

Foie et contraception orale

Objectifs pédagogiques

- Savoir quelle surveillance hépatique doit être proposée chez les patientes sous contraception orale
- Connaître les contre-indications hépatiques de la contraception orale
- Savoir si la contraception orale microdosée a changé les données classiques

Introduction

La contraception orale (CO) est utilisée par plus de 100 millions de femmes [1]. La teneur en éthinylestrodiol, initialement de 150 µg au début des années 1960 a rapidement été réduite en raison des complications cardiaques et thrombo-emboliques pour atteindre 15 à 20 µg dans les pilules de dernière génération, et une pilule combinée associant un progestatif de synthèse à un estrogène naturel (valérate d'estradiol/diénogest) a été approuvée en 2009. Parallèlement, le taux de progestatifs de synthèse a diminué de 5 à 10 fois et de nouveaux composés ont permis de réduire les effets secondaires androgéniques. Les complications hépatiques de la CO sont aujourd'hui moins fréquentes et leur pathogénie est mieux connue.

Contraceptifs oraux et cholestase

Les cholestases induites par les CO, rapportées pour la première fois il y a plus de 50 ans, ont principalement été observées avec les pilules de première

génération avant les années 1980. Leur prévalence restait néanmoins faible, de l'ordre de 1/10 000 en Europe et en Amérique du Nord, plus élevée dans certaines régions telles que la Suède ou le Chili, témoignant d'une prédisposition génétique [2, 3]. Ces atteintes cholestatiques survenaient durant les six premiers mois de traitement, le plus souvent au cours du premier ou du deuxième cycle [4]. Le tableau associait habituellement un prurit, parfois invalidant, et un ictère, habituellement modéré. Les anomalies biologiques comportaient une élévation des phosphatases alcalines et de la bilirubine et une hypertransaminasémie modérée chez deux tiers des patientes environ [4]. Histologiquement, il s'agissait d'une cholestase pure prédominant dans la région centro-lobulaire. L'arrêt de la molécule était associé à une régression de l'ictère en l'espace de quelques semaines [4]. La cholestase récidivait en cas de réintroduction du contraceptif. Ce tableau très caractéristique est devenu exceptionnel avec le développement des pilules mini- puis micro-dosées.

Ces atteintes cholestatiques aiguës sont liées aux effets inhibiteurs dose-dépendants des estrogènes sur la sécrétion biliaire. L'effet dépressur est étroitement associé à la présence d'une bêtaglucuronylation sur le carbone 17. Les mécanismes mis en jeu sont probablement multifactoriels. Les estrogènes augmentent notamment la perméabilité des jonctions serrées inter-hépatocytaires, provoquant une rétrodiffusion biliaire de

A. Mallat

l'espace canaliculaire vers le compartiment sanguin [5]. Ils réduisent également l'expression de plusieurs transporteurs biliaires au niveau du pôle basolatéral (NTCP, OATP) et du pôle canaliculaire (Bsep et Mrp2) de l'hépatocyte [6-8].

Le clonage des gènes codant pour les transporteurs biliaires a permis d'identifier des variants responsables de maladies cholestatiques héréditaires. Un certain nombre d'observations suggère que les cholestases sous contraceptifs surviennent préférentiellement en cas de prédisposition à la cholestase gravidique et chez les femmes apparentées [9]. La cholestase gravidique est le plus souvent en relation avec une mutation hétérozygote du gène MDR3 (*ABCB4*), mais elle est également rattachée à des variants des gènes codant pour FIC1 (*ATP8B1*), BSEP (*ABC11*) ou MRP2 (*ABCC2*) [10]. De façon intéressante, deux études génétiques récentes sur de petits effectifs suggèrent que les mutations hétérozygotes spécifiques du gène de la BSEP (*ABC11*) prédisposent à la cholestase induite par la CO [11, 12]. Il a également été rapporté des épisodes d'ictère sous CO chez les patientes atteintes de syndrome de Dubin-Johnson, une cholestase héréditaire en rapport avec un variant déficitaire du gène codant pour MDR2 (*ABCC2*) [13]. Par ailleurs, il a été suggéré mais non formellement démontré que les patients atteints de cholestase récurrente bénigne (BRIC-1) associée à des variants du gène de la protéine FIC1 (*ATP8B1*) sont également prédisposés à des épisodes cholestatiques sous CO. Enfin, de façon anecdotique,

■ A. Mallat (✉)
 AP-HP, service d'hépatologie et de gastroentérologie, INSERM U955,
 Groupe hospitalier Henri Mondor-Albert Chenevier, 94000 Créteil
 E-mail : ariane.mallat@hmn.aphp.fr

l'introduction d'une CO a été associée à l'apparition de symptômes lithiasiques révélateurs d'une lithiase biliaire cholestérique et d'une cholestase familiale de type 3 chez une jeune femme de 17 ans porteuse d'une mutation hétérozygote pour le gène MDR3 [14].

