

EN BREF

Commentaire du Comité d'experts en planning familial de l'Institut national de santé publique du Québec sur l'innocuité des contraceptifs oraux combinés contenant de la drospirénone

En 2009, deux études publiées dans le British Medical Journal ont laissé entendre que l'incidence de thromboembolie veineuse était plus élevée avec l'utilisation de contraceptifs oraux contenant de la drospirénone qu'avec d'autres contraceptifs oraux. À l'instar d'autres experts, le Comité d'experts en planning familial de l'INSPQ est d'avis que plusieurs failles et biais méthodologiques réduisent la validité des résultats présentés dans ces deux articles. Ainsi, leurs conclusions doivent être interprétées avec circonspection.

D'autres études, dont l'étude EURAS qui est d'une grande rigueur méthodologique, rapportent que le risque de TEV avec les contraceptifs oraux contenant de la drospirénone est identique à celui retrouvé avec les autres contraceptifs oraux.

En résumé, les meilleures évidences scientifiques à ce jour suggèrent :

- qu'il existe un risque accru de TEV chez les utilisatrices de COC en général, de l'ordre de 2 à 3 fois;
- que ce risque est plus élevé durant les premiers mois d'utilisation;
- que ce risque dépendrait de la dose d'oestrogène (EE) dans le COC;
- que le lien entre le risque de TEV et le type de progestatif du COC n'est pas actuellement démontré;
- que d'autres facteurs peuvent augmenter le risque de TEV, notamment l'obésité, les thrombophilies et certains autres problèmes de santé.

Sur la foi de ces affirmations, les données probantes ne justifient pas que les médecins modifient leurs habitudes de prescription à l'égard des produits contraceptifs contenant de la drospirénone pour les femmes en bonne santé. La prudence est suggérée dans le cas des patientes présentant des maladies (insuffisance rénale, dysfonction hépatique et insuffisance surrénale) qui prédisposent à l'hyperkaliémie.

On devrait plutôt rassurer les femmes qui utilisent un contraceptif contenant de la drospirénone quant à son innocuité. Le fait de restaurer leur confiance et de les inciter à continuer de prendre leur contraceptif permettra d'éviter des grossesses non planifiées et leur lot de conséquences aux plans personnel, familial et social.

Commentaire du Comité d'experts en planning familial de l'Institut national de santé publique du Québec sur l'innocuité des contraceptifs oraux combinés contenant de la drospirénone

À l'été 2009, le British Medical Journal publiait deux études, l'une danoise et l'autre néerlandaise, dont les résultats indiquaient que les contraceptifs oraux combinés (COC) contenant de la drospirénone augmentaient davantage le risque de thromboembolie veineuse (TEV) que les COC contenant d'autres progestatifs.

Les médias nord-américains ont récemment repris les conclusions de ces publications et ont alerté le public. Les utilisatrices des contraceptifs incriminés se sont inquiétées des risques éventuels pour leur santé et ont cherché à obtenir des réponses à leurs questions auprès des professionnels de la santé.

Dans ce contexte, nous avons cru bon de faire une analyse critique des deux études en cause et de réviser l'ensemble de la littérature médicale qui traite des COC à la drospirénone. À titre de rappel avant cette analyse, mentionnons que l'incidence de base de TEV chez les femmes varie selon les études.¹ Dans les études de cohortes, le taux d'incidence varie de 3,8 à 12,2 TEV pour 10,000 femmes-années (f-a). Dans les études faites dans des communautés, il varie de 5,5 à 13,5 TEV pour 10,000 f-a. Dans les études faites à partir de bases de données nationales, le taux de TEV est de 0,7 à 3,8 pour 10,000 f-a. Globalement, on estime que le taux d'incidence de base de TEV chez les femmes en âge de reproduction est de 5 à 10 pour 10,000 f-a.¹ Par ailleurs, il est également utile de rappeler que le taux de TEV globalement durant la grossesse et le post-partum est d'environ 119 pour 10,000 f-a et peut s'élever, dans les 3 jours entourant l'accouchement, jusqu'à 460 pour 10,000 f-a.²

1. Les deux études incriminant les COC à la drospirénone

1.1 L'étude danoise

L'étude danoise³, faite à partir des registres de population et de médicaments du Danemark, rapportait plusieurs résultats :

- Un risque absolu de TEV de 6,29 pour 10 000 f-a chez les utilisatrices de COC en général, comparativement à 3,01 pour 10 000 f-a chez les non utilisatrices (2 fois plus de TEV chez les utilisatrices de COC).
- Un risque de faire une TEV plus élevé durant la première année d'utilisation (RR = 4,17) qu'après un an d'utilisation (RR = 2,98) ou après plus de 4 ans (RR = 2,76).
- Un risque de TEV plus faible, mais non significatif, avec certains COC contenant 20 µg d'éthinylestradiol (EE) comparativement à certains COC contenant plus de 20 µg d'EE.
- Un risque de TEV significativement différent selon que le COC contient de la drospirénone (RR = 3,26) ou du lévonorgestrel (RR = 1,91) comparativement aux non utilisatrices.

