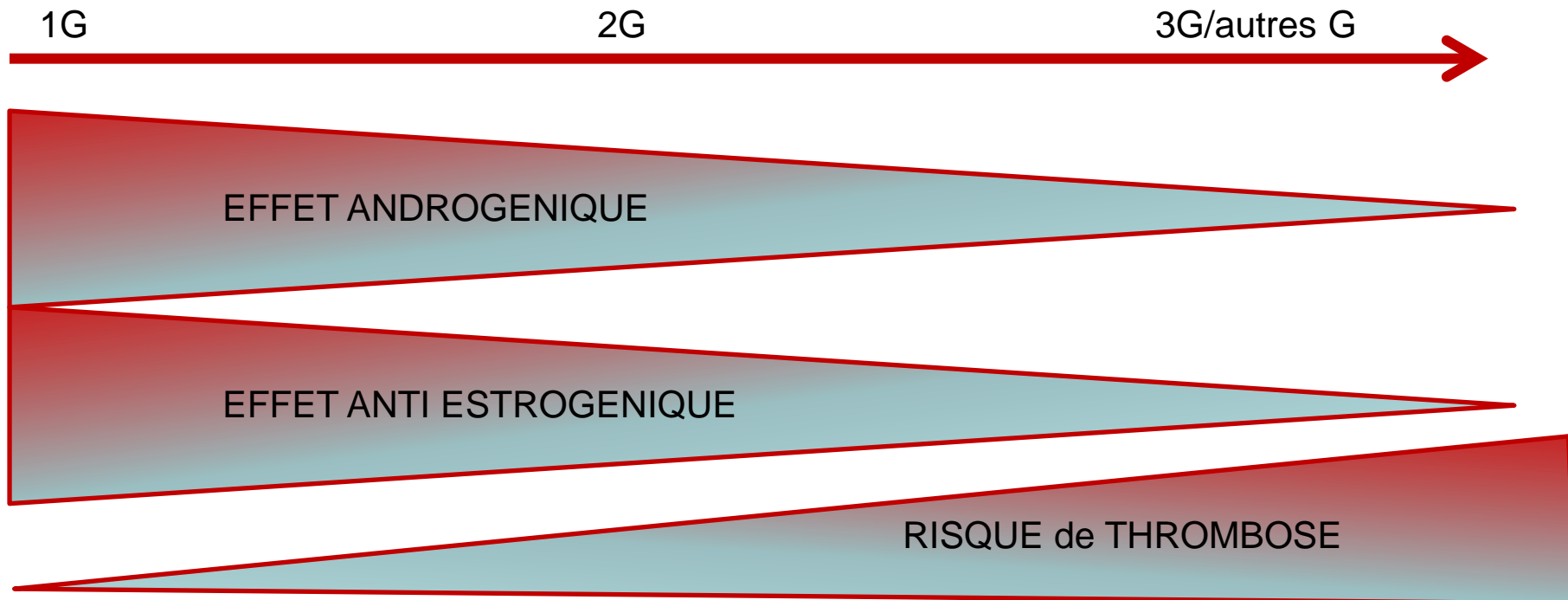
Génération et thrombose

Pilule OP : ESTROGENE thrombose

PROGESTATIF effet ANTI ESTROGENIQUE l'impact hépatique de l'estrogène

IMPACT GLOBAL : accidents TE etudes épidémiologiques

taux de SHBG (Odlind et al) résistance a la protéine C activée



COC - cyprotérone acétate et risque de thrombose veineuse

Auteurs, année de publication	Année de recrutement	OR (95% CI) versus non utilisatrices	OR (95% CI) versus 2G utilisatrices
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)
Liedegaard et al., 2011	2001-2009	6.4 (5.1-7.9)	2.1 (1.5-3.0)
		PooléOR	
		6.4 (5.4-7.7)	1.8 (1.4-2.3)

Contraception combinée estro-progestative [COC] et risque de Thrombose veineuse

- Augmentation du risque de maladie veineuse thromboembolique (x 3 à 5)
- Disparition de cette augmentation ~ 2 mois après l'arrêt de la contraception orale
- Effet âge + Effet starter? Effet dose ? Effet progestatif ? Effet voie d'administration?

