



# Utilisation des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone et risque de thromboembolie veineuse

**ACTES DU CONSENSUS DU 9 JUIN 2011**

INSTITUT NATIONAL  
DE SANTÉ PUBLIQUE  
DU QUÉBEC

Québec 



# Utilisation des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone et risque de thromboembolie veineuse

**ACTES DU CONSENSUS DU 9 JUIN 2011**

Direction du développement des individus  
et des communautés

Juillet 2011

## AUTEURS

Édith Guilbert, M.D., M. Sc.

Institut national de santé publique du Québec  
Centre hospitalier universitaire de Québec

Marie-Hélène Guertin, M. Sc.

Institut national de santé publique du Québec

Michèle David, M.D., FRCP

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Marie-Soleil Wagner, M.D., M. Sc.

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine  
Institut national de santé publique du Québec

Geneviève Roy, M.D., FRCPC

Centre hospitalier universitaire de Montréal  
Institut national de santé publique du Québec

Jocelyn Bérubé, M.D., M. Sc.,

Agence de la santé et des services sociaux du Bas-Saint-Laurent/Direction de santé publique  
Institut national de santé publique du Québec

Louise Charbonneau, M.D., FRCP

Centre de santé et de services sociaux Jeanne-Mance  
Institut national de santé publique du Québec

Françoise Gendron, M.D.

Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie/Direction de santé publique  
Institut national de santé publique du Québec

Sylvie Ouellet, M.D.

Agence de la santé et des services sociaux de Montréal/Direction de santé publique  
Institut national de santé publique du Québec

Catherine Risi, M.D., M. Sc.

Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie/Direction de santé publique  
Institut national de santé publique du Québec

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

DÉPÔT LÉGAL – 3<sup>e</sup> TRIMESTRE 2011  
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC  
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA  
ISBN : 978-2-550-62462-2 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2011)

## RÉSUMÉ

En 2007, deux études, l'une européenne et l'autre américaine, avaient conclu que le risque de thromboembolie veineuse (TEV) lié à l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (COC) contenant de la drospirénone était semblable à celui lié à l'utilisation des COC contenant du lévonorgestrel. En 2009, le *British Medical Journal* publiait deux nouvelles études, l'une danoise et l'autre néerlandaise, rapportant des résultats opposés aux premières études, soit un risque augmenté de TEV avec l'utilisation des COC contenant de la drospirénone comparativement à ceux contenant du lévonorgestrel. À cette période, les médias nord-américains avaient alerté le public et plusieurs publications, y compris un avis non publié de l'Institut national de santé publique du Québec, avaient exprimé des réserves quant aux conclusions de ces études. Deux ans plus tard, en 2011, le débat reprend : deux autres études, l'une britannique et l'autre américaine, sont publiées sur le même sujet avec des résultats qui remettent en question l'innocuité des COC contenant de la drospirénone. Afin de soutenir les cliniciens dans leurs décisions en matière de soins contraceptifs, l'Institut a réuni, le 9 juin 2011, des experts scientifiques concernés par cette situation afin de dégager un consensus sur les données probantes et les incertitudes scientifiques qui demeurent.

La révision extensive de toutes les études publiées permet de tirer les conclusions suivantes :

- Les COC, quelle que soit leur composition, augmentent le risque de TEV et ce risque est nettement inférieur à celui associé à la grossesse, à l'accouchement et au post-partum immédiat;
- Toutes les études présentent des faiblesses méthodologiques qui peuvent invalider leurs résultats;
- Certaines études[1-4] suggèrent que les COC contenant du lévonorgestrel seraient associés à un risque de TEV moins élevé que ceux contenant de la drospirénone, mais ces études comportent des faiblesses méthodologiques;
- Certaines études suggèrent que les COC de 2<sup>e</sup> et de 3<sup>e</sup> générations mis ensemble[5;6] ou les COC de 3<sup>e</sup> génération seuls[1;2] seraient associés à un risque de TEV semblable à celui des COC contenant de la drospirénone, mais ces études comportent des faiblesses méthodologiques.

Compte tenu des conclusions énoncées précédemment et en prenant en compte les avantages non contraceptifs des COC et les effets délétères d'une information inadéquate sur les comportements contraceptifs, la position des professionnels et médecins réunis par l'Institut s'énonce comme suit :

- S'il existe une différence de risque de TEV entre les COC contenant de la drospirénone et ceux contenant du lévonorgestrel, cette différence est faible, de l'ordre de 1 à 2 cas de plus sur 10 000 femmes-années, et ne nécessite pas, dans l'état actuel des connaissances, de changer les pratiques cliniques;
- L'ordonnance de COC nécessite une démarche clinique qui consiste en :
  - l'évaluation de l'état de santé et de la situation personnelle de la femme,

- l'élimination des contre-indications absolues,
  - la recherche d'interactions médicamenteuses,
  - le respect des préférences individuelles,
  - le counseling sur les effets secondaires, les signes de danger et les avantages non contraceptifs,
  - le counseling sur l'observance, le risque d'infections transmissibles sexuellement et le suivi;
- Il est important de rester à l'affût de toutes nouvelles données scientifiques sur les contraceptifs hormonaux afin d'assurer la protection du public tout en réduisant le risque de grossesse non planifiée.

La parution d'information à connotation négative sur les COC dans les médias parlés ou écrits est éventuellement associée à des arrêts prématurés de la contraception, que l'information véhiculée soit cliniquement significative ou non. Il est important de rassurer les femmes quant aux études récentes et de les inciter à continuer de prendre leur contraceptif afin d'éviter des grossesses non planifiées et leurs multiples conséquences aux plans personnel, familial et social.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....</b>	<b>V</b>
<b>MISE EN CONTEXTE.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>1 RISQUE DE THROMBOEMBOLIE VEINEUSE.....</b>	<b>5</b>
1.1 Chez les femmes non enceintes et non utilisatrices de COC.....	5
1.2 Chez les femmes enceintes ou en post-partum .....	5
1.3 Chez les utilisatrices de COC.....	6
1.4 Facteurs de risque de TEV.....	7
<b>2 ÉTUDES SUR LE RISQUE DE TEV CHEZ LES UTILISATRICES DE COC CONTENANT DE LA DROSPIRÉNONE .....</b>	<b>9</b>
2.1 Étude EURAS : <i>European Active Surveillance Study</i> (Dinger <i>et al.</i> ).....	9
2.2 Étude de Ingenix Research Data Mart (Seeger <i>et al.</i> ).....	10
2.3 Étude danoise (Lidegaard <i>et al.</i> ) .....	12
2.4 Étude néerlandaise (van Hylckama Vlieg <i>et al.</i> ).....	14
2.5 Étude américaine (Jick <i>et al.</i> ) .....	15
2.6 Étude du Royaume-Uni (Parkin <i>et al.</i> ).....	17
<b>3 AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES COC .....</b>	<b>21</b>
<b>4 CONSÉQUENCES DES ÉTUDES NÉGATIVES AU SUJET DES COC SUR LA POPULATION .....</b>	<b>23</b>
<b>5 POSITION DE CONSENSUS.....</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>27</b>



## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Facteurs de risque de thromboembolie veineuse .....	7
Tableau 2	Rapport de risque ajusté de TEV ou TVP et intervalles de confiance à 95 % selon diverses expositions .....	10
Tableau 3	Taux d'incidence de TEV (pour 10 000 femmes-années) et intervalles de confiance à 95 % selon diverses expositions et nombre de cas de TEV dans chaque groupe .....	11
Figure 1	Amplitude des taux d'incidence de TEV pour 10 000 femmes-années selon l'exposition ou non à des facteurs de risque .....	6
Figure 2	Évolution du taux d'IVG au Québec.....	24



## MISE EN CONTEXTE

En 2009, le *British Medical Journal* publiait deux études, l'une danoise[2] et l'autre néerlandaise[1], dont les résultats indiquaient un risque augmenté de thromboembolie veineuse avec l'utilisation de contraceptifs oraux combinés contenant de la drospirénone comparativement à ceux contenant du lévonorgestrel. À l'époque, les médias nord-américains avaient alerté le public et plusieurs publications[7-11], y compris un avis non publié de l'Institut national de santé publique du Québec<sup>1</sup>, avaient exprimé des réserves quant aux conclusions de ces études.

