



Traitements hormonaux et thromboses veineuses

Geneviève Plu-Bureau

Unité de gynécologie Hôtel- Dieu, Paris

Inserm U1018 EQ 8 Villejuif

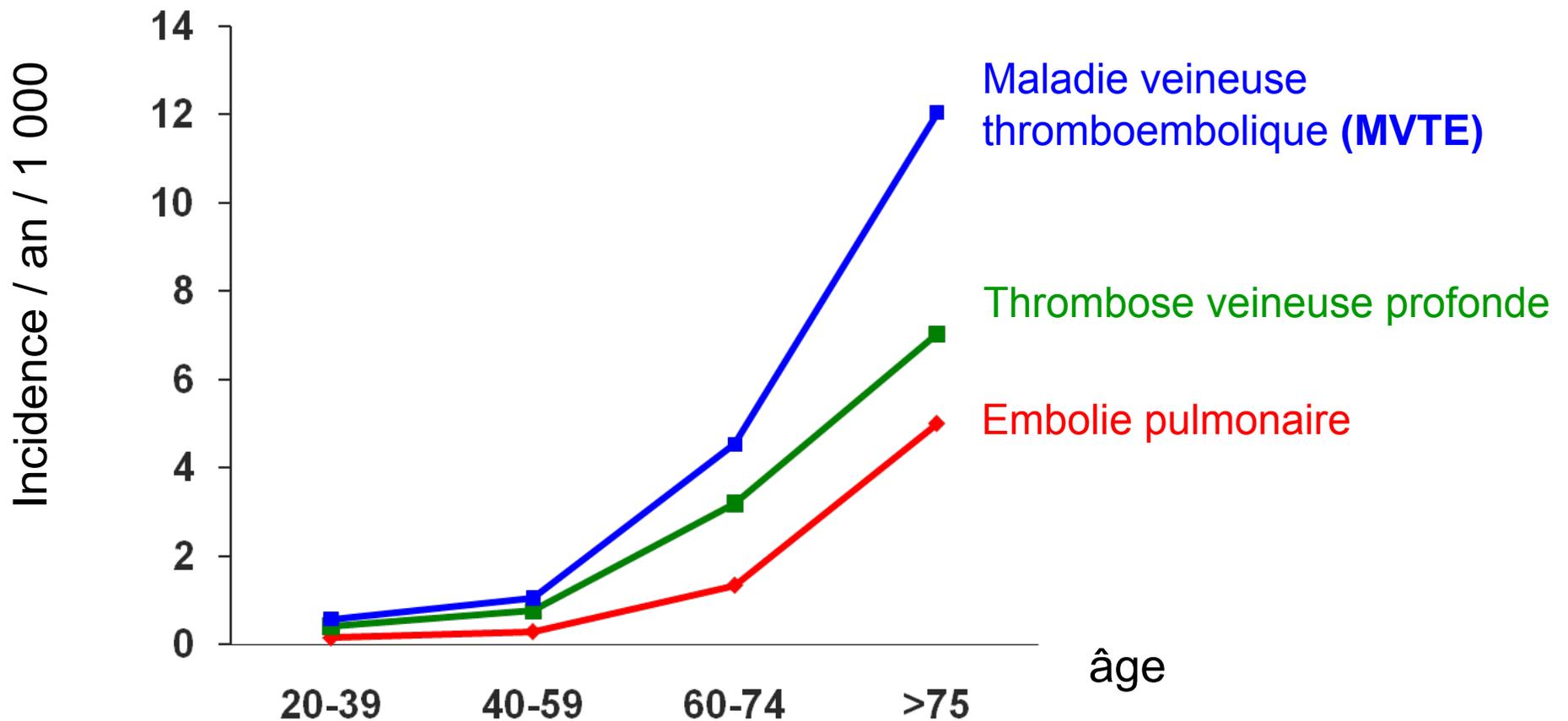
genevieve.plu-bureau@htd.aphp.fr

Plan

- **Contraception hormonale**
 - Effet Age
 - Effet doses d'estrogène
 - Effet progestatif
 - Effet voie d'administration
 - Effet du type d'estrogène
- **Traitement hormonal de ménopause**
 - Effet voie d'administration
 - Effet du progestatif



Incidence de la maladie veineuse thromboembolique chez les femmes



Combined Hormonal Contraceptives and the risk of cardiovascular disease endpoints

www.fda.gov/Drugs/drugSafety/ucm2777346.html 27 oct 2011

- **Etude de cohorte (croisement de registres)**

4 régions géographiques USA

Femmes âgées de 10 – 55 ans

835 826 femmes → 898251 PA d'utilisation de COP

Janvier 2001 – Décembre 2007

| Type d'évènement | Nombre d'évènements | Taux pour 10.000 PA |
|------------------|---------------------|---------------------|
| IDM | 60 | 0,67 |
| AVC | 78 | 0,87 |
| MVTE | 625 | 6,96 |

Total : 898 251 Femmes -années



Les différentes contraceptions disponibles

- **Contraception Combinée estro-progestative**
 - **Type d'estrogène** → Ethinyl-estradiol ou estradiol
 - **Doses d'estrogènes** → 50 à 15 µg d'Ethinyl-estradiol
 - **Type de progestatif associé** → 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} ou autres générations
 - **Voie d'administration** → orale, patch, anneau vaginal

- **Contraception progestative seule**
 - **Type de progestatif** → microprogestatif, macroprogestatif
 - **Voie d'administration** → Orale, implant, dispositif intra-utérin



Les pilules combinées estroprogestatives

- **Dose d'estrogène** : diminution des doses 100 → 15 µg d'EE
 1. Ethinyl-estradiol
 - Normodosée = 50 µg d'EE
 - Minidosée < 50 µg d'EE
 2. Valérate d'estradiol ou estradiol
- **Nature du progestatif (dérivé norstéroïde):**
 - 1^{ère} génération : Noréthistérone (Triella, Ortho-novum, Miniphase) ↓ *commercialisation*
 - 2^{ème} génération : Lévonorgestrel (Stediril, Minidril, Trinordiol, Adepal, Leeloo-Lovavulo)
 - 3^{ème} génération : Désogestrel, Gestodène et Norgestimate (Desobel, Carlin, Varnoline, Mercilon)
 - 5 autres progestatifs:
 - Acétate de cyprotérone (dérivé de la 17-OH progestérone), anti-androgénique (Diane...)
 - Drospirénone, (dérivé de la spironolactone, anti-minéralocorticoïde) (Jasmine, Jasminelle, Yaz)
 - Acétate de chlormadinone (dérivé de la 17-OH progestérone) [Belara]
 - Dienogest (dérivé norstéroïde) [Qlaira]
 - Acétate de Nomégestrol (dérivé norpregnane) [Zoely]
- **Voies d'administration** :
 - Vaginale ➔ anneau (Nuvaring)
 - Percutané ➔ patch (Evra)



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

- Augmentation du risque de maladie veineuse thromboembolique (x 3 à 4)
- Disparition de cette augmentation ~ 2 mois après l'arrêt de la contraception orale
- → Effet âge ? Effet dose ? Effet progestatif ? Effet voie d'administration?



