

# Naissance d'un concept : de la contre-indication au seuil de risque

Christian Jamin

[www.gynecole.com](http://www.gynecole.com)

Jamin.ch@gmail.com

- Les progrès de la contraception orale sont venus de l'amélioration des produits : amélioration des progestatifs moins androgéniques, plus antigonadotropes, moins atrophiants qui a permis la baisse des doses dEE<sup>2</sup> puis l'utilisation de l'E<sup>2</sup>
- De l'amélioration du savoir-faire médical :
  - découverte des contre-indications
  - puis des facteurs de risque mesurables = facteurs de risque et associations
  - concept de seuil de risque :

Paramètres génétiques  
et acquis non mesurables  
souvent non modifiables

+

modifications iatrogènes

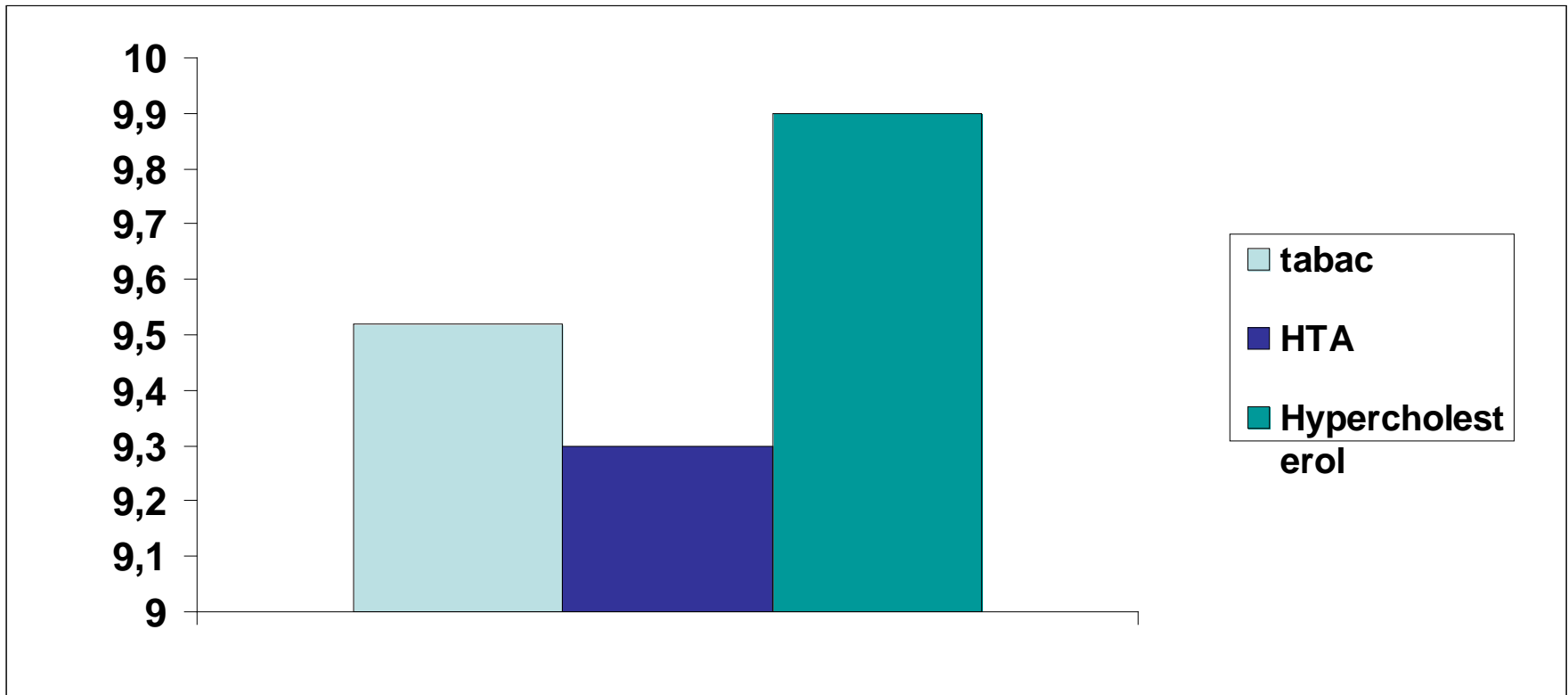
# Découverte de contre-indications

- Dans les mois qui ont suivi la mise sur le marché des premiers contraceptifs estroprogestatifs CEP ont été publiés dans le Lancet les premiers accidents artériels et veineux
- Les contre-indications ont fait jour rapidement : antécédents d'infarctus, d'AVC, de phlébite, d'embolie pulmonaire,
- Les risques veineux ont été attribués à la dose d'EE<sup>2</sup> et les risques artériels à la dose et à l'androgénicité des progestatifs

# Naissance des facteurs de risque

- Facteurs biologiques et cliniques favorisant les contre-indications
- Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, diabète, HTA, tabagisme, antécédents familiaux d'accidents précoces, obésité, migraines avec aura, antécédents familiaux de TEV, thrombophilie familiale, immobilisation, mutations Leyden, morphotype androïde, post partum
- La prise en compte trop stricte de ces facteurs de risque (FR) conduit à interdire la CEP à un trop grand nombre de femmes et à l'augmentation des risques liés à des grossesses non désirées

# Risque Relatif d'Infarctus du Myocarde et principaux facteurs de risque



# La notion de seuil de risque

- L'accident se déclenche lorsque le niveau de facteur de risque dépasse un certain seuil
- Certains facteurs de risque sont suffisamment forts pour fleureter avec le seuil ou même le dépasser ils deviennent des contre-indications (CI) : anciennes CI et contre-indications + hypercholestérolémie, HTA, DNID
- D'autres ne dépassent le seuil que par leur association en général avec l'âge mais pas uniquement : tabac, surpoids, migraine sans aura, immobilisation, inflammation

# Facteurs de risque

## IdM

### **Seul :**

- HCT
- HTG?
- HTA
- Diabète

### **En association :**

- Antécédents familiaux d'accident précoce
- Tabac
- Âge
- Insulino-résistance / tour de taille

Certains de ces facteurs sont spontanés d'autres induits par la CO.

Ils sont mesurables

## AVC

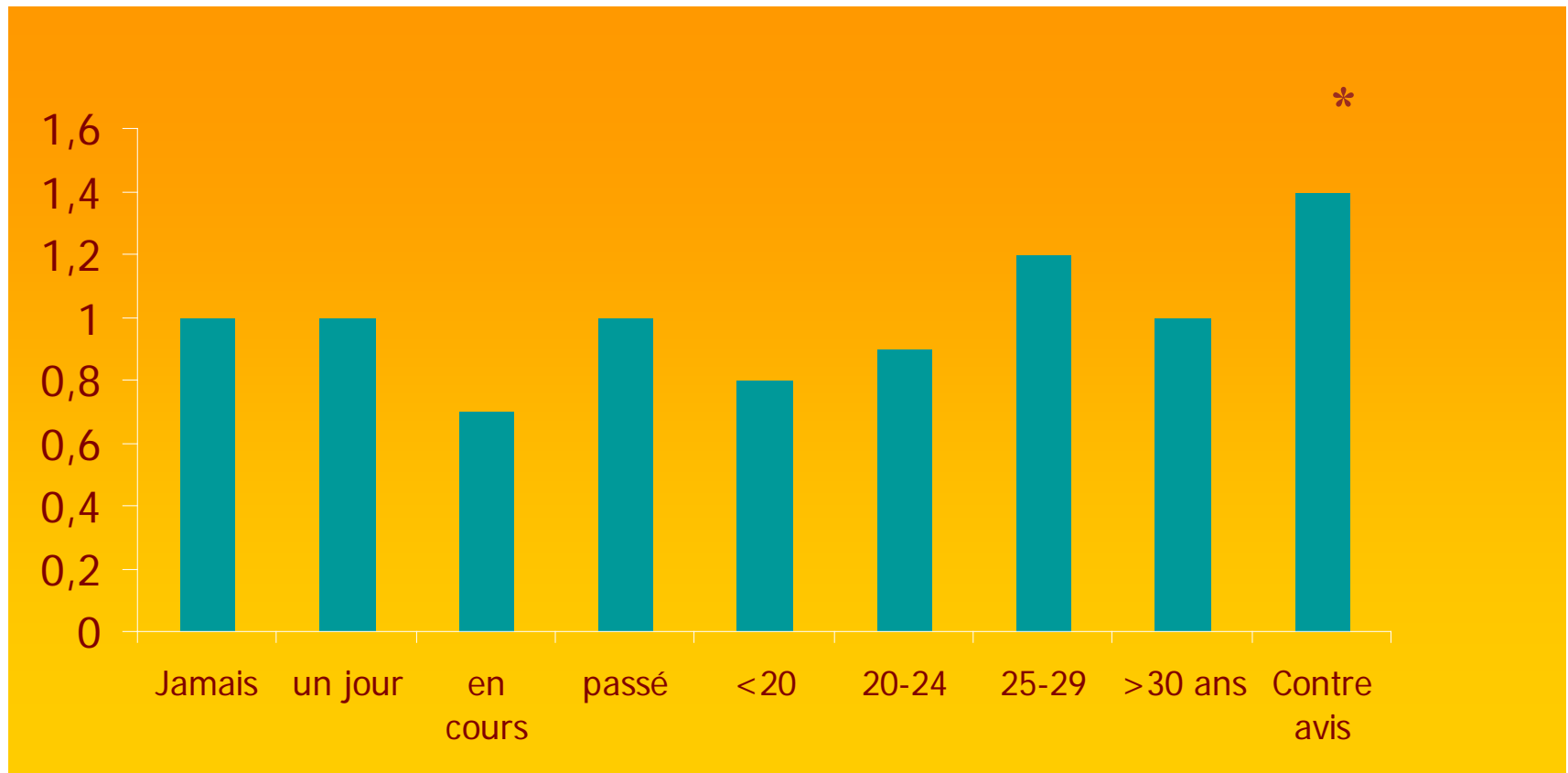
### **Seul :**

- HCT
- HTG?
- HTA
- Diabète
- **Migraines avec aura**

### **En association :**

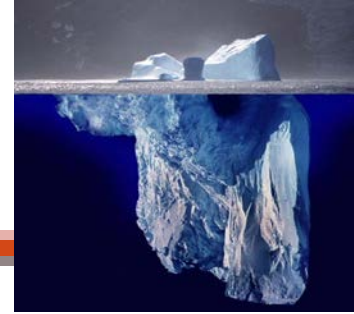
- Antécédents familiaux d'accident précoce
- Tabac
- Âge
- Insulino-résistance
- **Migraines sans aura**

