

HTA ET PILULE

DIU HTA 2012 – 2013
SEMINAIRE TOULOUSE
24 et 25 mai 2013



Bernard CHAMONTIN
Service de Médecine Interne et Hypertension
Artérielle
Pole Cardiovasculaire et Metabolique
CHU Rangueil TOULOUSE

HTA ET PILULE

- La contraception œstro-progestative est largement majoritaire jusqu'à 40 ans.
- Néanmoins des accidents, certains très graves, sont décrits.
- La "pilule" a la réputation d'induire une HTA et une augmentation du risque vasculaire.
- Quel est le rapport bénéfice / risque ?

HTA ET PILULE

- COP et niveau de PA
- COP et Incidence de l'HTA : RR d'HTA
- Tableaux cliniques « HTA et pilule » et facteurs
- COP , composition dosages estrogene et Pg
- Les complications cardiovasculaires
et le surrisque thromboembolique des pilules C3G
- Recommandations

Contraception et niveau de PA:

Élévation de la PA sous COP connue depuis 30-40 ans !

Étude de Glasgow (1969-1974)

186 femmes sous COP (50 à 100 µg EE)

- Groupe contrôle = stérilet
- ↗ significative PAS chez 164/186 (7.7 mmHg)
- ↗ significative PAD chez 150/186

Fisch et al (1977):

13000 femmes.

- ↗ PAS 5-6 mmHg, ↗ PAD 1-2 mmHg ,RR pour PA > 140/90 = 3.

Cook et al (1985):

2673 femmes, 5 ans.

- ↗ PAS 4.1 mmHg, ↘ 4.4 à l'arrêt.
- ↗ PAD 1.0 mmHg (NS) mais ↗ 0.5 mmHg/an. ↘ 2.7 mmHg à l'arrêt.

Wilson et al (1984):

485 femmes.

- ↗ PAS 6 mmHg, ↗ PAD 2 mmHg. (30 µg EE).

Heintz et al (1996): confirmation MAPA

40 femmes dont 20 sous COP (30 µg EE et 0.15 mg levonorgestrel).

Moyennes sur 24h: PAS 118.4 ± 6.1 vs 114.2 ± 5.4 / PAD 73.5 ± 5.5 vs 69.8 ± 4.4

Incidence de l'HTA

- Les premières données datent de 1974 !!! RCGP
, 46000 femmes HTA dans
9.5 à 15 cas/1000 années patientes.
Indépendante du dosage en EE.
- Etude de référence : Chasan Taber et al (1996)
68000 infirmières, NT au départ, suivi 4 ans.
1567 HTA sur 231000 années patientes
incidence \neq 2% , RR = 1.5 à 1.9.
- RR pour ex-utilisatrices = 1.2.

Risque Relatif HTA et COP

utilisatrices actuelles

Hypertension	OC Use		
	Never	Past	Current
Cases, n	211	1193	163
Person-years	35 333	167 236	28 437
Age-adjusted RR	1.0 (referent)	1.1 (0.9-1.2)	1.5 (1.2-1.8)
Age- and BMI-adjusted RR	1.0 (referent)	1.2 (1.0-1.4)	1.8 (1.5-2.3)
Multivariate RR	1.0 (referent)	1.2 (1.0-1.4)	1.8 (1.5-2.3)
Age-adjusted RR *	1.0 (referent)	1.2 (1.0-1.4)	1.7 (1.3-2.1)
Multivariate RR *	1.0 (referent)	1.2 (1.1-1.5)	1.9 (1.6-2.4)

* adjusted for baseline BP.

Risque Relatif HTA : durée COP

	Duration of current OC Use, years				
	Never	<2	2.<4	4-<6	6+
Hypertension					
Cases, n	211	13	21	19	107
Person-years	35 333	2844	4592	4481	16 409
Age-adjusted RR	1.0 (referent)	1.4 (0.8-2.4)	1.4 (0.9-2.2)	1.3 (0.8-2.1)	1.6 (1.3-2.1)
Age- and BMI-	1.0 (referent)	1.6 (0.9-2.9)	1.7 (1.0-2.7)	1.6 (1.0-2.7)	2.1 (1.6-2.6)
Multivariate RR	1.0 (referent)	1.6 (0.9-2.9)	1.6 (1.0-2.6)	1.7 (1.0-2.8)	2.1 (1.6-2.7)
Multivariate RR*	1.0 (referent)	1.7 (0.9-3.2)	1.9 (1.2-3.0)	1.8 (1.1-3.0)	2.2 (1.7-2.7)
Multivariate RR**	1.0 (referent)	1.6 (0.8-3.0)	1.9 (1.2-3.1)	1.8 (1.1-2.9)	2.2 (1.7-2.9)