Risque de Thrombose veineuse –COC-Age

| Age (ans) | Incidence de TVP chez les non - utilisatrices de CO pour 10 000 femmes années | Incidence de TVP chez les utilisatrices de CO pour 10 000 femmes années |
|-----------|---|---|
| 15-19 | 0.7 | 4.2 |
| 20-24 | 2.1 | 4.8 |
| 25-29 | 2.9 | 6.8 |
| 30-34 | 3.2 | 8.7 |
| 35-39 | 3.5 | 12.1 |
| 40-44 | 4.8 | 15.2 |
| 45-49 | 5.8 | 20.8 |



Risque de Thrombose veineuse et COP : Impact du progestatif et de la dose d'EE

| Dose d'ethinyl- estradiol (μg) | Levonorgestrel | Gestodène | Désogestrel |
|--|------------------------|------------------------|-----------------|
| 20 | 1.1 (0.4 – 3.1) | 0.3 (0.2 – 0.7) | 0.7 (0.4 – 1.2) |
| 30 | 1 | 1 | 1 |
| 50 | 2.2 (1.3 – 3.7) | / | / |

→ Non confirmé par d'autres études

→ Pas d'effet dose 30 à 20 μg d'EE

Van HylckamaBMJ 2009



Risque de Thrombose veineuse – COP

Impact du progestatif et de la dose d'EE

| Progestatifs | 30-40µg EE | 20µg EE |
|---------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Levonorgestrel | 2.54 (1.80 – 3.59) | |
| Norgestimate | 2.98 (2.22 – 4.00) | |
| Desogestrel | 4.20 (3.11 – 5.67) | 3.18 (2.55 – 3.98) |
| Gestodene | 4.65 (3.96 – 5.45) | 4.51 (3.69 – 5.52) |
| Drospirenone | 5.95 (4.88 – 7.24) | 7.25 (4.19 -12.56) * |
| Cyproterone acétate | 4.21 (2.95 – 6.01) | |

* 3-12 mois d'utilisation

Comparaison non utilisatrices

Lidegaard BMJ 2011 on line



Drospirénone *versus* Lévonorgestrel et risque de Thrombose veineuse

- **U K General Practice Research Database (GPRD)**
Femmes âgées de 15 – 44 ans: Etude cas-témoins emboîtée : 61 cas et 215 femmes témoins :
 - **Parkin *et al* BMJ 2011**
- **USA Base de données PharMetrics**
Femmes âgées de 15 à 44 ans : Etude cas-témoins emboîtée : 186 cas et 681 femmes témoins
 - **Jick *et al* BMJ 2011**
- **Lidegaard 2011, FDA 2011, Gronich 2011**



Drospirénone *versus* Lévonorgestrel et risque de Thrombose veineuse

| Etudes | OR (IC à 95%) |
|------------------------|---------------------------|
| Seeger 2007 | 1,00 (0,50 – 1,90) |
| Dinger 2007 | 1,10 (0,70 – 2,00) |
| Lidegaard 2009 | 1,64 (1,27 – 2,10) |
| Lidegaard 2011 | 2.09 (1.55 - 2.82) |
| Van Hycckama 2009 | 1,70 (0,70 – 3,90) |
| Jick 2011 | 2,80 (2,10 – 3,80) |
| Parkin 2011 | 2,70 (1,50 – 4,70) |
| FDA 2011 | 1,49 (1,19-1,87) |
| Gronich 2011 | 1,65 (1,02-2,65) |
| Odd ratio poolé | 1,81 (1,59 – 2,06) |



Contraception par Patch et risque de MVTE

| | Cas | Témoins | OR (IC à 95%) |
|---|-----|---------|------------------------|
| <i>Etude Jick 2007</i> | | | |
| Oral | 37 | 139 | 1 |
| Patch | 31 | 127 | 0,9 (0,5-1,6) |
| <i>Etude Cole 2007 – Dore 2010</i> | | | |
| Oral | 63 | 263 | 1 |
| Patch | 39 | 90 | 2,0 (1,2 - 3,3) |



COP et risque veineux

Résultats FDA 2011

| Type de CO | Cas / Année-femme | Utilisatrices |
|-------------------------|-------------------|------------------|
| <i>EE+ Drospirenone</i> | 144 / 189 210 | 1.74 (1.42-2.14) |
| <i>Patch</i> | 67 / 67 865 | 1.55 (1.17-2.07) |
| <i>Anneau</i> | 25 / 23 910 | 1.56 (1.02-2.37) |

Ajusté sur : age, centre, année d'entrée



Contraception estro-progestative et hémostasie

• Hypercoagulabilité et Hyperfibrinolyse

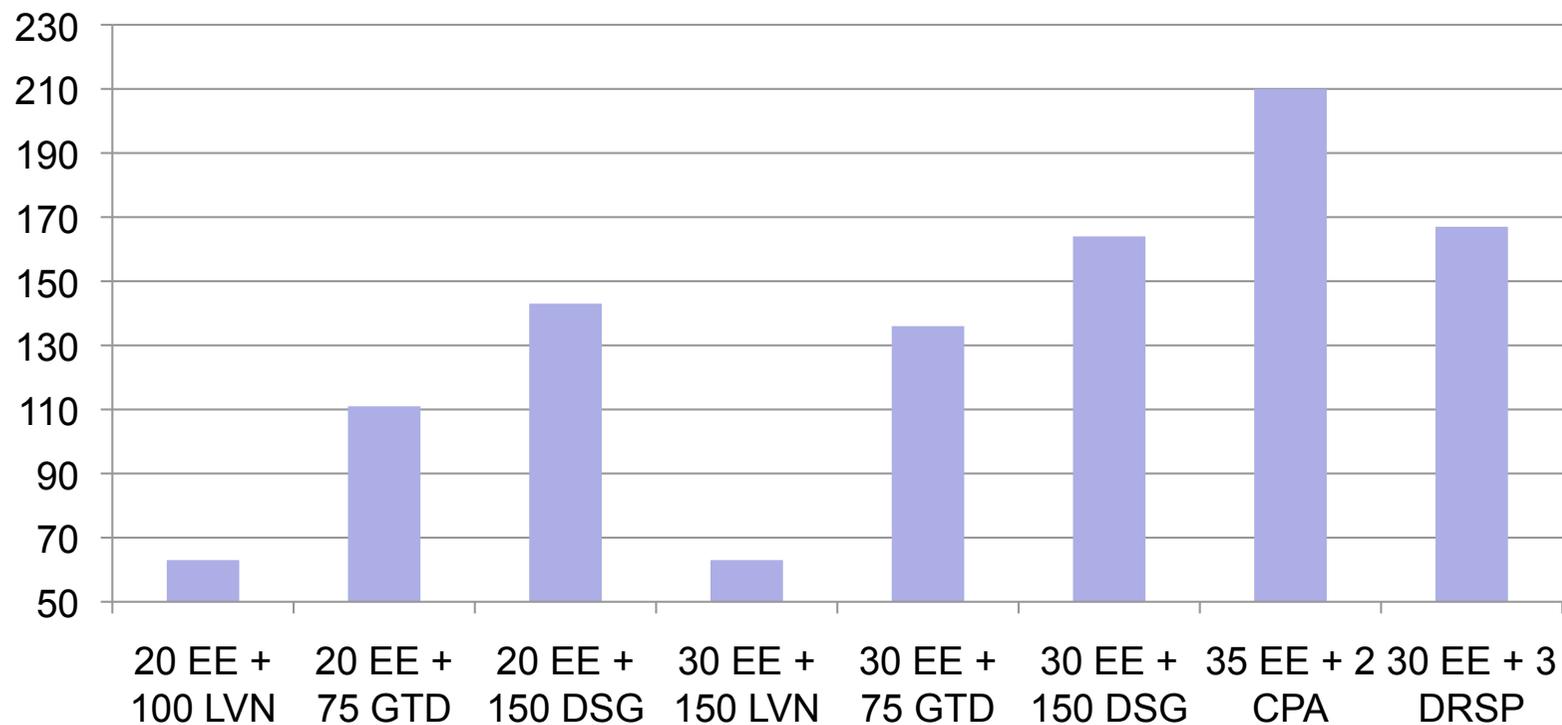
- Augmentation des facteurs procoagulants (fibrinogène, facteur VII, VIII, X)
- Diminution des facteurs inhibiteurs (AT, PC et PS)
- Apparition d'une résistance acquise à la protéine C activée

→ Augmentation des événements cliniques

→ Modification biologique lié au climat hormonal
(estrogénique)