# RR d'IdM selon la prise ou non de CEP et suivant l'âge



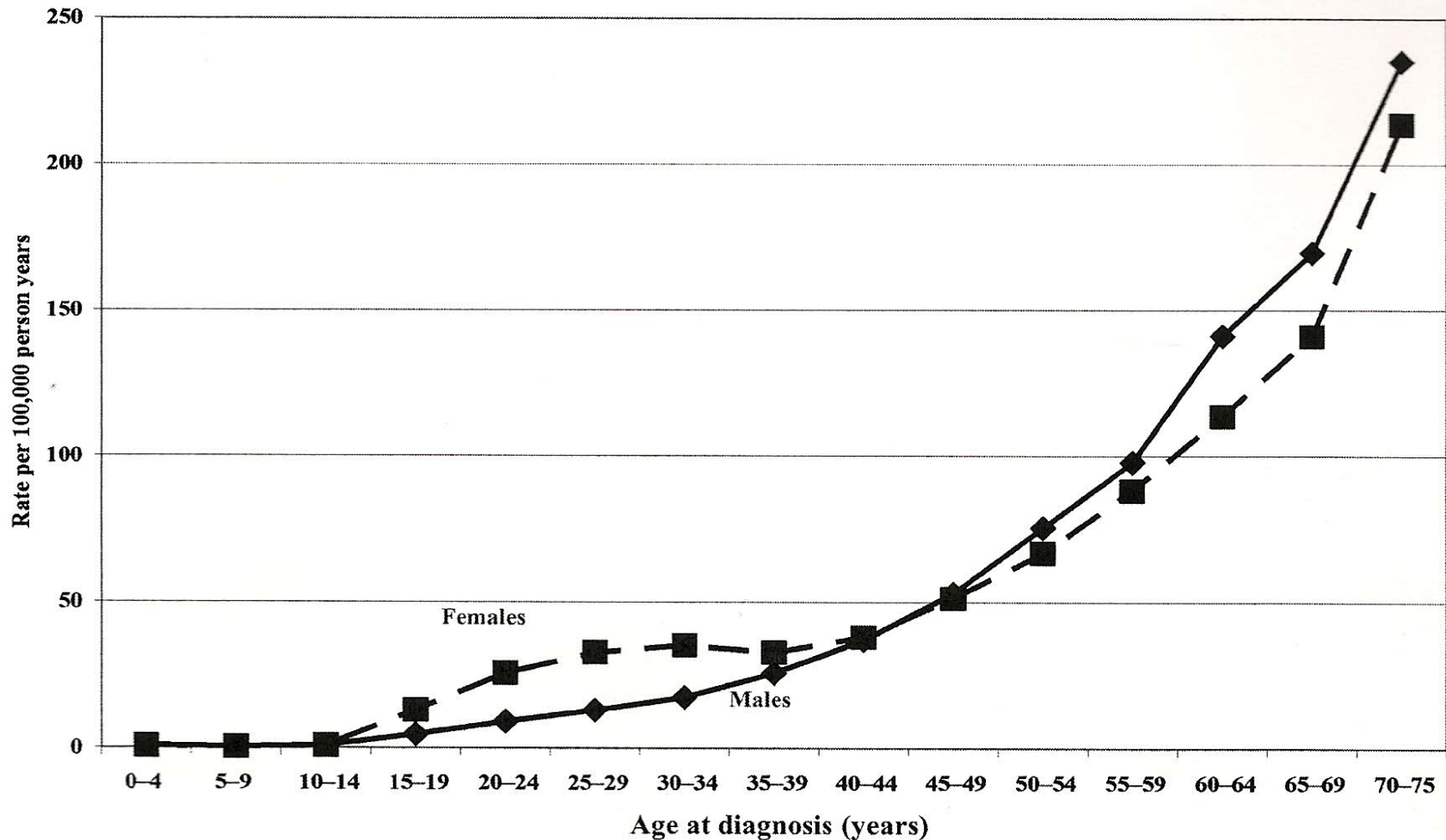
*Margolis Fertil Steril 2007;88:310-6*

# La face immergée de l'iceberg

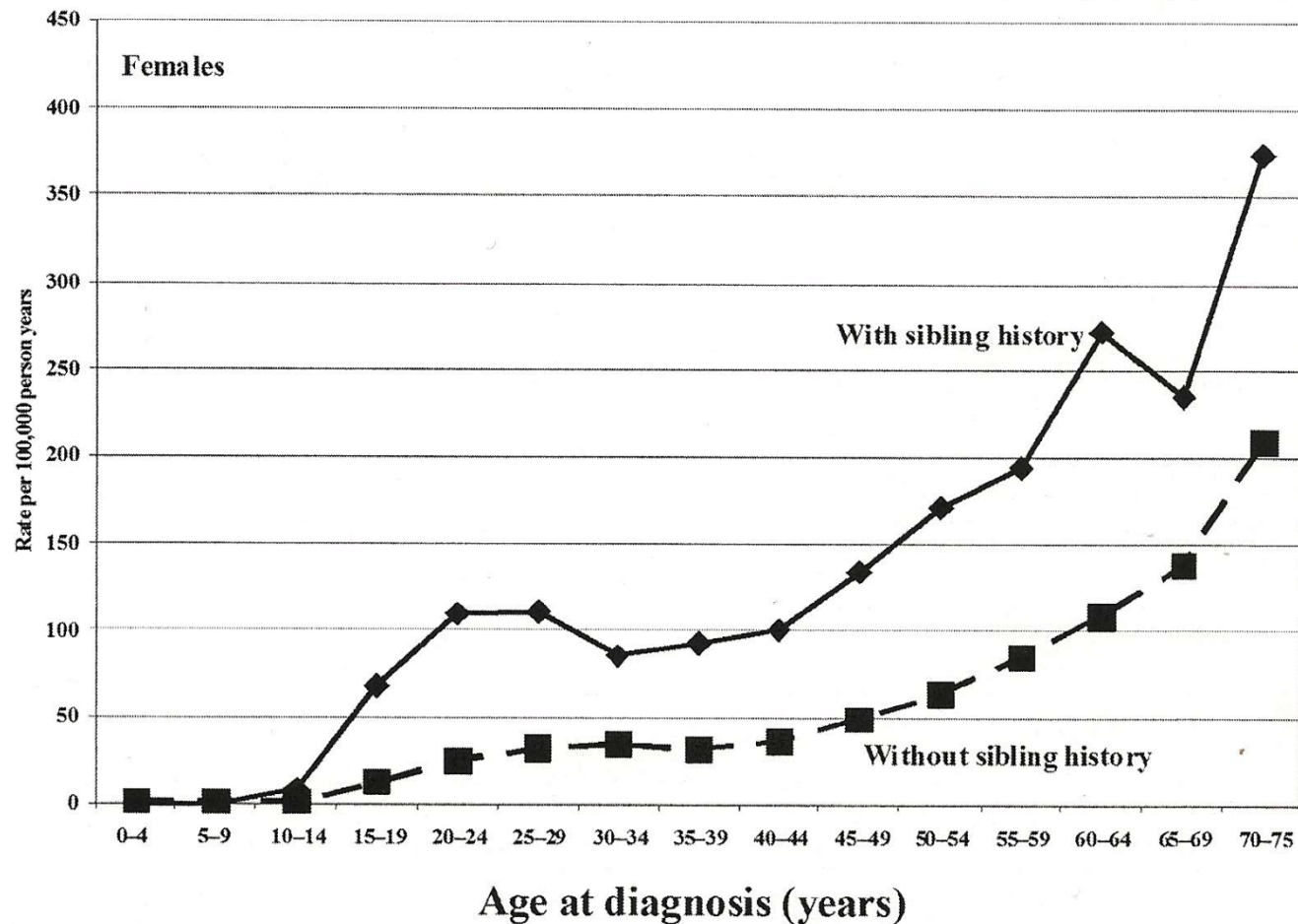


- Malgré la prise en compte de la notion de seuil de risque certains accidents persistent alors même que les FR sont trop faibles pour être une contre-indication ou même inexistantes
- Les risques de la CEP répondent au concept de facteurs intrinsèques à révélation environnementale
- Facteurs intrinsèques: contre-indications relatives cliniques ou biologiques, polymorphismes génétiques ou anomalies biologiques non mesurables
- Comme par définition ces facteurs intrinsèques ne sont ni suffisants ni mesurables pour éviter de passer le seuil de risque il faut éviter le plus possible les facteurs environnementaux en l'occurrence les modifications induites par la CEP
- La neutralité métabolique des CEP ne sert pas à dépasser les contre-indications absolues ou relatives car le sujet est trop près du seuil de risque mais en revanche sert à ne pas révéler le niveau de risque non prévisible de la population saine qui est la plus nombreuse

# Risque de TEV selon l'âge et le sexe



# Risque de TEV suivant l'existence ou non d'antécédent au 1er degré



# Prédiction du risque de TEV

- Les 5 facteurs génétiques les plus importants de TEV ne représentent que 30% du risque familial
- Le risque familial au premier degré donne un RR de 2,45
- Le RR familial diminue avec l'âge :  
3,2 de 18 à 29 ans et 2,2 de 60 à 69 ans
- Le RR augmente avec le nombre de cas familiaux
- 50 % des TEV surviennent sans FR familial
- La grande majorité des FR génétiques ne sont pas mesurables

# Critères de choix médicaux d'un estroprogestatif

---

- Efficacité
- Observance
- Tolérance
- Risques

# Critères de choix médicaux d'un estroprogestatif

---

- Efficacité
- Observance
- Tolérance
- Risques

# Critères de choix médicaux d'un estroprogestatif

---

- Efficacité
- Observance
- Tolérance
- Risques

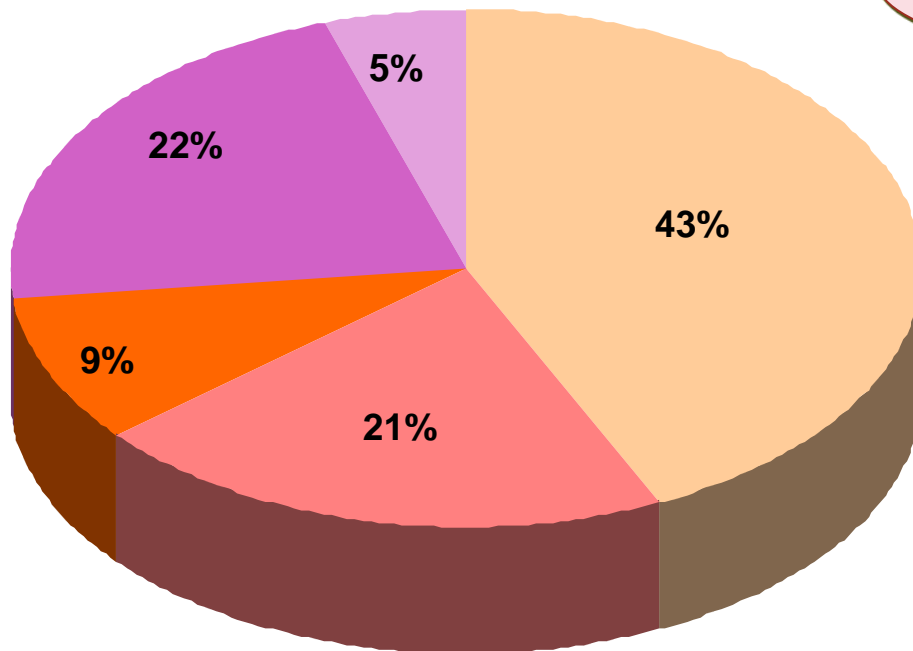
# Tolérance

---

- *Saignements*
- Poids [Gallo MF](#)  
Cochrane Database Syst Rev 2011 Sep 7;9:CD003987 Combination contraceptives: effects on weight.
- Acné
- Mastodynie
- Nausées
- Jambes lourdes
- Troubles de la libido
- Syndrome prémenstruel

# Absence de règles

- Proportion (%) de femmes selon la fréquence des règles sous Zoely® pendant un an :



73% des femmes ont eu des règles à chaque cycle ou ne les ont pas eu au maximum 1 ou 2 fois / an

## Fréquence des règles

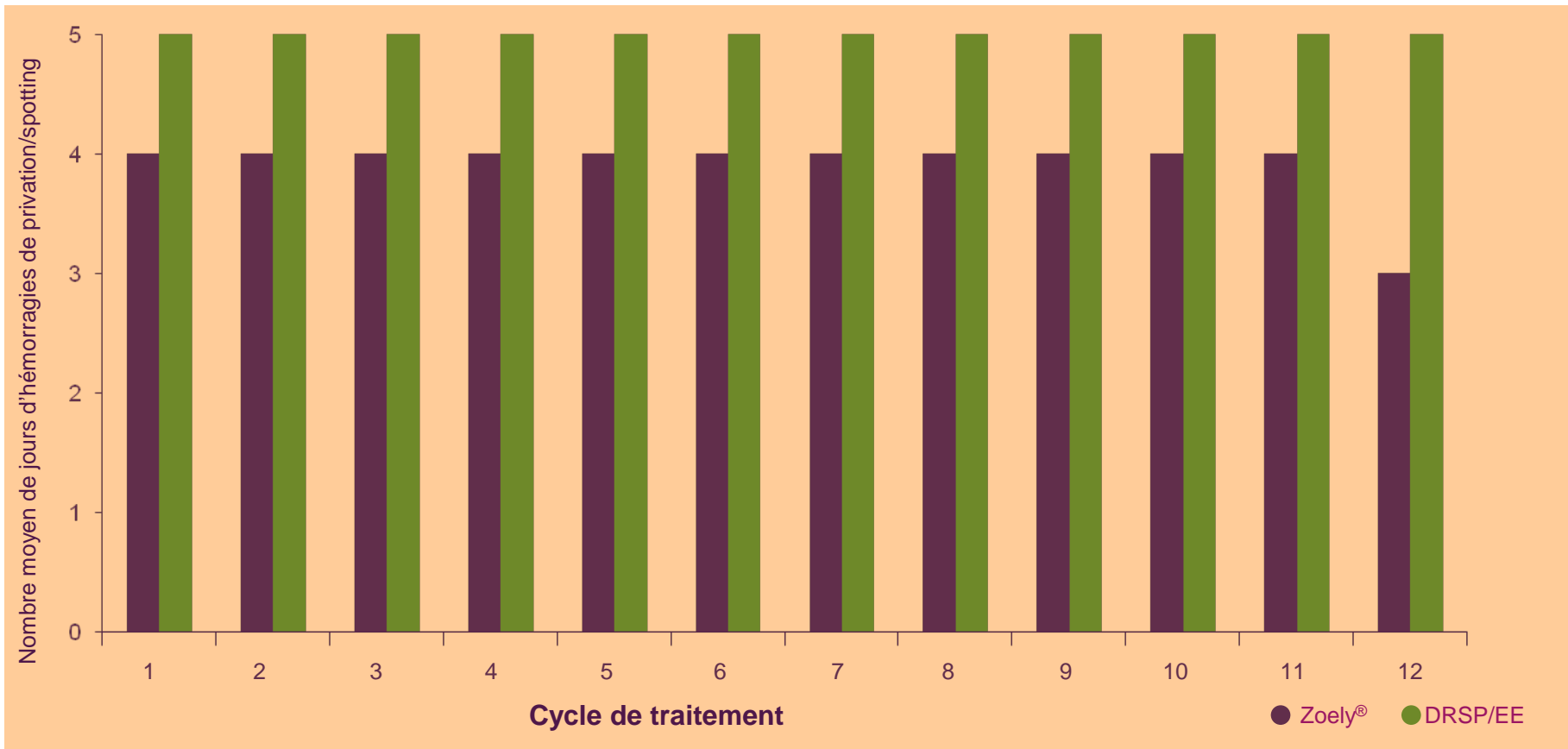
- règles à chaque cycle
- 1 épisode de règle manquant
- 2 épisodes de règle manquants
- > 2 épisodes de règle manquants
- absence de règles