Risque de Thrombose veineuse –COP-effet starter

Table 6 | Risk of venous thrombosis associated with duration of use of oral contraceptive. Data are number

Duration of use (months)*	No of thrombosis patients				No of controls	Odds ratio (95% CI)†
	Total	Using levonorgestrel	Using gestodene	Using desogestrel		
≤3	66	32	8	10	15	12.6 (7.1 to 22.4)
>3 and ≤6	49	19	7	9	17	8.3 (4.7 to 14.5)
>6 and ≤12	63	31	4	9	26	7.5 (4.7 to 12.2)
>12 and ≤24	75	35	5	17	46	5.0 (3.4 to 7.4)
>24 and ≤60	141	77	15	31	87	5.0 (3.7 to 6.8)
>60	611	251	68	179	342	5.2 (4.3 to 6.2)
No oral contraceptive (reference)	421	—	—	—	1102	1

*Duration of oral contraceptive use defined as time since start date of last oral contraceptive used before index date for women who used oral contraceptives at the time of the index date. For 221 users (98 patients and 125 controls) duration of use was unknown.

†Odds ratio adjusted for age.

Que choisir?

Renseignements

Il informe de manière claire, précise et personnalisée des méthodes qui peuvent être proposées.



Choix

Il précise à la consultante que le choix de la méthode lui appartient, après avoir envisagé avec elle sa situation personnelle, ses préférences, les bénéfices et les risques des méthodes. Il la réoriente vers une autre méthode si celle qui est choisie n'est pas dénuée de risques.

- DIU ?
- Classique chez les multipares.
- Depuis 2004 alternative de première intention y compris chez les nullipares
 - DIU Short
 - Limites : techniques
prélèvement vaginal préalable

Que choisir ?

Tableau III
Contraceptions hormonales

	Estrogène	Progestatif	
Estroprogestatifs de 1 ^{re} génération	<input type="checkbox"/> éthinylestradiol 20-35 µg/j	<input type="checkbox"/> 19 norstéroïdes (noréthistérone, norgestriénone)	
Estroprogestatifs de 2 ^e génération	<input type="checkbox"/> éthinylestradiol 20 à 50 µg/j	<input type="checkbox"/> 19 norstéroïdes de 2 ^e génération (lévonorgestrel)	
ANSM et HAS 2012 Estroprogestatifs de 3 ^e génération	<input type="checkbox"/> éthinylestradiol voie orale 15 à 40 µg/j <input type="checkbox"/> éthinylestradiol voie transdermique 35 µg/j <input type="checkbox"/> éthinylestradiol voie vaginale 15 µg/j	<input type="checkbox"/> 19 norstéroïdes de 3 ^e génération (gestodène, norgestimate, désogestrel) <input type="checkbox"/> norelgestromine (métabolite du norgestimate) <input type="checkbox"/> étonogestrel (métabolite du désogestrel)	 Step 3: Press the and gent
Estroprogestatifs de nouvelle génération	<input type="checkbox"/> éthinylestradiol voie orale 20-30 µg/j	<input type="checkbox"/> pregnanes (acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone*) <input type="checkbox"/> antiminéralocorticoïde (drospirénone)	 Step 4: NuvaRing
Estroprogestatifs à l'estradiol	<input type="checkbox"/> valérate d'estradiol 1 à 3 mg/j <input type="checkbox"/> estradiol 17β 1,5 mg/j	<input type="checkbox"/> 19 norstéroïde (diénogest) <input type="checkbox"/> norprégnane (acétate de nomégestrol)	Quadriphasique Monophasique



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1^{re} ou 2^e génération

- Les contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) sont parmi les moyens les plus efficaces (indice de Pearl < 1) pour la prévention des grossesses non désirées.
- L'efficacité des différents types de COEP est du même ordre.
- Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thromboembolique artériel ou veineux. Avant leur prescription, il est indispensable de rechercher des facteurs de risque thromboembolique personnels ou familiaux. Chez les femmes ayant des facteurs de risque constituant une contre-indication, un autre mode de contraception devra être proposé.
- Les COEP dits de 3^e génération (C3G, contenant du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate) exposent les femmes à un surrisque d'accident thromboembolique veineux par rapport aux COEP dits de 1^{re} ou 2^e génération (C1G ou C2G).
- Aucune étude n'a démontré que les C3G apportaient un bénéfice supplémentaire par rapport aux C1G/C2G sur les effets indésirables comme l'acné, la prise de poids, les nausées, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrhée et les méno-métrorragies.
- Du fait de leur moindre risque thromboembolique veineux pour une efficacité comparable, la HAS considère que les contraceptifs oraux de 1^{re} ou de 2^e génération doivent être préférés à ceux de 3^e génération.