Sur le plan méthodologique, l'étude danoise est une étude de cohortes (niveau d'évidence scientifique : II-2). Elle est donc sujette à plusieurs biais. Tout d'abord, le relevé des données a été fait entre 1995 et 2005, soit juste avant la mise en marché des COC à la drospirénone. Or, au moment de la mise en marché de nouveaux COC, deux phénomènes importants surviennent :

- les médecins les prescrivent souvent à de jeunes femmes dont le risque de TEV n'est pas connu (d'où l'augmentation du risque de TEV dans la première année d'utilisation des COC);
- sur la foi des bénéfices de ces nouveaux COC, les médecins les prescrivent à des femmes dont le risque de TEV pourrait être un peu plus élevé (les COC à la drospirénone réduisent le syndrome prémenstruel. Celui-ci est plus fréquent chez les femmes de plus de 35 ans, la TEV aussi).

De plus, on sait par d'autres études que le risque de TEV augmente pour chaque nouvelle période d'utilisation des COC. Or, même si l'étude danoise a tenté de contrôler la durée d'utilisation, elle n'a pas tenu compte de chaque nouvelle utilisation des COC. De plus, comme l'étude a commencé bien après la mise en marché des COC contenant du lévonorgestrel, elle a classifié des utilisatrices à long terme de COC au lévonorgestrel, dans la catégorie des utilisatrices à court terme de ces mêmes COC. Un tel biais

de classification a pour effet de diminuer le risque de TEV chez les utilisatrices de COC au lévonorgestrel et donc d'augmenter le risque de TEV chez les utilisatrices de COC à la drospirénone

Par ailleurs, le risque de TEV augmente en présence d'autres facteurs (biais de confusion) : un indice de masse corporelle élevé (IMC), un âge avancé, une histoire personnelle ou familiale de trouble de la coagulation ou de TEV, une immobilisation, une chirurgie, un cancer, la prise d'autres médicaments, la présence de maladies chroniques, l'altitude, etc. Dans cette étude, on a seulement tenu compte de l'âge, la présence de cancer et la prise de certains médicaments.

1.2 L'étude néerlandaise

L'étude néerlandaise⁴, faite à partir de données prises dans des cliniques d'anticoagulothérapie, rapportait :

- Un risque absolu de TEV plus élevé chez les utilisatrices de COC en général comparativement aux non utilisatrices :
 - o moins de 30 ans : 3,7 pour 10 000 f-a versus 1,2 pour 10 000 f-a (3 fois plus de TEV);
 - o 30-40 ans : 10,0 versus 2,0 (5 fois plus de TEV);
 - o 40-50 ans : 13,3 versus 2,3 (6 fois plus de TEV).
- Un risque de faire une TEV plus élevé durant les premiers mois d'utilisation comparativement aux mois subséquents :
 - o 3 premiers mois : RR = 12,6;
 - o après un an : RR = 5,0;
 - o après 4 ans : RR = 5,2.
- Un risque de TEV plus faible, mais non significatif, avec les COC contenant 20 µg d'éthinylestradiol (EE) comparativement à ceux contenant plus de 20 µg d'EE.
- Un risque de TEV différent selon que le COC contient de la drospirénone (RR = 6,3) ou du lévonorgestrel (RR = 3,6) comparativement aux non utilisatrices. En raison du faible nombre de cas de TEV dans les deux groupes, cette différence n'est pas significative.

Sur le plan méthodologique, mentionnons que l'étude néerlandaise n'a pu établir une différence statistiquement significative dans le risque de TEV entre les différents COC. De plus, cette étude est du type cas-témoin (niveau d'évidence scientifique : II-2), donc sujette à plusieurs biais :

- Biais de sélection : il est important pour ce type d'étude de sélectionner des sujets témoins provenant de la même population que les cas. Dans l'étude concernée, on a combiné deux groupes de témoins en un seul. L'un de ces groupes était composé des conjointes de patients présentant une TEV, donc un échantillon non pris au hasard dans la population.
- Biais de détection : considérant le battage publicitaire fait aux Pays-Bas dans les années 1995 à 2000 au sujet du risque de TEV lié à certains COC dont ceux à la drospirénone, il est possible que les médecins aient investigué davantage les femmes utilisatrices de ces COC et présentant des symptômes compatibles avec une TEV.
- Biais de rappel : les cas se rappellent davantage le type de COC qu'elles utilisaient avant leur TEV que les témoins qui n'ont pas fait de TEV.
- Biais lié à la durée d'utilisation : en raison d'un biais de rappel, les cas avaient plus de chance de se souvenir de la durée d'utilisation des COC que les témoins.