L'absence de règles, survenant au cours des premiers mois d'utilisation de Zoely®, est un facteur prédictif d'une absence persistante avec le temps. Elle n'est pas associée à une fréquence plus grande de saignements intermenstruels

# Analyse par cycle

## Nombre de jours de règles

Nombre médian de jours de règles



**La durée médiane des règles a été inférieure chez les femmes traitées par Zoely® :**

- 3,0 à 4,0 jours dans le groupe Zoely®
- 5,0 jours dans le groupe drospirénone/EE

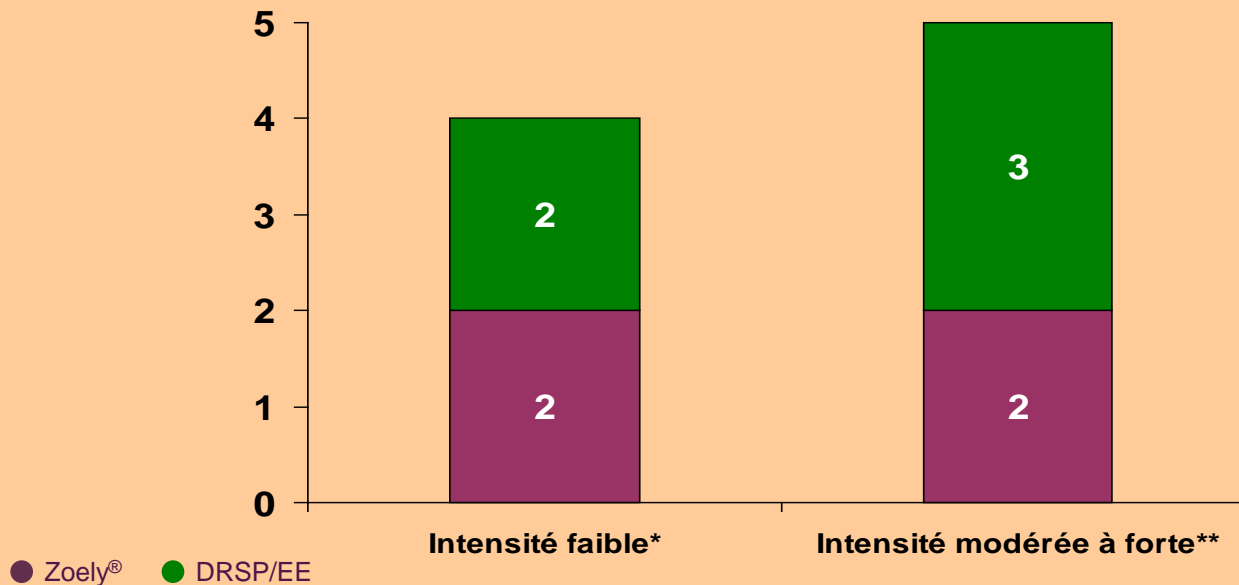
*Mansour D. et al., Eur J Contra Reprod Health Care, In press*

# Analyse par cycle

## Durée et intensité des règles

Nombre de jours de saignements en fonction de l'intensité des saignements

Valeurs médianes sur les cycles 1 à 12



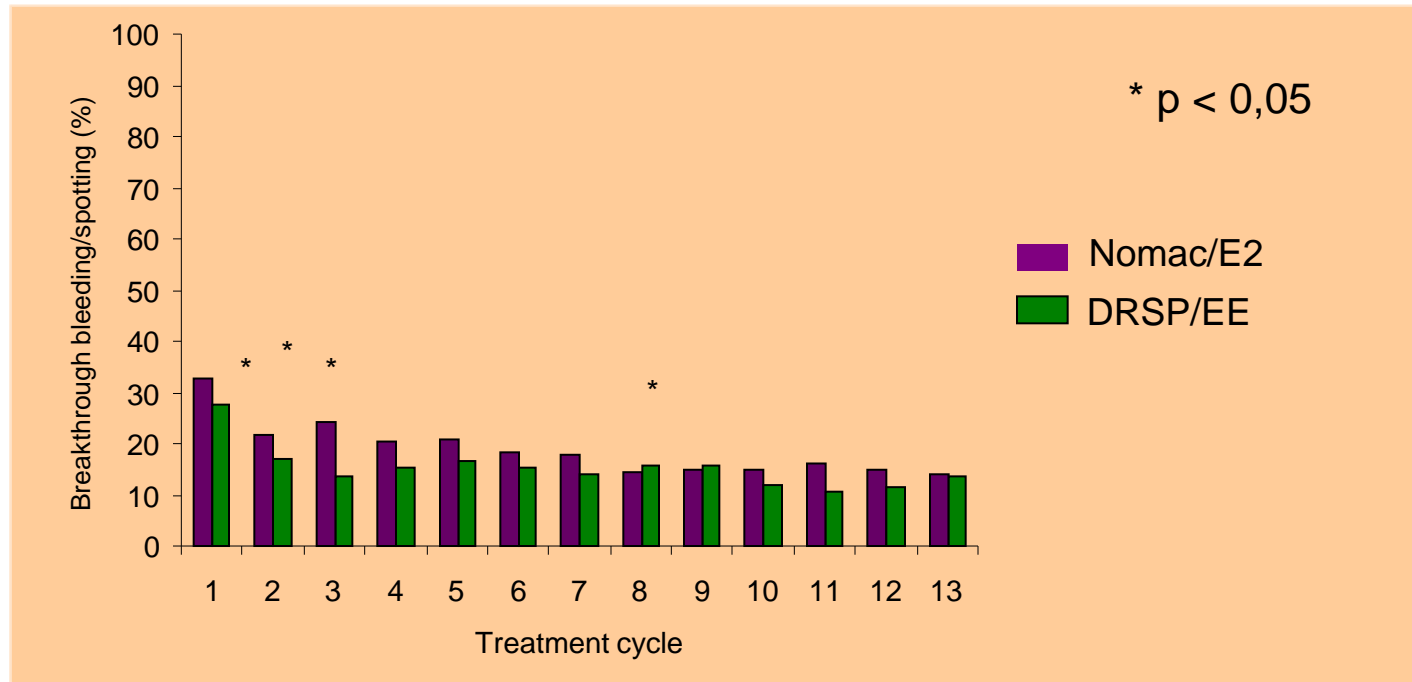
\* saignements de faible intensité : nécessité de 0 à 1 protection périodique par jour

\*\* saignements d'intensité modérée à forte : nécessité de 0 plus d'une protection périodique par jour

# Hémorragies / Spotting intermenstruels

Chez la majorité des femmes, aucun épisode d'hémorragies/spotting intercurrents n'est survenu au cours du traitement :

Les incidences de ces hémorragies/spottings ont **diminué avec le temps** et étaient du **même ordre dans les deux groupes**. Il s'agissait **plus fréquemment de spotting que d'hémorragie**



Nombre médian de jours d'épisodes d'hémorragies/spottings intercurrents dans les 2 groupes : **2,0 à 3,0 jours**

# Profil de saignements : Conclusions

- Les femmes prenant Zoely<sup>®</sup> ont présenté des règles d'intensité légère et de courte durée.
- Les incidences des hémorragies/spotting intermenstruels ont diminué avec le temps et étaient du même ordre qu'avec le comparateur à 30 µg d'EE
- Certaines femmes n'ont présenté aucune hémorragie de privation, une situation qui s'est généralement prolongée avec le temps, en particulier chez celles avec absence de règles au cours des cycles initiaux.
- Zoely<sup>®</sup> étant très efficace, la survenue d'une absence de règles (au maximum une ou deux fois par an pour la majorité des femmes) ne constitue pas un facteur prédictif d'une réduction de l'efficacité contraceptive ou d'un échec du traitement si l'utilisatrice a pris correctement la pilule.

# Poids corporel

## Variation depuis l'inclusion (kg)

	SAMBA	
	Nomac/E2	DRSP/EE
Cycle 3	0,0	0,0
Cycle 6	0,5	0,0
Cycle 9	0,8	0,0
Cycle 13	1,0	0,2

Aucun gain de poids chez les femmes ayant pris Zoely<sup>®</sup>  
par rapport à celles n'utilisant pas de contraception hormonale<sup>(1,2,3)</sup>

Dans la catégorie des 18-35 ans :

- Augmentation du poids de **0,6 à 0,8 kg sur une période de 6-9 mois** chez les **femmes n'utilisant pas de contraception hormonale** vs une augmentation d'1kg chez celles prenant Zoely<sup>®</sup> pendant 1 an

1- Coney P et al. *Contraception* 2001;63(6):297-302

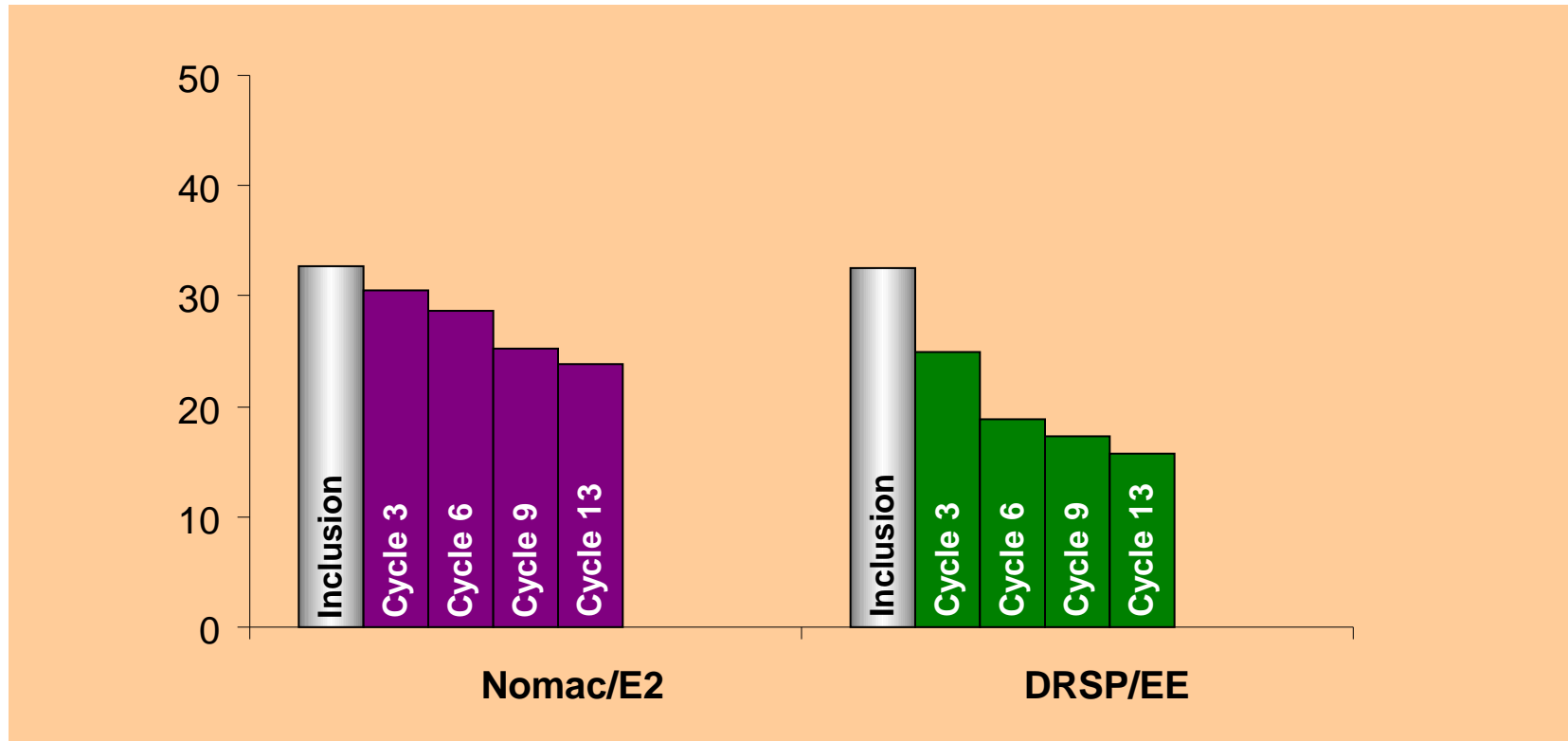
2- Thiboutot D et al. *Fertil Steril* 2001;76(3):461-8