Deux ans plus tard, deux autres études[3;4] sont publiées sur le même sujet et soulèvent de nouveau un débat et des critiques[12;13]. Afin de soutenir les cliniciens dans leurs décisions en matière de soins contraceptifs, l'Institut a réuni, le 9 juin 2011, des experts scientifiques travaillant dans les domaines concernés afin de dégager un consensus sur les données probantes et les incertitudes scientifiques qui demeurent.

---

<sup>1</sup> [www.inspq.qc.ca/contraception](http://www.inspq.qc.ca/contraception) Section des Avis scientifiques : Commentaire de l'Institut national de santé publique du Québec sur l'innocuité des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone, 2 juin 2010.



## INTRODUCTION

L'utilisation des contraceptifs oraux combinés (COC) est reconnue comme augmentant le risque de thromboembolie veineuse (TEV)[14;15]. Par risque de TEV, on entend le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) avec ou sans embolie pulmonaire (EP). Les TEV sont associées à un risque de décès d'environ 1-2 %[16] et, de ce fait, interpellent le public, les médecins et les autres professionnels de la santé. Afin de permettre une discussion scientifique ouverte sur le lien entre le risque de TEV et l'utilisation de COC contenant de la drospirénone, l'Institut a organisé une rencontre de professionnels et médecins de disciplines diverses (épidémiologie, hématologie, gynécologie, planning familial et santé publique) afin de discuter de l'état des connaissances sur le sujet.

Les participants ont revu les six études publiées jusqu'à maintenant[1-6] sur le sujet. La méthode de classification des études selon le niveau de preuve est décrite à l'annexe I[17]. À la lumière de cette analyse et de la révision d'autres études sur le risque de TEV, les participants ont dégagé une position de consensus. Le présent document fait état des connaissances sur le risque de TEV chez les femmes non enceintes et non utilisatrices de COC, chez les femmes enceintes, chez les utilisatrices de COC, ainsi que sur les facteurs de risque associés aux TEV. Ce document présente également une description et une critique de chaque étude publiée sur le risque de TEV associé à l'utilisation de COC contenant de la drospirénone. Il traite des avantages non contraceptifs des COC et des conséquences des études négatives au sujet des COC sur la population. La position de consensus atteinte par les participants termine ce document.



## **1 RISQUE DE THROMBOEMBOLIE VEINEUSE**

### **1.1 CHEZ LES FEMMES NON ENCEINTES ET NON UTILISATRICES DE COC**

Depuis les années 50, plusieurs études ont tenté d'estimer le risque de TEV chez les femmes non enceintes. Une revue exhaustive de la littérature[18] montre que les taux d'incidence de TEV varient selon la méthodologie des études examinées et leur qualité. Ces études de niveaux d'évidence scientifique II ou III présentent deux strates de taux d'incidence de TEV chez les femmes non enceintes et non utilisatrices de COC : une strate de taux élevés retrouvés dans les études de cohortes et celles faites dans la communauté et une strate de taux faibles fournis par les études sur des banques de données administratives. Ainsi, on évalue le taux d'incidence de TEV chez les femmes non enceintes et non utilisatrices de COC à;

- 1,4 à 3,3 pour 10 000 femmes-années pour les études de cohortes,
- 0,6 à 16,0 pour 10 000 femmes-années pour les études dans la communauté et
- 0,3 à 1,1 pour 10 000 femmes-années pour les études faites sur des banques de données administratives.

Le faible taux d'incidence de TEV retrouvé dans les études faites sur les banques de données administratives est lié à plusieurs facteurs[10;18] : ces banques de données sont constituées à des fins de remboursement de médicaments, de soins de santé et autres objectifs administratifs et ne contiennent de l'information sur les individus que durant le temps où ils y contribuent. Ainsi, plusieurs antécédents médicaux des individus peuvent être manquants; les données recueillies sur les facteurs de risque (histoire familiale, tabagisme, co-morbidités, poids, taille, etc.) sont souvent incomplètes; les ordonnances de médicaments qui y sont inscrites ne garantissent pas leur utilisation[19]. Enfin, les diagnostics inscrits ne sont pas confirmés[20] et sont parfois mal codés[21].

Globalement, on estime donc que le taux d'incidence de TEV chez les femmes non enceintes ou risque absolu de base serait entre 1 et 10 pour 10 000 femmes-années (figure 1)[18].

### **1.2 CHEZ LES FEMMES ENCEINTES OU EN POST-PARTUM**

Plusieurs types d'études ont évalué le risque de TEV chez les femmes enceintes : des études transversales (Niveau III)[22;23], des études de cohortes (Niveau II)[5;24;25], des études cas-témoins (Niveau II)[26]. Une revue exhaustive de la littérature scientifique[27] montre que le risque de TEV de l'accouchement à six semaines post-partum est de 21,5 à 84 fois plus élevé que celui retrouvé chez des femmes non enceintes et non en postpartum. Une vaste étude de cohorte suédoise[24] montre que le risque de thrombose veineuse profonde par rapport au risque de base est multiplié par 6,7 (95 % IC = 5,7-7,8) durant le troisième trimestre de la grossesse, multiplié par 115,1 (95 % IC = 96,4-137,0) au moment de l'accouchement (de 2 jours avant à 1 jour après) et multiplié par 15,2 (95 % IC = 13,2-17,6) globalement dans les six semaines qui suivent l'accouchement. Dans cette même étude, le risque d'embolie pulmonaire est multiplié par 2,7 (95 % IC = 1,7-4,2) durant le troisième trimestre de la grossesse, multiplié par 80,7 (95 % IC = 53,9-117,9) au moment de

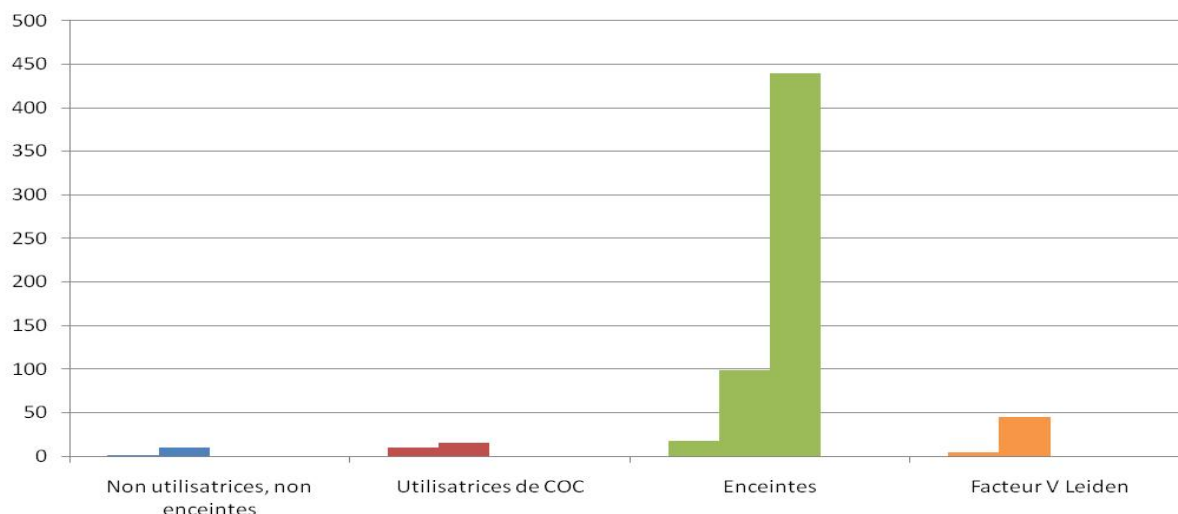
l'accouchement et multiplié par 9,2 (95 % IC = 6,5-12,7) globalement dans les six semaines qui suivent l'accouchement. Après l'accouchement, on estime que 80 % des cas de TEV surviennent durant les trois premières semaines[26]; le risque diminue au risque de base dans les semaines suivantes[25;27].