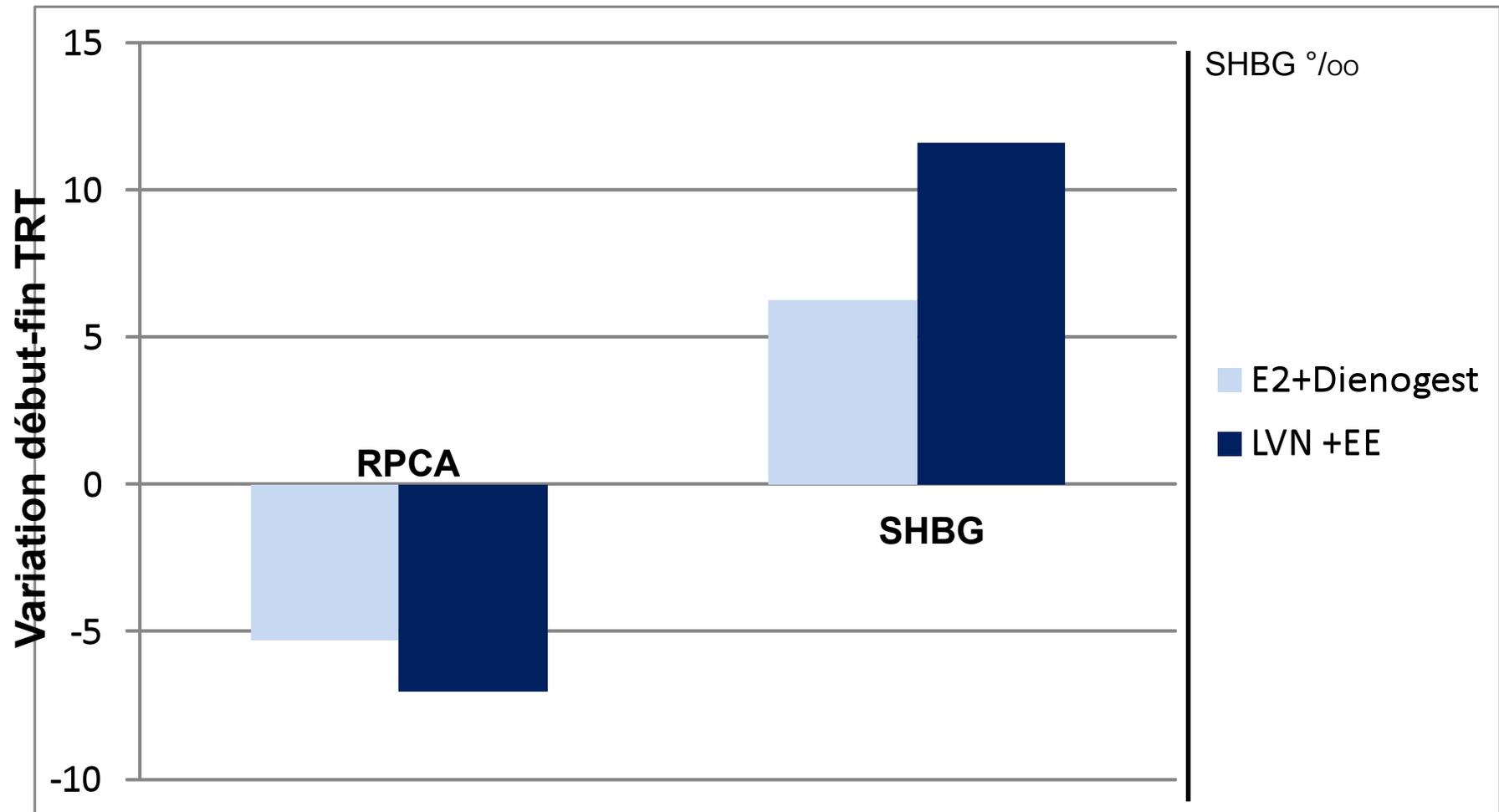
Estrogénicité des COP

Taux de SHBG en fonction du type de COP



Nouvelle contraception estro-progestative: valérate d'estradiol + dienogest [Qlaira®]

Impact sur l'hémostase: RPCA et SHBG → Dossier AMM



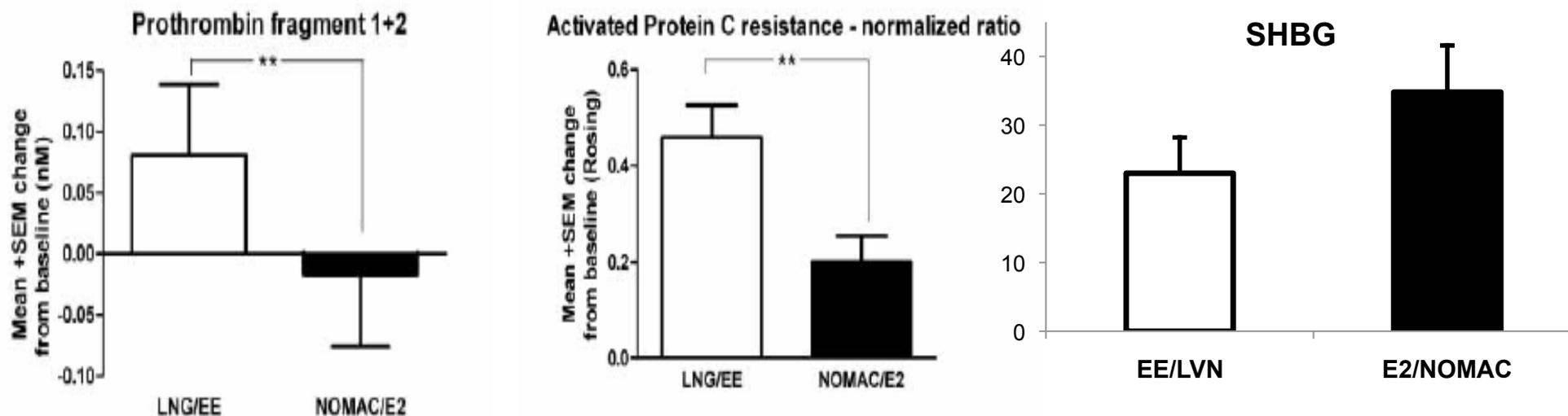
➡ même contre-indications que les autres pilules