* same + progestational potency. ** same + estrogenic potency. Chasan Taber
Circulation 1996;94:483-9

Risque Relatif HTA : dosages COP

Potency	Cases, n	Pers-yr	RR	95% CI
Progestational potency				
Never	211	35 333	1.0	Referent
Low (<1 mg)	44	10 305	1.6	1.0-2.2
Medium (1 mg)	70	9660	2.5	1.8-3.4
High (>1 mg)	36	6024	2.0	1.4-3.0
Estrogenic potency				
Never	211	35 333	1.0	Referent
Low ($\leq 30 \mu\text{g}$)	63	11 729	1.9	1.4-2.6
Medium (>30- $\leq 50 \mu\text{g}$)	87	14 262	2.1	1.6-2.8
High (>50 μg)	1	38		

L'HTA de la pilule: tableaux cliniques

Le Tableau le plus fréquent

- Le plus souvent bénigne, et rapidement régressive à l'arrêt, normalisation PA en 3 mois...
- Mais HTA maligne possible (incidence non connue).
- Régression incomplète à l'arrêt, mais contrôle thérapeutique plus facile.

Le SHU

- Rare (incidence non chiffrée) mais gravissime.
- Parfois lors de la reprise d'une COP en PP.
- Insuffisance rénale rapidement progressive et généralement irréversible, dans un tableau d'HTA maligne et d'hémolyse intravasculaire.
- Récidive du SHU pratiquement certaine si réintroduction de la COP.

Facteurs prédisposants

- Age > 35 ans
- Obésité
- Antécédents familiaux
- Les antécédents de prééclampsie ne semblent pas en cause (9/180 pour Pritchard) mais biais de sélection probable.

Rôle de la composition du contraceptif: dosage estrogène

- NPHS (1977): PAS 117.5 sans COP, 129.7 avec 30 μg , 125.3 avec 50 μg .
- Weir (1982): HTA sous COP à 50 μg EE, diminuant après passage à 30 μg .
- RCGP et CSM: aucune influence de la dose d'EE sur incidence de l'HTA.

Conclusion: les faibles doses d'EE ne réduisent pas significativement l'incidence de l'HTA

Rôle de la composition du contraceptif: Progestatif

- **Pas d'HTA avec progestatif pur** , Contraception 2004 ;69:89-97
- Godsland et al (1995) : à dose constante d'EE, HTA avec lévonorgestrel, pas avec noréthindrone ni désogestrel.
- RCGP : Quelle que soit la dose d'EE, ↗ HTA avec la dose du progestatif (norethistérone ou lévonorgestrel).
- Khaw et al (1982): Corrélation entre dose de lévonorgestrel et PAS. Non retrouvée dans d'autres études.

Pas de conclusion formelle

CONTRACEPTIFS ESTROPROGESTATIFS : 1ERE, 2EME , 3EME GENERATION C1G, C2G, C3G

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®, Optidril®, Optilova®, 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®, Optinesse®, Phaeva®, Triminulet® et neuf génériques*
	EE(35 µg)	Norgestimate	-	Cilest®, Effiprev®, Triafermi®, Tricilest®

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

CONTRACEPTIFS ESTROPROGESTATIFS 4EME GENERATION C4G

Selon les données disponibles, il n'y a pas d'argument pour les préférer aux précédents. De plus, il est apparu que les COEP contenant de la drospirénone présentent un surrisque thromboembolique par rapport aux C2G*.