3- Sibai BM et al. *Fertil Steril* 2002 ;77(2 Suppl 2):S19-26

# Acné

La prévalence de l'acné comparée à l'inclusion a **diminué avec le temps** dans les deux groupes

**Prévalence de l'acné au cours du traitement (%)**

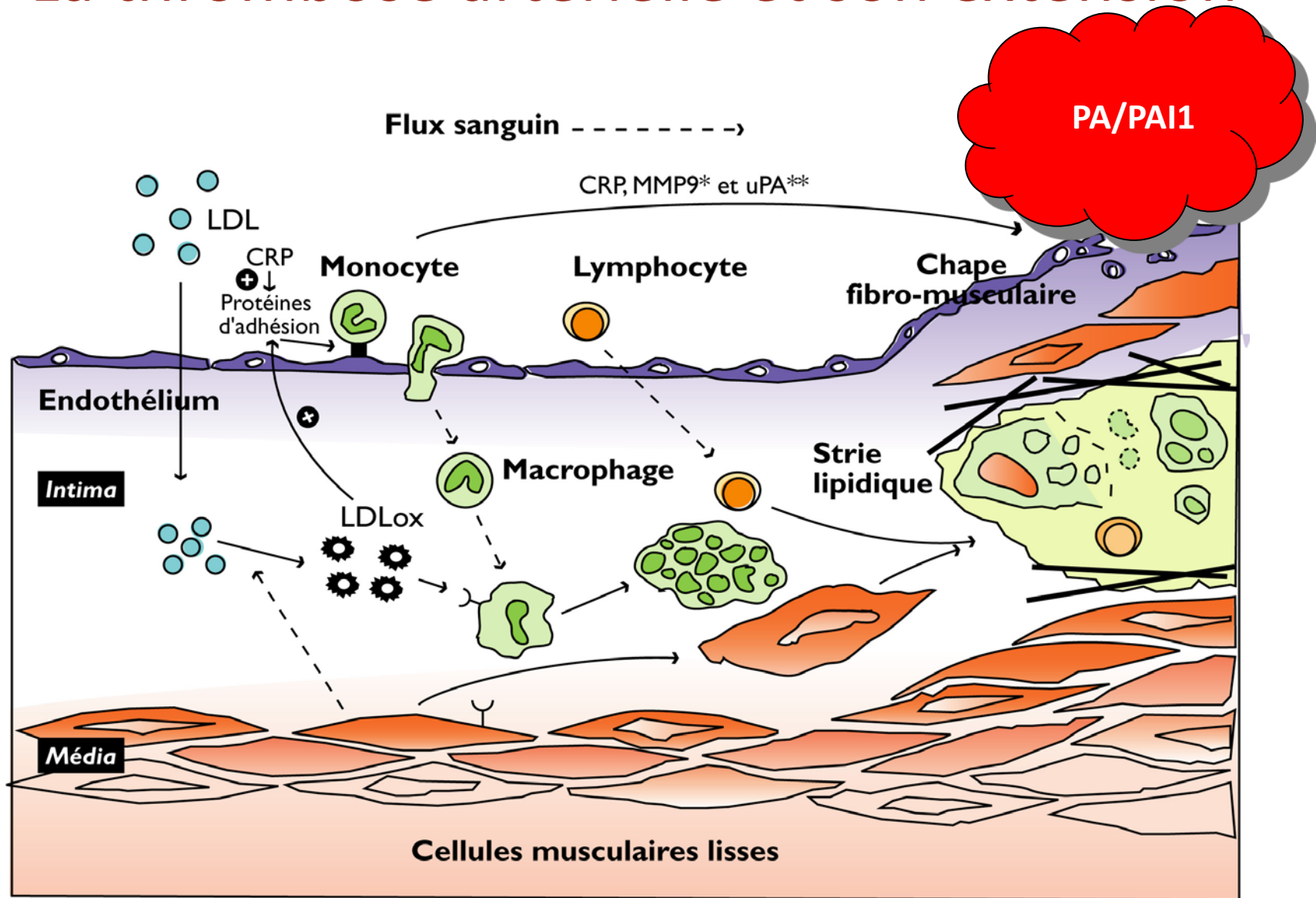


# Les risques potentiels de la contraception estroprogestative

---

- Mortalité globale
- Cancers
- Ostéoporose
- Infarctus du myocarde
- Accidents vasculaires cérébraux
- Phlébites
- Embolies pulmonaires

# La thrombose artérielle et son extension

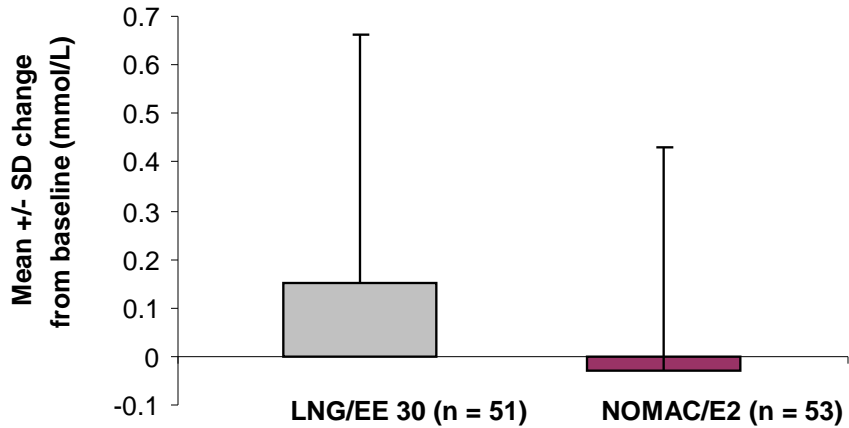


Protéines d'adhésion : Sélectines, VCAM, ICAM... \* Matrix Métallo Protéinase 9 \*\* urokinase type Plasminogène Activateur

*D'après Arnal JF et al. Mécanismes de l'effet vasculo-protecteur des estrogènes, mte 2000 . 2 (S1) : 35-39.*

