

Le 20 février 2013

## DÉCLARATION DE PRINCIPE

### La contraception hormonale et le risque de thromboembolie veineuse (TEV)

#### Introduction

Les contraceptifs oraux combinés (COC), en plus de constituer une forme très efficace de contraception, offrent un large éventail de bienfaits non contraceptifs additionnels, parmi lesquels la régulation des règles (diminution des saignements et douleurs menstruelles), une peau de meilleure apparence, une réduction des maladies bénignes du sein, une réduction de la formation de kystes ovariens et une diminution de 50 % des taux de cancer de l'ovaire et de cancer de l'utérus. Les faibles doses d'hormones utilisées dans les contraceptifs actuels sont généralement bien tolérées et le rapport avantages versus risques est positif pour la plupart des femmes.

La thromboembolie veineuse (TEV) demeure une complication rare mais grave chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal. On a identifié un certain nombre de facteurs qui augmentent le risque de formation d'un caillot sanguin dans les veines des membres inférieurs ou de la région pelvienne : le vieillissement, une chirurgie majeure, une immobilisation, l'obésité, le tabagisme, des antécédents personnels ou familiaux de TEV, des troubles héréditaires de la coagulation [thrombophilies] et la grossesse.

Les meilleures données scientifiques disponibles montrent que chez les femmes en âge de procréer, de 4 à 5 sur 10 000 sont atteintes de TEV chaque année. On a également constaté que les femmes qui prennent un contraceptif hormonal montrent une incidence deux fois plus grande de TEV, soit de 8 à 9 sur 10 000 chaque année (Heinemann et Dinger, 2007). De manière à replacer les risques de TEV dans leur contexte, il est important de se rappeler que le risque de TEV pendant la grossesse peut atteindre 29/10 000 (Heit, 2005) et de 300 à 400 sur 10 000 pendant la période péripartum (Ros HS, 2001; Pomp, 2008). La pilule, soit l'une des méthodes contraceptives les plus répandues et les plus efficaces, permet de réduire les taux de grossesse imprévue, et il a été démontré qu'elle réduit le taux global de TEV au sein de la population, par comparaison avec les populations qui n'ont pas accès à des méthodes contraceptives efficaces (Ory, 1983). Lorsqu'ils sont identifiés et traités de façon appropriée à l'aide d'anticoagulants, la plupart des cas de TEV se résorbent. Toutefois, dans certains cas, le caillot se déloge et migre vers les poumons (embolie pulmonaire), ce qui peut entraîner une issue mortelle dans 1 % des cas. Cela signifie que le taux de décès attribuable à l'utilisation de contraceptifs oraux est < 1/100 000 femmes par année, ce qui est similaire au risque de décès découlant d'autres causes peu courantes (p. ex. chute, noyade, empoisonnement, violence conjugale) et de beaucoup inférieur au risque associé à la grossesse (8/100 000).

La controverse continue de faire rage quant à la possibilité que certains contraceptifs hormonaux puissent présenter un risque inférieur de TEV que d'autres. Par ailleurs, des rapports sporadiques de la part des médias sur des décès associés à certaines nouvelles méthodes contraceptives sèment l'inquiétude et la confusion tant chez les utilisatrices que chez les professionnels de la santé.

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 plus 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), et chez lesquelles les effets indésirables possibles sont validés (par l'examen du dossier médical lui-même). 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.

Une étude de ce genre (*European active surveillance (Euras) Study*), requise pour l'approbation de Yasmin® (contraceptif oral à la drospirénone) en vue de sa mise en marché, a été conçue et mise en œuvre en Europe. Les résultats initiaux, publiés en 2007, n'ont montré aucune différence appréciable sur le plan du risque de TEV entre les contraceptifs oraux contenant de la drospirénone et ceux qui contiennent des progestatifs de deuxième génération (lévonorgestrel) ou de troisième génération (gestodène, désogestrel et norgestimate) (Dinger, 2007). Une extension de cette étude (étude LASS) permettant un suivi total de 10 ans a confirmé l'absence de toute différence appréciable sur le plan du risque entre les différentes marques commercialisées (Dinger, 2010a).

Un autre essai prospectif de grande envergure portant sur des cohortes européennes et américaines (essai INAS [Dinger, 2010b]) est en cours. Les résultats intérimaires de cette étude, publiés en 2012, n'ont révélé aucune différence du risque de TEV chez les utilisatrices de deux produits contenant de la drospirénone (Yaz® et Yasmin®), comparativement aux utilisatrices d'autres contraceptifs oraux offerts sur le marché.