L'ensemble de ces données indique que le risque d'hépatite cholestatique induite par la CO est aujourd'hui exceptionnel, exception faite des patientes porteuses d'une anomalie constitutionnelle de certains transporteurs biliaires.

Contraception orale et maladies vasculaires du foie

Contraception et risque thromboembolique

Le risque thromboembolique associé à la CO estroprogestative a été rapporté pour la première fois en 1961 [15]. La pilule augmente d'un facteur 3 à 6 le risque relatif de thrombose veineuse qui reste néanmoins faible, avec un accident chez environ 1/2000 à 3500 utilisatrices [16-17]. Les mécanismes mis en jeu sont multifactoriels et associent des modifications des cascades procoagulantes, anticoagulantes et fibrinolytiques [16]. En particulier, les CO provoquent une résistance acquise à la protéine C [18], dont la sévérité est corrélée au risque thromboembolique. Les thromboses veineuses sont majoritairement observées au cours de la première année de traitement. Le risque thrombotique est lié à la dose d'estrogènes et au type de progestatif [19-20] et le desogestrel ou le gestodène présents dans les pilules microdosées utilisées actuellement sont associés à un risque plus élevé que le levonorgestrel ou la norethiostostérone [19]. En revanche, il n'y a pas de sur-risque de thrombose en cas de contraception progestative pure [19]. Enfin, la présence d'une affection prothrombotique innée est associée à un risque très élevé de

thrombose en cas de CO, maximal chez les sujets porteurs d'une mutation du facteur V Leiden [16].

Syndrome de Budd-Chiari

Le syndrome de Budd-Chiari primitif est une maladie rare qui résulte de la conjonction de plusieurs facteurs prothrombotiques dans plus de 85 % des cas. Les facteurs étiopathogéniques sont dominés par les syndromes myéloprolifératifs qui sont présents dans 40 à 50 % des cas. Les autres étiologies sont représentées par les affections héréditaires au premier rang desquelles la mutation du facteur V Leiden, suivie par les déficits en protéine C ou S, ainsi que par des maladies acquises parmi lesquelles le syndrome des antiphospholipides, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne ou le syndrome de Behçet (pour une revue cf. [21]). Une CO est rapportée avec une fréquence variable selon les séries, et semble plus particulièrement associée à la thrombose des veines sus-hépatiques par comparaison à la thrombose de la veine cave inférieure [22]. Le rôle des contraceptifs, largement mis en avant il y a une vingtaine d'année [23] avant la mise à disposition de tests diagnostiques sensibles des affections prothrombotiques, semble plutôt correspondre à celui de cofacteur dans un contexte d'état prothrombotique dans les séries multicentriques les plus récentes [24].

Thrombose de la veine porte

Le lien entre thrombose porte, facteurs locaux et présence d'une ou plusieurs affections prothrombotiques, fait l'objet d'un consensus [21]. Néanmoins, contrairement à ce qui est décrit dans d'autres territoires, la CO n'est pas clairement associée à la survenue d'une thrombose de la veine porte. Ainsi, dans une étude cas-témoin italienne comparant 65 cas de thrombose porte à 500 cas de thrombose des membres inférieurs et 700 volontaires sains, la présence d'une affection prothrombotique constituait un fac-

teur de risque indépendant de thrombose porte, ce qui n'était pas le cas des CO [25]. Une deuxième étude cas-témoin, italienne, a également montré le rôle délétère des CO au cours de la thrombose veineuse distale mais pas chez les patients atteints de thrombose porte [26]. Néanmoins, on ne peut exclure une erreur de type II en raison du petit nombre de patientes sous CO parmi les cas de thrombose porte (respectivement 7/65 et 12/92). Quoi qu'il en soit, il paraît raisonnable de contre-indiquer l'usage de CO combiné en cas d'antécédent de thrombose porte, ce d'autant que, dans l'étude la plus récente, multicentrique et prospective, une CO était présente chez 45 % des patientes interrogées [27].