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités
Autres COEP	EE (30 µg)	Chlormadinone	Belara®
	EE (20 ou 30 µg)	Drospirénone	Belanette®, Convuline®, Drospibel®, Jasmine®, Jasminelle®, Jasminelle Continu®, Rimendia®, Yaz®, EE/drospirénone Biogaran® et Biogaran Continu®
	Estradiol (1,5 mg)	Nomégestrol	Zoely®
	Valérate d'estradiol (3/2/1 mg)	Diénogest	Qlaira®

Pas de données disponibles pour HTA et COP avec estradiol

Contraception et maladie coronaire

- Analyse secondaire du RCGP (1989):
23000 femmes, suivi de 18 ans.
158 IdM (0.7% des utilisatrices).
Etude cas-contrôle
 - RR 1.8 sur l'ensemble
 - RR 20.8 si fumeuse
 - RR 3.7 à 9 si HTA suivant tabac ou non
 - RR 3.4 à 41 si Atcd de PE suivant tabac ou non

Contraception et maladie coronaire (2)

- **Nurses Health Study (1990):**
120000 femmes, suivi de 8 ans.
RR accident coronarien majeur 0.8 (0.6 à 1.0).
Pas de différence si stratifié par tranches d'âge.
Méta-analyse sur 13 études: RR = 1.01 (0.91 à 1.13).
- **Etude collaborative OMS (1997) :**
RR 5.01 mais lié au tabac (RR = 20) et HTA (RR = 10).
 - 400 cas/10⁶ si > 35 ans et fumeuse
 - 3 cas/10⁶ si < 35 ans non fumeuse

Contraception et AVC

- Etude collaborative OMS (1997):
étude cas-contrôle 1000 à 2000 cas suivant les branches.
En Europe, RR 1.38 (0.84 à 2.25) globalement,
3 si fumeuse, 10 si HTA.
- Risque semble nettement plus élevé avec des dosages forts en EE.

Contraception et risque CV : synthèse

- Risque augmente avec l'âge
- Risque surtout accru si autres FdR (tabac)
- Risque limité aux utilisatrices actuelles
- Risque peu influencé par la durée de la COP
- En parallèle considérer le risque de MTE +++

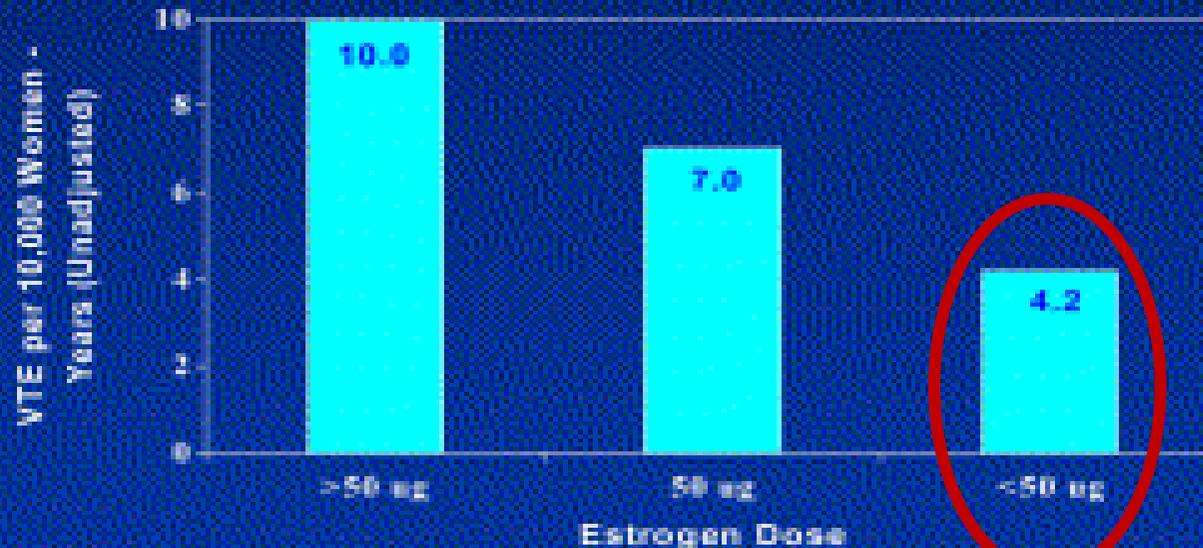
Mécanismes

- ↗ *synthèse hépatique d'ATG (↗ mRNA), avec activation globale du SRAA.*
- *Induction d'une résistance à l'insuline (EE).*
- *Influence sur l'hémostase et sur le métabolisme des lipides.*
- *Rôle de la RPCA (facteur V Leiden) , et autres prédispositions héréditaires ou acquises à la thrombose veineuse (déficit ATIII, protéine C, S, AC antiphospholipides ,hyperhomocysteinémie)*

RISQUE THROMBOEMBOLIQUE SOUS CONTRACEPTIFS ESTROPROGESTATIFS

Risque MTE et dosage du contraceptif

Rate of VTE and Estrogen Dose of OCs



Adapted from Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Linder PE. Oral Contraceptive Estrogen Dose and the Risk of Deep Venous Thromboembolic Disease. *Am J Epidemiol*. 1991;133(1):32-36.