Parmi les deux études citées ici, l'une démontre une association significative entre les COC à la drospirénone et les TEV (étude danoise) et l'autre non (étude néerlandaise). Dans les deux cas, le rapport de risque de TEV drospirénone/lévonorgestrel est inférieur à 2, donc faible et pouvant être expliqué par des biais. Les biais décrits, confirmés par d'autres,^{5,6} indiquent que les résultats de ces deux études doivent être considérés avec circonspection et qu'on ne peut en tirer de conclusions valides au sujet de l'influence des COC à la drospirénone sur le risque de TEV.

2- Les autres études sur l'effet des COC contenant de la drospirénone sur les maladies vasculaires

Quatre autres études ont spécifiquement évalué le risque de thromboembolie veineuse et de maladie vasculaire associé aux COC à la drospirénone.

2.1 Une étude anglaise

Dans l'étude de Pearce et al⁷, réalisée au Royaume-Uni et publiée en 2005, les médecins ayant prescrit du Yasmin® de mai à décembre 2002, recevaient un questionnaire 6 à 12 mois après la première prescription pour chaque patiente. Ils devaient rapporter les problèmes de santé s'étant produits depuis la prescription du contraceptif. S'ils signalaient une TEV, une embolie pulmonaire (EP) ou des signes et symptômes suggestifs d'un tel diagnostic, ils recevaient un questionnaire supplémentaire. Cette étude a rapporté :

- sur 15 645 questionnaires révisés, une incidence de TEV/EP de 13,7 cas pour 10 000 femmes-années;
- dans chacun des cas, Yasmin® avait été pris dans le mois précédant l'événement et chacun de ces cas présentait au moins un facteur de risque connu de TEV ou d'EP.

Sur le plan méthodologique, il s'agissait d'une étude post-marketing descriptive (niveau d'évidence scientifique : III). Ce type d'étude a l'avantage de donner de l'information sur les cas de TEV et d'EP dans la vie réelle et non dans un contexte d'étude. Par contre, le faible taux de réponse (51%) des médecins questionnés incite à la prudence dans l'analyse des résultats. Il est possible que des cas n'aient pas été signalés ou que des utilisatrices de Yasmin® n'ayant pas eu d'incident de santé n'aient pas été comptabilisées.^{7,8} Il ne s'agit pas non plus d'une analyse avec un groupe de comparaison; donc, on ne peut pas dire si le risque de TEV avec ces COC est pire ou moindre qu'avec d'autres.

2.2 Une étude européenne

L'étude EURAS (European Active Surveillance Study)⁹ avait pour objectif de comparer les risques d'événements cardiovasculaires, en particulier les TEV/EP, chez les nouvelles utilisatrices de COC à la drospirénone avec ceux des nouvelles utilisatrices d'autres COC. La population était composée de femmes qui commençaient des COC pour la première fois ou qui changeaient de COC. Les femmes devaient compléter un questionnaire tous les 6 mois et les cas de TEV étaient confirmés par les chercheurs. Un total de 58 674 femmes a été suivi pour 142 475 f-a d'observation. Cette étude a rapporté :

- un taux de TEV de 9,1 pour 10 000 f-a pour le groupe COC avec drospirénone et de 8 pour 10 000 f-a pour le groupe COC avec lévonorgestrel;
- un risque de TEV pour le groupe COC avec drospirénone non significativement différent de celui du groupe COC avec lévonorgestrel;
- pour tous les types de COC, une incidence de TEV parmi les utilisatrices plus élevée durant les trois premiers mois d'utilisation et qui diminue par la suite;
- pour les femmes obèses (IMC ≥ 30), un risque environ 3 fois plus élevé de TEV comparativement aux femmes de poids normal.

Sur le plan méthodologique, l'EURAS était une étude de cohorte prospective, post-marketing, réalisée dans 7 pays (niveau d'évidence scientifique : II-2). Parmi les forces de cette étude, soulignons la faible perte au suivi (2,4%), la validation des diagnostics par trois experts indépendants ainsi que le contrôle des variables confondantes (âge, IMC, durée d'utilisation, histoire antérieure de TEV).^{6,9} On peut, par contre, critiquer le fait qu'elle ait été commanditée par la compagnie pharmaceutique qui met en marché la drospirénone. Cependant, elle a été menée par des chercheurs indépendants.⁶ Le fait que les patientes signalaient elles-mêmes les événements représente un biais potentiel. Il est effectivement possible que certains cas n'aient pas été rapportés.⁸

2.3 Une étude américaine

L'étude INGENIX,¹⁰ réalisée aux Etats-Unis, a identifié des femmes débutant des COC à la drospirénone ainsi que d'autres COC en utilisant la base de données d'une compagnie d'assurance. Les cas de thromboembolie (TE) (TEV et/ou EP) identifiés ont été validés par la révision des dossiers médicaux. Un total de 22 429 initiatrices de COC à la drospirénone et 44 858 initiatrices d'autres COC ont été suivies pour une moyenne de 7,6 mois. Cette étude a rapporté :

- une incidence de TE dans le groupe COC à la drospirénone de 13 pour 10 000 f-a comparativement à 14 pour 10 000 f-a dans le groupe des autres COC;
- le risque de TE n'était pas significativement différent entre les deux groupes (RR=0,9, IC 95% : 0,5-1,6). Il n'y avait également pas de différence dans le risque lorsque la durée d'utilisation était considérée;
- trois facteurs associés à des taux plus élevés de TE, sans différence entre les groupes de COC : un âge supérieur à 40 ans, la présence de conditions médicales préexistantes et un antécédent de TE.

