

Contraceptifs oraux et risque de thromboembolie veineuse : Mise à jour

La présente directive clinique a été analysée par le comité de pratique clinique-gynécologie et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société de obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEUR PRINCIPAL

Robert Reid, MD, Kingston (Ont.)

COMITÉ DE PRATIQUE CLINIQUE-GYNÉCOLOGIE

Nicholas Leyland, MD (coprésident), North York (Ont.)

Wendy Wolfman, MD (coprésidente), Toronto (Ont.)

Catherine Allaire, MD, Vancouver (C.-B.)

Alaa Awadalla, MD, Winnipeg (Man.)

Carolyn Best, MD, Toronto (Ont.)

Sheila Dunn, MD, Toronto (Ont.)

Madeleine Lemyre, MD, Québec (Québec)

Violaine Marcoux, MD, Ville Mont-Royal (Québec)

Chantal Menard, inf. aut., Ottawa (Ont.)

Frank Potestio, MD, Thunder Bay (Ont.)

David Rittenberg, MD, Halifax (N.-É.)

Sukhbir Singh, MD, Ottawa (Ont.)

Vyta Senikas, MD, Ottawa (Ont.)

Tous les membres du comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Les recherches documentaires et le soutien bibliographique nécessaires aux fins de la rédaction de la présente directive clinique ont été assurées par Cheryl Skidmore, analyste de recherche médicale, Société de obstétriciens et gynécologues du Canada.

« *contraception* », « *oral contraceptives* », « *hormonal contraception* ». Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles. Les recherches ont été mises à jour de façon régulière et leurs résultats ont été incorporés à la directive clinique jusqu'en mai 2010. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et dans les sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

Valeurs : Le niveau de résultat a été déterminé conformément aux critères établis par le groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (niveau).

Recommandations sommaires

1. Les contraceptifs oraux modernes offrent une contraception grandement efficace et une gamme d'avantages n'étant pas liés à la contraception. (I)
2. La thromboembolie veineuse, bien que rare, demeure l'une des conséquences indésirables graves de la contraception hormonale. Les meilleures données indiquent que les taux de thromboembolie veineuse chez les non-utilisatrices en âge de procréer sont d'environ 4–5/10 000 femmes par année; chez les utilisatrices de contraception orale, les taux se situent aux alentours de 9–10/10 000 femmes par année. Par comparaison, les taux de thromboembolie veineuse pendant la grossesse approchent 29/10 000, de façon globale, et peuvent atteindre 300–400/10 000 au cours de la période postpartum immédiate. (II-1)
3. La recherche démontre que les contraceptifs oraux comptant $\leq 35 \mu\text{g}$ d'éthinylestradiol s'accompagnent d'un risque moins élevé de thromboembolie veineuse que les contraceptifs oraux en comptant $50 \mu\text{g}$. (II-2) Bien que les données préliminaires semblent indiquer une possible accentuation de la baisse du risque de thromboembolie veineuse dans le cas des contraceptifs oraux comptant $< 35 \mu\text{g}$ d'éthinylestradiol, nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de données robustes permettant de étayer cette conclusion.
4. De récentes données contradictoires et la couverture médiatique du risque de thromboembolie veineuse attribué à la composante « progestatif » de certains nouveaux produits de contraception orale qui en a résulté ont suscité de la crainte et de la confusion à propos de l'innocuité des contraceptifs oraux, en général, et des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone, en particulier. Des épisodes de « psychose de la pilule » de cette nature se sont manifestés par le passé et ont donné lieu à des taux accrus de

Résumé

Objectif : Fournir les données actuelles et nouvelles en ce qui concerne les contraceptifs oraux et le risque de thromboembolie veineuse (TEV).

Résultats : Des recherches ont été menées dans PubMed et Medline en vue d'en tirer les articles publiés en anglais, en 2005, au moyen des termes suivants : « *venous thromboembolism* », « *VTE* »,

Mots clés : Venous thromboembolism, VTE, contraception, oral contraceptives, hormonal contraception