RISQUE THROMBOEMBOLIQUE SOUS CONTRACEPTIFS ESTROPROGESTATIFS

~~Profil des caractéristiques~~

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné (COC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation. L'augmentation du risque thromboembolique veineux est plus élevée pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif oral estroprogestatif.

Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en estrogène (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol), sans facteur de risque thromboembolique veineux connu, les études épidémiologiques ont montré que l'incidence d'un accident thromboembolique veineux était comprise entre environ 20 cas pour 100 000 années femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel) et 40 cas pour 100 000 années femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du désogestrel ou du gestodène). Chez les non-utilisatrices, ce risque est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes et de 60 cas pour 100 000 grossesses. Dans 1 à 2 % des cas, ces accidents thromboemboliques veineux sont d'évolution fatale.

~~Certaines études épidémiologiques ont également associé l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs à une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).~~

Chez les utilisatrices d'une contraception orale, de très rares cas de thrombose d'autres vaisseaux sanguins ont été observés, par exemple veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes. Il n'existe pas de consensus sur la relation entre la survenue de ces accidents et l'utilisation de contraceptifs hormonaux.

SURRISQUE THROMBOEMBOLIQUE SOUS CONTRACEPTIFS ESTROPROGESTATIFS DE 3EME GENERATION C3G

- De l'ensemble des travaux publiés, il ressort que le risque d'événement thromboembolique veineux est accru avec les C3G par rapport aux C1G/C2G*.
- Chez la femme en bonne santé sans autre facteur de risque, ce risque est d'environ 0,02 % par an avec les C1G/C2G* ; avec les C3G, il passe à 0,04 % par an (soit 4 accidents par an au lieu de 2 pour 10 000 utilisatrices).
- Le risque thromboembolique veineux lié aux COEP est maximal dans les 12 premiers mois. Il diminue avec la durée de prise de la contraception, mais le surrisque lié aux C3G par rapport aux C1G/C2G* persiste.
- Lors de la prescription d'une contraception orale estroprogestative, il convient de préférer les C1G/C2G*.
- Le surrisque thromboembolique veineux ne justifie pas un arrêt brutal d'une C3G jusque là bien supportée. À l'issue de la prescription en cours, le prescripteur envisagera avec la femme déjà sous C3G la méthode contraceptive la plus appropriée pour elle (autre contraceptif oral, dispositif intra-utérin, etc.).

* : contenant moins de 50 µg d'éthinyl-estradiol (EE).

PREVENTION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE SOUS CONTRACEPTIFS ESTROPROGESTATIFS

- Tous les COEP entraînent une augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. C'est pourquoi toute prescription de COEP doit être précédée d'une recherche des facteurs de risque personnels ou familiaux de thrombose.
- En effet, si le risque cardiovasculaire lié aux COEP est faible dans l'absolu, il est accru en cas d'association à d'autres facteurs de risque, à réévaluer à chaque prescription, notamment :
 - tabagisme : l'arrêt du tabac doit être préconisé et accompagné ;
 - anomalies de la coagulation, d'origine génétique en particulier : il faut les rechercher en cas d'antécédents familiaux (et bien sûr personnels) d'accidents cardiovasculaires ;
 - âge : le risque thromboembolique augmentant avec l'âge, le rapport bénéfice/risque des COEP devra être réévalué individuellement et de façon régulière à partir de 35 ans.
- Par ailleurs, les utilisatrices de COEP doivent être informées des signes évocateurs d'accident vasculaire.

SURRISQUE THROMBOEMBOLIQUE SOUS CONTRACEPTIFS ESTROPROGESTATIFS DE 3EME GENERATION C3G : LA RECOMMANDATION HAS (FICHE BUM NOV 2012)

- 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.