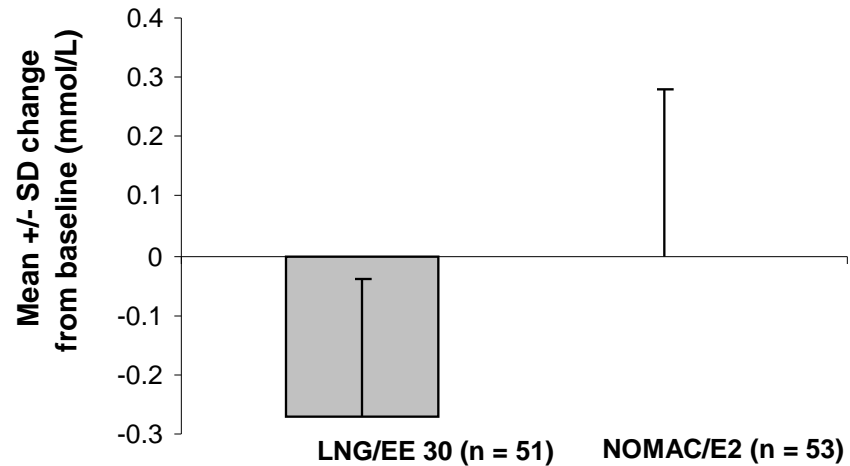
# Lipides

## LDL-cholestérol

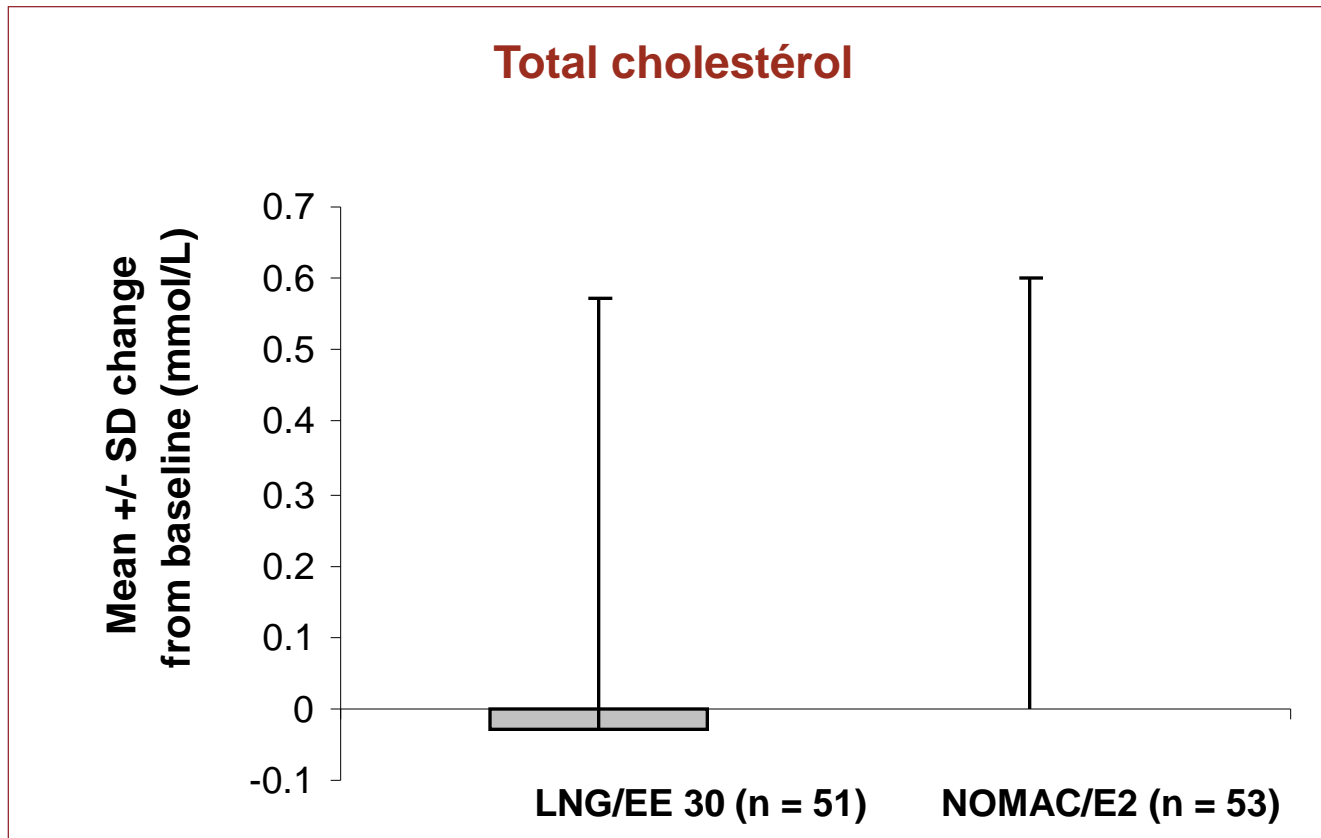


6 cycles

## HDL cholestérol

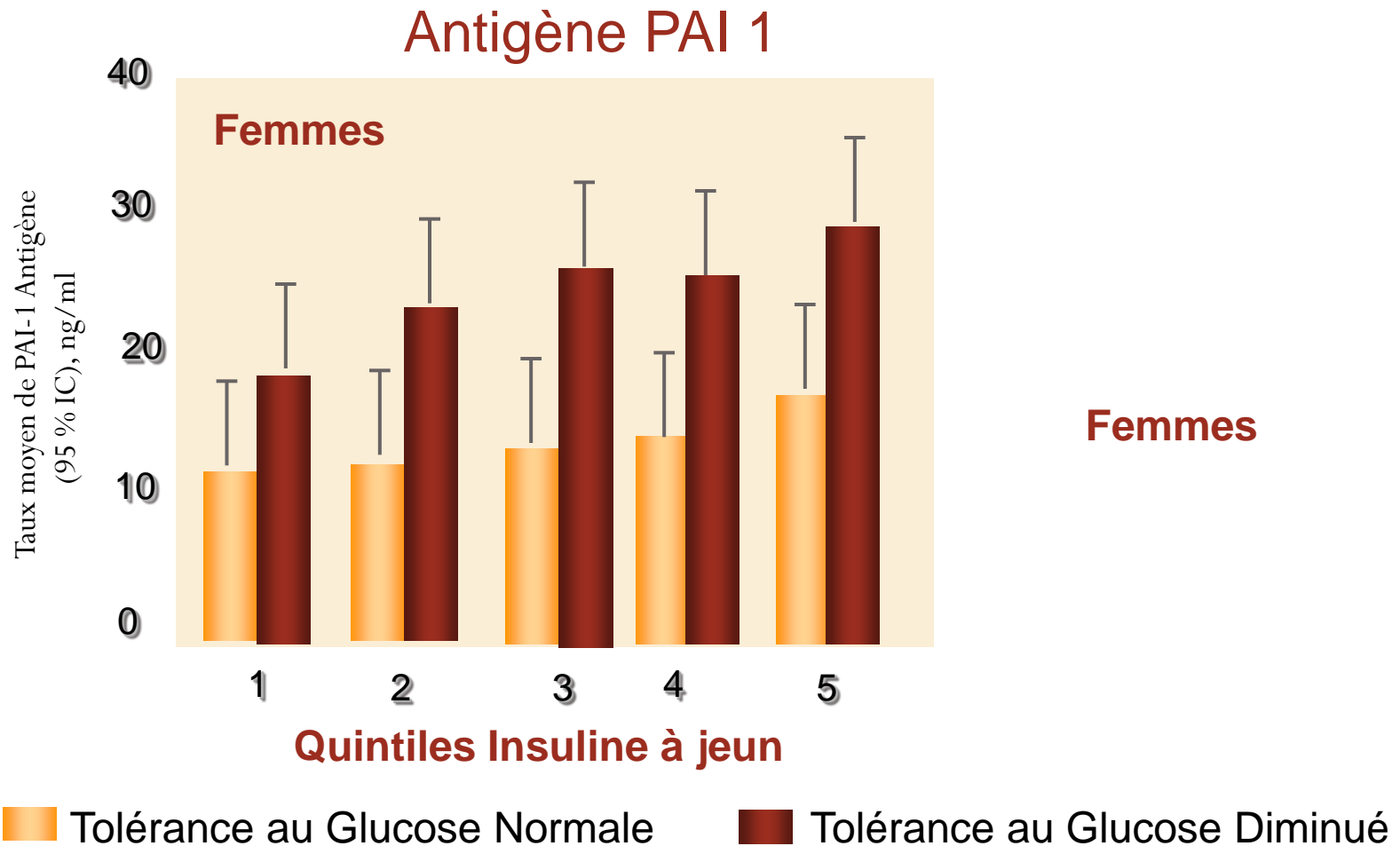


# Lipides



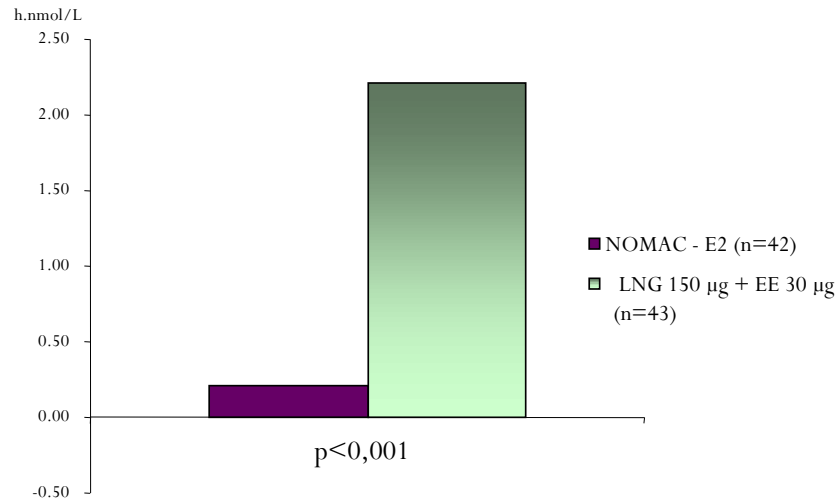
**6 cycles**

# Association entre le PAI 1 et l'insulinémie de base

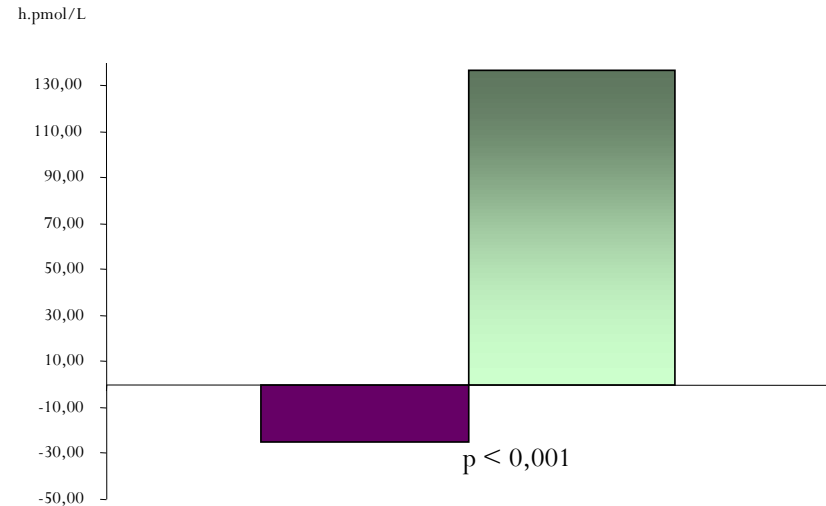


# Test Oral de Tolérance au Glucose

## ASC<sub>3</sub> GLUCOSE



## ASC<sub>3</sub> INSULINE

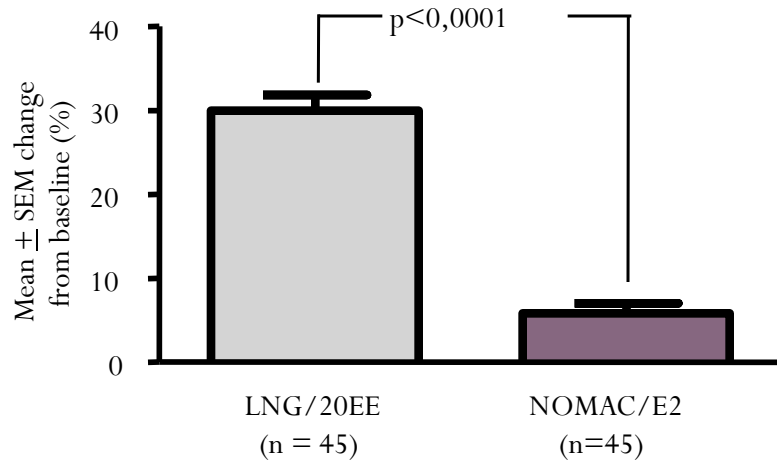


Variation moyenne Avant / Après 6 cycles de traitement

Contrairement à une pilule EE/LNG, NOMAC-E2 n'a aucun impact sur le métabolisme glucidique