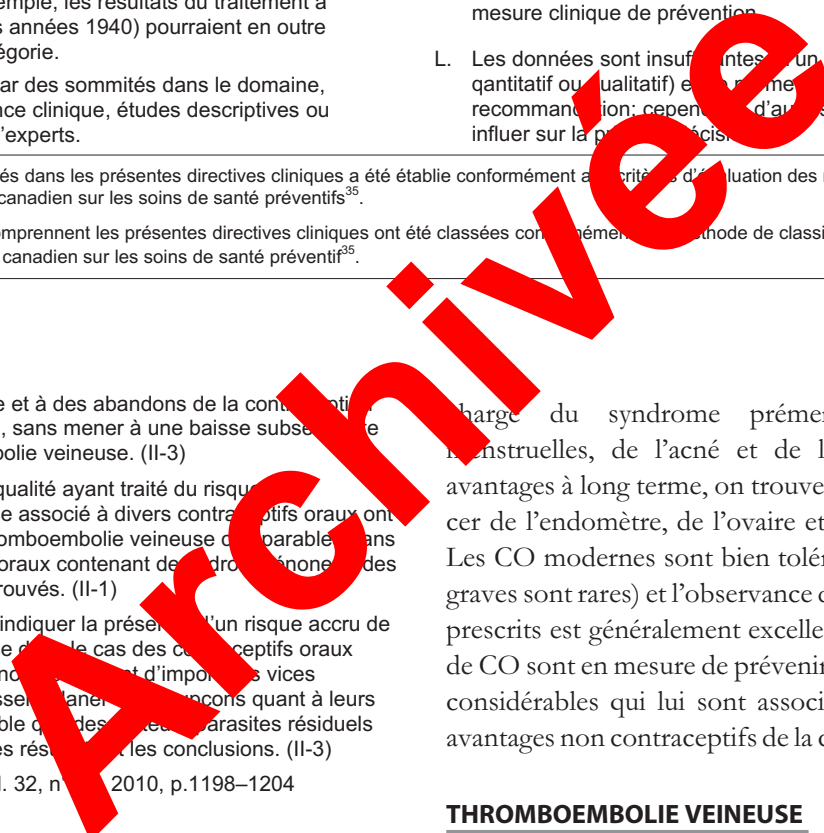
Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation ppui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes, d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et on ne peut pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs³⁵.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif³⁵.



grossesse non souhaitée et à des abandons de la contraception attribuables à la panique, sans mener à une baisse substantielle des taux de thromboembolie veineuse. (II-3)

5. Deux études de grande qualité ayant traité du risque de thromboembolie veineuse associé à divers contraceptifs oraux ont constaté des taux de thromboembolie veineuse comparable dans le cas des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone et des autres contraceptifs approuvés. (II-1)

6. Deux exposés semblant indiquer la présence d'un risque accru de thromboembolie veineuse dans le cas des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone et d'importantes limites méthodologiques qui laissent planer des doutes quant à leurs conclusions. Il est probable que des biais de sélection ou des parasites résiduels auraient pu en fausser les résultats et les conclusions. (II-3)

J Obstet Gynaecol Can, vol. 32, n° 12, décembre 2010, p.1198–1204

charge du syndrome prémenstruel, des migraines menstruelles, de l'acné et de l'hirsutisme. Parmi leurs avantages à long terme, on trouve la baisse des taux de cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du côlon et du rectum¹. Les CO modernes sont bien tolérés (les effets indésirables graves sont rares) et l'observance des schémas posologiques prescrits est généralement excellente. Ainsi, les utilisatrices de CO sont en mesure de prévenir la grossesse et les risques considérables qui lui sont associés, tout en profitant des avantages non contraceptifs de la contraception hormonale.

INTRODUCTION

Les contraceptifs oraux modernes confèrent non seulement une excellente contraception, mais également une variété d'avantages n'étant pas liés à la contraception, lesquels vont de la régulation et de la réduction du saignement menstruel et de la dysménorrhée à la prise en

THROMBOEMBOLIE VEINEUSE

Facteurs de risque

La thromboembolie veineuse est une pathologie rare, mais potentiellement grave, qui met habituellement en jeu un caillot sanguin se situant dans les veines profondes des jambes ou du bassin. Si ce caillot se disloque dans la circulation, il peut en venir à bloquer l'afflux de sang aux poumons (embolie pulmonaire), ce qui peut s'accompagner de conséquences fatales. Parmi les facteurs de risque connus de la TEV, on trouve le vieillissement², le tabagisme³, l'immobilité (comme celle qui est associée aux déplacements ou à l'hospitalisation)⁴, l'obésité⁵, ainsi que la grossesse et la période péripartum^{6,7}.

ABBREVIATIONS

- FDA US Food and Drug Administration
- CO Contraceptifs oraux
- TEV Thromboembolie veineuse

Effets hormonaux sur la thromboembolie veineuse

Les contraceptifs hormonaux entraînent la hausse du risque de TEV au-delà du taux de fond (de 5/10 000 femmes-années chez les non-utilisatrices⁸ à 9–10/10 000 femmes-années chez les utilisatrices⁹).