Sur le plan méthodologique, il s'agissait d'une étude de cohorte prospective, post-marketing, (niveau d'évidence scientifique : II-2).¹⁰ On peut critiquer le fait qu'elle ait été commanditée par la compagnie pharmaceutique qui met en marché la drospirénone. De plus, la description des autres COC (type de progestatif) n'a pas été donnée et le contrôle de la durée d'utilisation n'est pas clairement expliqué.⁵ Toutefois, elle a été menée par des chercheurs indépendants et la vérification des diagnostics a été faite par un expert indépendant.⁶

2.4 Une étude américaine

La quatrième étude est en fait une étude de validation de la précédente, INGENIX (niveau d'évidence scientifique : II-2).¹¹ Dans cette étude, 701 sujets de la même cohorte ont été sélectionnés au hasard pour évaluer les variables confondantes potentielles non évaluées dans l'étude de cohorte INGENIX, dont le tabagisme et l'obésité. Un total de 579 dossiers médicaux ont été révisés et 43 cas de TEV ont été identifiés. Il y avait un plus grand nombre d'anciennes fumeuses dans le groupe COC à la drospirénone comparativement au groupe des autres COC, mais les autres facteurs étaient similaires dans les deux groupes. Le risque de TE n'était pas significativement différent entre les deux groupes (RR=0,9, IC 95% : 0,49-1,68). Les biais relatifs à cette étude sont les mêmes que ceux de l'étude d'origine (INGENIX).

Les quatre études citées ici n'ont pas démontré de différence significative dans le risque de TEV entre les utilisatrices COC à la drospirénone et les utilisatrices d'autres COC. Parmi les limites communes aux trois études de cohorte (2,2, 2.3, 2.4), il y a un biais de confusion possible (on peut omettre de mesurer certains facteurs de risque en lien avec la pathologie étudiée) ainsi que l'absence de données sur l'état de santé des femmes qui ont été perdues au suivi. L'étude dans laquelle ces biais semblent être le moins présents est l'étude EURAS.

3- Les COC contenant de la drospirénone et le risque d'hyperkaliémie

Des inquiétudes ont également été exprimées quant au risque d'hyperkaliémie associé à l'utilisation des COC à la drospirénone. L'effet antiminéralocorticoïde de la drospirénone fait effectivement craindre une augmentation des taux sériques de potassium pouvant causer certains problèmes de santé.

Il faut savoir que les signes et symptômes associés à l'hyperkaliémie apparaissent seulement avec des taux très élevés de potassium sérique. Les manifestations d'une hyperkaliémie importante sont : une faiblesse musculaire sévère, voire une paralysie, et des troubles de conduction cardiaque pouvant provoquer un arrêt cardio-respiratoire. Ces événements sont très rares et se corrigent avec le rétablissement d'un taux normal de potassium sérique.

En ce qui concerne les COC avec drospirénone, une étude ayant suivi 22 429 utilisatrices de tels contraceptifs et 44 858 utilisatrices d'autres sortes de COC n'a pas démontré une augmentation du potassium ni de troubles associés à l'hyperkaliémie, comme ceux décrits précédemment, dans l'un ou l'autre groupe.¹² De plus, une autre étude a mesuré les taux sériques de potassium chez des femmes

recevant de la drospirénone (à la même dose que celle contenue dans les COC). Cette étude comprenait 17 femmes ayant une insuffisance rénale et 11 femmes n'ayant pas de telle insuffisance. L'insuffisance rénale étant un facteur de risque d'hyperkaliémie, l'administration de drospirénone chez ces femmes faisait craindre une augmentation des taux sériques de potassium. L'étude n'a pas démontré de changement (ni augmentation, ni diminution) des taux sériques de potassium autant chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale que chez les femmes n'en ayant pas.¹³

Ainsi, les données disponibles sont rassurantes quant à l'absence de risque d'hyperkaliémie induit par l'utilisation des COC à la drospirénone. On devrait toutefois prescrire avec prudence ces contraceptifs en présence de troubles qui prédisposent à l'hyperkaliémie (insuffisance rénale, dysfonction hépatique et insuffisance surrénale) et chez les femmes atteintes d'une maladie chronique qui nécessite la prise quotidienne d'une médication pouvant élever le taux de potassium sérique. Avant la prescription d'un COC, l'anamnèse doit inclure des questions sur la présence de maladies aiguës ou chroniques.