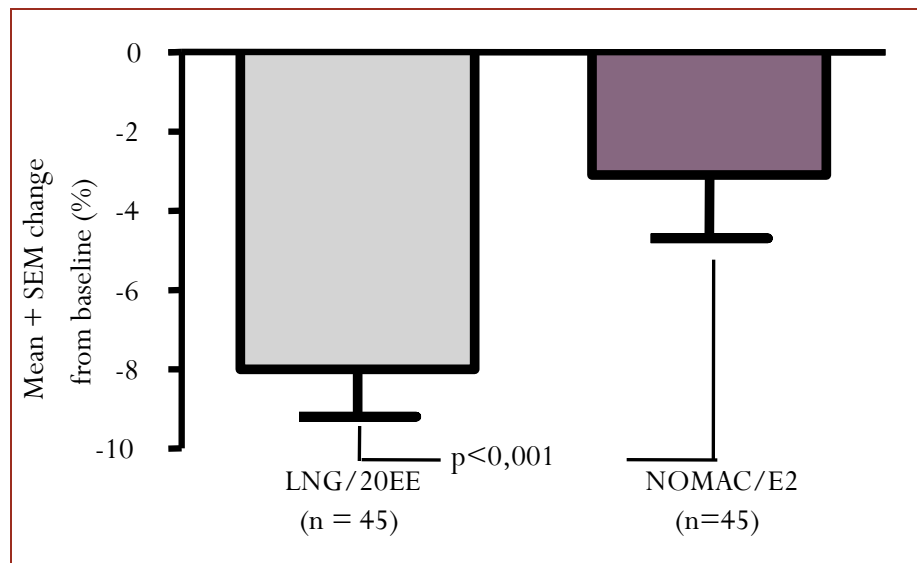
# Fibrinolyse

## Plasminogène

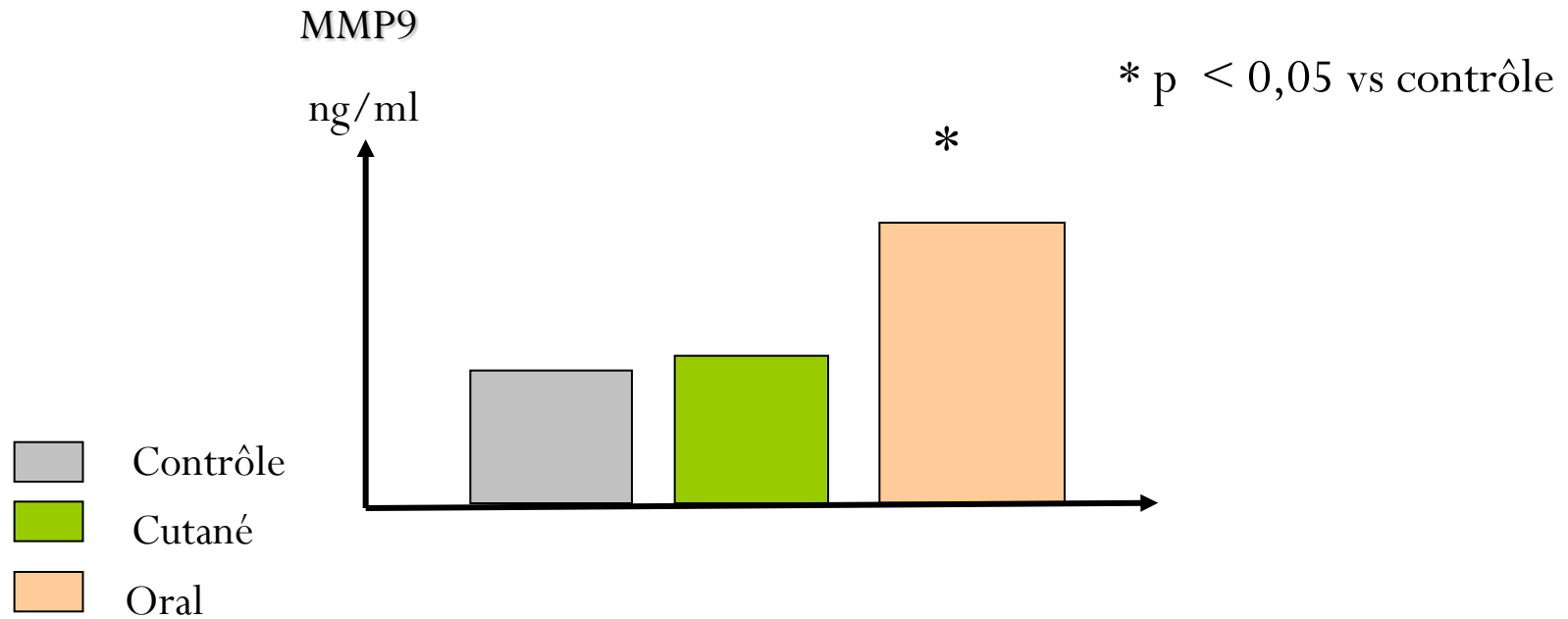


**Etude 3 mois**

## PAI 1



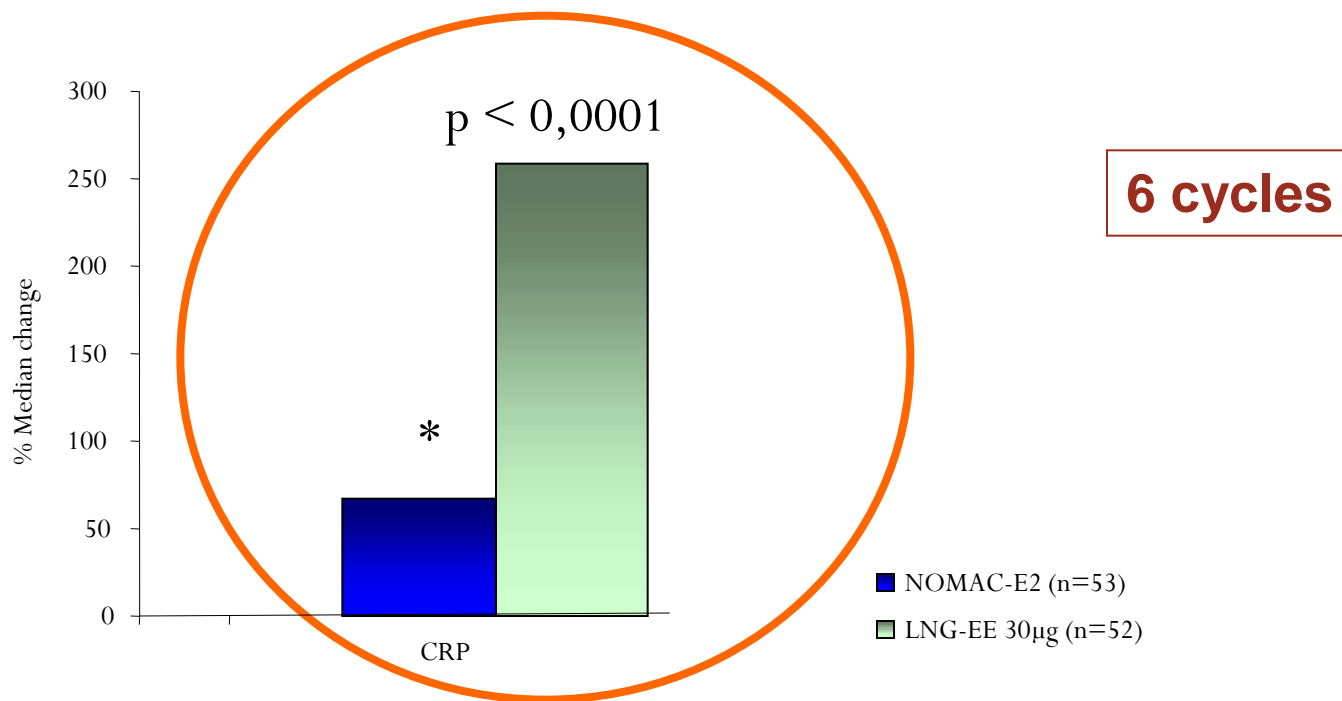
# Influence des estrogènes sur les MMP9



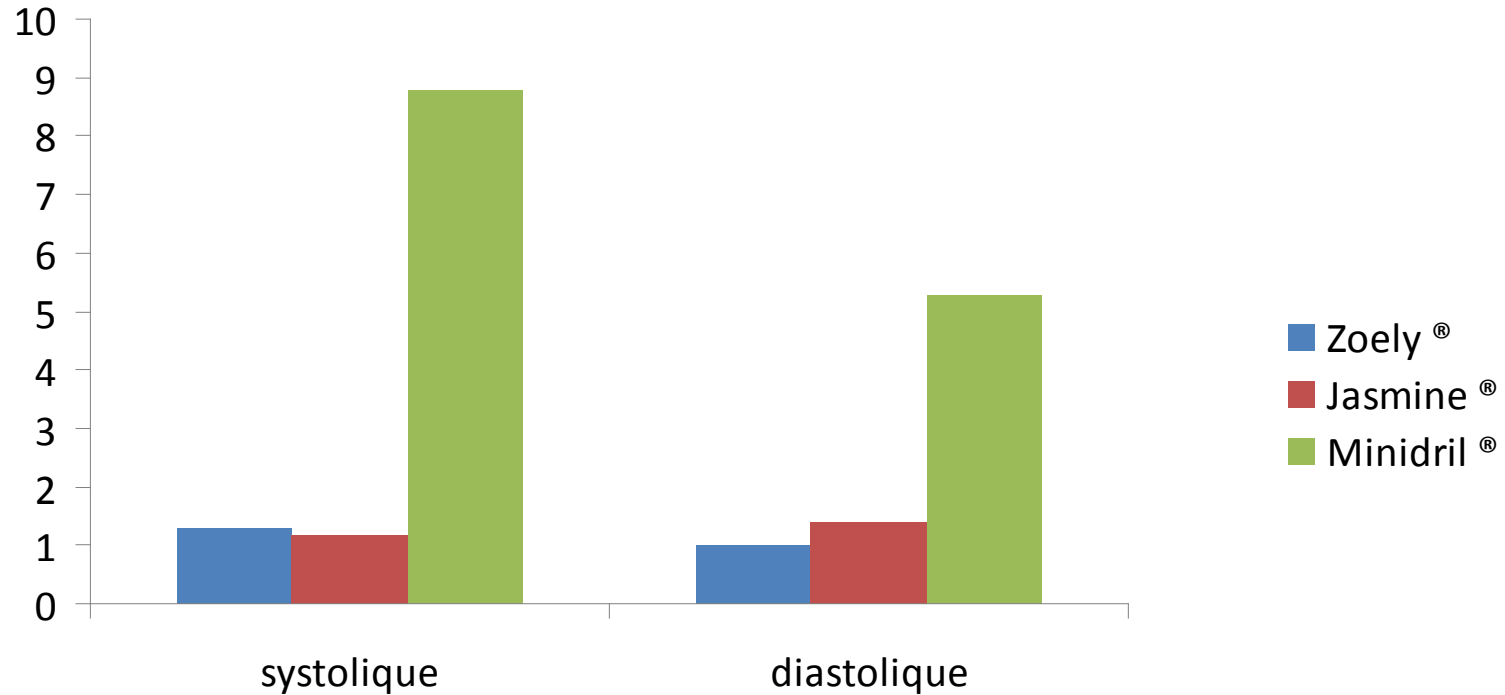
*D'après Lewandowski, JCEM, 2006;91:3123-30.*

# Effets sur la CRP

La CRP est un marqueur de l'inflammation, associé à un risque augmenté d'HTA, d'affections cardio-vasculaires et de diabète



# Tension Artérielle



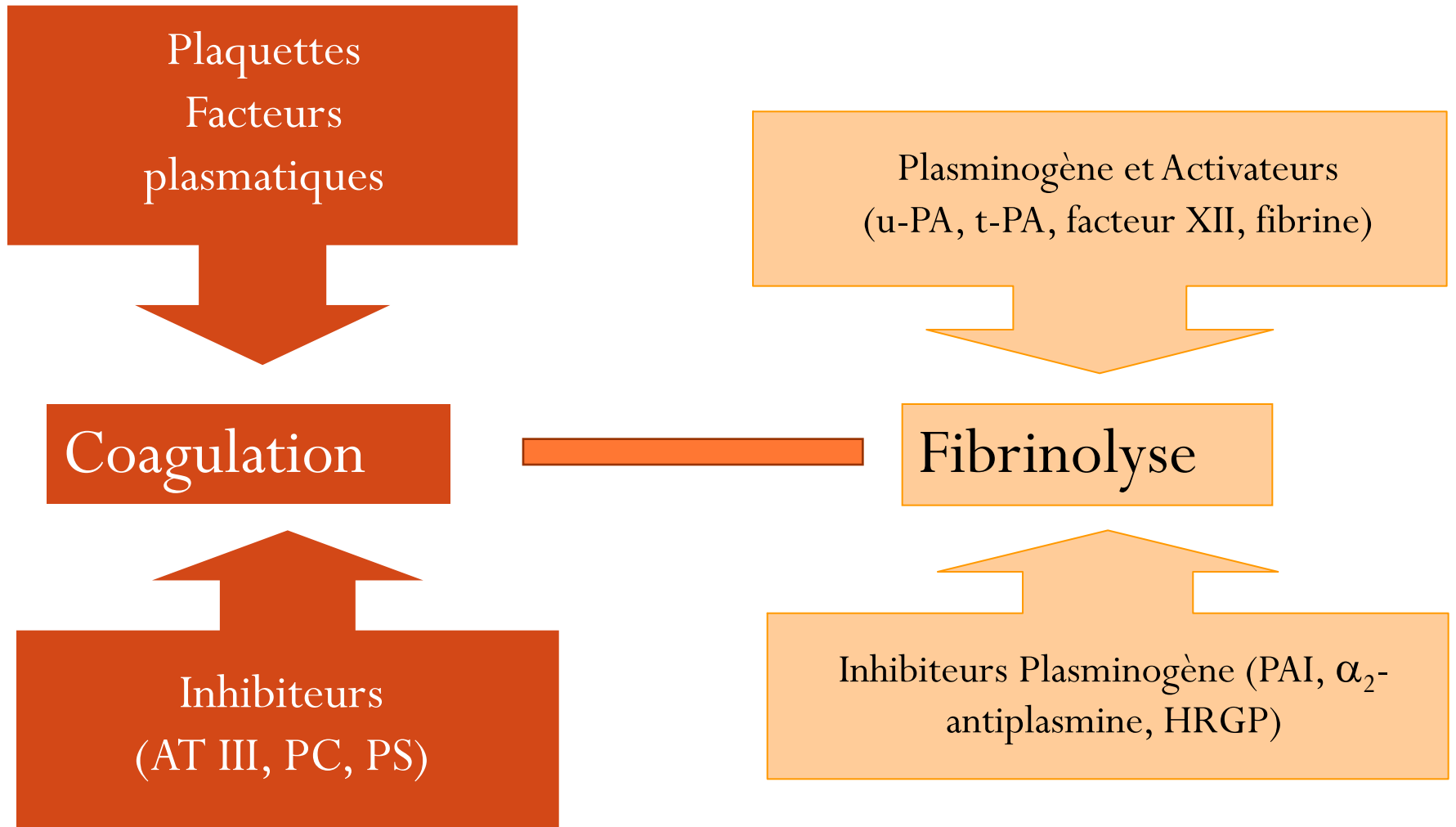
% de femmes dépassant 140 et/ou 90 mm Hg au moins une fois au cours des essais cliniques

# Les risques potentiels de la contraception estroprogestative

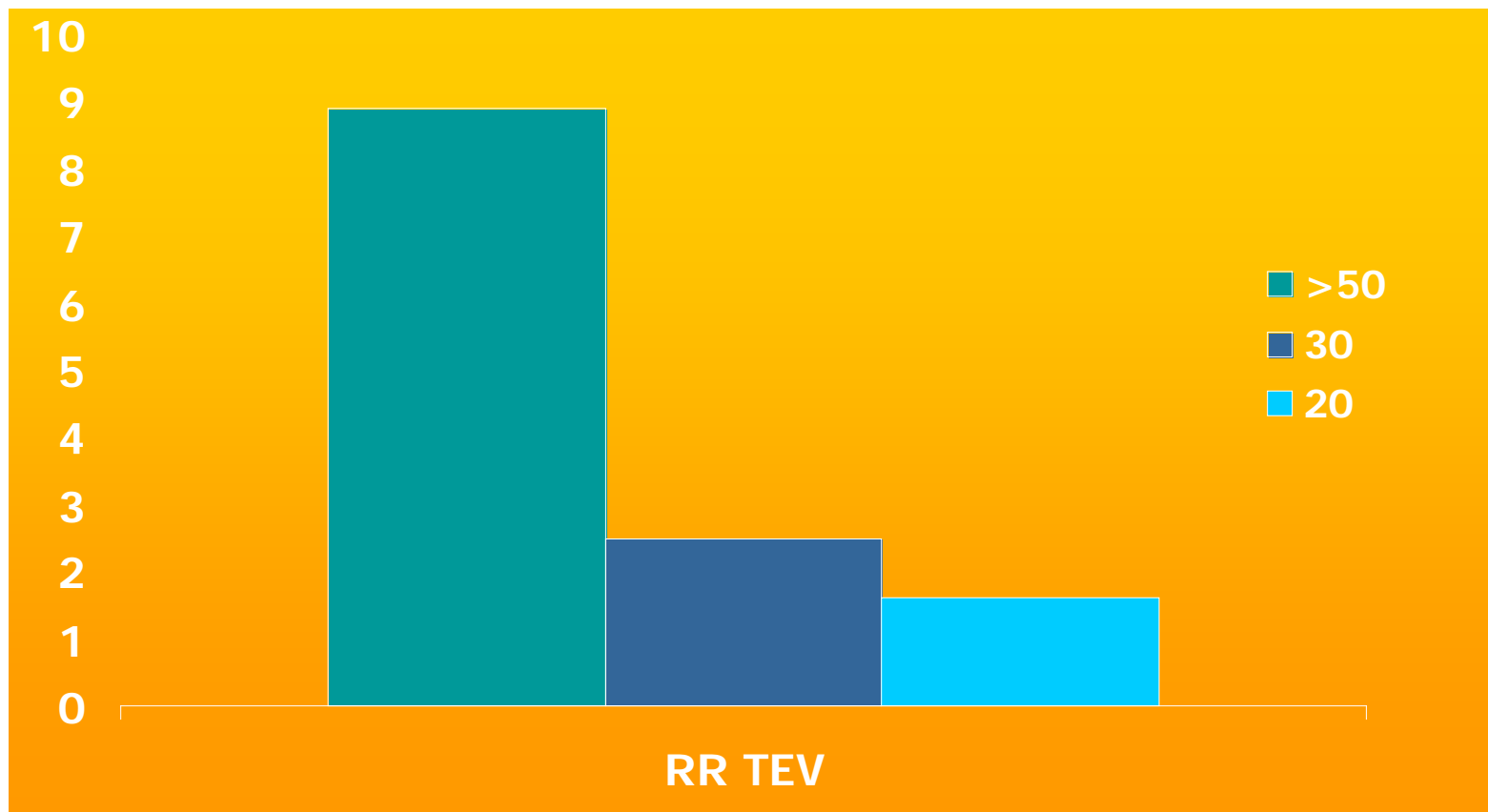
---

- Mortalité globale
- Cancers
- Ostéoporose
- Infarctus du myocarde
- Accidents vasculaires cérébraux
- Phlébites
- Embolies pulmonaires