Pour replacer les risques de TEV chez les utilisatrices de CO dans leur contexte, il est important de ne pas perdre de vue que le risque de TEV pendant la grossesse peut atteindre 29/10 000^{9,10} et que, pendant la période péripartum, on a signalé que ce risque pouvait atteindre pas moins de 300–400/10 000^{6,7}. Faisant partie des modes de contraception les plus vastement utilisés et les plus efficaces, les CO entraînent la baisse des taux de grossesse non souhaitée et abaissent en fait le taux global de TEV au sein de la population, par comparaison avec les taux constatés au sein des populations n'ayant pas accès à une contraception efficace¹¹.

Les anciens CO, qui contenaient des taux supérieurs d'œstrogènes, donnaient lieu à un risque légèrement plus élevé que celui qui est engendré par les CO actuellement disponibles, la plupart desquels contiennent <50 µg d'éthinylestradiol. Les comprimés de moins de 50 µg donnent lieu à un risque plus faible de TEV que les comprimés de <50 µg¹². Bien que, en théorie, des baisses plus marquées de la dose d'œstrogènes puissent accentuer la baisse du risque de TEV, cet avantage n'a pas été clairement établi. Une baisse non significative du taux de TEV a été constatée dans le cadre de la *European Active Surveillance Study*, les CO contenant 30 µg d'éthinylestradiol ayant été comparés aux CO en contenant 20 µg⁹. Lidegaard et coll. ont également signalé que « une réduction de la dose d'œstrogènes de 30–40 µg pour les CO qui est des CO contenant du désogestrel et du gestodène, entraînait une baisse du risque de thromboembolie veineuse de l'ordre de 18 % »; cependant, la validité des diagnostics de TEV au sein du *Danish National Patient Registry* (un des quatre registres utilisés par l'étude de Lidegaard et coll.) a été remise en question¹⁴.

De nombreux comprimés dont les taux d'éthinylestradiol sont inférieurs à 35 µg se trouvent actuellement sur le marché et, bien qu'ils puissent être associés à un nombre moindre d'effets indésirables attribuables aux œstrogènes (comme la nausée ou la sensibilité mammaire) au cours des premiers mois d'utilisation, nous ne disposons d'aucune donnée concluante permettant d'établir qu'ils donnent lieu à un risque inférieur de TEV. Les comprimés contenant ≤20 µg d'éthinylestradiol présentent le potentiel de causer plus de cas de métrorragie (saignements non prévus), ce qui peut dissuader certaines femmes d'en faire une utilisation régulière¹⁵.

Au cours des dernières années, les innovations en matière de contraception hormonale ont dans une large mesure mis en jeu l'utilisation de nouveaux progestatifs, ce qui a exposé la composante « progestatif » des CO à un examen de plus en plus approfondi. Les nouveaux progestatifs sont, en partie, responsables de certains des avantages non contraceptifs les plus souhaitables, tout en assurant le maintien d'un faible risque d'effets indésirables graves.

Les comprimés de troisième génération ont fait l'objet d'une promotion en soulignant leur caractère moins androgénique et insistant sur le fait qu'ils pouvaient peut-être exercer moins d'effets indésirables sur les paramètres cardiovasculaires et métaboliques; on prétendait donc qu'ils étaient plus sûrs que les comprimés déjà mis en marché. Peu après le lancement de ces comprimés de troisième génération, des signalements faisant état d'une possible hausse du risque de TEV ont commencé à apparaître, exposant ainsi la composante « progestatif » de ces comprimés à un examen attentif. Un phénomène connu sous le nom de « signalement stimulé » n'est venu à manifester : les médecins comptant des patientes qui prenaient ces nouveaux comprimés étaient plus susceptibles d'orienter leurs patientes vers des services d'évaluation en présence de toute douleur aux jambes et de signaler tout épisode de TEV aux organismes de réglementation, et ce, en raison d'une sensibilisation accrue à ce risque possible. Ce qui a donné lieu à la « psychose de la panique » de 1995, laquelle s'inscrivait dans la foulée de l'émission (par les organismes de réglementation) d'une alerte au sujet de la hausse possible du risque de TEV chez les utilisatrices de comprimés de troisième génération. La hausse abrupte des taux de naissance et d'avortement^{16,17} (tous deux associés à une hausse du risque de TEV) attribuable à la hausse du nombre de grossesses non souhaitées a indiqué que de nombreuses femmes ont alors cessé de prendre des CO en raison de ce vent de panique. L'histoire de ce malheureux épisode est bien documenté^{18,19}. L'analyse et/ou la réplique subséquentes ont démontré la présence d'une erreur systématique au sein des études épidémiologiques s'étant penchées sur les risques de TEV. Les effets exacts de différents contraceptifs hormonaux sur le système hémostatique continuent de faire l'objet d'études et de débats²⁰; cependant, puisque aucun résultat convaincant n'est parvenu à démontrer la présence d'un risque accru, les comprimés de troisième génération demeurent sur le marché et sont vastement prescrits²¹.