RISQUE THROMBOEMBOLIQUE SOUS CONTRACEPTIFS ESTROPROGESTATIFS

Symptomatologie d'appel

- douleur et/ou œdème inhabituel d'une jambe ;
- douleur importante et brutale dans la poitrine, irradiant ou non dans le bras gauche ;
- essoufflement soudain ;
- toux de survenue brutale ;
- céphalées inhabituelles, sévères, prolongées ;
- cécité brutale, partielle ou totale ;
- diplopie ;
- troubles du langage ou aphasie ;
- vertiges ;
- collapsus avec ou sans convulsions focalisées ;
- survenue brutale d'une parésie ou d'un engourdissement très important d'un hémicorps ou d'une partie du corps ;
- troubles moteurs ;
- douleur abdominale aiguë.

RISQUE THROMBOEMBOLIQUE SOUS CONTRACEPTIFS ESTROPROGESTATIFS

Contre indications

- thrombose veineuse ou antécédent de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- thrombose artérielle ou antécédent de thrombose artérielle (par exemple infarctus du myocarde), ou signes précurseurs de thrombose (par exemple: angor et accident ischémique transitoire) ;
- accident vasculaire cérébral (AVC) ou antécédent d'AVC ;
- présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle comme (voir également rubrique 4.4) :
 - un diabète avec complications vasculaires ;
 - une hypertension artérielle sévère ;
 - une dyslipoprotéinémie sévère.
- prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle (résistance à la protéine C activée (APC), déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique)) ;
- pancréatite ou antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère;
- antécédent de migraine avec signes neurologiques focalisés;
- (...)

HTA et COP en bref

Recommandations COP et FdR

Table 3. Summary of Guidelines for the Use of Combination Estrogen–Progestin Oral Contraceptives in Women with Characteristics That Might Increase the Risk of Adverse Effects.*

Variable	ACOG Guidelines	WHO Guidelines
Smoker, >35 yr of age <15 cigarettes/day ≥15 cigarettes/day	Risk unacceptable Risk unacceptable	Risk usually outweighs benefit Risk unacceptable
Hypertension Blood pressure controlled	Risk acceptable; no definition of blood-pressure control	Risk usually outweighs benefit if systolic blood pressure is 140–159 mm Hg and diastolic blood pressure is 90–99 mm Hg
Blood pressure uncontrolled	Risk unacceptable; no definition of uncontrolled blood pressure	Risk unacceptable if systolic blood pressure is ≥160 mm Hg or diastolic blood pressure is ≥100 mm Hg
History of stroke, ischemic heart disease, or venous thromboembolism	Risk unacceptable	Risk unacceptable
Diabetes	Risk acceptable if no other cardiovascular risk factors and no end-organ damage	Benefit outweighs risk if no end-organ damage and diabetes is of ≤20 yr duration
Hypercholesterolemia	Risk acceptable if LDL cholesterol <160 mg/dl and no other cardiovascular risk factors	Benefit–risk ratio is dependent on the presence or absence of other cardiovascular risk factors

HTA et COP en bref

Recommandations ESH 2007

Box 18 Hypertension in women

1. Treatment of hypertension in women

Response to antihypertensive agents and beneficial effects of BP lowering appear to be similar in women and in men. However, ACE inhibitors and angiotensin receptor antagonists should be avoided in pregnant and pregnancy planning women because of potential teratogenic effects during pregnancy.

2. Oral contraceptives

Even low oestrogen oral contraceptives are associated with increased risk of hypertension, stroke and myocardial infarction. The progestogen-only pill is a contraceptive option for women with high BP, but influence on cardiovascular outcomes has been insufficiently investigated.

3. Hormone replacement therapy

There is evidence that the only benefit of this therapy is a decreased incidence of bone fractures and colon cancer, accompanied, however, by increased risk of coronary events, stroke, thromboembolism, breast cancer, gallbladder disease, and dementia. This therapy is not recommended for cardioprotection in postmenopausal women.

HTA et COP en bref

Recommandations pratiques

- Utiliser une faible dose d'œstrogène
- Mesurer la PA au moins tous les 6 mois
- Si ↗ significative arrêter COP et proposer une alternative
- Si pas de normalisation à 3 mois, traiter l'HTA
- Ne pas méconnaître une HTA secondaire
- Autre contraception