# Equilibre dynamique de l'hémostase



# Risque relatif de thrombose veineuse suivant la dose d'éthinylestradiol



Transnational study après ajustement pour la durée totale d'utilisation

# NOMAC-E2 - Etude HEMOSTASE

---

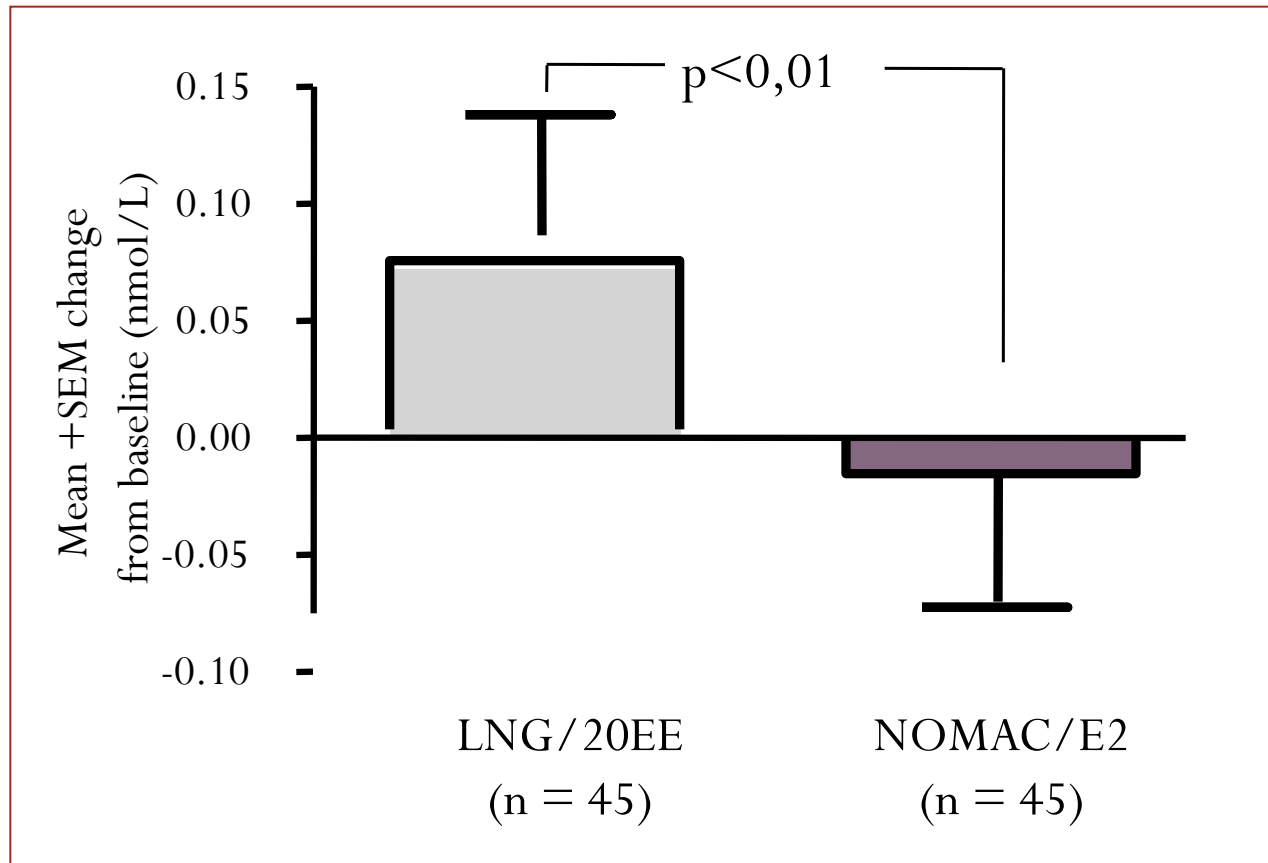
Pourquoi le lévonorgestrel comme comparateur ?

- Le choix de pilules au lévonorgestrel comme comparateurs est dû au fait que parmi les associations E-P les pilules au lévonorgestrel sont associées au risque de thrombose le plus faible