Dilatation sinusoidale

Les CO de deuxième génération ont été associées, de façon rare, à la survenue d'une dilatation sinusoidale. Cette atteinte est habituellement révélée par des douleurs abdominales, parfois violentes, une cholestase ou une hépatomégalie. De façon caractéristique, la biopsie hépatique met en évidence une dilatation sinusoidale systématisée, intéressant les zones périportales et médiolobulaires, et respectant la zone centrolobulaire. Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement [28-30]. Dans un cas, une deuxième biopsie prélevée 9 mois après l'interruption de la CO a montré une régression des lésions [30].

Contraception orale et tumeurs du foie

Hémangiome

L'hémangiome représente la tumeur bénigne hépatique la plus fréquente, avec une prévalence de 2 à 4 % et une prédominance féminine. Sur la base des données épidémiologiques et d'un effet promitogénique des estrogènes sur la prolifération des cellules endothéliales en culture, quelques travaux récents ont étudié les relations entre

angiome et traitement hormonal. Il n'y avait pas de différence dans la prévalence de la CO chez 40 patientes porteuses d'angiomes et 109 témoins appariées [31]. Dans une cohorte de 94 femmes suivies de façon prospective pendant une durée moyenne de 5,5 ans, un traitement hormonal était un facteur prédictif faible de progression de taille de l'angiome. Néanmoins, le risque de progression était mineur (12 patientes sur 94 dont 5 sous traitement hormonal) et les modalités du traitement hormonal très hétérogènes (hormonothérapie de substitution, CO combinée ou progestérone) [32]. La CO peut être poursuivie sans surveillance particulière en cas d'angiome.

Hyperplasie nodulaire et focale

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF) est une tumeur bénigne relativement fréquente, polyclonale, correspondant à une hyperplasie hépatocytaire réactionnelle à une malformation vasculaire caractérisée par des vaisseaux dystrophiques [33]. Ces lésions exceptionnellement symptomatiques sont plus souvent observées chez la femme (sex-ratio : 2/1) entre l'âge de 20 et 50 ans [34]. Des observations isolées ont suggéré que les CO pouvaient être associées à une progression de taille des nodules d'HNF. Néanmoins, deux séries rétrospectives françaises (44 et 136 patients) n'ont pas trouvé de relation entre les CO et l'évolution de l'hyperplasie nodulaire focale, avec une durée moyenne respective de suivi de 2 et 4 ans [35, 36]. Toutefois, deux études cas-témoins (143 cas/240 témoins et 23 cas/94 témoins) suggèrent une relation faible entre une CO prolongée et la présence d'une HNF [37, 38]. Au total, une CO peut être introduite ou poursuivie chez les femmes ayant une HNF [39].

Adénome hépatocellulaire

L'adénome hépatocellulaire est une tumeur bénigne monoclonale très rare, très majoritairement observée chez les femmes jeunes sous CO. Contrairement

à l'HNF, l'adénome comporte deux risques évolutifs, l'hémorragie dans 20 % des cas environ et la transformation maligne dans 5 à 10 % des cas [40-42]. Le lien entre adénome et CO de première génération a été très largement démontré dans plusieurs études cas-témoin au cours des années 1970, avec une incidence estimée à 3/1 000 000 dans la population générale et 3/100 000 chez les femmes sous CO [43]. Le risque d'adénome est lié d'une part à la durée du traitement hormonal et, d'autre part, à la teneur en estrogènes [43]. Les travaux morphologiques et génomiques récents ont permis d'identifier trois groupes d'adénomes associés à des altérations génétiques distinctes et à des risques spécifiques [44]. Trois grandes séries chirurgicales récentes de plus de 100 patients confirment la prévalence élevée d'un antécédent récent de CO d'une durée supérieure à 2 ans dans l'ensemble des sous-groupes [40-42]. L'analyse de la base de données prospective multicentrique américaine de 124 adénomes opérés entre 1997 et 2006 a également établi que la taille de l'adénome et un traitement hormonal durant les 6 derniers mois sont des facteurs prédictifs indépendants de complications hémorragiques [41]. L'arrêt de la CO, recommandé dans tous les cas, est inconstamment associé à une diminution de taille ou à une régression de l'adénome [40, 42, 45].