Globalement, on estime que le taux d'incidence de TEV varie de 6 à 19 pour 10 000 femmes-années durant la grossesse[5;24]. De l'accouchement à six semaines post-partum, il varie de 25 à 99 pour 10 000 femmes-années[25;27] et peut s'élever aussi haut qu'à 440 pour 10 000 femmes-années dans les 2-3 jours entourant l'accouchement (figure 1)[24].

### 1.3 CHEZ LES UTILISATRICES DE COC

De nombreuses études ont été faites sur le lien entre l'utilisation des COC et le risque thromboembolique. Dans les documents de référence en contraception[14;28], on établit que le risque de développer une TEV chez des utilisatrices de COC par rapport à des non utilisatrices est multiplié de 2 à 4 fois pour celles qui prennent des COC contenant moins de 50 microgrammes (mcg) d'éthinylestradiol (EE) et multiplié de 6 à 10 fois chez celles qui prennent des COC contenant 50 mcg ou plus d'EE. Les études récentes présentées subséquemment permettent de mettre à jour l'amplitude du risque de TEV chez les utilisatrices de COC.

Au Canada, il n'existe plus de COC contenant 50 mcg ou plus d'EE sur le marché. Globalement, compte tenu du risque de base[18], on peut extrapoler que le taux d'incidence de TEV chez les femmes utilisatrices de COC se situe autour de 10 à 15 pour 10 000 femmes-années (figure 1).



**Figure 1** Amplitude des taux d'incidence de TEV pour 10 000 femmes-années selon l'exposition ou non à des facteurs de risque

## 1.4 FACTEURS DE RISQUE DE TEV

De nombreux facteurs peuvent augmenter le risque de TEV (tableau 1)[14;22;23;28-32]. Tous ces facteurs de risque n'ont pas le même impact et cet impact varie selon les études et leur méthodologie. Par exemple, le risque de TEV chez les utilisatrices de COC par rapport à des non utilisatrices peut varier de 1,9 à 4 selon les études[29;31;32]. Chez les femmes obèses, on trouve des risques de TEV variant de 1,7 à 4[22;23;30;31]. Les thrombophilies sont associés à des risques de TEV variant de 1,7 à 88 (exemple des porteuses de facteur V Leiden à la figure 1)[31;33-35].

**Tableau 1 Facteurs de risque de thromboembolie veineuse**

---

Facteurs de risque
Âge
Antécédent de TEV
Histoire familiale de TEV
Obésité et/ou indice de masse corporelle élevé
Varices ou insuffisance veineuse profonde
Thrombophilies
Immobilisation prolongée ou paralysie d'un ou des membres inférieurs
Chirurgie pelvienne ou des membres inférieurs
Traumatisme sévère
Infarctus ou accident cérébro-vasculaire récent
Insuffisance cardiaque
Maladies chroniques : syndrome néphrotique, maladies intestinales inflammatoires
Cancer
Infection
Estrogènes exogènes
Grossesse et post-partum
Dépendance aux drogues injectables
Altitude ou long voyage en avion

---

De plus, il a été démontré que le risque de TEV lors de l'utilisation de COC varie avec le nombre de mois d'utilisation (durée d'utilisation). Il est nettement plus élevé dans les premiers mois d'utilisation et diminue par la suite, tout en restant plus élevé que chez des non utilisatrices[36;37]. Ainsi, sur le plan épidémiologique, plus les femmes restent longtemps dans une cohorte d'observation (longue durée d'observation), plus leur risque de TEV est faible puisque celles qui ont fait une TEV ne font plus partie de cette cohorte (« depletion of susceptibles »).



## 2 ÉTUDES SUR LE RISQUE DE TEV CHEZ LES UTILISATRICES DE COC CONTENANT DE LA DROSPIRÉNONE

### 2.1 ÉTUDE EURAS : *EUROPEAN ACTIVE SURVEILLANCE STUDY* (DINGER ET AL.)[5]

Il s'agit d'une étude de cohortes prospectives (Niveau II), financée par la compagnie Schering AG, réalisée entre 2001 et 2004 dans plusieurs pays d'Europe, auprès de 58 674 femmes qui obtenaient une première ordonnance de COC (« starters ») ou changeaient de COC (« switchers ») (142 475 femmes-années d'observation). Cette étude avait pour objectif de comparer le risque de TEV chez les femmes utilisant un COC contenant de la drospirénone et chez celles utilisant un COC contenant du lévonorgestrel ou d'autres progestatifs. Un questionnaire concernant les facteurs de risque, l'état de santé, les antécédents d'utilisation de COC et autres médicaments était administré lors de l'entrée dans l'étude. Un suivi était fait aux six mois pour rechercher la survenue d'évènements indésirables. Des mécanismes étaient mis en place pour minimiser les pertes de vue ce qui a permis une perte au suivi de 2,4 %.

Les résultats sont présentés aux tableaux 2 et 3 et montrent que **le rapport de risque de TEV entre les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone et les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel est de 1,0 non significatif**. De plus, **le rapport de risque de TEV entre les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone et les utilisatrices de COC contenant d'autres progestatifs y compris le lévonorgestrel est de 0,9 non significatif**. Cette étude montre également que le risque de TEV est plus élevé durant les trois premiers mois d'utilisation des COC, quel que soit le COC utilisé. **L'utilisation de COC contenant de la drospirénone augmente le taux d'incidence de TEV de un (1) cas sur 10 000 femmes-années comparativement à l'utilisation de COC contenant du lévonorgestrel et cette augmentation n'est pas statistiquement significative**. Par ailleurs, **l'utilisation de COC contenant de la drospirénone diminue le taux d'incidence de TEV de 0,1 cas sur 10 000 femmes-années comparativement à l'utilisation de COC contenant d'autres progestatifs y compris le lévonorgestrel et cette diminution n'est pas statistiquement significative**. La puissance statistique de cette étude permettait d'exclure un rapport de risque de 2 ou plus.

Les forces de cette étude sont que :

- elle permettait de documenter l'exposition et les évènements indésirables grâce à un questionnaire administré aux six mois;
- elle a tenu compte des facteurs de confusion : âge, indice de masse corporelle (IMC), histoire de TEV; elle a également tenu compte de la durée d'utilisation;
- les sous-analyses en fonction de la durée d'utilisation et du statut de « starters » ou « switchers » n'ont pas modifié les résultats entre les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone ou du lévonorgestrel;
- les cas de TEV étaient confirmés par trois spécialistes, aveugles au statut d'exposition des cas;
- la perte au suivi était minime.

Les faiblesses de cette étude sont que :

- elle était financée par la compagnie pharmaceutique qui produit le COC contenant de la drospirénone;
- les TEV étaient auto-rapportées par les femmes, lesquelles avaient pu être influencées par une publicité négative à l'égard des COC contenant de la drospirénone. Les médecins ont aussi pu être influencés par cette publicité négative et diagnostiquer davantage la TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone que chez les utilisatrices d'autres COC (biais de détection pouvant augmenter le risque aux dépens des COC contenant de la drospirénone);
- les tests diagnostiques décrits ne représentent pas l'investigation standard et certaines manœuvres diagnostiques utilisées pour confirmer le diagnostic de TEV (D-dimères) sont inadéquates, introduisant un biais de classification non différentiel pouvant réduire la possibilité de trouver une différence entre les groupes observés ainsi qu'un doute sur la qualité de l'ensemble de l'évaluation diagnostique de cette étude;
- le nombre de cas de TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone était modérément élevé (n = 26).