4- Les autres propriétés des COC contenant de la drospirénone comparativement aux autres COC

Afin de réduire les effets secondaires des COC et d'optimiser leurs bénéfices non-contraceptifs, plusieurs générations de progestatifs ont été développées. La plupart sont dérivés de la 19-nortestostérone. Plus récemment, la drospirénone a fait son apparition sur le marché. Ce progestatif appartient à une catégorie distincte puisqu'il provient de la 17- α -spironolactone. Cela lui confère une activité pharmacologique proche celle de la progestérone, avec des propriétés antiminéralocorticoïdes et antiandrogéniques.¹⁴

Deux contraceptifs actuellement disponibles contiennent de la drospirénone : Yasmin® (EE 30 μ g, drospirénone 3mg) qui a été introduit en 2004 au Canada et Yaz®, mis en marché en 2008. Ce dernier contient une quantité moindre d'éthinylestradiol (EE 20 μ g, drospirénone 3mg) et offre un régime différent avec 24 pilules actives et 4 jours de comprimés placebo (par opposition au régime traditionnel 21/7).

Ces deux contraceptifs ont été largement étudiés en ce qui a trait à leur efficacité contraceptive, leur innocuité, leur profil d'effets secondaires et certains bénéfices non-contraceptifs. Ils ont aussi été directement comparés à des COC contenant d'autres types de progestatifs.

Efficacité

COC drospirénone 3 mg/EE 20 μ g (Yaz®) : En 2004, Bachman et al¹⁵ ont publié une étude ouverte multicentrique non comparative (niveau d'évidence scientifique : III) dans lequel 1018 femmes de 17 à 36 ans non-obèses (IMC < 35) ont complété 11 140 cycles sous pilule. Cette étude a démontré une efficacité de Yaz® comparable aux autres COC, soit un indice de Pearl de 1.41 pour 100 femmes-années, comparable aux autres COC (indice de Pearl : 0.41 à 2.36). Une autre étude similaire publiée par Hernadi¹⁶ en 2009 a rapporté un indice de Pearl de 0.49.

COC drospirénone 3 mg/EE 30 μ g (Yasmin®) : Un essai ouvert multicentrique (niveau d'évidence scientifique : III) évaluant 326 femmes sur 13 cycles a révélé un indice de Pearl ajusté de 0.406, encore une fois comparable aux autres COC.¹⁷

Effets secondaires

Lors des essais d'efficacité précédemment cités, les effets secondaires ont aussi été évalués et étaient comparables à ceux rapportés avec d'autres contraceptifs contenant différents progestatifs.

Une méta-analyse du Cochrane (niveau d'évidence scientifique : I) a regroupé deux études comparant les contraceptifs contenant de la drospirénone à ceux contenant du désogestrel.¹⁸ Ces deux études regroupaient 2985 patientes sur un suivi de 13 et 26 mois. L'indice de Pearl, le contrôle du cycle et les effets secondaires étaient tous comparables sans différence significative, sauf pour une tendance à l'absence de gain de poids dans le groupe drospirénone.^{19,20} Les paramètres de la tension artérielle et du profil lipidique se sont maintenus dans les valeurs normales dans les deux groupes.

Un essai ouvert randomisé (niveau d'évidence scientifique : I) a comparé les taux de lipides sanguins (HDL, LDL) et de glucides ainsi que les paramètres hémostatiques chez des patientes prenant un contraceptif avec drospirénone comparativement à ceux observés chez des femmes utilisant un contraceptif avec désogestrel. Aucun changement significatif n'a été observé.²¹

Un essai randomisé (niveau d'évidence scientifique : I) a comparé le contrôle du cycle chez 453 utilisatrices de drospirénone 3 mg/EE 20µg (Yaz®) et chez des utilisatrices d'un contraceptif contenant désogestrel 150µg/EE 20µg. Le profil de saignement cyclique et intercycle était similaire dans les deux groupes.²²

Bénéfices non-contraceptifs

Deux essais randomisés contrôlés multicentriques (niveau d'évidence scientifique : I) ont démontré une amélioration significative des symptômes associés au trouble dysphorique prémenstruel (TDPM : une forme sévère de syndrome prémenstruel) avec l'utilisation de drospirénone 3mg et EE 20µg (Yaz®) par rapport au placebo. La réduction des fluctuations hormonales avec le régime 24/4 propre au Yaz® pourrait en partie expliquer ces résultats.²³⁻²⁵ Aux États-Unis et en Australie, le COC drospirénone 3mg et EE 20µg (Yaz®) est indiqué pour le traitement du TDPM.