Carcinome hépatocellulaire

Un certain nombre d'arguments expérimentaux suggèrent que les estrogènes de synthèse pourraient favoriser la carcinogenèse hépatique [46]. Ainsi, l'administration prolongée de doses élevées d'estrogènes de synthèse à des rats femelles est associée à des effets génotoxiques et à la survenue de carcinomes hépatocellulaires [46]. Les estrogènes de synthèse favorisent également la progression tumorale dans des modèles de carcinogenèse hépatique d'origine chimique [46]. Les données cliniques sont en revanche peu convaincantes. Les récepteurs ER α et

ER β et le récepteur de la progestérone sont exprimés de façon variable dans le tissu tumoral, mais il n'a pas été établi de relation entre l'expression de ces récepteurs et le phénotype tumoral [47, 48]. Toutefois, la présence d'un récepteur estrogénique variant, délété du domaine de liaison aux estrogènes mais constitutionnellement actif, est associée à un pronostic péjoratif [48]. Une douzaine d'études cas-témoin a évalué l'influence des CO sur le risque de CHC sur foie cirrhotique ou non cirrhotique avec des résultats discordants [49]. Ces travaux assez anciens se réfèrent à des estroprogestatifs plus dosés qu'actuellement. Leur significativité est limitée par de nombreux biais, notamment le petit nombre de patients inclus et la non-prise en considération d'autres facteurs étiopathogéniques potentiels. Une méta-analyse récente reprenant l'ensemble de ces études (739 patients et 5 223 témoins) a conclu à l'absence d'impact d'une CO d'une durée inférieure à 5 ans, sans pouvoir trancher, s'agissant de traitements de plus longue durée, en raison de l'insuffisance des données recueillies [49]. En résumé, les données épidémiologiques n'apportent pas de réponse claire quant à l'influence de la CO sur le CHC. En l'absence de données rassurantes, la CO reste néanmoins contre-indiquée en cas de CHC.

Conclusion

L'incidence des complications de la CO a diminué avec les pilules micro-dosées.

La CO doit être interrompue en cas d'adénome ou de carcinome hépatocellulaire.

La CO peut être poursuivie en cas d'hyperplasie nodulaire focale.

Les cholestases induites par les contraceptifs oraux sont aujourd'hui exceptionnelles et s'observent principalement en cas de susceptibilité génétique.

Le risque thrombotique n'a pas disparu avec les pilules de dernière génération.

Références

1. WHO. Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series. Geneva: WHO, 1998:1-89.
2. Dalen E, Westerholm B. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters. *Acta Med Scand* 1974;195:459-63.
3. Orellana-Alcalde JM, Dominguez JP. Jaundice and oral contraceptive drugs. *Lancet* 1966;2:1279-80.
4. Metreau JM, Dhumeaux D, Berthelot P. Oral contraceptives and the liver. *Digestion* 1972;7:318-35.
5. Mottino AD, Hoffman T, Crocenzi FA, Sanchez Pozzi EJ, Roma MG, Vore M. Disruption of function and localization of tight junctional structures and Mrp2 in sustained estradiol-17beta-D-glucuronide-induced cholestasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:G391-402.
6. Crocenzi FA, Sanchez Pozzi EJ, Ruiz ML et al. Ca(2+)-dependent protein kinase C isoforms are critical to estradiol 17beta-D-glucuronide-induced cholestasis in the rat. *Hepatology* 2008;48:1885-95.
7. Yamamoto Y, Moore R, Hess HA et al. Estrogen receptor alpha mediates 17alpha-ethynylestradiol causing hepatotoxicity. *J Biol Chem* 2006;281:16625-31.
8. Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology* 2000;118:422-30.
9. Pauli-Magnus C, Stieger B, Meier Y, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Enterohepatic transport of bile salts and genetics of cholestasis. *J Hepatol* 2005;43:342-57.
10. Poupon R. Cholestase et maladies cholestatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:778-88.
11. Meier Y, Zodan T, Lang C et al. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump. *World J Gastroenterol* 2008;14:38-45.
12. Lang C, Meier Y, Stieger B et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multi-drug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:47-60.
13. Lindberg MC. Hepatobiliary complications of oral contraceptives. *J Gen Intern Med* 1992;7:199-209.
14. Ganne-Carrie N, Baussan C, Grando V, Gaudelus J, Cresteil D, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 revealed by oral contraceptive pills. *J Hepatol* 2003;38:693-4.
15. Jordan W. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961;1:1146-7.
16. Battaglioli T, Martinelli I. Hormone therapy and thromboembolic disease. *Curr Opin Hematol* 2007;14:488-93.
17. Hannaford P. Health consequences of combined oral contraceptives. *Br Med Bull* 2000;56:749-60.
18. Rosing J, Middeldorp S, Curvers J et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* 1999;354:2036-40.
19. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *Br Med J* 2009;339:b2890.
20. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *Br Med J* 2009;339:b2921.
21. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-64.
22. Valla D. Hepatic venous outflow tract obstruction etiopathogenesis: Asia versus the West. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:S204-11.
23. Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. *Gastroenterology* 1986;90:807-11.
24. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009;151:167-75.
25. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000;96:2364-8.
26. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005;41:603-8.
27. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2009;51:210-18.
28. Fischer D, Kemeny F, Rauturseau J, Marty M, Karsenti P. Hépatomégalie massive douloureuse, dilatation sinusoidale et prise prolongée d'oestrogénostatifs. *Gastroenterol Clin Biol* 1982;6:302-4.
29. Winkler K, Poulsen H. Liver disease with periportal sinusoidal dilatation. A possible complication to contraceptive steroids. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:699-704.
30. Bretagne F, Deugnier Y, Gosselin M, Gastard J. Hépatomégalie douloureuse et fièvre après prise d'oestrogénostatifs : lésions de dilatation sinusoidale. *Sem Hôp Paris* 1984;60:3231-32.
31. Gemer O, Moscovici O, Ben-Horin CL, Linov L, Peled R, Segal S. Oral contraceptives and liver hemangioma: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1199-201.
32. Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* 2004;53:1352-5.
33. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985;5:1194-200.
34. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1441-54.