**Tableau 2 Rapport de risque ajusté de TEV ou TVP et intervalles de confiance à 95 % selon diverses expositions**

	Utilisatrices de drospirénone versus Utilisatrices de lévonorgestrel	Utilisatrices de drospirénone versus Utilisatrices de lévonorgestrel et autres COC	Utilisatrices de drospirénone versus Utilisatrices d'autres COC
<b>Dinger et al.</b> [5] Europe, 2007	1,0 (0,6-1,8)*	0,9 (0,6-1,4)*	0,8 (0,5-1,3)*
<b>Seeger et al.</b> [6] Etats-Unis, 2007		0,9 (0,5-1,6)**	
<b>Lidegaard et al.</b> [2] Danemark, 2009	1,64 (1,27-2,10) <sup>†</sup>		
<b>Van HylckamaVlieg et al.</b> [1] Pays-Bas, 2009	1,7 (0,7-3,9) <sup>††</sup>		
<b>Jick et al.</b> [3] 2011	2,4 (1,7-3,4) <sup>‡</sup>		
<b>Parkin et al.</b> [4] 2011	3,2 (1,3-7,6) <sup>††</sup>		

\* Ajusté pour l'âge, l'IMC, la durée d'utilisation, l'histoire antérieure de TEV.

\*\* Ajusté partiellement pour l'âge, l'entrée dans la banque de données, le type de plan de remboursement, l'histoire d'utilisation de COC, la consommation de services de santé, les conditions médicales chroniques.

† Ajusté pour l'âge, l'année où la TEV a eu lieu, l'éducation et la durée d'utilisation.

†† Ajusté pour l'âge, la date d'inclusion, l'histoire familiale de TEV, l'IMC et le tabagisme.

‡ Ajusté pour la durée d'utilisation.

†† Ajusté pour l'IMC, l'histoire de varice, le tabagisme, l'utilisation d'antidépresseurs et la durée d'utilisation.

**Tableau 3 Taux d'incidence de TEV (pour 10 000 femmes-années) et intervalles de confiance à 95 % selon diverses expositions et nombre de cas de TEV dans chaque groupe**

	Non-utilisatrices, non enceintes	Utilisatrices de drospirénone	Utilisatrices de lévonorgestrel et d'autres COC	Utilisatrices de lévonorgestrel	Utilisatrices d'autres COC
<b>Dinger et al.</b> [5] Europe, 2007	2,3 (n.d.) n = 5	9,1 (5,9-13,3) n = 26	9,2 (7,2-11,5) n = 78	8,0 (5,2-11,7) n = 25	9,9 (7,4-13,0) n = 52
<b>Seeger et al.</b> [6] États-Unis, 2007	-	13 (8-20) n = 18	14 (10-19) n = 39	-	-
<b>Lidegaard et al.</b> [2] Danemark, 2009	3,01 (n.d.) n = 2 168	7,83 (n.d.) n = 103	-	5,47 (n.d.) n = 201	6,82 (n.d.) n = 1 370
<b>Van Hylckama Vlieg et al.</b> [1] Pays-Bas 2007	-	-	-	-	-
<b>Jick et al.</b> ,[3] États-Unis 2011	-	3,1 (2,6-3,7) n = 434	-	1,3 (0,9-1,7) n = 433	-
<b>Parkin et al.</b> ,[4] Royaume-Uni 2011	-	2,3 (1,3-3,7) n = 43	-	0,9 (0,6-1,2) n = 233	-

n.d. : non disponible.

## 2.2 ÉTUDE DE INGENIX RESEARCH DATA MART (SEEGER ET AL.)[6]

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective (Niveau II), financée par la compagnie Berlex Laboratories, filiale américaine de Shering AG, utilisant des données colligées entre 2001 et 2004 dans une banque de données américaines conçue pour le remboursement de médicaments, sur 67 287 femmes qui obtenaient une première ordonnance de COC (« starters ») ou changeaient de COC (« switchers ») (41 650 femmes-années d'observation). Cette étude avait pour objectif de comparer le risque de TEV chez les femmes utilisant un COC contenant de la drospirénone et chez celles utilisant un COC contenant d'autres progestatifs. Pour être admise dans l'étude, les femmes devaient avoir été incluses dans la banque de données depuis au moins six mois. On s'est assuré que les femmes utilisant un COC contenant de la drospirénone ou un COC contenant d'autres progestatifs avaient un profil semblable quant à leur date d'entrée dans la banque de données et diverses caractéristiques médicales, personnelles et d'utilisation de médicaments (appariement et utilisation d'un score de risque).

Les résultats sont présentés aux tableaux 2 et 3 et montrent que **le rapport de risque de TEV entre les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone et les utilisatrices de COC contenant d'autres progestatifs est de 0,9 non significatif**. Une sous-analyse stratifiée pour la durée d'utilisation donne les mêmes résultats. Cette étude montre aussi que le risque de TEV est plus élevé chez les femmes de plus de 40 ans et celles qui sont porteuses de maladies chroniques, quel que soit le COC utilisé. **L'utilisation de COC contenant de la drospirénone réduit le taux d'incidence de TEV de un (1) cas sur 10 000 femmes-années comparativement à l'utilisation de COC contenant d'autres progestatifs et cette réduction n'est pas statistiquement significative.**

Les forces de cette étude sont que :

- les cas étaient identifiés dans la banque de données sans qu'on en connaisse l'exposition;
- 90,1 % cas de TEV étaient confirmés par un spécialiste, aveugle au statut d'exposition des cas. La confirmation des cas était faite à partir du dossier médical;
- les groupes étaient comparables pour les facteurs de confusion suivants : âge, date d'entrée dans la banque de données, type de plan de remboursement, histoire d'utilisation de COC, consommation de services de santé, conditions médicales chroniques;
- les sous-analyses en fonction de la durée d'utilisation n'ont pas modifié les résultats entre les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone ou du lévonorgestrel.

Les faiblesses de cette étude sont que :

- elle était financée par la compagnie pharmaceutique qui met en marché le COC contenant de la drospirénone aux États-Unis;
- les tests diagnostiques utilisés pour sélectionner les cas potentiels n'étaient pas clairement indiqués;
- les médecins ont pu être influencés par une publicité négative à l'égard des COC contenant de la drospirénone et diagnostiquer davantage la TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone que chez les utilisatrices d'autres COC (biais de détection pouvant augmenter le risque aux dépens des COC contenant de la drospirénone);
- elle ne présentait pas de comparaison entre les COC contenant de la drospirénone et ceux contenant du lévonorgestrel;
- elle n'a pas inclus d'ajustement pour l'IMC;
- le nombre de cas de TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone était faible (n = 18).

Cette base de données a fait l'objet d'une autre publication[38] dont les résultats n'apportent rien de plus à celle-ci.

### **2.3 ÉTUDE DANOISE (LIDEGAARD ET AL.)[2]**

Il s'agit d'une étude de cohortes prospectives (Niveau II), utilisant des données colligées entre 1995 et 2005, provenant de deux banques de données conçues l'une pour le remboursement de médicaments et l'autre pour la collecte des diagnostics et chirurgies réalisés dans tous les hôpitaux du Danemark. Cette étude a utilisé les données de 3,3 millions de femmes-années obtenant des COC. Cette étude avait pour objectif de comparer le risque de TEV chez les femmes utilisant un COC contenant de la drospirénone et chez celles utilisant un COC contenant divers progestatifs.