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités	
C1G	EE (35 µg)	Noréthistérone	Triella®	
C2G	EE (20, 30 ou 40 µg)	Lévonorgestrel	Adepal®, Amarance®, Daily Gé®, Evanecia®, Leeloo®, Lovavulo®, Ludeal Gé®, Minidril®, Pacilia®, Trinordiol®, Zikiale®	
	EE (50 µg)	Norgestrel	Stediril®	
C3G	EE (20 ou 30 µg)	Désogestrel	Desobel®, Varnoline Continu® et EE/désogestrel Biogaran®	Cycleane®, Mercilon®, Varnoline®
	EE (15, 20, 30 ou 40 µg)	Gestodène	Carlin®, Efezial® et EE/gestodène Arrow®, Biogaran®, Ranbaxy®, Ratiopharm®, Sandoz®, Winthrop®	Harmonet®, Meliane®, Melodia®, Minesse®, Minulet®, Moneva®, Phaeva®, Triminulet® et neuf génériques *
	EE(35 µg)	Norgestimate	–	Cilest®, Effiprev®, Triaferm®, Tricilest®

* : Edenelle®, Felixita®, Sylviane®, Perleane® et EE/gestodène Actavis®, Biogaran®, EG®, Teva®, Zydus®.

C2G à 20 mcg EE + LNG + placebo 7 j

Pilule monophasique vs multiphasique

- Aucun bénéfice démontré du schéma multiphasique vs monophasique en termes de qualité de vie ou d'efficacité
- Complexité de gestion en cas d'oubli.

Intérêt de la voie d'administration non orale des estroprogestatifs?

- **Contre indication des EP** **NE PAS UTILISER les voies non orales**

microprogestatifs

macroprogestatifs

DIU (au levonorgestrel)

Implant

- **Mauvaise Compliance**

OUI

anneau vaginal estroprogestatif

patch estroprogestatif

DIU (au levonorgestrel)

Implant

Intérêt des pilules à l'estradiol ?

- Actuellement pas de données cliniques suffisantes
- Profil métabolique, tensionnel comparable ou moins modifié comparé à une pilule à l'éthinyl estradiol.
- Les contre indications sont les mêmes aujourd'hui que pour les pilules à l'éthinyl estradiol

Que choisir ?

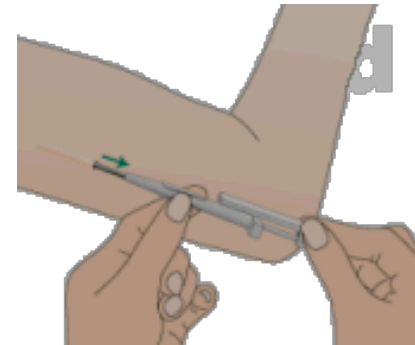
Microprogestatifs

- progestatifs 19 norstéroïdes de 2^e ou 3^e génération faible dose voie orale
- progestatif de 3^e génération (étonogestrel) voie intradermique

Macroprogestatifs

- dérivés prégnanes ou norprégnanes voie orale*
- dérivé prégnane (acétate de médroxyprogestérone) voie intramusculaire retard

* Pas d'AMM en contraception



Effets des COP sur les lipides plasmatiques

	LDL	HDL2	TG
Ethinyl- œstradiol	↘	↗	↗
Progestatifs			
<i>Norstéroïdes</i>	↗	↘	↘
<i>Autres</i>	=	=	=

- Peu d'impact chez les patientes normolipidémiques
- **Peuvent révéler ou aggraver une hyperlipidémie, en particulier une hypertriglycéridémie**
- Le résultat lipidique dépend de la combinaison œstro-progestative (molécules et doses)

Contraception orale œstro-progestative et métabolisme glucidique

Les modifications du métabolisme glucidique sont **très limitées** chez les femmes normales :

- Glycémie à jeun : non modifiée
- Glycémie post-charge en glucose : normale ou très modérément augmentée
- Insulinémie à jeun : normale ou augmentée, selon les études
- Diminution discrète de la sensibilité à l'insuline