Estradiol et Acétate de Nomégestrol

ZOELY® : 2,5 mg NOMAC + 1,5 mg E2 24 jours / 28jours

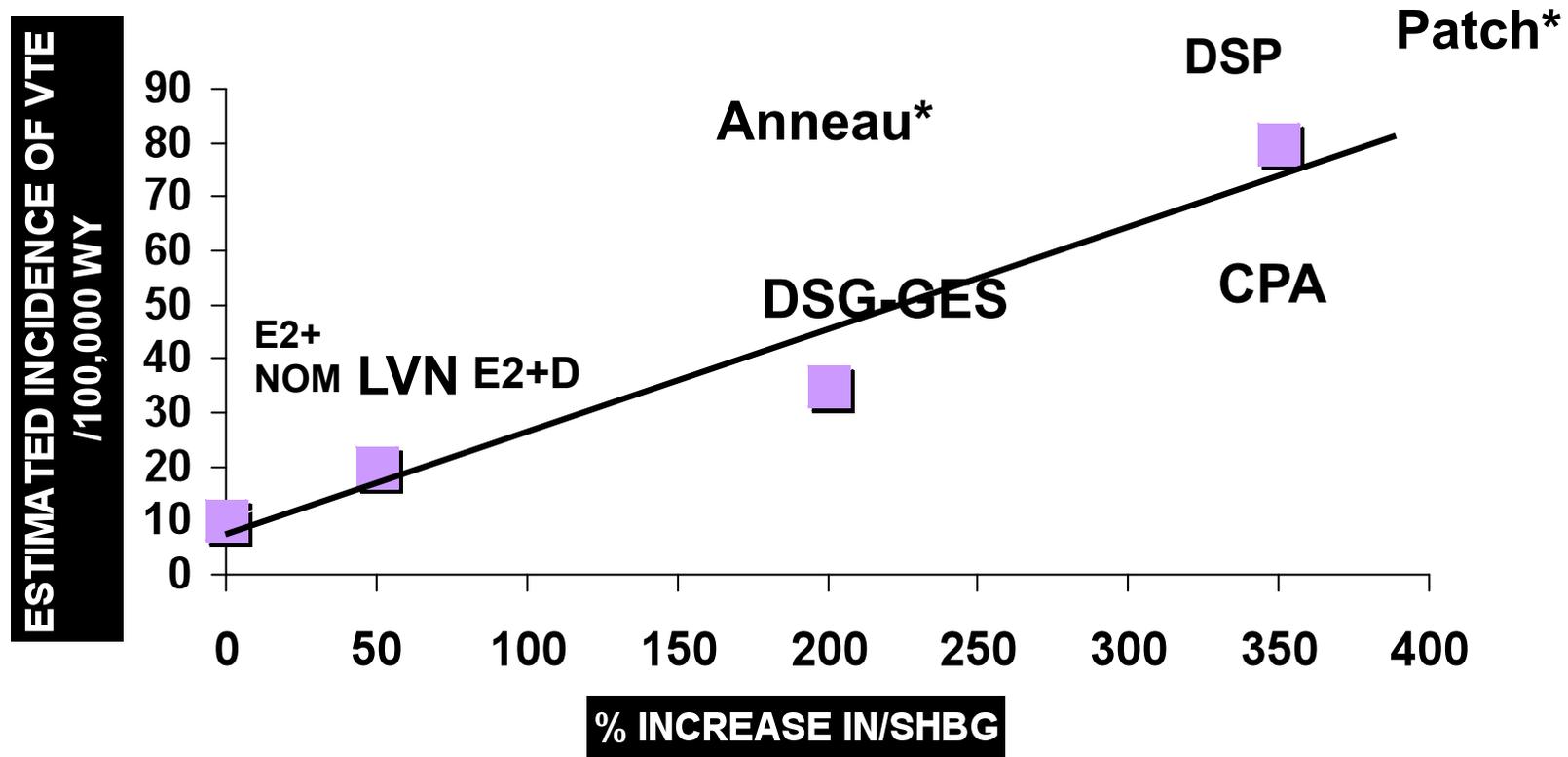
Essai randomisé : E2+NOMAC versus EE 20+LVN 100 → 3 mois (n=45*2)



** p<0.01 *** p< 0.001 NOMAC/E2 versus LNG/EE



Estrogénicité des CO (mesurée par la SHBG) et risque de MVTE



Odlind V et al AOGS 2002

LNG=Levonorgestrel DSG : Desogestrel GES : Gestodene CPA : cyproterone acetate

* White 2006 Sitruk-Ware 2007 ** Fleischer 2009



Thrombophilies – CO et risque de TVP : méta-analyse

| Thrombophilie | Nombre études | Risque relatif (IC à 95%) |
|---------------|---------------|-----------------------------|
| FVL + COC | 6 études | 15.62 (8.66 – 20.15) |
| FIIL + COC | 3 études | 6.09 (0.81 – 45.64) |



Progestatifs et risque de Thrombose veineuse

| Type de CO | Lidegaard 2009 | Van Hylckama 2010 | Lidegaard 2011 |
|---------------------------------------|------------------|---------------------------|------------------|
| <u>Voie orale</u> | | | |
| LVN 30 µg ou NETA 350 µg | 0,59 (0,33-1,04) | | 0,56 (0,29-1,07) |
| Désogestrel 75 µg | 1,10 (0,35-3,41) | | 0,64 (0,29-1,42) |
| <u>Dispositif intra-utérin</u> | | | |
| LVN | 0,89 (0,64-1,26) | 0,30 (0,10-1,10) | 0,83 (0,63-1,08) |
| <u>Voie intra-musculaire</u> | | | |
| Acétate de médroxyprogesteron e | | 3,60 (1,80 - 7,10) | |



CO par l'acétate de chlormadinone

Risque relatif de thrombose

| | Exposée N=102 | Non exposée N=102 | RR brut (95% CI) | RR ajusté (95% CI) |
|------------------------------|------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| Age ≥ 35 ans | 28 | 26 | 10.4 (2.1-50.7) | 22.2(3.6-138.3) |
| Thrombophilie | 44 | 58 | 3.9 (0.8-19.8) | 9.7 (1.3-71.5) |
| BMI ≥ 30 | 3 | 5 | 2.9 (0.4-23.9) | 6.5 (0.6-73.4) |
| Thrombose durant le suivi | 3 | 6 | 0.78(0.20-3.45) | 0.84(0.18-3.93)* |



CONCLUSION

- **A doses équivalentes d'EE, effet différent du progestatif associé**
- **En première intention : prescription d'une CO contenant du Lévonorgestrel (2^{ème} génération)**
- **Même effet des différentes voies d'administrations**
- **Effet neutre des contraceptions progestatives (MPA?)**



