

Le 20 février 2013

## DÉCLARATION DE PRINCIPE

### Diane-35 et le risque de thromboembolie veineuse (TEV)

#### Introduction

L'acétate de cyprotérone (2mg) combiné à l'éthinylœstradiol (35µg) (ACP/EE), produit commercialisé au Canada sous le nom de Diane-35, a été lancé sur le marché mondial en 1978. L'ACP est un progestatif aux fortes propriétés antiandrogéniques qui peut également être utilisé seul selon une posologie de 10 mg à 100 mg, pour le traitement des femmes présentant des signes d'androgénisation (hirsutisme, acné) allant de modérés à graves<sup>1,2</sup>. On prescrit aussi aux hommes des doses élevées d'ACP (50-300 mg) pour le traitement du cancer de la prostate<sup>3</sup>. Au Canada, l'utilisation d'ACP/EE a été approuvée en septembre 1997 chez les femmes nécessitant un traitement de formes prononcées d'acné (s'accompagnant d'une séborrhée, d'une inflammation ou de la formation de nodules), de formes bénignes d'hirsutisme et chez celles pour qui le recours à des antibiotiques oraux ou à d'autres traitements n'a pas donné de résultat<sup>4,5</sup>. En plus de son effet sur les troubles androgéniques, l'ACP/EE est reconnu comme étant un contraceptif hormonal combiné efficace<sup>6</sup>.

Récemment, le lien entre l'ACP/EE et le risque de thromboembolie veineuse (TEV) et de décès associés a fait l'objet de préoccupations. En conséquence, en date du 31 janvier 2013, Santé Canada a émis un avis selon lequel elle examinerait l'innocuité du médicament Diane-35<sup>7</sup>.

Sur une base individuelle, le risque absolu pour une femme de développer des caillots sanguins dans une veine (thrombose veineuse) est très faible (4-5/10 000). Le risque de voir apparaître une thrombose veineuse en raison de l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés est présent chez 8-9 femmes par 10 000 utilisatrices de contraceptifs oraux chaque année<sup>8</sup>. On estime qu'un décès est constaté pour chaque tranche de 100 femmes qui présentent une thrombose veineuse, ce qui équivaut à un taux de décès de < 1 sur 100 000 utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés chaque année. La grossesse s'accompagne d'une multitude de risques potentiels, y compris des taux de thrombose veineuse plus élevés que ceux que connaissent les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés. Les femmes qui présentent une surcharge pondérale ou celles qui sont enceintes sont exposées à un risque de thrombose veineuse de deux à quarante fois plus élevé que le risque qui est associé à l'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné<sup>9,10,11</sup>. Pour replacer les risques de décès liés aux contraceptifs hormonaux combinés (0,5-0,9 par 100 000 utilisatrices par année) dans leur contexte, examinons les statistiques suivantes<sup>12</sup>:

	Décès/100 000 femmes par année
Fumeuses (35 ans)	167
Accidents de la route	8
Accidents à la maison	4
Par 100 000 utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés présentant le facteur V de Leiden	1,9 – 4
Par 100 000 utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés	0,5 – 0,9
Risque de base d'une TEV mortelle chez les femmes âgées entre 15 et 44 ans	0,6

La SOGC passe périodiquement en revue les données publiées sur les risques de TEV associés à différentes méthodes contraceptives. La présente mise à jour est datée de février 2013.

## Données probantes

Idéalement, une étude visant à étudier le risque de TEV associé à un nouveau contraceptif comparerait les taux de TEV chez des femmes présentant des caractéristiques (âge, poids, etc.) et des facteurs de risque (tabagisme, obésité, antécédents familiaux, etc.) similaires, qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés différents, pour la première fois (les utilisatrices de longue date présentent des risques plus faibles que les femmes qui commencent à prendre un contraceptif), et qui bénéficient d'un suivi actif (appels périodiques pour identifier les effets indésirables possibles), par conséquent, chez lesquelles les effets indésirables possibles sont validés (par l'examen du dossier médical). Normalement, ce type d'information de grande qualité n'est disponible que lorsque l'étude est planifiée à l'avance et que toutes ces questions sont évaluées de façon prospective.