Par ailleurs, deux études contrôlées par placebo (niveau d'évidence scientifique : II-1) menées auprès de 1072 femmes de 14 à 45 ans présentant de l'acné faciale modérée ont démontré la supériorité du COC drospirénone 3mg et EE 20µg (Yaz®) sur 6 cycles pour diminuer de manière significative le nombre total de lésions d'acné, inflammatoire et non-inflammatoire.^{26,27}

Finalement, un autre essai randomisé à simple insu (niveau d'évidence scientifique : I) a évalué l'impact de 3mg drospirénone/30µg EE vs lévonorgestrel 150ug/EE 30ug sur différents paramètres associés au bien être général de 424 femmes de 16 à 40 ans sur 7 cycles. Le questionnaire MDQ (menstrual distress questionnaire) utilisé a révélé une supériorité significative du COC à la drospirénone quant aux symptômes d'affect négatif pendant la période menstruelle ainsi qu'une amélioration de l'acné et du bien-être physique. Les symptômes de rétention d'eau et de trouble de concentration étaient identiques dans les deux groupes.²⁸

5- Conséquences sur la population des études alarmantes au sujet des COC

De nombreuses femmes abandonnent prématurément la contraception orale. Selon une grande étude américaine sur l'observance aux contraceptifs oraux,²⁹ 32% des nouvelles utilisatrices abandonnaient leur contraceptif oral avant la fin de la première année d'utilisation, la plupart du temps avant 6 mois. Chez les adolescentes, le risque d'abandon est encore plus élevé : dans deux études respectivement, on observait que seulement 44% et 50% des adolescentes qui avaient commencé les COC se présentaient à leur rendez-vous de contrôle, trois mois après le début des COC.^{30,31} Dans une autre étude,³² 41% des adolescentes arrêtaient leur contraceptif oral au cours des 3 premiers mois. Parmi les raisons d'abandon, les préoccupations à l'égard d'effets secondaires possibles (24%) sont aussi souvent invoquées que la présence réelle d'effets secondaires (27%).^{29,33} Par ailleurs, les femmes qui cessent leur contraceptif oral le font habituellement sans consulter leur médecin et utilisent souvent par la suite un moyen contraceptif moins efficace, ou même n'utilisent aucune contraception, courant le risque d'une grossesse non planifiée.²⁹

La parution d'information à connotation négative à l'égard des contraceptifs oraux dans les médias parlés ou écrits fait craindre que des arrêts prématurés de la contraception ne surviennent, que l'information véhiculée soit valide ou non.

En 1995, une telle situation s'est présentée suite à la publication de trois articles dans la revue The Lancet. Ceux-ci rapportaient un risque plus élevé de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices de contraceptifs oraux contenant du désogestrel et du gestodène par rapport à celles qui prenaient un contraceptif avec du lévonorgestrel. Des analyses détaillées de ces études ont permis de montrer qu'il n'y avait pas de différence cliniquement significative entre ces différents contraceptifs oraux quant au

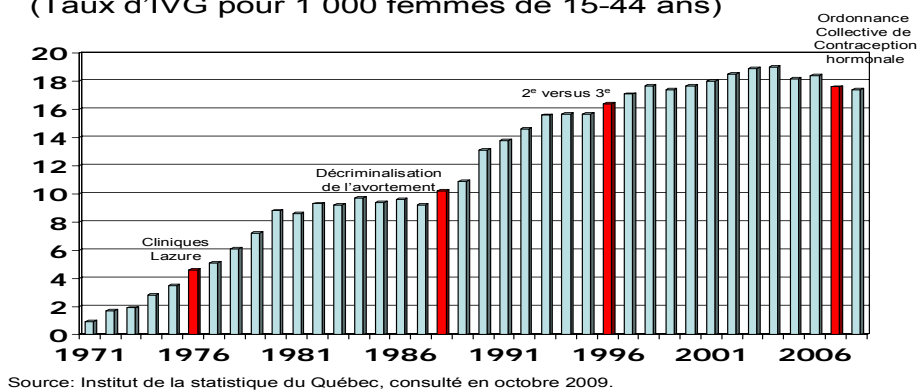
risque de TEV.^{34,35} Les contraceptifs contenant du désogestrel continuent d'ailleurs d'être largement utilisés dans le monde.

En Angleterre, suite à la parution de ces articles en 1995, 12 % des femmes avaient rapidement cessé leur contraceptif oral.³⁶ Comparativement à 1995, les autorités britanniques avaient pu noter en 1996 une augmentation de 8% du nombre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG), soit plus de 13,600 IVG supplémentaires et plus de 12,400 naissances additionnelles.³⁷ En Norvège, 25,000 femmes cessèrent les COC dans les deux mois suivant les annonces médiatiques et on observa une augmentation significative des IVG de 36%, chez les moins de 25 ans, durant le premier trimestre de 1996.³⁸

Au Québec, on a aussi observé une augmentation du taux d'IVG après 1995 (voir graphique). Cette situation regrettable pourrait bien se répéter dans le contexte actuel. On entend dans les consultations cliniques que certaines femmes ont déjà cessé leur contraceptif après avoir lu certains articles alarmistes publiés récemment dans des revues populaires. Plusieurs n'ont pas cherché à consulter leur médecin, d'autres ont peut-être tenté de le faire sans succès. Des craintes sont émises à l'effet que les statistiques sur les taux d'avortement puissent être en hausse dans les prochains mois...