Les femmes ayant présenté une maladie maligne ou ayant déjà eu une maladie vasculaire avant 1995 ainsi que les femmes enceintes durant la période d'étude (accouchement, avortement spontané ou provoqué) étaient exclues de l'étude. Le type de COC utilisés et

leurs durées d'utilisation provenaient de l'inscription d'une ordonnance valide dans la base de données sur les médicaments et des durées inscrites sur les ordonnances.

Les facteurs de confusion suivants ont été considérés dans les analyses : âge; médication prescrite pour le diabète, les maladies cardiaques, l'hypertension, la diurèse, l'hyperlipémie; niveau d'éducation l'année de la TEV.

Les résultats sont présentés aux tableaux 2 et 3 et montrent que **le rapport de risque de TEV entre les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone et les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel est de 1,64 statistiquement significatif**. Une sous-analyse supplémentaire montre que le risque de TEV durant la première année d'utilisation chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone est significativement plus élevé que chez les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel. Dans les années subséquentes, la différence de risque entre les deux types d'utilisatrice n'est plus significative. Une autre sous-analyse montre que, pour tous produits confondus, le risque de TEV augmente avec l'âge et la dose d'estrogène et diminue avec la durée d'utilisation et le niveau d'éducation.

**L'utilisation de COC contenant de la drospirénone augmente le taux d'incidence de TEV de deux cas (2,35) sur 10 000 femmes-années comparativement à l'utilisation de COC contenant du lévonorgestrel et cette augmentation est statistiquement significative.**

Les forces de cette étude sont que :

- la puissance statistique de cette étude était élevée;
- on a contrôlé plusieurs biais de confusion : âge, année de collecte de donnée, niveau d'éducation.

Les faiblesses de cette étude sont que :

- l'estimation de la durée d'utilisation pour chaque type de COC était inadéquate. En effet, les données de cette étude étant colligées à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1995, on n'a pas tenu compte de la durée d'utilisation avant cette date. Or, les COC contenant du lévonorgestrel étaient déjà sur le marché depuis longtemps tandis que ceux contenant de la drospirénone ont été mis en marché au début des années 2000. Ainsi, on a classé des femmes qui utilisaient des COC contenant du lévonorgestrel depuis très longtemps au même titre que celles dont l'utilisation était récente. Cette erreur de classification ne pouvait pas s'appliquer aux utilisatrices de COC contenant de la drospirénone puisque ces dernières les avaient commencés durant la période d'étude. Un tel biais de classification différentiel peut expliquer que dans la sous-analyse selon la durée d'utilisation, le risque de TEV chez les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel reste le même quelle que soit la durée d'utilisation (< 1 an : 1,9 – 1-4 ans : 2,2 – > 4 ans : 1,9) tandis que celui chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone augmente durant la première année et diminue par la suite (7,9 – 2,7 – 3,3);

- l'estimation de la durée d'utilisation était également invalide car on l'a calculée en additionnant toutes les périodes d'utilisation et en soustrayant les périodes de non utilisation. Or, à chaque fois qu'une femme reprend l'utilisation des COC après une période d'arrêt, son risque de TEV est augmenté[39]. Le fait de ne pas tenir compte de cet aspect rend les résultats de cette étude difficiles à évaluer;
- les résultats n'ont pas été ajustés pour l'IMC et l'histoire de TEV;
- l'identification des cas était basée sur la déclaration de cas de TEV par les hôpitaux danois seulement, excluant ainsi les cas diagnostiqués en soins externes. L'auteur de cette étude estimait que 10 % de ces cas hospitaliers étaient incertains. Cependant, une étude faite sur la même banque de données montrait que près de 40 % des diagnostics n'étaient pas confirmés[21]. Par ailleurs, on ne connaissait pas les mesures diagnostiques utilisées pour confirmer les cas;
- les médecins ont pu être influencés par la publicité négative à l'égard des COC contenant de la drospirénone et diagnostiquer davantage la TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone que chez les utilisatrices d'autres COC (biais de détection pouvant augmenter le risque aux dépens des COC contenant de la drospirénone).

#### 2.4 ÉTUDE NÉERLANDAISE (VAN HYLCKAMA Vlieg *ET AL.*)[1]

Il s'agit d'une étude cas-témoins (Niveau II), réalisée entre 1999 et 2004 auprès de patientes âgées de 18 à 50 ans et consultant des cliniques d'anticoagulation des Pays-Bas pour un premier épisode de TEV. Ces patientes (1 524 cas) ont été comparées à 1 760 témoins dont 712 étaient des partenaires d'hommes consultant pour une TEV dans ces cliniques et 1 048 étaient des témoins choisies au hasard dans la population. Cette étude avait pour objectif de comparer le nombre d'utilisatrices de COC chez les cas comparativement aux témoins en tenant compte de la dose d'estrogène et du type de progestatif du COC.

Les cas et les témoins partenaires de cas devaient remplir un questionnaire quelques semaines après la TEV. Les témoins choisis au hasard remplissaient le questionnaire lors de leur recrutement (moment non précisé par rapport à la date de TEV du cas). Le questionnaire comprenait de l'information sur l'âge, le type de COC, l'histoire familiale de TEV, l'IMC, le tabagisme.

Les résultats sont présentés au tableau 2 et montrent que, **comparativement aux utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel, le rapport de risque de TEV associé à l'utilisation de COC contenant de la drospirénone est de 1,7 statistiquement non significatif**. Des analyses additionnelles montrent que le risque de TEV augmente avec la dose d'EE et est plus élevé dans les trois premiers mois d'utilisation des COC. En restreignant l'analyse aux utilisatrices de COC de trois mois et moins, on a trouvé un risque de TEV lié à l'utilisation de COC contenant de la drospirénone de 1,9 statistiquement non significatif comparativement aux COC contenant du lévonorgestrel.

Les forces de cette étude sont que :

- les cas provenaient de cas hospitaliers et de cliniques. Les thromboses veineuses profondes étaient confirmées par échographie Doppler et les embolies pulmonaires par scintigraphie ventilation-perfusion, tomодensitométrie pulmonaire spiralée ou angiographie;
- on a contrôlé plusieurs facteurs de confusion : âge, histoire familiale de TEV, IMC, tabagisme.

Les faiblesses de cette étude sont que :

- les témoins ne formaient pas un groupe homogène, certaines étant des conjointes d'hommes ayant eu une TEV et non des témoins choisis au hasard dans la population d'où provenaient les cas;
- les cas et les témoins partenaires de cas avaient plus de chance de se souvenir de leur utilisation de COC que les témoins de la population. Par ailleurs, ils pourraient avoir eu plus de risque d'incriminer les COC contenant de la drospirénone en raison de la publicité négative faite pendant la durée de l'étude;
- les médecins ont pu être influencés par la publicité négative à l'égard des COC contenant de la drospirénone et diagnostiquer davantage la TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone que chez les utilisatrices d'autres COC (biais de détection pouvant augmenter le risque aux dépens des COC contenant de la drospirénone);
- le nombre de cas utilisant des COC contenant de la drospirénone était faible (n = 19);
- l'IMC était calculé selon les données fournies par les patientes et non par des mesures objectives du poids et de la taille;
- la durée d'utilisation n'a pu être contrôlée que pour une partie des cas et des témoins.

## **2.5 ÉTUDE AMÉRICAINE (JICK *ET AL.*)[3]**

Il s'agit d'une étude cas-témoins (Niveau II) utilisant des données colligées entre 2002 et 2008 dans une banque de données américaine conçue pour le remboursement de médicaments et de soins de santé. Les cas (n = 186) étaient des femmes de 15 à 44 ans, utilisatrices des COC à l'étude et inscrites dans la banque de données pour une première TEV. Les TEV étaient confirmées par des tests diagnostiques, l'utilisation d'une anticoagulothérapie et l'absence d'ordonnance de COC après la TEV. Les témoins (n = 681) étaient des femmes choisies au hasard dans la banque de données, appariées aux cas pour l'année de naissance et la date du diagnostic de TEV. Cette étude avait pour objectif de comparer le risque de TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone et les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel, qui avaient au moins six mois d'historique dans la banque de données.