Évaluation des risques de thromboembolie veineuse associés aux contraceptifs oraux

La TEV demeure l'un des rares effets indésirables graves associés à l'utilisation de CO. Puisque la TEV est si rare, des renseignements valables au sujet des risques associés à un comprimé donné ne peuvent être adéquatement tirés de la

recherche en précédant la mise en marché, laquelle peut ne solliciter la participation que de 1 000 à 3 000 femmes. Les renseignements sur les effets indésirables graves mais rares (comme la TEV) doivent être tirés de la surveillance post-commercialisation.

Le système canadien actuel exige que les fournisseurs de soins signalent (de façon volontaire) à Santé Canada les réactions indésirables inattendues ou graves aux médicaments. Bien qu'un tel système puisse éveiller l'attention des organismes de réglementation quant aux effets indésirables inattendus et rares d'un médicament, il n'est pas en mesure de fournir des renseignements valables au sujet des taux de complication ou d'informer les consommateurs au sujet des risques comparatifs des produits disponibles. Il en est ainsi car les nouveaux produits ont tendance à être prescrits aux femmes qui présentent déjà des facteurs de risque. Par exemple, les comprimés contenant de la drospirénone (lesquels sont efficaces pour ce qui est de l'atténuation de l'acné et de la croissance capillaire) ont tendance à être prescrits aux femmes qui sont obèses et qui, par le fait même, présentent déjà un facteur de risque indépendant en ce qui concerne les caillots sanguins. Il est possible que des signalements isolés d'effets indésirables graves concernant un CO particulier puissent en venir à pousser les fournisseurs de soins à faire preuve de plus de vigilance en étant à l'affût de cas semblables et en signalant à leur tour (signalement stimulé). Dans le cadre du signalement des événements indésirables, les numérateurs se trouvent donc sélectivement faussés en fonction de certains produits, ce qui peut donner une impression trompeuse quant au risque. Puisque les dénominateurs (nombre de femmes utilisant un produit particulier) et les facteurs de risque au sein de l'ensemble de la population des femmes s'étant vu prescrire un type particulier de CO sont inconnus, les signalements volontaires de cas indésirables ne peuvent fournir des renseignements valables sur les risques comparatifs de voir apparaître des effets indésirables rares mais graves.

Une autre méthodologie suggérée consiste à tenter d'obtenir des données plus exhaustives en menant (dans d'importantes bases de données) des recherches rétrospectives visant l'utilisation de produits particuliers et d'établir des liens entre leur utilisation et des complications telles que la TEV. Ces techniques peuvent être utiles lorsque l'ensemble de données d'origine compte des renseignements sur l'âge, le poids, la durée d'utilisation, etc., lesquels constituent d'importants facteurs de risque indépendants pouvant exercer une influence sur les risques de TEV. En l'absence de données de qualité sur de telles variables, il est possible qu'un risque apparemment associé à un CO particulier soit en fait associé aux caractéristiques des femmes qui prenaient le CO en question. Les bases de données, particulièrement celles qui sont conçues à des fins administratives, peuvent

ne pas disposer d'une validation adéquate des diagnostics de sortie du service hospitalier. Une étude menée en 2010 a démontré que les pathologies inscrites comme étant des TEV dans une base de données administrative s'avèrent souvent être d'une toute autre nature, une fois les résultats des essais obtenus¹⁴. Une comparaison valable du risque de TEV associé à différents CO doit prendre en considération le fait que le risque de TEV atteint son apogée au cours des premiers mois d'utilisation et qu'il connaît, par la suite, un déclin^{9,22-24}. Ce même effet a été noté dans le cadre du plus important essai clinique randomisé visant à examiner la TEV chez les femmes ménopausées prenant une hormonothérapie au moment de la ménopause²⁵. Les comparaisons du risque de TEV associé à différents CO doit tenir compte de la durée d'utilisation et s'assurer que les nouvelles utilisatrices d'un CO sont réellement comparées aux nouvelles utilisatrices d'un autre CO.