Au Québec

(Taux d'IVG pour 1 000 femmes de 15-44 ans)



Conclusion

Deux études publiées dans le British Medical Journal en 2009 ont soulevé une controverse quant à l'innocuité des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone. Cependant, une analyse minutieuse de ces articles permet d'identifier des failles méthodologiques et plusieurs biais. Ainsi, leurs conclusions doivent être interprétées avec circonspection.

À l'opposé, d'autres études dont l'étude EURAS qui est d'une grande rigueur méthodologique, sont rassurantes quant au risque de TEV avec les contraceptifs oraux contenant de la drospirénone.

En résumé, les meilleures évidences scientifiques à ce jour suggèrent :

- qu'il existe un risque accru de TEV chez les utilisatrices de COC en général, de l'ordre de 2 à 3 fois;
- que ce risque est plus élevé durant les premiers mois d'utilisation;
- que ce risque dépendrait de la dose d'oestrogène (EE) dans le COC;
- que le lien entre le risque de TEV et le type de progestatif du COC n'est pas actuellement démontré;
- que d'autres facteurs peuvent augmenter le risque de TEV, notamment l'obésité, les thrombophilies et certains autres problèmes de santé.

Sur la foi de ces affirmations, les données probantes ne justifient pas que les médecins modifient leurs habitudes de prescription à l'égard des produits contraceptifs contenant de la drospirénone pour les femmes en bonne santé. La prudence est suggérée dans le cas des patientes présentant des maladies (insuffisance rénale, dysfonction hépatique et insuffisance surrénale) qui prédisposent à l'hyperkaliémie.

On devrait plutôt rassurer les femmes qui utilisent un contraceptif contenant de la drospirénone quant à son innocuité. Le fait de restaurer leur confiance et de les inciter à continuer de prendre leur contraceptif permettra d'éviter des grossesses non planifiées et leur lot de conséquences aux plans personnel, familial et social.

Bibliographie

- 1) Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007;75(5):328-36.
- 2) Salonen Ros H, Lichtenstein P, Belloc R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risk of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001;12:456-60.
- 3) Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009 Aug 13;339:b2890.
- 4) Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009 Aug 13;339:b2921.
- 5) Jensen JT. Risk of VTE with oral contraceptives. *OB/GYN Clinical Alert*; November 2009;52-6.
- 6) 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 Jan;36(1):33-8.
- 7) Pearce HM, Layton D, Wilton LV, Shakir SA. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism reported in the Prescription Event Monitoring Study of Yasmin. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60 :98-102.
- 8) Sehovic N, Smith KP. Risk of venous thromboembolism with drospirinone in combined oral contraceptive products. *Ann Pharmacother* 2010;44 : 898-903.
- 9) Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirinone-containing oral contraceptive : final results from the European Active Surveillance study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75 :344-54.
- 10) Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Thromboembolism in women taking estradiol/drospirinone and other contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110 :587-93.
- 11) Eng PM, Seeger JD, Loughlin J, Clifford CR, Mentor S, Walker AM. Supplementary data collection with case-cohort analysis to address potential confounding in a cohort study of thromboembolism in oral contraceptive initiators matched on claims-based propensity scores. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17 : 297-305.
- 12) Loughlin J, Seeger JD, Eng PM, Foegh M, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of hyperkalemia in women taking ethinylestradiol/drospirinone and other oral contraceptives. *Contraception*. 2008 Nov;78(5):377-83. Epub 2008 Aug 8.

- 13) Schürmann R, Blode H, Benda N, Cronin M, Kűfner A. Effect of drospirenone on serum potassium and drospirenone pharmacokinetics in women with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol.* 2006 Aug;46(8):867-75.
- 14) Mishell, DR Yaz and the novel progestin drospirenone. *J Reprod Med.* 2008 sept;53 (9 suppl) :721-28
- 15) Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, et al: Efficacy and safety of a low dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 micrograms ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004;70:191-198
- 16) Hernádi L, Marr J, Trummer D, De Leo V, Petraglia F. Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4-day regimen. *Contraception.* 2009 Jul;80(1):18-24.
- 17) Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception.* 2000 Feb;61(2):105-11.
- 18) Maitra N, Kulier R, Bloemenkamp K, Helmerhorst F, Gulmezoglu M. Progestogens in combined oral contraceptives for contraception. *Reproductive Health* 2004;1(1)
- 19) 17. Huber J, Foidart JM, Wuttke W, Merki-Feld GS, The HS, Gerlinger C, Schellschmidt I, Heithecker R. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2000;5:25-34
- 20) Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2000;5:124-134
- 21) Klipping C, Marr J. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 20 microg combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism. *Contraception.* 2005 Jun;71(6):409-16.
- 22) Anttila L, Kunz M, Marr J. Bleeding pattern with drospirenone 3mg+ethinyl estradiol 20mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg+ ethinyl estradiol 20mcg 21/7 combined oral contraceptive. *Contraception.* 2009;80:445-451
- 23) Rapkin AJ, Winer SA. Drospirenone: a novel progestin. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 May;8(7):989-99. Review
- 24) Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.* 2005;106:492-501.
- 25) Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone containing oral contraceptive formulation. *Contraception.*2005;72(6):414-421.
- 26) Koltun W, Lucky A, Thiboutot D, et al. Efficacy and Safety of 3mg drospirenone/20mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception.* 2008;77:249-256.