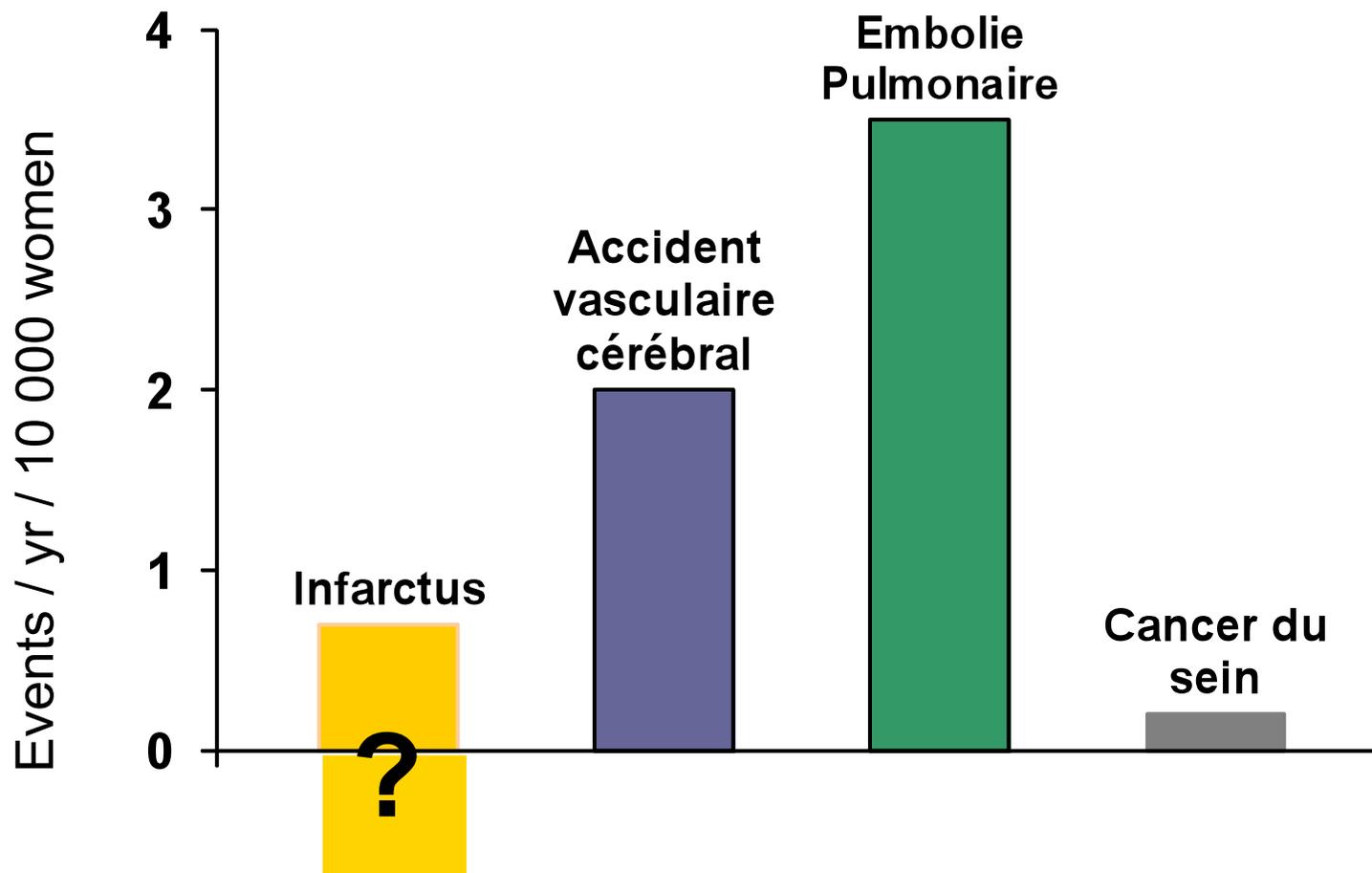
Plan

- **Contraception hormonale**
 - Effet progestatif
 - Effet voie d'administration
 - Effet du type d'estrogène
- **Traitement hormonal de ménopause**
 - Effet voie d'administration
 - Effet du progestatif



Événements potentiellement fatals attribuables au THM

Femmes 50-60 ans



D'après les essais de la Women's Health Initiative



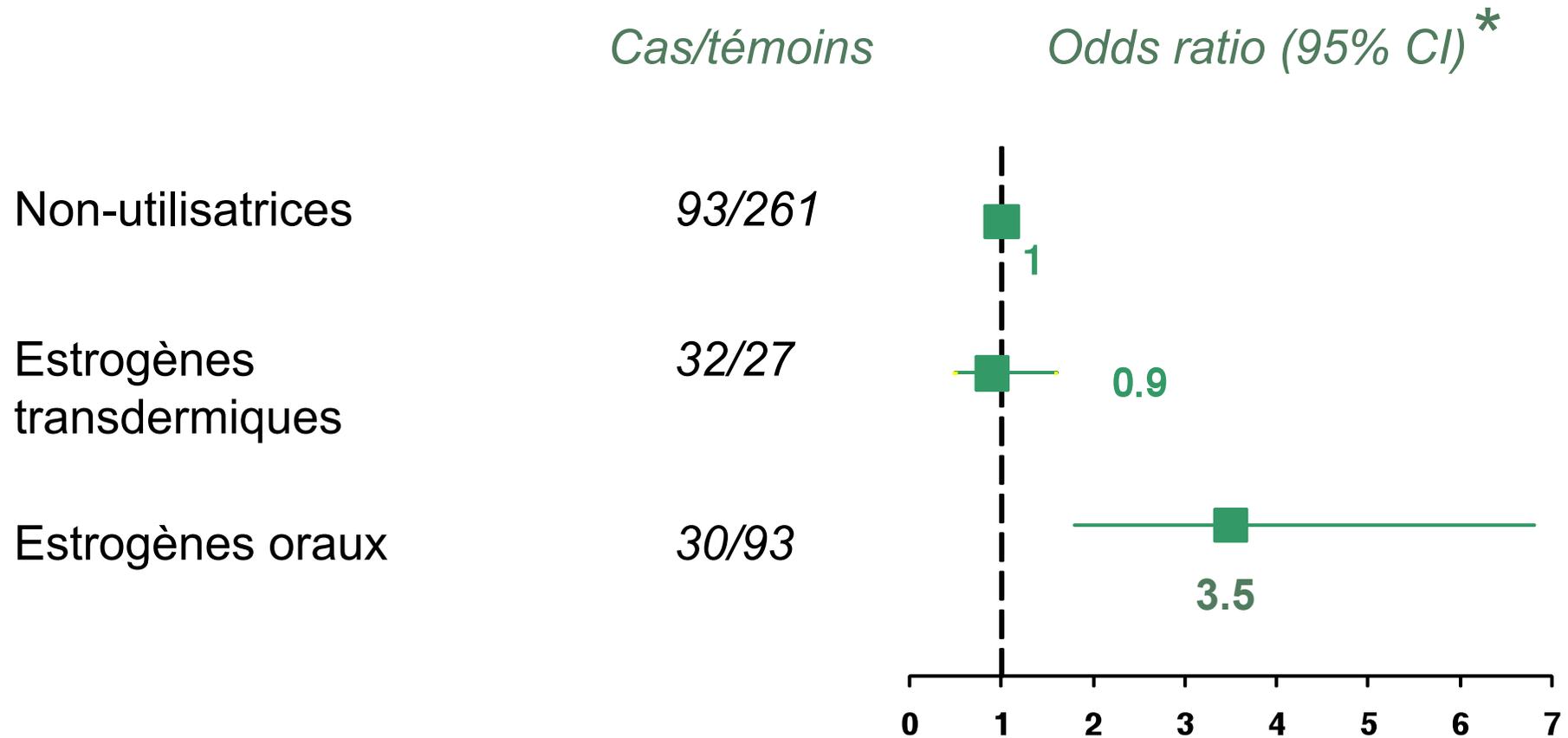
Risque de Thrombose veineuse et THM : Voie orale de l'estrogénothérapie

| Etudes | Risque de 1^{er} évènement |
|---------------------------|---|
| Etudes cas-témoins | |
| 7 études | 2.1 (1.7 – 2.6) |
| Etudes de cohorte | |
| 5 études | 1.4 (1.3 – 1.5) |
| Essais randomisés | |
| 6 études | 2.4 (1.9 – 3.0) |