RECHERCHE EN COURS

Des renseignements légitimes sur ces risques rares sont plus susceptibles d'être obtenus grâce à des efforts de recherche qui utilisent une approche prospective auprès de participantes étant toutes de nouvelles utilisatrices de divers CO. La tenue d'un suivi méticuleux au moyen d'une surveillance active (contacts réguliers avec la patiente) et la validation de tous les cas soupçonnés (par l'examen des dossiers médicaux) s'avèrent être des éléments cruciaux.

La *European Active Surveillance Study* a été menée par le fabricant d'un nouveau CO contenant de la drospirénone, conjointement avec un conseil consultatif indépendant et à la suite de l'approbation des organismes de réglementation européens. Cette étude prospective de surveillance active non interventionnelle a fait le suivi de 59 674 nouvelles utilisatrices de différents CO pendant un total de 142 475 femmes-années, le tout ne s'accompagnant que d'un taux de suivi impossible de 2,4 %. L'étude a démontré que les CO contenant de la drospirénone étaient prescrits plus souvent aux femmes présentant un poids supérieur et que, malgré cela, aucune différence en matière de taux de TEV n'a été constatée entre les utilisatrices de ce nouveau CO contenant de la drospirénone et les utilisatrices d'autres CO.

Une autre étude prospective de grande envergure a utilisé un système de notation de la propension (facteur de risque) pour appairer les nouvelles utilisatrices de différents CO, en fonction du risque de base du TEV^{26,27}. Cette étude a appairé les nouvelles ordonnances de CO (CO contenant de la drospirénone, par comparaison avec d'autres CO, selon un rapport 2:1) et a évalué les dossiers médicaux de tous les épisodes potentiels de TEV. Aucune différence en matière de taux de TEV n'a été constatée entre les CO contenant de la drospirénone et d'autres CO.

La récente publicité entourant le recours collectif entrepris aux É.-U. et au Canada en raison des complications associées aux CO contenant de la drospirénone a une fois de plus soulevé des questions quant à la possibilité que les taux de TEV soient plus élevés dans le cas des CO contenant de la drospirénone. Cependant, l'analyse critique des deux études responsables de cette publicité négative^{13,28} laisse entendre que leurs conclusions pourraient être attribuables à des vices de méthodologie et/ou à une interprétation erronée, soit une opinion partagée par la FDA²⁹.

La *Dutch Mega Study*²⁸ (une étude cas-témoins rétrospective) a été conçue pour évaluer les facteurs environnementaux et génétiques qui influencent la TEV et les effets de différents CO sur la TEV. Les participantes du groupe témoin ont été recrutées de façon inhabituelle : bon nombre d'entre elles étaient les partenaires d'hommes consultant une clinique de thrombose, tandis que les autres ont été recrutées au moyen d'appels téléphoniques aléatoires. Les auteurs ont fourni des densités de l'incidence pour divers CO, s'accompagnant de vastes intervalles de confiance à 95 % se chevauchant, qui n'indiquent aucune différence significative sur le plan statistique entre la drospirénone et ce qu'on appelle les progestatifs de deuxième génération. Les renseignements sur la durée d'utilisation n'étaient pas disponibles pour toutes les femmes; ainsi, nous ne pouvons être sûrs que toutes les participantes étaient de nouvelles utilisatrices. De plus, les effets d'importants facteurs de risque (tels que l'obésité) n'ont pas été neutralisés pour ce qui est des estimations du risque. Malgré cela, les auteurs en sont venus à la conclusion que les CO de deuxième génération étaient plus sûrs que les CO de troisième génération pour ce qui est de la TEV. La FDA a récemment révisé le marquage d'un CO contenant de la drospirénone; en ce qui a trait à la *Dutch Mega Study*, elle fait remarquer que « le nombre de cas [CO contenant de la drospirénone] (inclus dans la *Dutch Mega Study*) était très faible (0,2 % de tous les cas), ce qui remet en question la fiabilité des estimations du risque »²⁹.