L'étude Ingenix (Seeger, 2007) est une autre étude prospective, menée cette fois aux États-Unis et approuvée par la FDA en tant que condition préalable à la mise en marché de Yasmin®. Dans le cadre de cette étude, des femmes utilisant un contraceptif oral pour la première fois et regroupées en fonction de facteurs de risque similaires ont fait l'objet d'un suivi prospectif en vue de comparer le risque de TEV lié à différents contraceptifs oraux. Cette étude n'a montré aucune différence du risque de TEV entre les utilisatrices de contraceptifs oraux contenant de la drospirénone et celles utilisant les autres contraceptifs oraux offerts sur le marché.

De plus, une étude cas-témoins allemande (Dinger, 2010c), ayant recours, pour réduire le biais de sélection, à des cas et à des témoins provenant de services de santé de première ligne, n'est pas parvenue à constater quelque différence que ce soit sur le plan du risque de TEV entre les utilisatrices de contraceptifs oraux contenant de la drospirénone et celles utilisant d'autres marques disponibles sur le marché.

Pris ensemble, ces essais sont rassurants et montrent que les contraceptifs oraux contenant de la drospirénone et les contraceptifs oraux combinés (COC) d'autres générations présentent des profils d'innocuité similaires à ceux des COC contenant du lévonorgestrel. Ils établissent aussi le fait que le risque de TEV est à son apogée au cours des premiers mois d'utilisation d'un COC, avant de redescendre vers le taux de référence par la suite. Il est intéressant de noter qu'une période d'arrêt de plus de quatre semaines est associée à un risque supérieur de TEV lorsque les femmes recommencent à prendre le COC; toutefois, le passage à une autre pilule dans un intervalle inférieur à quatre semaines n'a aucune influence sur le risque de TEV (Dinger, 2010a).

Par contre, un certain nombre d'autres publications ont rapporté un risque légèrement plus élevé de TEV chez des utilisatrices de contraceptifs oraux contenant des progestatifs de troisième (désogestrel, gestodène) et de quatrième (drospirénone) génération, comparativement à des utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel.

Toutes ces études étaient rétrospectives, donc basés sur des données recueillies antérieurement dans le but de trouver de l'information sur les facteurs de risque de TEV chez les cas et les témoins. Les limites importantes de ces études rétrospectives faites à partir de bases de données sont bien connues et ont été récemment passées en revue (Dinger, 2009; Grimes, 2010; Dinger et Shapiro; 2011).

Malheureusement, lorsque des bases de données sont élaborées pour des raisons autres que la recherche ou lorsque les données recueillies servent à d'autres fins que la recherche, d'importants renseignements se retrouvent souvent hors de portée. La plupart de ces études sont privées d'informations essentielles sur certains facteurs de risque (comme les antécédents familiaux, l'obésité, etc.); ils ne peuvent donc être inclus dans l'analyse. De surcroît, la durée d'utilisation des contraceptifs chez les femmes des groupes faisant l'objet de la comparaison était souvent différente et les dossiers médicaux n'étaient pas disponibles ou n'avaient pas été utilisés pour valider les diagnostics provisoires de TEV.

D'autres facteurs comme les facteurs de confusion liés à l'indication thérapeutique peuvent expliquer les différences sur le plan du risque. Les COC contenant de la drospirénone sont souvent prescrits pour leurs effets antiandrogéniques. L'obésité et l'hyperandrogénisme occupent une place prépondérante dans le phénotype des femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK); l'obésité et le SOPK ont tous les deux été liés à un risque accru de TEV (Okoroh, 2012; Bird, 2012). Il est probable que la disparité entre le risque accru de TEV constaté dans le cadre de ces essais et l'absence d'un risque accru dans le cadre des essais prospectifs bien conçus susmentionnés découle d'une confusion et d'un biais résiduels.

L'étude la plus importante faite à partir de bases de données afin d'établir le lien qui existe entre des COC particuliers et le risque de TEV est probablement celle de Lidegaard et collègues (2009), laquelle a utilisé des données du registre national danois des produits médicaux (établi en 1994), ainsi qu'un deuxième registre contenant des diagnostics médicaux de fins d'hospitalisation. Un total de 2 045 TEV ont été identifiés dans le cadre de 3,3 millions de femmes-années d'utilisation de COC entre 1995 et 2005. Les premiers résultats de cette étude ont été critiqués pour bon nombre des raisons susmentionnées et l'Agence européenne des médicaments a demandé qu'une nouvelle analyse des données soit effectuée et que des efforts soient faits pour neutraliser les effets de certaines lacunes constatées dans le rapport antérieur. Lidegaard et collègues (2012) ont publié une mise à jour présentant un effort de contrôle des effets remis en question (p. ex. l'incorporation du recours à un anticoagulant pendant au moins quatre semaines comme mesure de validation du diagnostic de TEV). Cette publication subséquente n'a cependant pas présenté la comparaison demandée par le Comité directeur de réanalyse concernant les nouvelles utilisatrices de produits contenant du lévonorgestrel et les nouvelles utilisatrices de produits contenant de la drospirénone - laquelle avait montré, lorsque les renseignements finaux avaient été présentés au Comité directeur, un risque relatif de 1,0, c'est-à-dire aucun accroissement du risque de TEV (Dinger et Shapiro, 2011). Cette constatation, ainsi que d'autres critiques émises relativement à la validité des données d'origine, ont mis en doute les conclusions de cette étude.