Nous avons examiné les données publiées sur le risque de TEV en lien avec l'ACP/EE dans le contexte de cette récente « peur des pilules contraceptives » quant aux risques de TEV associés aux contraceptifs hormonaux combinés. Ces études comprennent des études prospectives et rétrospectives de qualité variable. Huit études publiées entre 1995 et 2004<sup>13-20</sup> se sont penchées sur le risque de TEV chez des femmes ayant eu recours à l'ACP/EE et à d'autres types de contraceptifs hormonaux combinés. Selon l'analyse de WO Spitzer, professeur en épidémiologie de l'Université McGill<sup>21</sup>, les risques absolus de TEV chez les utilisatrices de CPA/EE dans le cadre de ces études variaient de 1,2 à 9,9 par 10 000 femmes-années. La différence de risque entre les utilisatrices d'ACP/EE et les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés traditionnels (connue sous le nom de risque attribuable) ne dépassait pas 0,04 %, indiquant ainsi que les utilisatrices d'ACP/EE auraient un risque jusqu'à 0,04 % supérieur de présenter une TEV, en comparaison avec les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés traditionnels<sup>21</sup>. En résumé, à l'exception d'une seule étude où une réduction minimale, mais statistiquement significative<sup>13</sup>, avait été observé en faveur de l'ACP/EE, il n'y avait pas de différence de risque absolu de TEV entre les utilisatrices d'ACP/EE et les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés traditionnels<sup>21</sup>.

Une étude<sup>18</sup> avait restreint son analyse du risque de TEV chez les utilisatrices d'ACP/EE et les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés traditionnels à des femmes présentant de l'acné, de l'hirsutisme et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Les auteurs avaient alors signalé une différence de risque de TEV statistiquement significative, les utilisatrices de CPA/EE présentant un risque de TEV de 8,05 par 10 000 femmes-années, alors qu'il était de 3,7 par 10 000 femmes-années chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés traditionnels. Il est intéressant de constater que deux études récentes ont indiqué que les femmes atteintes du SOPK étaient plus susceptibles de présenter une TEV que les femmes n'en étant pas atteintes<sup>22,23</sup>.

## Conclusion

Lorsqu'on analyse le lien entre l'ACP/EE et le risque de TEV, il est important d'examiner la qualité des données scientifiques. Les craintes et la confusion découlant de la couverture médiatique d'effets indésirables rares (taux de décès résultant d'une TEV provoquée par l'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné de < 1/100 000) ont le potentiel de causer des torts, puisque des grossesses imprévues sont souvent le résultat de l'arrêt, en panique, de la prise de contraceptifs hormonaux combinés et que ces grossesses sont elles-mêmes porteuses de risques accrus de TEV<sup>24</sup>. Cette situation s'est produite en 1995 à la suite de la publication de trois articles dans *The Lancet*<sup>25-27</sup>. Selon Mills<sup>12</sup>, on avait noté 30 000 conceptions de plus, au Royaume-Uni seulement, dans les neuf mois suivant cette « peur des pilules contraceptives » (les accouchements avaient augmenté de 20 % à 25 % et les avortements avaient atteint leur plus haut niveau en 30 ans, soit 10 000 de plus que prévu). Mills et Edwards<sup>28</sup> avançaient avec conviction que « la publication constante d'informations négatives dans la presse non spécialisée rend impossible l'interprétation des risques et des avantages réels des médicaments par les professionnels et les consommateurs ». Les contraceptifs hormonaux combinés sont reconnus pour réduire les risques de syndrome inflammatoire pelvien, de grossesse ectopique, d'anémie, de cancers de l'endomètre et de l'ovaire et d'acné. L'ACP/EE, en particulier, est l'un des traitements les plus efficaces et les plus sûrs contre l'acné chez les femmes en âge de procréer; de plus, en raison de son efficacité contraceptive, il ne s'accompagne pas du risque de tératogénèse associé à l'Accutane.

En conclusion, bien que le risque de TEV pour une utilisatrice de contraceptifs hormonaux combinés soit plus élevé que celui d'une femme qui n'est pas enceinte et qui n'utilise pas de contraceptifs hormonaux combinés, il est considérablement plus faible que celui constaté pendant la grossesse et la période postpartum. Dans l'ensemble, le risque de TEV chez les utilisatrices de ces produits est très faible<sup>29</sup>.