Une importante étude de cohorte nationale danoise constituait l'autre étude ayant signalé des taux accrus de TEV en association avec des CO contenant de la drospirénone et d'autres CO de troisième génération¹³. Elle consistait en un examen rétrospectif des Danoises ayant disposé d'ordonnances de contraception hormonale et des codes diagnostiques hospitaliers utilisés par la suite, entre 1995 et 2005, pour ce qui est de la thrombose veineuse profonde au sein d'un certain nombre de bases de données interreliées maintenues par le service national danois de la santé. Cet ensemble de données exhaustif couvrait 3,4 millions de femmes-années d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Les chercheurs ont identifié 2 045 cas de TEV associés à la contraception hormonale au cours de cette période. Conformément aux signalements

précédents, ils ont constaté que le risque de TEV était inversement proportionnel à la durée d'utilisation et qu'il connaissait une baisse lorsque les CO utilisés ne contenaient que de faibles doses d'œstrogènes. Contrairement aux études prospectives susmentionnées, ces chercheurs ont constaté que les CO contenant de la drospirénone et les autres CO de troisième génération (ceux qui contiennent du désogestrel, du gestodène) s'accompagnaient d'un risque accru de TEV, par comparaison avec les CO contenant du lévonorgestrel. Plusieurs lacunes méthodologiques importantes ont été identifiées depuis la publication de ce rapport¹³. Tout d'abord, des renseignements détaillés sur les facteurs parasites (tels que l'obésité) n'étaient pas disponibles aux fins de l'analyse. Cela s'avère important : les taux d'obésité de la population danoise ont presque triplé au cours de la dernière décennie et les données issues de autres recherches semblent indiquer que les femmes obèses sont plus susceptibles de se voir prescrire des CO contenant de la drospirénone, et ce, en raison de leurs effets bénéfiques perçus sur les symptômes androgéniques qui affectent de nombreuses femmes obèses et sur le poids corporel (effet diurétique). De surcroît, les chercheurs ne disposaient d'aucune donnée sur l'utilisation de lévonorgestrel en 1995. Ainsi, ils ont classé toutes les utilisations de lévonorgestrel en 1995 comme des utilisations à court terme; toutefois, d'autres ont estimé que 60 % de ces utilisatrices de lévonorgestrel auraient dû être classées comme étant des utilisatrices à long terme³⁰. La constatation selon laquelle la hausse prévue du risque de TEV au cours de la première année se manifestait pour tous les CO, à l'exception des produits contenant du lévonorgestrel, étayait cette hypothèse.

Ce qui est encore plus important, c'est que l'incidence de la TEV n'a pu être évaluée de façon fiable dans le registre danois¹⁴. Severinsen et coll.¹⁴ ont examiné les dossiers médicaux de patientes ayant reçu un diagnostic de TEV dans le même registre danois que celui qui a été utilisé dans le cadre de l'étude Lidegaard et n'ont pu confirmer que 31 % des diagnostics établis par l'intermédiaire de consultations en salle d'urgence et que 71 % des diagnostics établis chez les femmes hospitalisées aux fins de la tenue d'essais diagnostiques. La base de données danoise a été conçue à des fins administratives, plutôt qu'à des fins de recherche médicale, et les codes diagnostiques avaient principalement pour but de rendre compte des coûts liés à l'hospitalisation. Bon nombre de médecins ont, par mégarde, saisi un code diagnostique de TEV, alors qu'ils souhaitaient saisir le code indiquant une « admission aux fins de l'évaluation d'une possible TEV »¹⁴.

Le ratio accru des taux de TEV attribuables aux CO contenant de la drospirénone, par comparaison avec les CO contenant du lévonorgestrel, était de 1,64 (IC à 95 %, 1,27 – 2,10).

Compte tenu des problèmes méthodologiques potentiels susmentionnés et du fait que les ratios des taux sont, d'un point de vue épidémiologique, très faibles (risques relatifs de ≤ 2), il est extrêmement difficile d'exclure la présence de biais ou de facteurs parasites résiduels pouvant expliquer les résultats obtenus³⁰⁻³³. Malgré les récentes allégations graves quant à la validité des codes diagnostiques de TEV au sein de la base de données danoise, les auteurs de cette recherche n'ont toujours pas reconnu la possibilité que leurs données aient été non valables et leurs conclusions, erronées³⁴. Le nouvel étiquetage approuvé par la FDA et destiné aux CO contenant de la drospirénone traite de l'étude menée par Lidegaard et coll., et en vient à la conclusion suivante : « Les estimations du risque pourraient ne pas être fiables, puisque l'analyse pourrait inclure des femmes exposées à divers niveaux de risque »²⁹.