Cette étude était restreinte aux cas idiopathiques de TEV. On a donc exclu les femmes ayant présenté les pathologies suivantes dans les 90 jours précédant la date de la TEV : traumatisme d'un membre inférieur, chirurgie majeure, traumatisme sévère, grossesse, de

même que les antécédents médicaux suivants : histoire de cancer, insuffisance rénale, maladie cardio-vasculaire chronique, maladie inflammatoire ou auto-immune.

Le type de COC utilisés et leurs durées d'utilisation provenaient de l'inscription d'ordonnances valides dans la banque de données et des durées inscrites sur ces ordonnances.

Les résultats sont présentés aux tableaux 2 et 3 et montrent que, **comparativement aux utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel, le risque de TEV associé à l'utilisation de COC contenant de la drospirénone est de 2,4 statistiquement significatif**. Des analyses additionnelles montrent que même en contrôlant pour la durée d'utilisation, le risque de TEV reste plus élevé chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone. Par ailleurs, on note que le risque relatif de TEV semble augmenter avec la dose d'EE et est plus élevé chez les jeunes femmes (< 30 ans).

**L'utilisation de COC contenant de la drospirénone augmente le taux d'incidence de TEV de deux cas (1,83) sur 10 000 femmes-années comparativement à l'utilisation de COC contenant du levonorgestrel et cette augmentation est statistiquement significative.**

Les forces de cette étude sont que :

- on a fait plusieurs analyses restreintes à certains facteurs afin d'en vérifier l'impact;
- les cas ont été identifiés sans connaissance de leur exposition;
- on a fait des analyses en tenant compte des changements de COC et des épisodes d'arrêt ou non entre ces changements.

Les faiblesses de cette étude sont que :

- comme il était nécessaire de n'avoir que six mois d'historique dans la banque de données, il était possible qu'il manque de l'information sur des facteurs de risque ou des maladies antérieures chez certains cas et certains témoins. L'information sur l'IMC était d'ailleurs incomplète (13 % des cas et 6 % des contrôles étaient catégorisés comme obèses, alors qu'on estime que 33,2 % des américaines de plus de 20 ans souffrent d'obésité[40]);
- les cas n'étaient pas validés (biais de classification probablement non différentiel);
- une analyse sur des cas idiopathiques, seulement, peut induire un biais de classification[32]. En effet, il est possible qu'en présence de l'utilisation de COC chez une femme qui fait une TEV, les cliniciens recherchent moins les autres causes de TEV (biais de sélection pouvant augmenter le risque aux dépens des COC contenant de la drospirénone). En l'absence de l'utilisation de COC, le clinicien aura plus tendance à rechercher une cause. De plus, si les médecins ont été influencés par la publicité négative à l'égard des COC contenant de la drospirénone, ils ont pu diagnostiquer davantage la TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone et ainsi ne pas rechercher d'autres causes chez ces patientes, d'où une inclusion plus probable dans ce type d'étude (biais de détection pouvant augmenter le risque aux dépens des COC contenant de la drospirénone);

- la durée d'utilisation des COC était inconnue pour plusieurs femmes de l'étude (nombre inconnu). On constatait que chez celles qui prenaient les COC contenant de la drospirénone, 84 % étaient de nouvelles utilisatrices comparativement à 69 % chez celles qui prenaient les COC contenant du lévonorgestrel. Les longues durées d'utilisation des COC étaient plus fréquentes chez les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel. L'ajustement pour la durée d'utilisation n'a pas donné les effets attendus et connus dans la littérature[36];
- on note l'absence d'introduction de tous les facteurs confondants dans un même modèle de régression afin d'obtenir une seule mesure de risque ajustée;
- compte tenu du risque plus élevé de TEV chez les < 30 ans, on peut se demander s'il n'y a pas eu un biais de prescription, les COC contenant de la drospirénone étant plus souvent prescrits à des jeunes femmes présentant des facteurs de risque (obésité, syndrome des ovaires polykystiques, etc.).

## 2.6 ÉTUDE DU ROYAUME-UNI (PARKIN ET AL.)[4]

Il s'agit d'une étude cas-témoins (Niveau II) utilisant des données colligées entre 2002 et 2009 dans une banque de données du Royaume-Uni conçue pour le remboursement de médicaments et de soins de santé. Les cas (n = 61) étaient des femmes de 15 à 44 ans, utilisatrices des COC à l'étude et inscrites dans la banque de données pour une TEV. Ces femmes devaient avoir reçu une anticoagulothérapie et ne plus prendre de COC après la TEV. Les témoins (n = 215) étaient des femmes choisies au hasard dans la banque de données, appariées aux cas pour l'année de naissance, le nombre d'années dans la banque de données, le suivi par un généraliste et la date du diagnostic des cas. Cette étude avait pour objectif de comparer le risque de TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone et de COC contenant du lévonorgestrel qui avaient au moins un an d'historique dans la banque de données.

Cette étude était restreinte aux cas idiopathiques de TEV. On a donc exclu les femmes ayant présenté les conditions suivantes durant les trois mois précédant la date de la TEV : grossesse, chirurgie, traumatisme majeur, immobilisation prolongée, ainsi que les pathologies suivantes : antécédent personnel de thromboembolie, histoire de cancer, insuffisance rénale, infarctus du myocarde, accident cérébro-vasculaire, hyperlipémie, maladie inflammatoire ou auto-immune.

Les types de COC utilisés et leurs durées d'utilisation provenaient de l'inscription d'ordonnances valides dans la banque de données et des durées inscrites sur ces ordonnances.

Les résultats sont présentés aux tableaux 2 et 3 et montrent que, **comparativement aux utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel, le rapport de risque de TEV associé à l'utilisation de COC contenant de la drospirénone est de 3,2 statistiquement significatif**. Des analyses additionnelles sur les cas validés seulement ou sur les femmes utilisant les COC pour la première fois montraient les mêmes résultats. Par ailleurs, dans des analyses stratifiées selon les groupes d'âge, on note que le rapport de risque de TEV semble plus élevé chez les jeunes femmes (< 30 ans).

**L'utilisation de COC contenant de la drospirénone augmente le taux d'incidence de TEV de un cas (1,39) sur 10 000 femmes-années comparativement à l'utilisation de COC contenant du levonorgestrel et cette augmentation est statistiquement significative.**

Les forces de cette étude sont que :

- on a inclus les variables de confusion suivantes dans l'analyse multivariée : IMC, tabagisme, utilisation d'antidépresseurs, histoire de varices, durée d'utilisation actuelle du COC;
- on a apparié les cas et les témoins pour l'âge et d'autres variables;
- les cas ont été identifiés sans connaissance de leur exposition par deux chercheurs. On a par ailleurs vérifié les critères diagnostiques de TEV chez 31 cas;
- les facteurs confondants majeurs comportaient des données manquantes que les auteurs de l'étude ont tenté de corriger par l'utilisation d'un processus d'imputation de facteurs de risque;
- on a fait plusieurs analyses sur des sous-groupes de femmes pour valider les résultats initiaux.