La *Dutch Mega Study* (Van Hylckama Vlieg, 2009) a été conçue afin d'évaluer les facteurs environnementaux et génétiques influençant le risque de TEV. Les auteurs ont effectué une étude rétrospective de type cas-témoins afin d'examiner le risque de TEV associé à différents contraceptifs oraux (CO). Les participantes témoins ont été sélectionnées de manière inhabituelle; en effet, bon nombre d'entre elles étaient les partenaires d'hommes fréquentant des cliniques de thrombose. Les autres ont été trouvées au moyen d'appels aléatoires. Malgré les conclusions des auteurs relativement aux risques différentiels de TEV entre les différents COC, leurs données montraient des taux d'incidence de TEV (pour différents CO) dont les intervalles de confiance à 95 % étaient étendus et superposés, ce qui était indicatif de l'absence de différence significative sur le plan statistique entre les COC contenant de la drospirénone et ceux contenant du lévonorgestrel.

Deux études cas-témoins (Jick et coll., 2011; Parkin et coll., 2011), faites à partir du *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* américain et de la *General Practice Research Database* britannique, ont signalé, dans le cadre d'une comparaison entre les COC à la drospirénone et les COC au lévonorgestrel, des rapports de cote pour la TEV de 2,3 et de 2,9, respectivement. Toutefois, ces études ont été critiquées en raison de la présence de nombreux biais connus pour affecter les résultats des études rétrospectives faites à partir de bases de données (Heinemann et Heinemann, 2011).

Une étude faite à partir de bases de données menée en Israël (Gronich et coll., 2011) et limitée à de nouvelles utilisatrices a révélé une hausse non significative du risque de TEV chez les utilisatrices de COC à la drospirénone, comparativement à des utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel (RR, 1,52; IC, 0,94-2,46). Aucune validation des diagnostics par examen des dossiers médicaux n'a été effectuée dans le cadre de cette étude.

Enfin, la FDA a mené sa propre étude (Sidney, 2013) au moyen de données tirées de deux importantes bases de données de soins de santé (Medicaid et Kaiser Permanente). Elle a signalé un risque accru de TEV chez les utilisatrices de COC à la drospirénone (DI, 1,77; IC, 1,33-2,35). Les auteurs reconnaissent cependant que certains renseignements relatifs à d'importantes covariables (obésité, antécédents personnels et familiaux de thrombose, utilisation à vie de contraceptifs hormonaux et tabagisme) étaient manquants et que les femmes appartenant au groupe de comparaison utilisaient des COC comportant des doses d'œstrogènes différentes. Le groupe d'étude de la FDA prévoit effectuer des recherches plus poussées en vue de clarifier ces points.

## Conclusions :

Au moment de formuler des conclusions quant au risque de TEV découlant de l'utilisation de COC de troisième et de quatrième génération, comparativement à l'utilisation de COC au lévonorgestrel, il est important d'examiner la qualité des données scientifiques. Les études de la meilleure qualité scientifique possible sont les études prospectives qui sont expressément conçues pour l'évaluation du risque de TEV. Les renseignements relatifs aux principaux facteurs de risque sont alors recueillis de façon prospective et les participantes sont suivies rigoureusement afin de minimiser les « perdues de vue », d'assurer l'observance à la médication et d'identifier les effets indésirables possibles. Enfin, tous les effets indésirables sont évalués au moyen d'un examen des dossiers médicaux afin de confirmer ou de réfuter le diagnostic de TEV. Ce type d'études n'a montré aucune différence appréciable sur le risque de TEV en ce qui concerne les COC présentement sur le marché.