# Activation de la coagulation

Prothrombine fragment 1 + 2

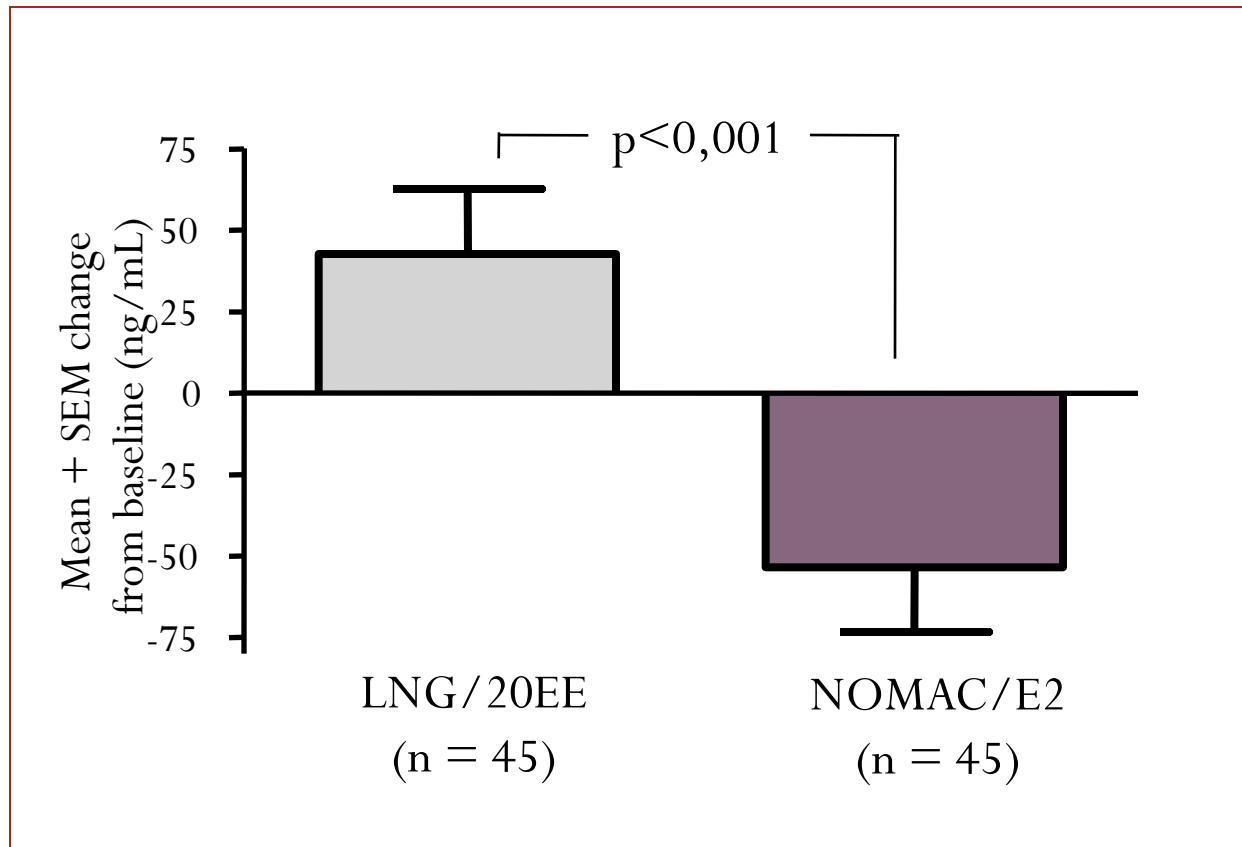
Etude 3 mois



# Paramètre du turn-over de la thrombine

D-dimères

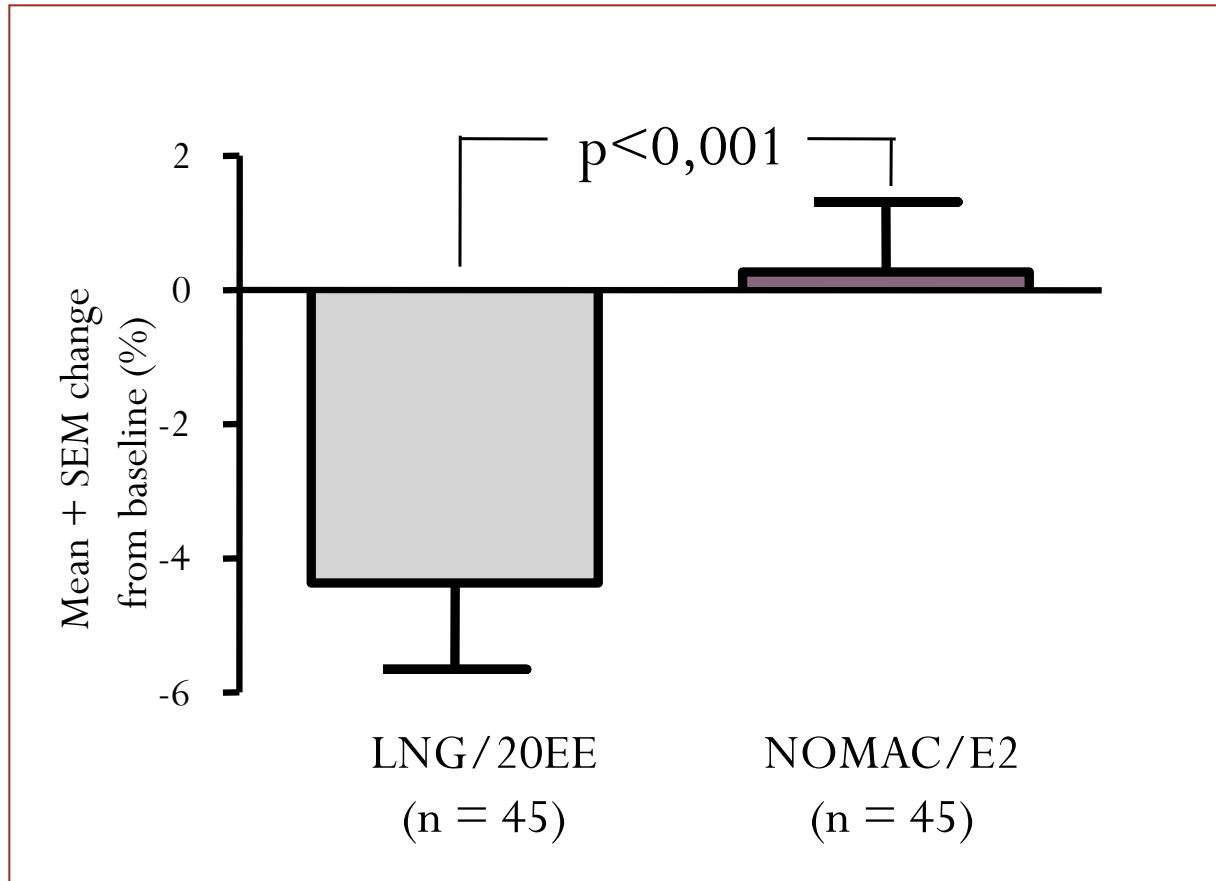
Etude 3 mois



# Paramètres anticoagulants

## Antithrombine

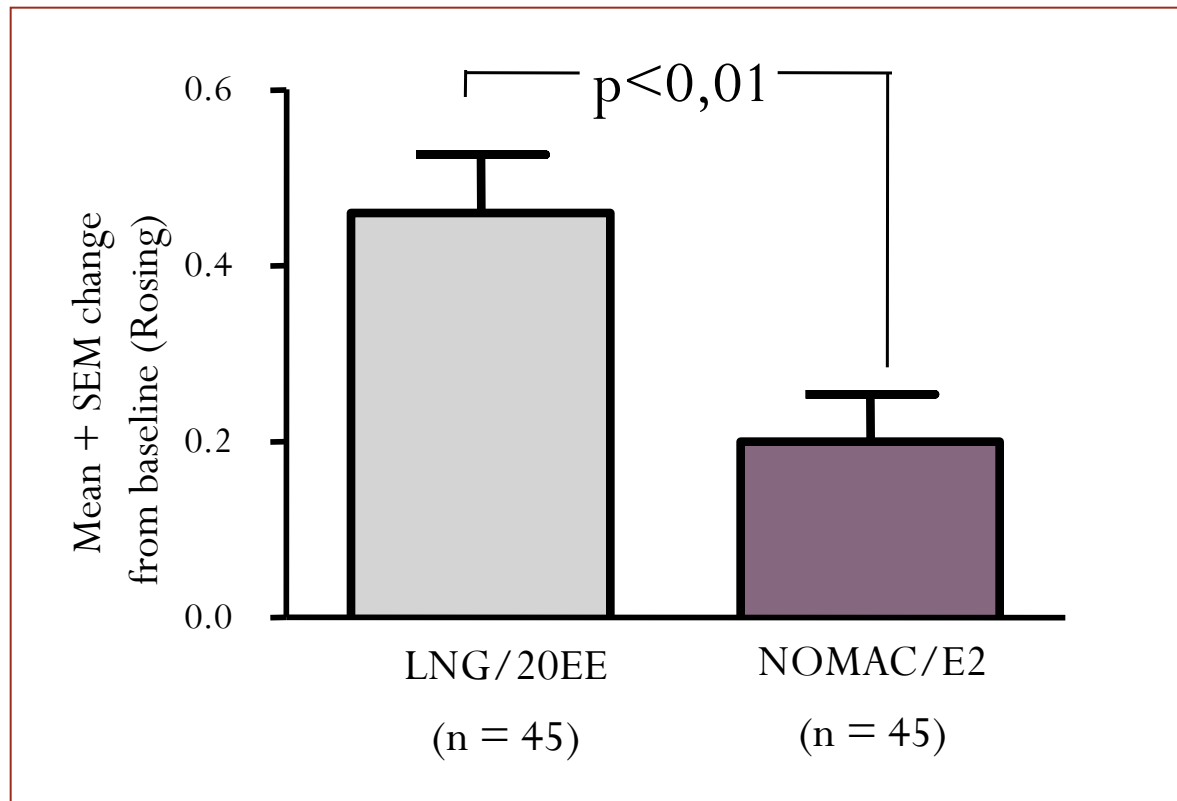
Etude 3 mois



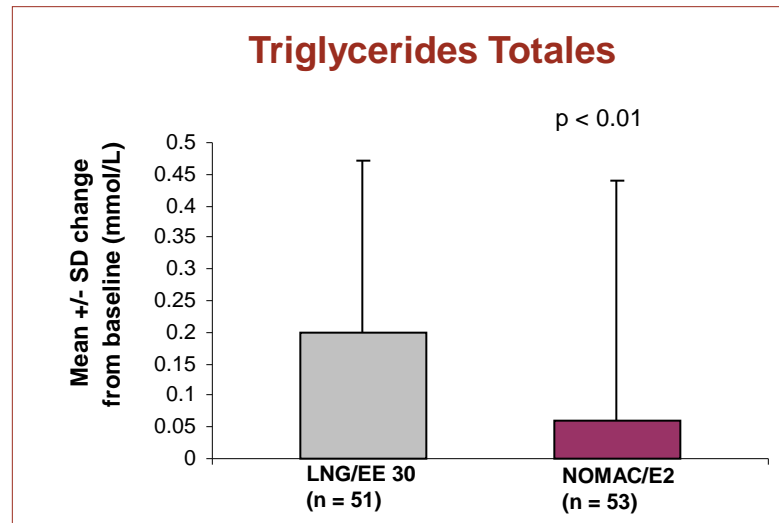
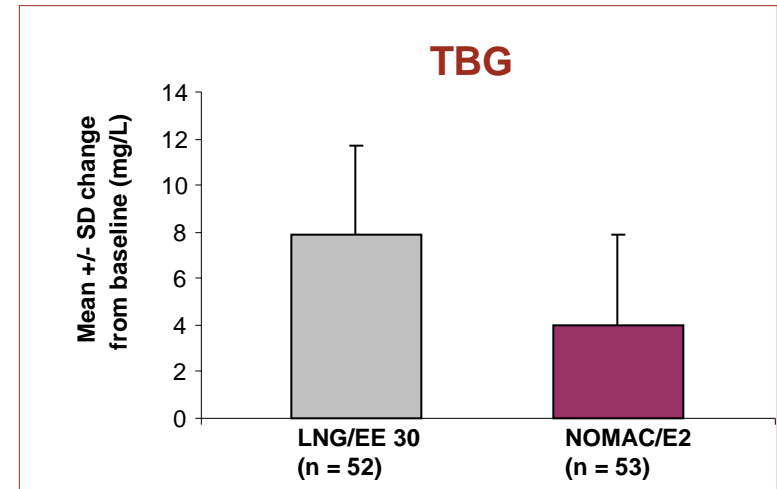
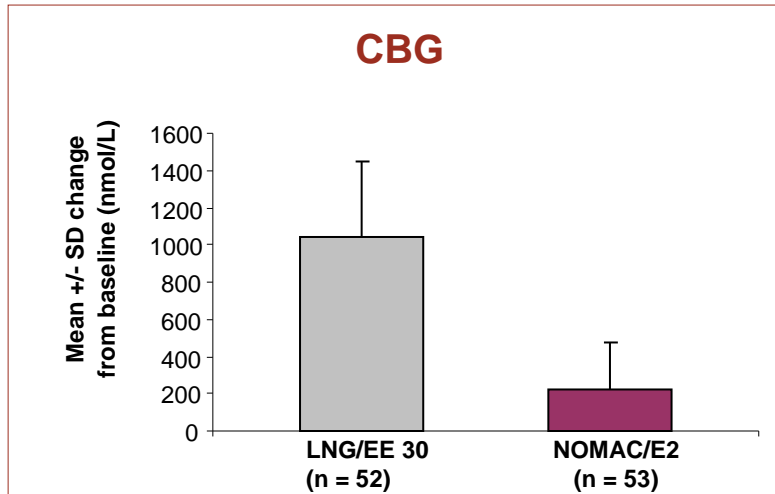
# Paramètres anticoagulants

Résistance à la protéine C Activée

Etude 3 mois



# Autres marqueurs de l'impact hépatique : CBG, TBG, Triglycérides



$p = 0,007$

6 cycles

# Conclusions 1

---

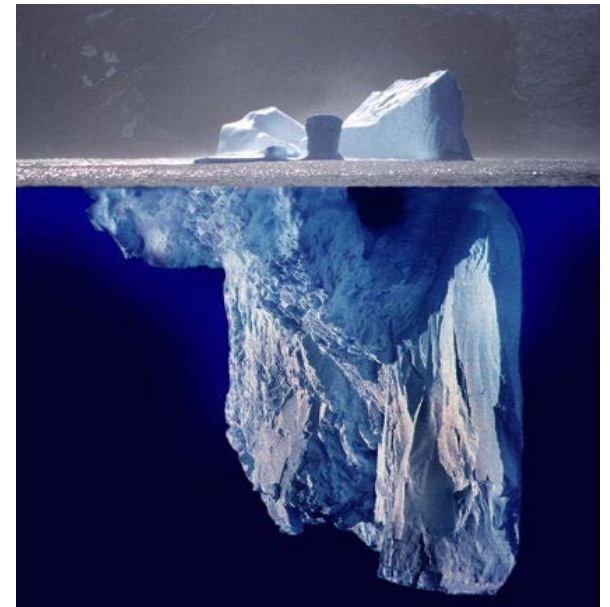
Zoely® présente peu d'impact hépatique :

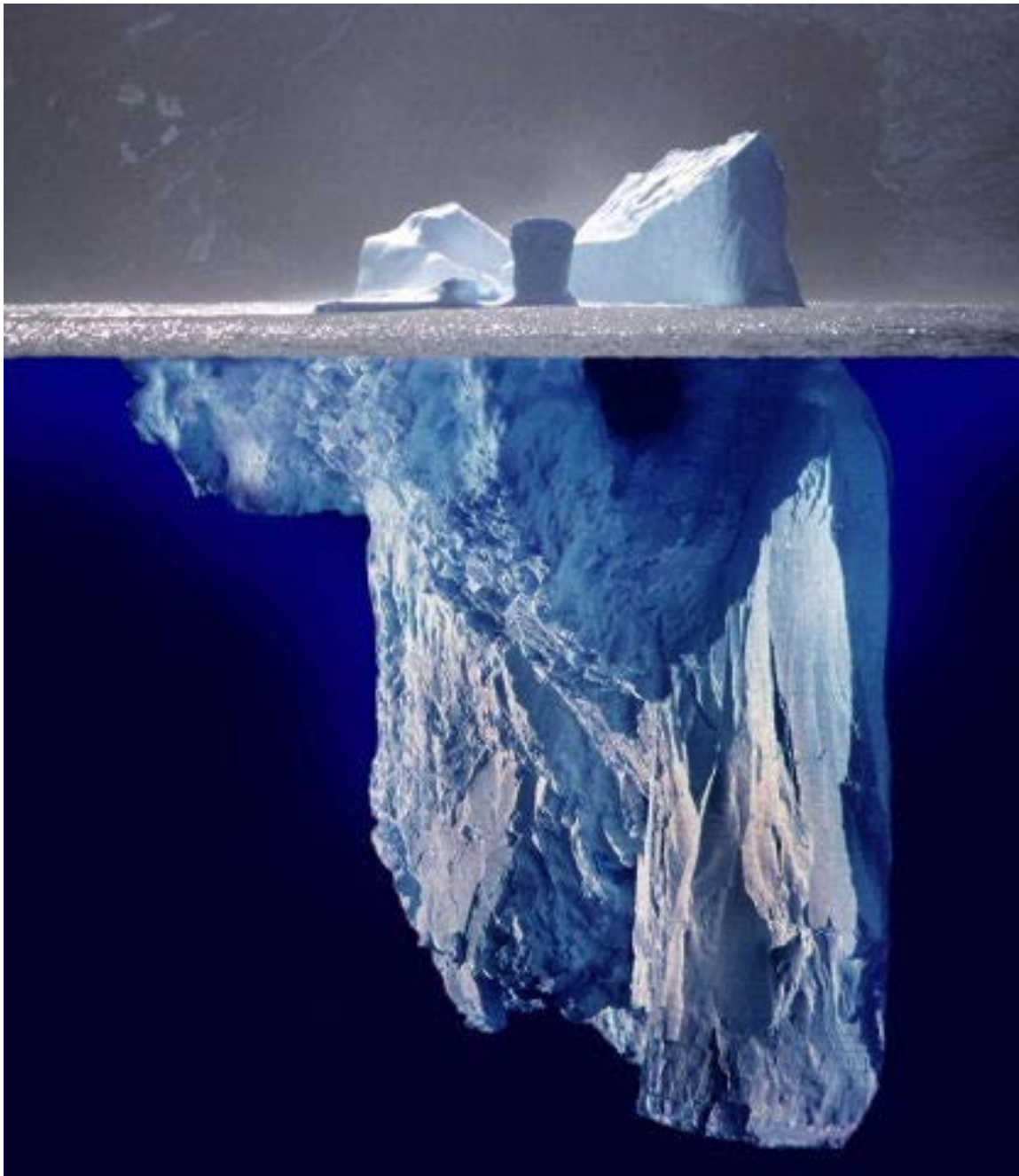
- Effet neutre sur les lipides
- Pas de modification des marqueurs de l'inflammation
- Pas d'impact sur la pression artérielle
- Semble avoir moins d'effets indésirables sur la coagulation et la fibrinolyse que les pilules au LNG

Tous ces résultats pourraient potentiellement avoir un impact sur le risque coronarien, vasculaire cérébral et veineux

# Conclusions 2

- Les contre-indications demeurent
- L'existence de facteurs de risque implique les mêmes précautions d'emploi du fait de la proximité du seuil de risque
- C'est dans la population générale que le risque est le moins prévisible et le plus important en nombre c'est donc ici qu'il ne faut pas révéler le côté immergé de l'iceberg





Merci pour  
votre  
attention