Les faiblesses de cette étude sont que :

- comme il était nécessaire de n'avoir qu'un an d'historique dans la banque de données, il était possible qu'il manque de l'information sur des facteurs de risque ou des maladies antérieures pour certains cas et certains témoins. Par exemple, l'information sur l'IMC était incomplète (absente chez 7 % des cas et 14 % des témoins);
- 50 % des cas n'étaient pas validés; ceci entraîne toutefois un biais non différentiel;
- le nombre de cas qui utilisaient les COC contenant de la drospirénone était faible (n = 17);
- une analyse sur des cas idiopathiques seulement peut induire un biais de classification[32]. En effet, il est possible qu'en présence d'une TEV chez une femme qui utilise des COC, les cliniciens recherchent moins les autres causes de TEV (biais de sélection pouvant augmenter le risque aux dépens des COC contenant de la drospirénone). En revanche, devant une femme qui n'utilise pas un COC, le clinicien aura plus tendance à rechercher une cause. De plus, si les médecins ont été influencés par la publicité négative à l'égard des COC contenant de la drospirénone, ils ont pu diagnostiquer davantage la TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone et ainsi ne pas rechercher d'autres causes chez ces patientes, d'où une inclusion plus probable dans ce type d'étude (biais de détection pouvant augmenter le risque aux dépens des COC contenant de la drospirénone);
- une sous-analyse montrait que le rapport de risque d'embolie pulmonaire chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone, comparativement aux utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel était de 2,1 non significatif tandis que le rapport de risque de thrombose veineuse profonde était nettement plus élevé, soit 8,6 statistiquement significatif, suggérant un biais de détection. Ces sous-analyses comportaient toutefois peu de cas et ces estimations sont donc imprécises;

- compte tenu du risque plus élevé de TEV chez les < 30 ans, on peut se demander s'il n'y a pas eu de biais de prescription, les COC contenant de la drospirénone étant plus souvent prescrits à des jeunes femmes présentant des facteurs de risque (obésité, syndrome des ovaires polykystiques, etc.).

En conclusion, la révision extensive de toutes ces études permet de tirer les conclusions suivantes :

- les COC, quelle que soit leur composition, augmentent le risque de TEV et ce risque est nettement inférieur à celui associé à la grossesse, à l'accouchement et au post-partum immédiat;
- toutes les études présentent des faiblesses méthodologiques qui peuvent invalider leurs résultats;
- certaines études[1-4] suggèrent que les COC contenant du lévonorgestrel seraient associés à un risque de TEV moins élevé que ceux contenant de la drospirénone, mais ces études comportent des faiblesses méthodologiques;
- certaines études suggèrent que les COC de 2<sup>e</sup> et de 3<sup>e</sup> générations mis ensemble[5;6] ou les COC de 3<sup>e</sup> génération seuls[1;2] seraient associés à un risque de TEV semblable à celui des COC contenant de la drospirénone, mais ces études comportent des faiblesses méthodologiques;
- s'il existe une différence de risque de TEV entre les COC contenant de la drospirénone et ceux contenant du lévonorgestrel, cette différence est faible, de l'ordre de 1 à 2 cas de plus sur 10 000 femmes-années.



### **3 AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES COC**

On reconnaît aux COC de nombreux avantages non contraceptifs[14]. Ils réduisent :

- la dysménorrhée;
- le flux menstruel;
- l'irrégularité menstruelle;
- les symptômes prémenstruels;
- les troubles dysphoriques prémenstruels;
- les saignements et douleurs liés à l'ovulation;
- les kystes ovariens post-ovulatoires;
- les migraines menstruelles;
- le cancer de l'ovaire;
- le cancer de l'endomètre;
- les maladies bénignes du sein;
- l'acné et l'hirsutisme;
- les infections pelviennes;
- les symptômes d'endométriose;
- l'anémie ferriprive;
- les symptômes vasomoteurs et autres symptômes de la ménopause.

En ce qui concerne les COC contenant de la drospirénone, plusieurs de ces avantages non contraceptifs ont été soulignés dans le cadre d'essais randomisés (niveau d'évidence I), en l'occurrence relativement aux troubles dysphoriques prémenstruels[41;42], à l'acné[43;44] et à la qualité de la vie en général[45].



## 4 CONSÉQUENCES DES ÉTUDES NÉGATIVES AU SUJET DES COC SUR LA POPULATION

Dans la vie de tous les jours, de nombreuses femmes abandonnent prématurément la contraception hormonale. Selon une grande étude américaine sur l'observance aux contraceptifs oraux[46], 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 29 % et 50 % des adolescentes qui avaient commencé les COC se présentaient à leur rendez-vous de contrôle, trois mois après le début des COC[47;48]. Dans une autre étude, 41 % des adolescentes arrêtaient leur contraceptif oral au cours des 3 premiers mois[49]. Parmi les raisons d'abandon, les préoccupations à l'égard des effets secondaires possibles (24 %) étaient invoquées aussi souvent que la présence réelle d'effets secondaires (27 %)[46;50]. Par ailleurs, les femmes qui cessaient leur contraceptif oral le faisaient sans consulter leur médecin et utilisaient par la suite un moyen contraceptif moins efficace ou même aucune contraception, courant ainsi le risque d'une grossesse non planifiée[46].

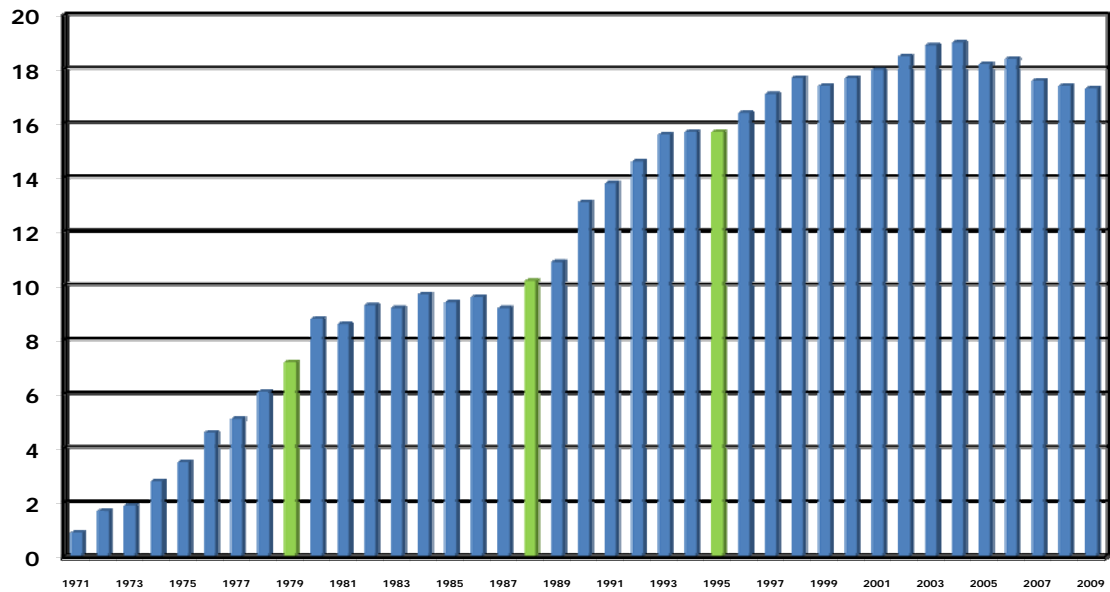
La parution d'information à connotation négative sur les COC dans les médias parlés ou écrits est éventuellement associée à des arrêts prématurés de la contraception, que l'information véhiculée soit cliniquement significative ou non. En 1995, une telle situation s'est présentée suite à la publication de trois articles dans la revue *Lancet*[51-53]. Ceux-ci rapportaient un risque plus élevé de TEV chez les utilisatrices de COC contenant du désogestrel ou du gestodène par rapport à celles qui prenaient un COC contenant du lévonorgestrel. Bien que ceci demeure un sujet de controverse, des analyses extensives de ces études ont conclu que la différence entre ces COC quant au risque de TEV, si elle existait, ne nécessitait pas de changement de pratique[36;39;54-56]. Les COC contenant du désogestrel continuent d'être largement utilisés au Canada et dans le reste du monde.