Risque plus important la 1^{ère} année d'utilisation



THM et risque de MVTE- *Etude ESTHER*



Ajusté sur le BMI, atcdx flx MVTE et varices



THM et risque de MVTE : voie transdermique

- **Etude E3N (MGEN – France)**

Femmes nées entre 1925-1950 suivi à partir de 1990

100 000 femmes → 549 cas de 1^{er} épisode de MVTE

– *Canonico et al ATVB 2010*

- **U K General Practice Research Database (GPRD)**

Femmes âgées de 50 à 79 ans

230 000 femmes → 20 000 cas de 1^{er} épisode de MVTE

– *Renoux et al J Thromb Haemost, 2010*



THM et risque de MVTE : voie transdermique

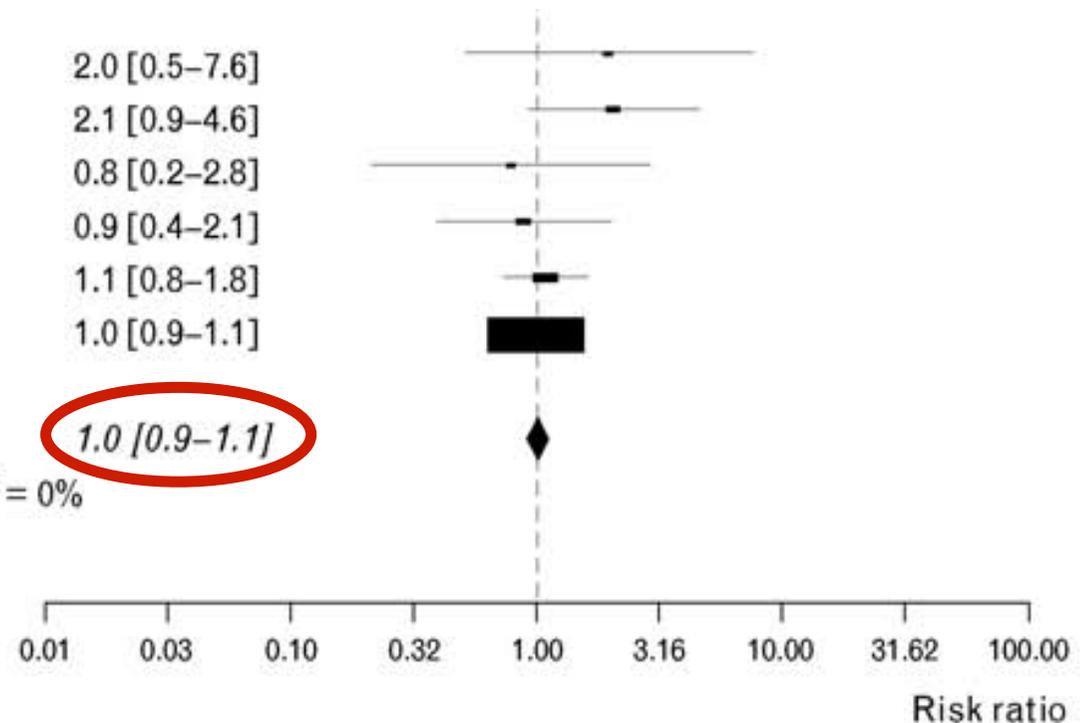
Case/control and cohort

| | |
|----------------------|---------------|
| Daly, 1996 | 2.0 [0.5–7.6] |
| Perez-Gutthann, 1997 | 2.1 [0.9–4.6] |
| Douketis, 2005* | 0.8 [0.2–2.8] |
| ESTHER, 2007 | 0.9 [0.4–2.1] |
| E3N, 2010 | 1.1 [0.8–1.8] |
| Renoux, 2010* | 1.0 [0.9–1.1] |

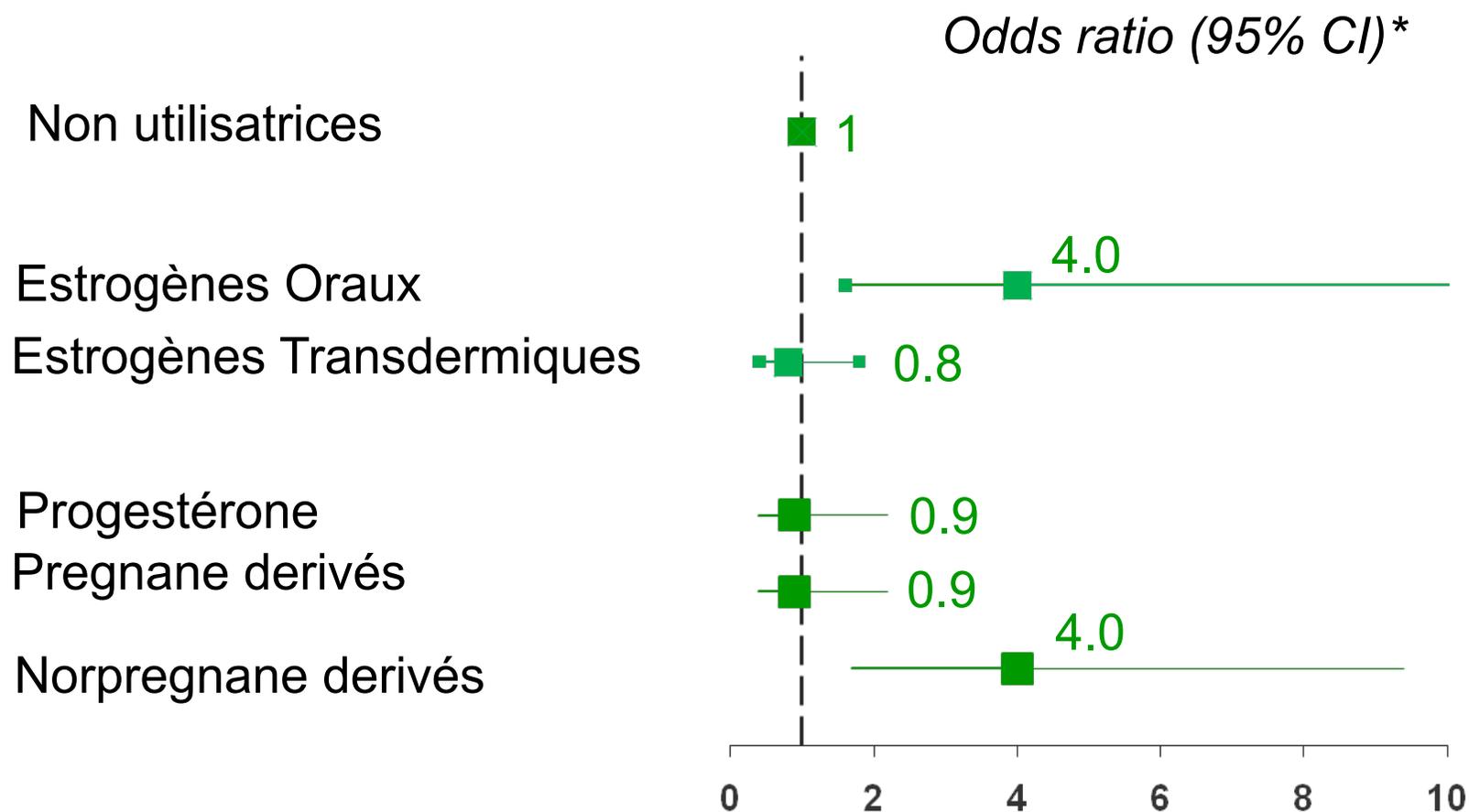
Pooled risk ratio

1.0 [0.9–1.1]

Test for homogeneity: $\chi^2 = 4.45$ ($P = 0.48$), $I^2 = 0\%$



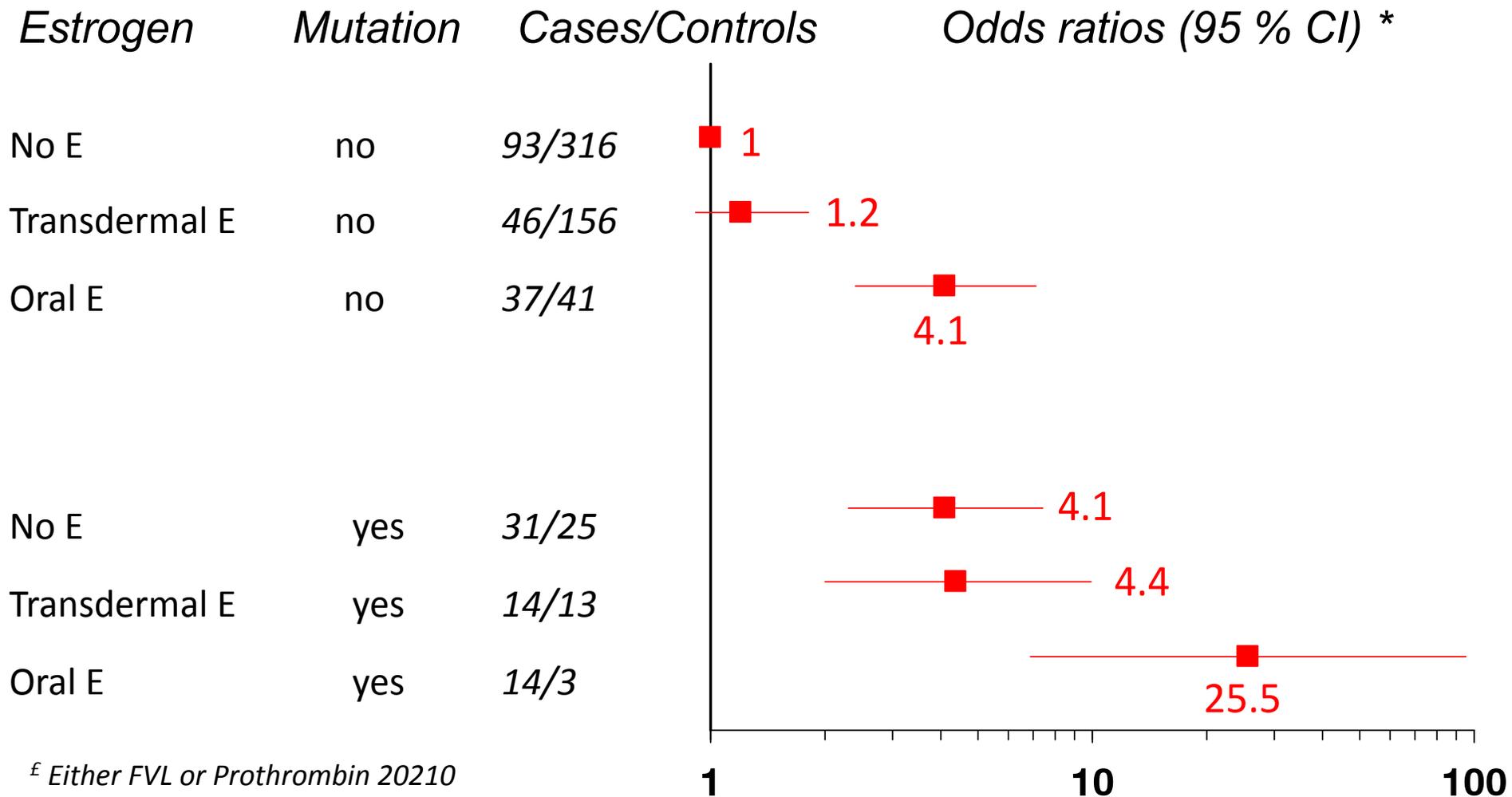
THM et risque de MVTE : Impact du progestatif associé. Etude ESTHER