### Recommandations :

- 1) Le risque de TEV chez les utilisatrices d'ACP/EE est très faible et comparable à celui auquel sont exposées les utilisatrices d'autres contraceptifs hormonaux combinés. Pour la majorité des femmes, les avantages l'emportent sur les risques.
- 2) Les professionnels de la santé devraient évaluer les facteurs de risque de TEV chez les femmes afin d'identifier le traitement optimal contre l'acné grave ou les autres syndromes d'hyperandrogénisme.
- 3) Les professionnels de la santé devraient comprendre que le risque de TEV chez les utilisatrices d'ACP/EE (ainsi que chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés) est plus élevé au cours des premiers mois d'utilisation et qu'il redescend au taux de base par la suite.
- 4) Les femmes devraient être avisées du risque de TEV associé à tout produit hormonal contenant des œstrogènes et informées des signes et symptômes de TEV et des mesures à prendre, le cas échéant. Pour replacer la situation dans son contexte, il est utile d'expliquer que le risque de TEV pendant la grossesse et la période postpartum est beaucoup plus élevé que le risque associé à l'utilisation de l'ACP/EE.

### Références

1. Miller JA, Jacobs HS. Treatment of hirsutism and acne with cyproterone acetate. *Clin Endocrin Metab* 1986;15:373-89.
2. Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian study. *Fertil Steril* 1986;46:1015-20.
3. Barradell LB, Faulds D. Cyproterone. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs Aging* 1994;5:59-80.
4. <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/noc-ac/search-recherche.do?lang=fra>
5. <http://www.bayer.ca/files/DIANE-35-PM-ENG-17JUN2010-137145-PI.pdf>
6. Spona J, Huber J. Efficacy of low-dose oral contraceptives containing levonorgestrel, gestoden and cyproterone acetate. *Gynecol Obstet Invest* 1987;23(3):284-93.
7. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/17195a-fra.php>
8. Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007; 75:328-336.
9. Bergendal A, Bremme K, Hedenmanlm K, Lärfars G, Odeberg J, Persson I, Sundström A, Kieler H. Risk factors for venous thromboembolism in pre- and postmenopausal women. *Thrombosis Research* 2012 Oct;130(4):596-601.
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* 2005; 143(10):697-706.
11. Ros HS, Lichtenstein P, Belloco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001; 12:456-460.
12. Mills A. Combined oral contraception and the risk of venous thromboembolism. *Human Reproduction*, 1997; 12(12): 2595-2598.
13. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet* 1995;346:1575-82.
14. Pini M, Scoditti U, Caliumi F, Manotti C, Quintavalla R, Pattacini C et al. Risk of venous thromboembolism and stroke associated with oral contraceptives. Role of congenital Thrombophilias. *Recenti Prog Med* 1996;87:331-7.

15. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, MacRae KD. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease. Analyses of the UK General Practice Research Database and the UK Mediplus database. *Human Reproductive Update* 1999;5:688-706.
16. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, MacRae KD, Tyrer F, Leydon GM. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 49(6):580-90, 2000.
17. Vasilakis- Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001; 358: 1427-1429.
18. Seaman HE, de Vries CS, Farmer RDT. The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case control study. *Human Reproduction* 2003; 18(3): 522-526.
19. Lidegaard O. Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:575-7.
20. Heuser P, Tonga K, Hopkins R, Henderson M, Weatherall M, Metcalfe S, Beasley R. Specific oral contraceptive use and venous thromboembolism resulting in hospital admission. *New Zealand Medical Journal* 2004 Nov 26;117(1206):U1176.
21. Spitzer WO. Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: an epidemiological evaluation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:1011-8.
22. Okoroh EM, Hooper C, Atrash HK, Yusuf HR, Boulet SL. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? *United States 2003-2008. Am J Obstet Gynecol* 2012;207:377.e1-8.
23. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etminan M, Delaney JAC. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population based matched cohort analysis. *CMAJ* 2012; DOI:10.1503
24. Reid RL. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Pill Scares and Public Health. *JOGC* 2011; 33(11):1150-1155.
25. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet* 1995 Dec 1 6;346 (8990): 1575-82.
26. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995 Dec 16;346(8990):1589-93.
27. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995 Dec 1 6;346(8990): 1593-6.
28. Mills A, Edwards IR. Venous thromboembolism and the pill: The combined oral contraceptive pill---are poor communication systems responsible for loss of confidence in this contraceptive method? *Human Reproduction*, 1999; 14(1): 7-10.
29. Raymond EG, Burke AE, Espey E. Combined hormonal contraceptives and venous thromboembolism: Putting the risks into perspective. *Obstet Gynecol* 2012; 119(5): 1039-1044.