CONCLUSION

Les études scientifiques de la plus grande qualité évaluant le risque de TEV chez les utilisatrices de CO indiquent un risque de départ d'environ 4-5/10 000 femmes-années chez les femmes qui ne font pas appel à la contraception hormonale. En l'absence d'une contraception fiable, les femmes en âge de procréer font face à des risques de TEV associés à la grossesse pouvant atteindre jusqu'à 29/10 000 femmes-années au cours de la période postpartum immédiate, ce qui peut atteindre pas moins de 300-400/10 000 femmes-années. Les études observationnelles prospectives ont démontré que tous les CO actuellement sur le marché entraînent la hausse du risque de TEV (ils le font pas à 9-10/10 000 femmes-années d'utilisation) et que ce risque atteint son apogée au cours des premiers mois d'utilisation, pour ensuite revenir au niveau du risque de départ. Les CO modernes offrent une excellente efficacité contraceptive et l'observance qu'ils suscitent est bonne, en raison de leurs nombreux avantages non liés à la contraception. La manifestation des risques graves tels que la TEV (y compris l'embolie pulmonaire) est peu fréquente dans le cas des CO contemporains; quoi qu'il en soit, une évaluation personnalisée du risque devrait toujours être mise en œuvre afin d'identifier les femmes qui devraient se voir conseiller d'utiliser d'autres formes de contraception. Pour la plupart des femmes en âge de procréer qui sont en santé, les avantages des CO l'emporteront sur les risques.

Déclarations sommaires

1. Les contraceptifs oraux modernes offrent une contraception grandement efficace et une gamme d'avantages n'étant pas liés à la contraception. (I)
2. La thromboembolie veineuse, bien que rare, demeure l'une des conséquences indésirables graves de la contraception hormonale. Les meilleures données indiquent que les

taux de thromboembolie veineuse chez les non-utilisatrices en âge de procréer sont d'environ 4-5/10 000 femmes par année; chez les utilisatrices de contraception orale, les taux se situent aux alentours de 9-10/10 000 femmes par année. Par comparaison, les taux de thromboembolie veineuse pendant la grossesse approchent 29/10 000, de façon globale, et peuvent atteindre 300-400/10 000 au cours de la période postpartum immédiate. (II-1)

3. La recherche démontre que les contraceptifs oraux comptant ≤ 35 μg d'éthinylestradiol s'accompagnent d'un risque moins élevé de thromboembolie veineuse que les contraceptifs oraux en comptant 50 μg . (II-2) Bien que les données préliminaires semblent indiquer une possible accentuation de la baisse du risque de thromboembolie veineuse dans le cas des contraceptifs oraux comptant < 35 μg d'éthinylestradiol, nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de données robustes permettant de d'étayer cette conclusion. (II-2)
4. Des données contradictoires et la couverture médiatique excessive de la thromboembolie veineuse attribué à la composante « progestatif » de certains nouveaux contraceptifs oraux ont suscité la crainte et de la confusion à propos de l'innocuité des contraceptifs oraux, en général, et des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone, en particulier. Des épisodes de « psychose de la pilule » de cette nature se sont manifestés par le passé et ont donné lieu à des taux accrus de grossesse non souhaitée et à des abandons de la contraception attribuables à la panique, sans mener à une baisse subséquente des taux de thromboembolie veineuse. (II-3)
5. Deux études de grande qualité ayant traité du risque de thromboembolie veineuse associé à divers contraceptifs oraux ont constaté des taux de thromboembolie veineuse comparables dans le cas des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone et des autres contraceptifs approuvés. (II-1)
6. Deux exposés semblent indiquer la présence d'un risque accru de thromboembolie veineuse dans le cas des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone comptent d'importants vices méthodologiques qui laissent planer des soupçons quant à leurs conclusions. Il est probable que des facteurs parasites résiduels auraient pu en fausser les résultats et les conclusions. (II-3)

RÉFÉRENCES

1. « ACOG Noncontraceptive uses of hormonal contraception. ACOG Practice Bulletin No. 110, Jan 2010 », *Obstet Gynecol*, vol. 115, 2010, p. 206-18.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton L J 3rd. « Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study », *Arch Intern Med*, vol. 158, 1998, p. 585-93.

3. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. « Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use », *Am J Hematol*, vol. 83, 2008, p. 97–102.
4. Cannegieter SC, Doggen CMJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. « Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA Study) », *PLoS Med*, vol. 3, n° 8, 2006, p. e307. DOI :10.1371/journal.pmed. 0030307.
5. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJR. « Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations », *Br J Haematol*, vol. 139, 2007, p. 289–96.
6. Ros HS, Lichtenstein P, Belloc R, Petersson G, Cnattingius S. « Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium », *Epidemiology*, vol. 12, 2001, p. 456–60.
7. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. « Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study », *J Thromb Haemost*, vol. 6, 2008, p. 632–7.
8. Heinemann LAJ, Dinger JC. « Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women », *Contraception*, vol. 75, 2007, p. 328–36.
9. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kuhl-Habich D. « The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation », *Contraception*, vol. 75, 2007, p. 344–54.
10. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. « Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study », *Ann Intern Med*, vol. 143, 2005, p. 697–706.
11. Ory HW. « Mortality associated with fertility and fertility control: 1983 », *Fam Plann Perspect*, vol. 15, 1983, p. 57–63.
12. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. « Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease », *Am J Epidemiol*, vol. 133, 1991, p. 32–7.
13. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. « Hormonal composition and risk of venous thromboembolism: national follow-up study », *BMJ*, vol. 339, 2009, p. b2890.
14. Severinsen MT, Kristensen SR, Overvad K, Dethlefsen C, Jønnelund A, Johnsen SP. « Venous thromboembolism discharge diagnoses in the Danish National Patient Registry should be used with caution », *J Intern Med*, vol. 63, 2010, p. 223–8.
15. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. « Low-dose vs. high-dose estrogen oral contraceptives for contraceptive use: systematic review of randomized controlled trials », *Contraception*, vol. 71, 2003, p. 162–9.
16. Mills A. « Combined oral contraception and the risk of venous thromboembolism », *Hum Reprod*, vol. 12, 1997, p. 2595–8.
17. Goodyear-Smith A, Arroll B. « Termination of pregnancy following panic-stopping of oral contraceptives », *Contraception*, vol. 66, 2002, p. 163–7.
18. Spitzer WO. « The aftermath of a pill scare: regression to reassurance », *Hum Reprod Update*, vol. 5, 1999, p. 736–45.
19. Lewis MA, MacRae KD, Kuhl-Habichl D, Bruppacher R, Heinemann LA, Spitzer WO. « The differential risk of oral contraceptives: the impact of full exposure history », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 1493–9.
20. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. « Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis », *Contraception*, vol. 64, 2001, p. 125–33.
21. Spitzer WO. « The 1995 pill scare revisited: anatomy of a non-epidemic », *Hum Reprod*, vol. 12, 1997, p. 2347–57.
22. Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heineman L. « First time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism », *Contraception*, vol. 56, 1997, p. 141–6.
23. Herings RM, Urquhart J, Leufkens HG. « Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives », *Lancet*, vol. 354, 1999, p. 127–8.
24. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. « Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects », *Arch Intern Med*, vol. 160, 2000, p. 49–52.
25. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS et coll.; for the WHI Investigators. « Estrogen plus progestin and the risk of venous thrombosis », *JAMA*, vol. 292, 2004, p. 1573–80.
26. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. « Risk of thromboembolism among users of ethinyl estradiol/drospirenone and other oral contraceptives », *Obstet Gynecol*, vol. 110, 2007, p. 587–93.
27. Eng PM, Seeger JD, Loughlin J, Clifford CR, Mentor S, Walker AM. « Supplemental case-control with case-cohort analysis to address potential confounding in a cohort study of thromboembolism in oral contraceptive initiators matched on claims-based propensity scores », *Pharmacoeconom Drug Saf*, vol. 17, 2008, p. 297–305.
28. Van Vliet A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. « Effects of oestrogen dose and progestogen type on venous thrombotic risk associated with oral contraceptives: results of the MEGA case-control study », *BMJ*, vol. 339, 2009, p. b2921.
29. *Yasmin physician labeling*. Disponible à : <http://www.yasmin-us.com/index.html>. Consulté le 29 septembre 2010.
30. Shapiro S, Dinger J. « Risk of VTE among users of oral contraceptives [reply to letter to editor] », *J Fam Plann Reprod Health Care*, vol. 36, 2010, p. 104–5.
31. Spitzer WO. « Bias or causality: Interpreting recent evidence of oral contraceptive studies », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 179, 1998, p. S43–S50.
32. Dinger J. « Oral contraceptives and venous thromboembolism: old questions revisited », *J Fam Plann Reprod Health Care*, vol. 35, 2009, p. 211–3.
33. Shapiro S. « Causation, bias and confounding: a hitchhiker's guide to the epidemiological galaxy. Part 3: Principles of causality in epidemiological research: statistical stability, dose- and duration-response effects, internal and external consistency, analogy and biological plausibility », *J Fam Plann Reprod Health Care*, vol. 34, 2008, p. 261–4.
34. Lidegaard O. « Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies », *J Fam Plann Reprod Health Care*, vol. 36, 2010, p. 103–4.
35. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. « Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, 2003, p. 207–8.