Jensen et Trussel (Contraception, 2013, sous presse) ont bien résumé la question dans un éditorial publié récemment :

**« Les études de cohorte prospectives fournissent des données de la meilleure qualité scientifique possible en ce qui concerne les effets indésirables peu courants et rares qui sont associés à la contraception hormonale. Les résultats des études faites à partir de bases de données peuvent être utiles lorsque des données de meilleure qualité ne sont pas disponibles, mais ces données doivent être considérées comme étant de moindre qualité que celles provenant d'études prospectives bien conçues et de puissance suffisante. Les résultats des études prospectives l'emportent sur les résultats d'études faites à partir de bases de données. »**

Le risque de TEV est accru chez les utilisatrices de COC, peu importe la marque, par comparaison au risque de TEV chez les non-utilisatrices qui ne sont pas enceintes, mais il est considérablement moins élevé que le risque de TEV pendant la grossesse et la période postpartum. Globalement, le risque de TEV chez les utilisatrices de COC est très faible et, dans la plupart des cas, les bienfaits de cette forme efficace de contraception dépassent les risques qui lui sont associés (Raymond, 2012). Les craintes et la confusion découlant de la couverture médiatique d'effets indésirables rares (taux de décès découlant d'une TEV attribuable à un COC de < 1/100 000) ont le potentiel de causer des torts importants, puisque des grossesses imprévues sont souvent le résultat de l'arrêt, en panique, de la prise de COC et que ces grossesses sont elles-mêmes porteuses de risques accrus de TEV. Des effets indésirables de ce genre sur la santé publique ont été documentés dans un certain nombre de pays, par le passé, à la suite d'une couverture médiatique alarmante à l'égard des contraceptifs oraux (Reid, 2011).

## Recommandations :

- 1) Le risque de TEV chez les utilisatrices de COC est très faible et, pour la majorité des femmes, les bienfaits des COC dépassent les risques qui leur sont associés.
- 2) Les professionnels de la santé devraient évaluer les facteurs de risque de TEV chez les femmes afin d'identifier la méthode contraceptive optimale pour une femme donnée.
- 3) Les professionnels de la santé devraient comprendre que le risque de TEV chez les utilisatrices de COC est à son apogée au cours des premiers mois d'utilisation, avant de redescendre à son taux de base par la suite. On devrait inciter les femmes à ne pas interrompre la prise du contraceptif oral, étant donné qu'il n'existe aucune donnée en montrant les bienfaits. Par ailleurs, l'interruption d'un cycle de traitement ou plus pourrait entraîner le retour du risque élevé qui est associé à l'amorce du traitement aux COC.
- 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 COC.
- 5) Les femmes qui utilisent un COC devraient être avisées que les données présentement disponibles provenant des études de la meilleure qualité scientifique possible ne semblent indiquer aucune différence, sur le plan du risque de TEV, en fonction du type de progestatif utilisé dans le COC.

## Références :

Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007; 75:328-336

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

Ros HS, Lichtenstein P, Bellico R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001; 12:456–460

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* 2008b; 6: 632–637

Ory HW. Mortality associated with fertility and fertility control: 1983. *Family Planning Perspectives* 1983; 15:57-63

Dinger JC et al. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the EURAS on OCs. *Contraception* 2007;75:344-354

Seeger JD et al. Risk of thromboembolism in women taking EE/DRSP and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 110:587-593

2010a Dinger J, Do Minh T, Moehner S. The risk of venous thromboembolism in OC users: time patterns after initiation of treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: S214–5 (résumé présenté dans le cadre de la 26<sup>e</sup> ICPE, du 19 au 22 août 2010).

2010b Dinger J, Bardenheuer K, Moehner S. The risk of venous thromboembolism in users of a drospirenone-containing oral contraceptive with a 24-day regimen – results from the INAS-OC study. *Fertil Steril* 2010; 94(4 [Suppl.]): S3

2010c Dinger J, Assmann A, Möhner S, et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36(3): 123–9

Dinger J. Oral contraceptives and venous thromboembolism: old questions revisited. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009; 35(4):211-213

Dinger J, Shapiro S. Combined oral contraceptives, venous thromboembolism, and the problem of interpreting large but incomplete datasets. *Fam Plann Reprod Health Care* (2011).

Grimes DA. Epidemiologic research using administrative databases. Garbage in Garbage out. *Obstet Gynecol* 2010;116(5):1018-1019

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.

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

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.

Lidegaard Ø, Nielson LH, Skovlund CW, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ* 2012;344:e2990

Van Hylckama Vlieg 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* 2009; 339: b2921

Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011;342:d2151.

Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested casecontrol study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;342:d2139.

Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives :a review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 33–8.

Heinemann K, Heinemann LAJ. Comparative risks of venous thromboembolism among users of oral contraceptives containing drospirenone and levonorgestrel. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37(3):132-5

Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011; 183(18):E1319-25

Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, Sorel M, Quesenberry CP Jr, Cooper WO. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013;87:93-100

Jensen JT, Trussell J. Communicating Risk: does scientific debate compromise safety? *Contraception* 2012; *Contraception* 86 (2012) 327-329

Raymond EG, Burke AE, Espey E. Combined hormonal contraceptives and venous thromboembolism: Putting the risks into perspective. *Obstet Gynecol* 2012; 119(5): 1039-1044

Reid RL. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Pill Scares and Public Health. *JOGC* 2011; 33(11):1150-1155