Contraception orale œstro-progestative et métabolisme glucidique

Risque de diabète sous contraception œstro-progestative :

- **Aucune augmentation significative du risque de diabète** après ajustement sur l'âge, l'IMC, les ATCD familiaux de diabète et l'activité physique :
 - dans la Nurses' Health Study (98 590 femmes)
 - dans la Shangai Women's Health Study (57 180 femmes)
- Chez les femmes présentant un ATCD de diabète gestationnel : **le risque de développer un diabète n'est pas augmenté sous contraception œstro-progestative**
- Pas de modification significative de l'équilibre glycémique chez la femme diabétique

Progestatifs : Impact Métabolique - Synthèse

	Lipides	Hémostase	Glycémie
Microprogestatifs	Aucun effet	Pas d'effet délétère	Aucun effet
Macroprogestatifs	≠ molécules	Pas d'effet ≠ molécules	≠ molécules MPA → délétère
DIU au Levonorgestrel	Pas de modification // DIU cuivre *	Pas d'effet	Pas d'effet
Implant désogestrel	Pas d'effet délétère** *: ↘ transitoire du Cholestérol total ** Moins d'un écart-type et dans les valeurs normales	Pas d'effet délétère	Pas d'effet

Contraception hormonale chez la femme dyslipidémique

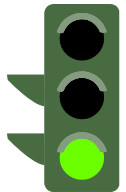
- Contre-indication « relative » de COP
- Prescription individualisée et résultant d'une concertation :
 - LDL < 2.20 g/l sans FDR (tabac ++)
 - Pas de contre-indication à COP
 - LDL > 2.20 g/l
 - COP contre-indiquée
 - Préférence pour progestatifs
 - Discussion TRT normolipémiant
 - TG > 2.00 g/l
 - Diététique ++
 - COP contre-indiquée
 - Progestatifs



Contraception hormonale chez la femme sous normolipémiant

- **Hypercholestérolémie**

- Contrôlée sans autre FDR associé
COP faiblement dosée en EE ($\leq 35 \mu\text{g}$)
- Sinon : autre contraception (progestatifs)



- **Hypertriglycéridémie**

- Attention car équilibre souvent instable sous traitement (facteurs alimentaires)
- Préférer les progestatifs



Dyslipidémies révélées par la COP

- ANAES 2004 : Pas de bilan lipidique systématique avant contraception « chez une femme sans ATCD, le premier bilan peut être réalisé dans les 3 à 6 mois après le début »
- Dyslipidémie connue ou pas :
 - **Cholestérol :**
 - ↗ CT fréquente → doser HDL (qui ↗)
 - arrêt de COP
 - si LDL > 2.20 g/l
 - si LDL > 1.90 g/l (1.60 ??) si autre FDR
 - **Triglycérides :** arrêt si > 2.00 g/l
- Dans tous les cas, bilan lipidique 3 mois après le début de la COP



Contraception hormonale en cas de diabète de type 1

Nullipare ou multipare



Facteurs de risque

Dyslipidémie
HTA
Tabac
Durée de diabète (>20 ans)

Complications

Néphropathie
Rétinopathie proliférante ou œdémateuse ou ischémique
Pathologie cardiovasculaire
Neuropathie