- 27) Maloney M, Dietze Jr P, Watson D, et al. Treatment of acne using 2 miligram drospirenone/20 microgram ethinylestradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen, a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-81.
- 28) Kelly S, Davies E, Fearn S. et al. Effects of oral contraceptives containing ethinylestradiol with either drospirenone or lévonorgestrel on various parameters associated with well-being in healthy women, a randomized, single-blind, parallel-group, multicenter study. *Clin Drug Investig* 2010;30(5):325-336
- 29) Rosenberg MJ and Waugh M. Oral contraceptive discontinuation: A prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(3 Pt 1):577-82.
- 30) Chacko MR, Kozinets CA, Smith PB. Assessment of oral contraceptive pill continuation in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999;12:143-8.
- 31) Cromer B, Schoenbachler R, Vesha K, Davis J, Wescher. Compliance in adolescents using different forms of hormonal contraception. *Sexological Review* 1997;5(1):192-42.
- 32) Woods ER, Grace E, Havens KK, Merola JL, Emans J. Contraceptive compliance with a lévonorgestrel triphasic and a norethindrone monophasic oral contraceptive in adolescent patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:901-7.
- 33) Fisher WA, Boroditsky R, Morris B. The 2002 Canadian contraception study: Part I. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:580-90.
- 34) Vandenbroucke JP, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Roal contraceptive and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* ;344(20):1527-1535.
- 35) Lawrenson R, Farmer R. Venous thromboembolism and combined oral contraceptives: does the type of progesterone make a difference? *Contraception* 2000;62:21S-28S.
- 36) Hope S. 12% of women stopped taking their pill immediately they heard CSM's warning. *Br Med J* 1996;312:576.
- 37) Furedi A. The public health implications of the 1995 "pill scare". *Hum Reprod Update* 1999;5(6) :621-6.
- 38) Skjeldestad FE. Increased number of induced abortions in Norway after media coverage of adverse vascular events from the use of third-generation oral contraceptives. *Contraception* 1997;55(1):11-4.

Glossaire

Biais : un biais est une erreur dans la méthode, le non-respect des règles de protocole, qui peut engendrer des résultats erronés.

Contraceptif oral combiné: pilule contraceptive contenant un estrogène et un progestatif.

Drospirénone : sorte de progestatif.

Ethinyl-estradiol : estrogène synthétique retrouvé dans la plupart des contraceptifs oraux.

Étude de cohortes : étude observant la survenue d'une maladie dans deux groupes d'individus, l'un exposé à un facteur pouvant causer cette maladie et l'autre non.

Étude cas-témoin : étude comparant des individus ayant une maladie (les cas) à d'autres ne l'ayant pas (les témoins) et chez qui on tente de connaître les facteurs pouvant provoquer une telle maladie.

Indice de masse corporelle : mesure de la masse corporelle calculée en divisant le poids par la taille au carré.

Indice de Pearl : technique utilisée dans les essais cliniques pour mesurer l'efficacité des méthodes de contraception. Il est calculé en divisant le nombre moyen de grossesses non planifiées par le nombre de mois d'utilisation d'une méthode de contraception particulière dont on veut mesurer l'efficacité et en multipliant le résultat par 1200. Cela correspond au nombre de grossesses observées pour 100 femmes utilisant une contraception donnée durant un an.

Hyperkaliémie : augmentation du potassium dans le sang.

Paramètres hémostatiques : mesure de facteurs sanguins liés à la coagulation sanguine.

Progestatif : composante synthétique d'un contraceptif, apparenté à la progestérone.

Risque absolu : mesure statistique du risque d'une maladie dans une population.

Risque relatif : mesure statistique du risque d'une maladie dans un groupe par rapport à un autre.

Thromboembolie veineuse (TEV): obstruction d'une veine par un caillot sanguin.

Thrombophilie : maladie génétique qui augmente le risque de thromboembolie veineuse.

Niveaux d'évidence scientifique

Niveau I : Essai randomisé contrôlé.

Niveau II-1 : Étude contrôlée non randomisée.

Niveau II-2 : Étude de cohorte (prospective ou rétrospective), étude cas-témoin.

Niveau II-3 : Étude de comparaison entre deux périodes ou endroits avec ou sans intervention. Étude non contrôlée rapportant des résultats importants.

Niveau III : opinion d'experts, basée sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapport d'experts ou de comités d'experts.