Canonico et al., Circulation 2007



THM et risque de MVTE et thrombophilie Etude ESTHER



£ Either FVL or Prothrombin 20210

* Adjusted for BMI, family history of VTE and varicose veins

Straczek et al., Circulation, 2005



THM et risque récidive de MVTE : voie transdermique

- **Etude MEVE**

Cohorte rétrospective

Consultation d'hémostase → Hôtel-Dieu, Paris

1023 femmes recrutées entre 2000 et 2005

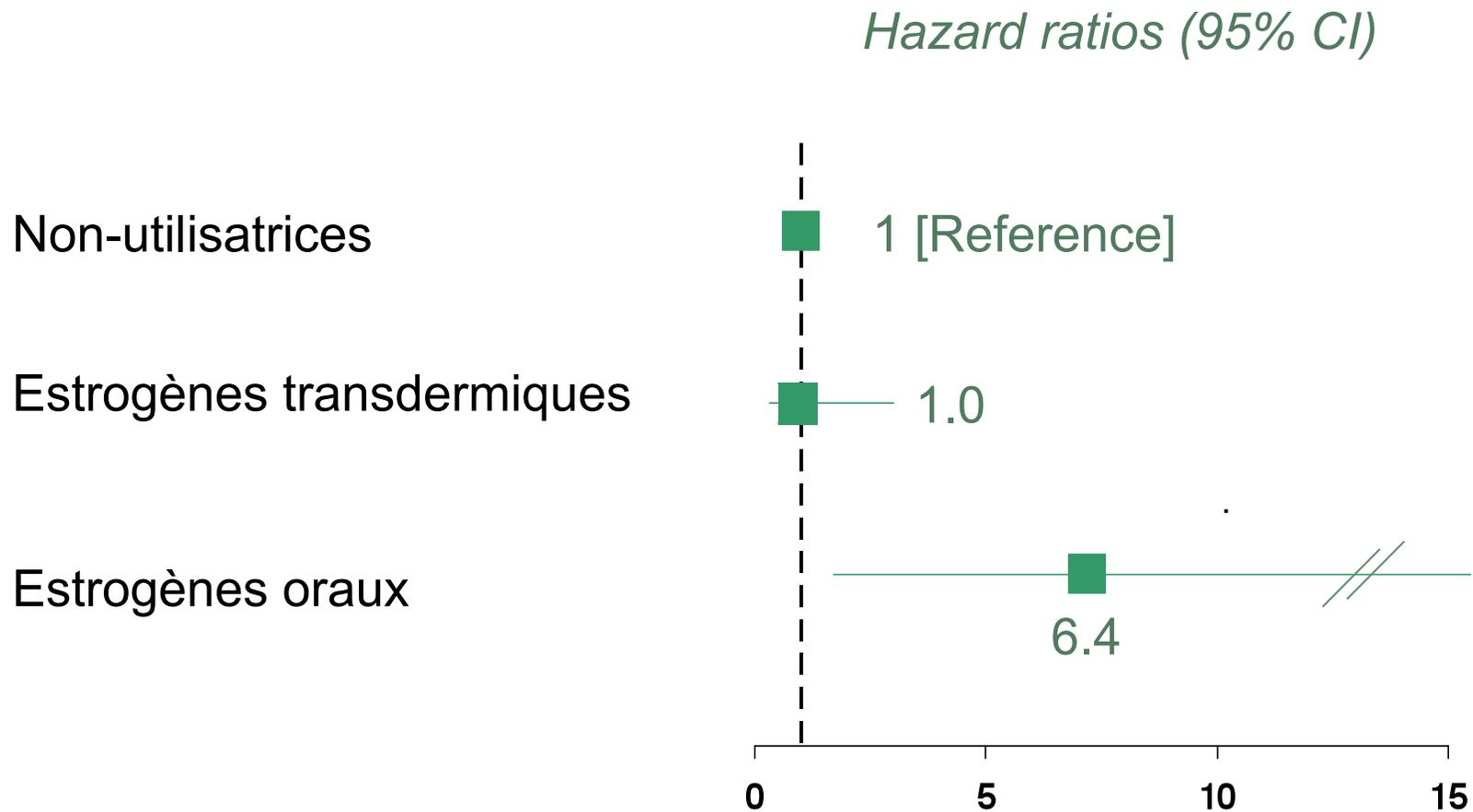
Âge → 45 -70 ans

77 cas de MVTE (récidive) documentées

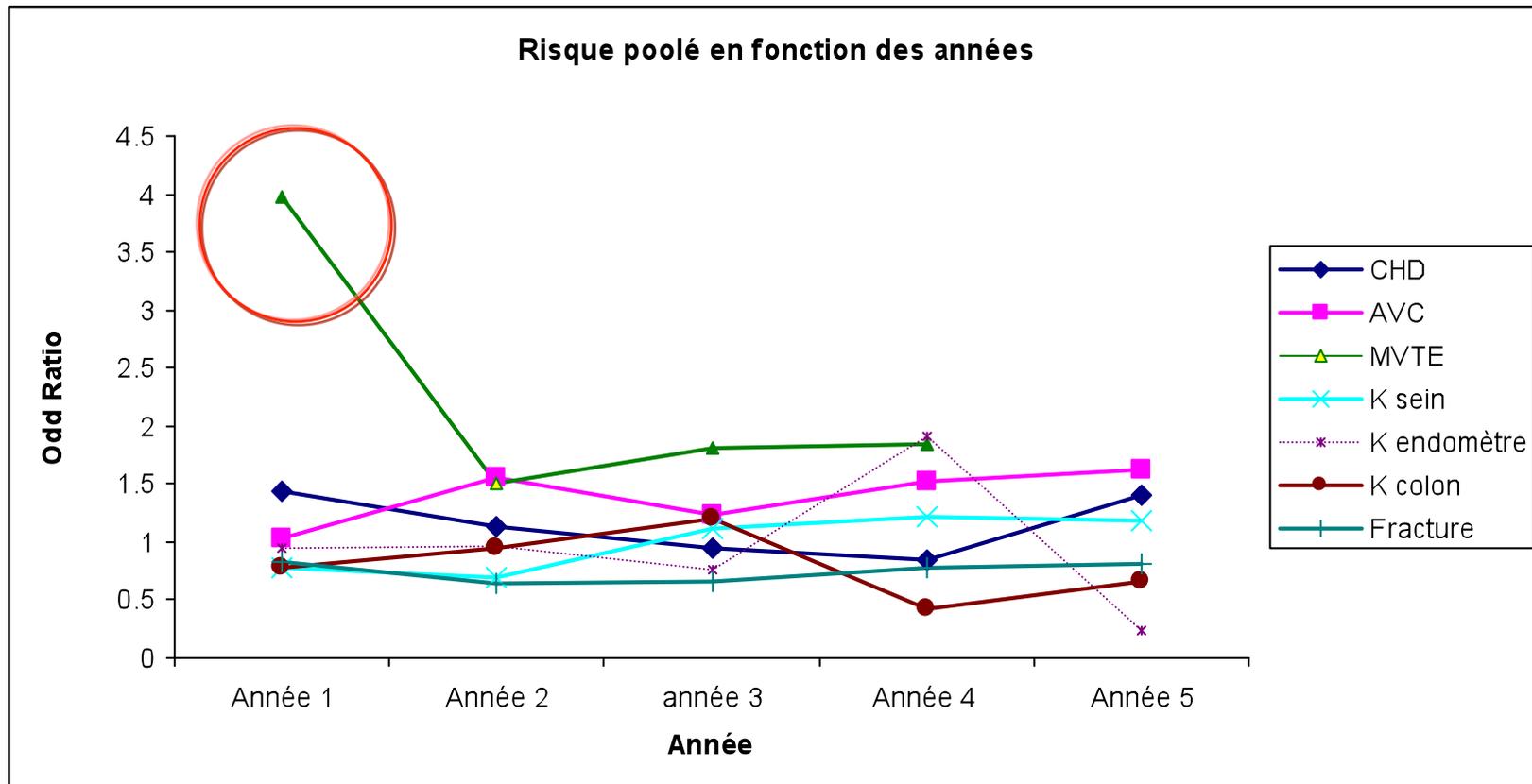


THM et risque de récurrence TE :

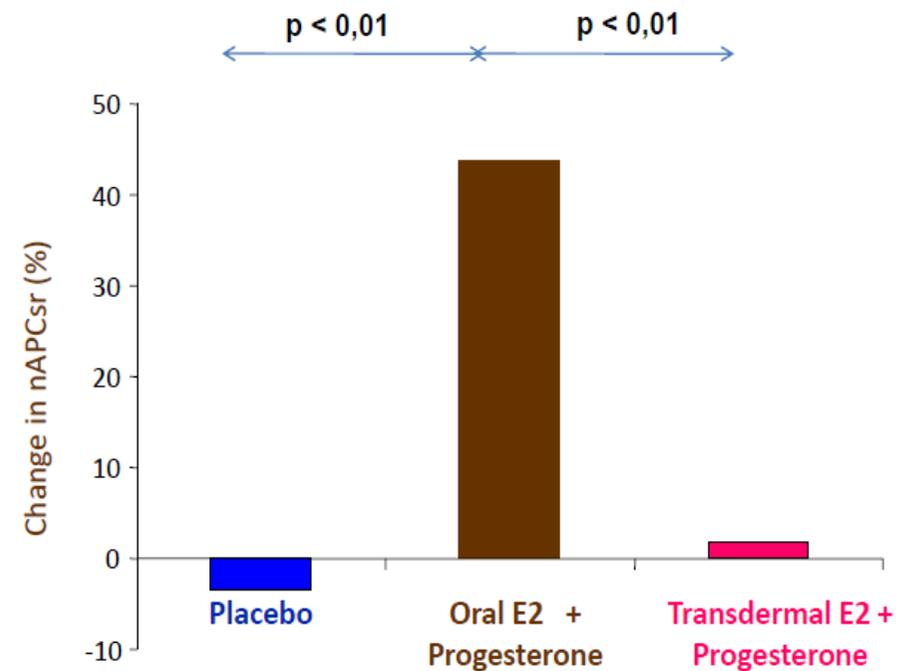
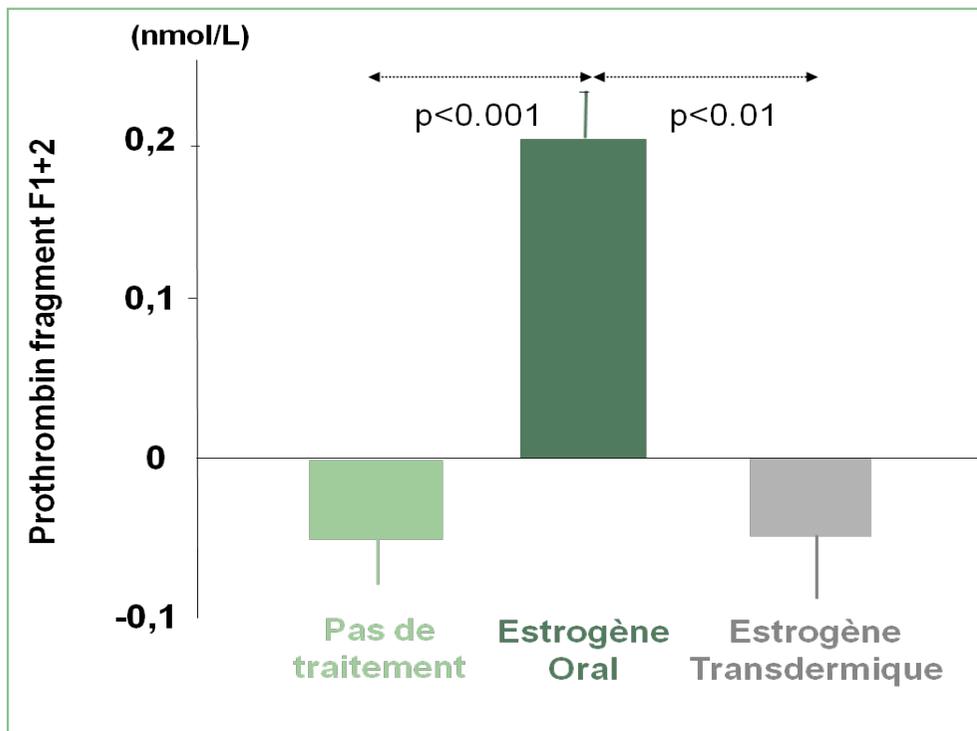
Etude MEVE (Hôtel-Dieu)



Balance bénéfice- risque du THM



Effet du traitement hormonal de ménopause sur l'activation de la coagulation



*Essai IMEP
Scarabin et al ATVB 2007*

*Essai SARAH + Essai Post
Oger et al ATVB 2003
Post et al ATVB 2003*



CONCLUSION

- **Voie d'administration de l'estradiol différent de l'éthinyl-estradiol**
- **Voie d'administration transdermique de l'estradiol serait plus neutre vis-à-vis du risque de MVTE**
- **Impact majeur de la balance bénéfice – risque à court terme du THM**



Remerciements

👉 The ESTHER Study Group

- Coordinating center: *Pierre-Yves Scarabin, Emmanuel Oger, Geneviève Plu-Bureau, Marianne Canonico,*
- Clinical Centers
 - Hôtel-Dieu hospital, Paris : *Jacqueline Conard, Geneviève Plu-Bureau*
 - HEGP, Paris : *Guy Meyer and Joseph Emmerich*
 - Brest hospital : *Emmanuel Oger*
 - Nancy hospital : *Denis Wahl*
 - Caen hospital : *Marie-Thérèse Barrellier*
 - Rouen hospital : *Hervé Lévesque*
 - Toulouse hospital : *Philippe Léger*
 - Lille hospital : *Nathalie Trillot*
- Biological Center : HEGP, Paris : *Martine Alhenc-Gelas*

👉 Inserm and Paris XI University: UMR-S 1018 « Hormones and Cardiovascular Disease » Section