Aucun

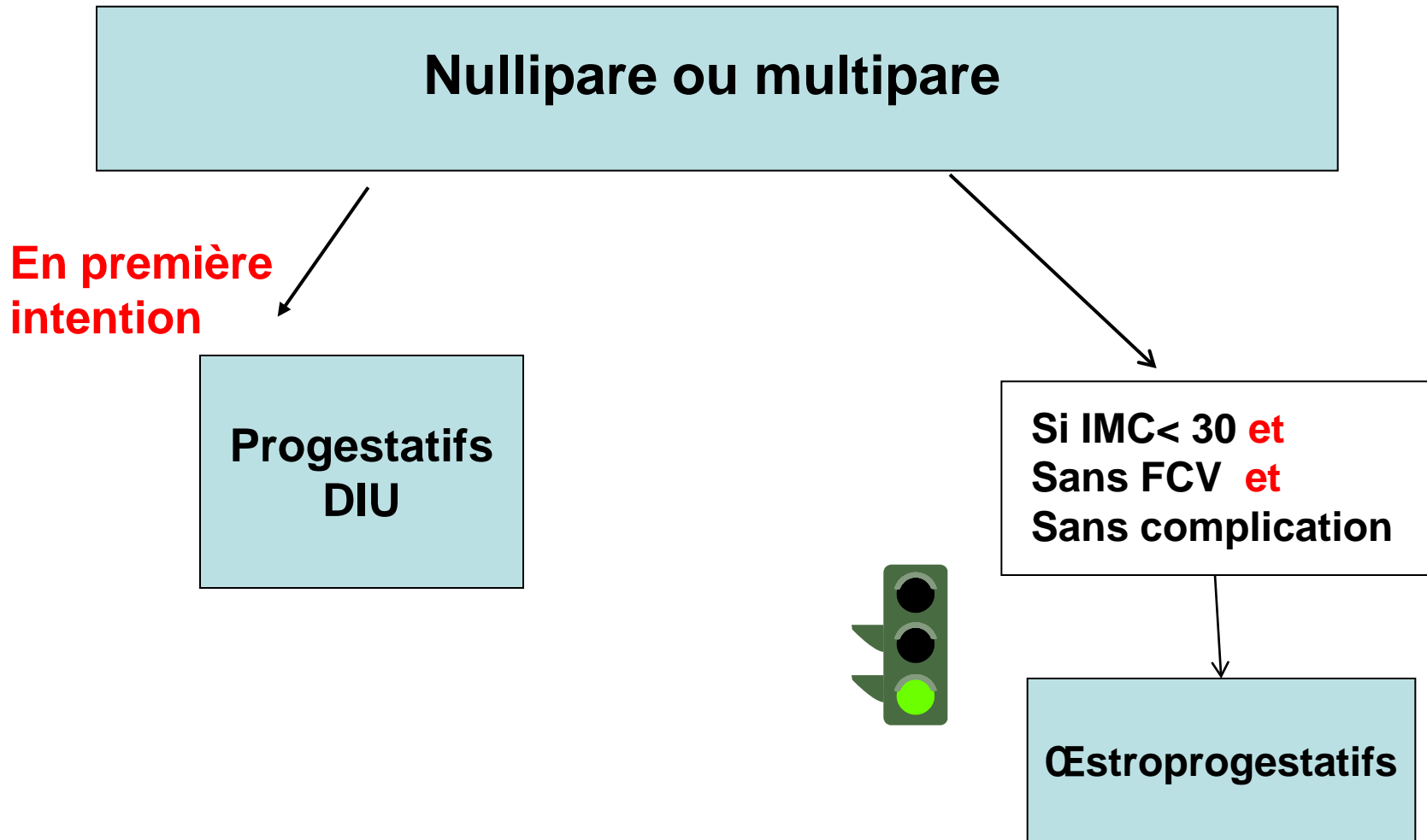
Œstroprogestatifs

Au moins un

Progestatifs
DIU



Contraception hormonale en cas de diabète de type 2



Contraception hormonale en cas de diabète gestationnel

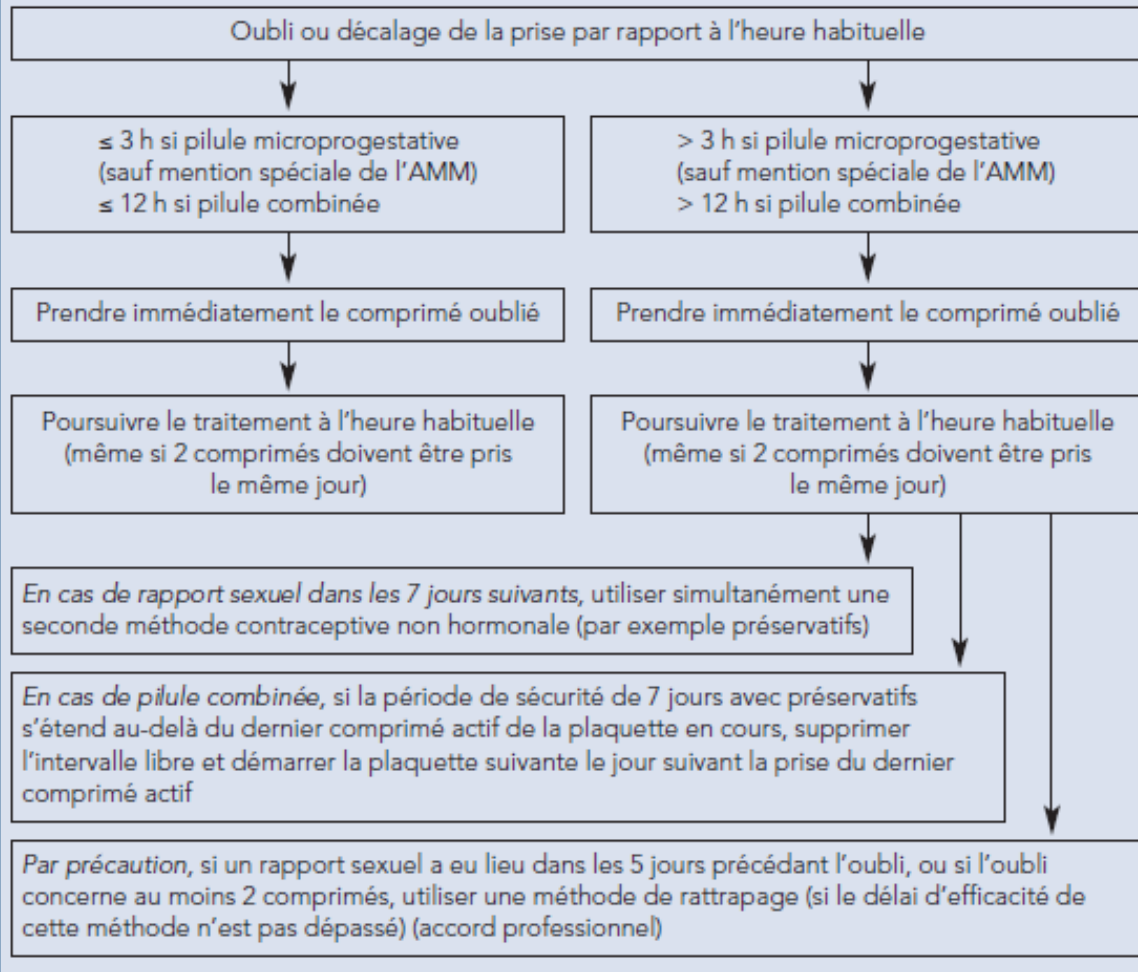
- **Post partum**
 - Vérifier la normalité des glycémies
 - Pas de COP pendant 6 semaines (idem population générale)
 - Seule contraception hormonale possible : microprogestatifs
- **Après 6 semaines**

Prendre en compte les facteurs de risque cardio-vasculaire associés (HTA, tabac, lipides)

 - Si FDR associé : privilégier les contraceptions sans impact CV
 - Si pas de FDR : pas de CI à la COP
- **Évaluation de la tolérance glucidique entre 3 et 6 mois, puis régulièrement chez ces femmes à très haut risque de diabète**

En cas d'oubli?

Figure 1
Conduite à tenir en cas d'oubli de pilule [4]



- Contraception d'urgence :

Il'avoir sur soi

- Levonorgestrel
- Délivré sans ordonnance remboursé si prescrit
- Actif 72h
- Acétate d'ulipristal
- Délivré sur ordonnance remboursé
- Actif 120h
- DIU cuivre

Mademoiselle M 17 ans

- Vient vous voir seule pour débiter une contraception. Elle n'a pas d'antécédents personnels ou familiaux et n'a aucune plainte fonctionnelle. Elle est nulligeste
- Cette patiente étant mineure pouvez vous lui prescrire une contraception?

OUI

- Quelles sont les possibilités offertes à cette jeune femme?

Associer préservatif + 1-Pilule OP 2G si interrogatoire semble fiable 2-microprogestatif au moindre doute /DIU après bilan

- Quels sont les examens nécessaires avant la prescription?

Mesure de la PA uniquement.

Examen gynécologique et mammaire non nécessaire a ce stade, frottis inutile (< 24 ans)

- Décrivez le déroulement de la consultation et rédigez votre ordonnance

Explication/ déroulement de la consultation,
information

pilule de 2^{ème} génération +/- quick start, ou
anneau/patch (3eme G)

pilule du lendemain (+ instructions écrites CAT en
cas d'oubli)

préservatifs

bilan glucido lipidique à trois mois et consultation
programmée + contact

Merci de votre attention