35. D'Halluin V, Vilgrain V, Pelletier G et al. Histoire naturelle de l'hyperplasie nodulaire focale : étude rétrospective de 44 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1008-10.
36. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000;118:560-4.
37. Heinemann LA, Weimann A, Gerken G, Thiel C, Schlaud M, DoMinh T. Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Control Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:194-200.
38. Scalori A, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Colombo M. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:195-7.
39. WHO (www.who.int/reproductive-health/) Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth Edition ed. Geneva: World health organization, 2009.
40. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481-9.
41. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S et al. Liver cell adenoma: a multi-center analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:640-8.
42. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009;137:1698-705.
43. Barthelmes L, Tait IS. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *HPB (Oxford)* 2005;7:186-96.
44. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008; 48:163-70.
45. Aseni P, Sansalone CV, Sammartino C et al. Rapid disappearance of hepatic adenoma after contraceptive withdrawal. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:234-6.
46. Kalra M, Mayes J, Assefa S, Kaul AK, Kaul R. Role of sex steroid receptors in pathobiology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14:5945-61.
47. Di Maio M, Daniele B, Pignata S et al. Is human hepatocellular carcinoma a hormone-responsive tumor? *World J Gastroenterol* 2008;14: 1682-9.
48. Iavarone M, Lampertico P, Seletti C et al. The clinical and pathogenetic significance of estrogen receptor-beta expression in chronic liver diseases and liver carcinoma. *Cancer* 2003; 98:529-34.
49. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;47:506-13.

Les 5 points forts

- ❶ L'incidence des complications de la CO a diminué avec les pilules micro-dosées.
- ❷ La CO doit être interrompue en cas d'adénome ou de carcinome hépatocellulaire.
- ❸ La CO peut être poursuivie en cas d'hyperplasie nodulaire focale.
- ❹ Les cholestases induites par les contraceptifs oraux sont aujourd'hui exceptionnelles et s'observent principalement en cas de susceptibilité génétique.
- ❺ Le risque thrombotique n'a pas disparu avec les pilules de dernière génération.

Question à choix unique

Question 1

Quelle est la situation qui autorise la poursuite d'une contraception orale ?

- A. Syndrome de Budd-Chiari
- B. Traitement d'une hépatite chronique virale C
- C. Adénome hépatocellulaire
- D. Hyperplasie nodulaire focale
- E. Antécédent de thrombose porte sur foie sain

Question 2

Dans quelle situation, la contraception orale doit-elle être évitée ?

- A. Hémangiome hépatique
- B. Hépatite chronique B
- C. Hépatite auto-immune
- D. Stéatohépatite dysmétabolique
- E. Antécédent de cholestase gravidique