En Angleterre, suite à la parution des articles du *Lancet* en 1995, 12 % des femmes avaient rapidement cessé leur COC[57]; l'année suivante (1996), on notait une augmentation de 8 % du nombre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG), soit plus de 13 600 IVG et 12 400 naissances additionnelles[58]. En Norvège, 25 000 femmes cessaient les COC dans les deux mois suivant les annonces médiatiques et on observait une augmentation significative des IVG de 36 %, chez les moins de 25 ans, durant le premier trimestre de 1996[59]. Au Québec, on a aussi observé une hausse du taux d'IVG de 1971 à 2002 en lien avec les événements suivants :

1979 : instauration des cliniques Lazure (IVG) au Québec

1988 : décriminalisation de l'avortement au Canada

1995 : médiatisation des articles du *Lancet* sur les COC de 3<sup>e</sup> génération et le risque de TEV.



**Figure 2** Évolution du taux d'IVG au Québec

Source : Institut de la statistique du Québec, 2010.

## 5 POSITION DE CONSENSUS

Compte tenu des conclusions énoncées précédemment sur les études récentes concernant le risque de TEV associé aux COC contenant de la drospirénone et en prenant en compte les avantages non contraceptifs des COC et les effets délétères d'une information inadéquate sur les comportements contraceptifs, la position des professionnels et médecins réunis par l'Institut s'énonce comme suit :

- s'il existe une différence de risque de TEV entre les COC contenant de la drospirénone et ceux contenant du lévonorgestrel, cette différence est faible, de l'ordre de 1 à 2 cas de plus pour 10 000 femmes, et ne nécessite pas, dans l'état actuel des connaissances, de changer les pratiques cliniques en matière d'ordonnance de contraceptifs oraux.
- l'ordonnance de COC nécessite une démarche clinique consistant en :
  - l'évaluation de l'état de santé et de la situation personnelle de la femme;
  - l'élimination des contre-indications absolues;
  - la recherche d'interactions médicamenteuses;
  - le respect des préférences individuelles;
  - le counseling sur les effets secondaires, les signes de danger et les avantages non contraceptifs;
  - le counseling sur l'observance, le risque d'infections transmissibles sexuellement et le suivi.
- il est important de rester à l'affût de toutes nouvelles données scientifiques sur les contraceptifs hormonaux afin d'assurer la protection du public tout en réduisant le risque de grossesse non planifiée.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Van Hylckama Vlieg A, V, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
- [2] Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- [3] 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.
- [4] Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;342:d2139.
- [5] Dinger JC, Heinemann LA, 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* 2007 May;75(5):344-54.
- [6] Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007 Sep;110(3):587-93.
- [7] Shapiro S, Dinger J. Risk of VTE among users of oral contraceptives. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010 Apr;36(2):103.
- [8] Jensen JT. Risk of VTE with oral contraceptives. *OB/GYN Alert* November, 52-56. 2009.
- [9] Reid RL, Westhoff C, Mansour D, de VC, Verhaeghe J, Boschitsch E, Gompel A, Birkhauser M, Krepelka P, Dulicek P, Iversen OE, Khamoshina M, Dezman LV, Fruzzetti F, Szarewski A, Wilken-Jensen C, Seidman D, Kaaja R, Shapiro S. Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010 Jul;36(3):117-22.
- [10] Grimes DA. Epidemiologic research using administrative databases: garbage in, garbage out. *Obstet Gynecol* 2010 Nov;116(5):1018-9.
- [11] Reid R. SOGC clinical practice guideline. No. 252, December 2010. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update. *J Obstet Gynaecol Can* 2010 Dec;32(12):1192-204.
- [12] Dunn N. The risk of deep venous thrombosis with oral contraceptives containing drospirenone. *BMJ* 2011;342:d2519.

- [13] Heinemann K, Heinemann LA. Comparative risks of venous thromboembolism among users of oral contraceptives containing drospirenone and levonorgestrel. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011 Jun 9; sous presse.
- [14] Hatcher RA, TJ, Nelson AL, Cates Willard Jr, Stewart FH, Kowal D. *Contraceptive Technology*. [19<sup>th</sup> Revised Edition], 1-874. 2007. New York, NY, USA, Ardent Media Inc.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive use, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 59 (No. RR-4), 1-85. 2010. Ref Type: Generic.
- [16] Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 1998 Mar;57(3):211-30.
- [17] New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003 Aug 5;169(3):207-8.
- [18] Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007 May;75(5):328-36.
- [19] Grimes DA, Schulz KF, Raymond EG. Surrogate end points in women's health research: science, protoscience, and pseudoscience. *Fertil Steril* 2010 Apr;93(6):1731-4.
- [20] Severinsen MT, Kristensen SR, Overvad K, Dethlefsen C, Tjonneland A, Johnsen SP. Venous thromboembolism discharge diagnoses in the Danish National Patient Registry should be used with caution. *J Clin Epidemiol* 2010 Feb;63(2):223-8.
- [21] Pedersen M, Klarlund M, Jacobsen S, Svendsen AJ, Frisch M. Validity of rheumatoid arthritis diagnoses in the Danish National Patient Registry. *Eur J Epidemiol* 2004;19(12):1097-103.
- [22] Larsen TB, Sorensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007;120(4):505-9.
- [23] Sharma S, Monga D. Venous thromboembolism during pregnancy and the post-partum period: incidence and risk factors in a large Victorian health service. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008 Feb;48(1):44-9.
- [24] Salonen RH, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001 Jul;12(4):456-60.
- [25] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005 Nov 15;143(10):697-706.

- [26] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008 Apr;6(4):632-7.
- [27] Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2011 Mar;117(3):691-703.
- [28] Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Sixth Edition ed. Baltimore, Maryland, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- [29] Huerta C, Johansson S, Wallander MA, Garcia Rodriguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007 May 14;167(9):935-43.
- [30] Hoibraaten E, Amundsen T, Skjeldestad FE. [Deep venous thrombosis in young women in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000 Jan 30;120(3):332-5.
- [31] Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP, Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004 Jul;70(1):3-10.
- [32] Heinemann LA, Lewis MA, Assmann A, Thiel C. Case-control studies on venous thromboembolism: bias due to design? A methodological study on venous thromboembolism and steroid hormone use. *Contraception* 2002 Mar;65(3):207-14.
- [33] Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception* 2006 Feb;73(2):166-78.
- [34] Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van der MJ, Prins MH, Buller HR. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998 Jan 1;128(1):15-20.
- [35] Ridker PM, Glynn RJ, Miletich JP, Goldhaber SZ, Stampfer MJ, Hennekens CH. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1997 Apr 1;126(7):528-31.
- [36] Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1997 Sep;56(3):141-6.
- [37] Herings RM, Urquhart J, Leufkens HG. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *Lancet* 1999 Jul 10;354(9173):127-8.
- [38] 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 Mar;17(3):297-305.

- [39] Suissa S, Spitzer WO, Rainville B, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. Recurrent use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Hum Reprod* 2000 Apr;15(4):817-21.
- [40] Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004 Jun 16;291(23):2847-50.
- [41] Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005 Dec;72(6):414-21.
- [42] 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 Sep;106(3):492-501.
- [43] Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, Niknian M, Sampson-Landers C, Korner P, Marr J. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008 Apr;77(4):249-56.
- [44] Maloney JM, Dietze P, Jr., Watson D, Niknian M, Lee-Rugh S, Sampson-Landers C, Korner P. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008 Oct;112(4):773-81.
- [45] Kelly S, Davies E, Fearn S, McKinnon C, Carter R, Gerlinger C, Smithers A. Effects of oral contraceptives containing ethinylestradiol with either drospirenone or levonorgestrel on various parameters associated with well-being in healthy women: a randomized, single-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2010;30(5):325-36.
- [46] Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Sep;179(3 Pt 1):577-82.
- [47] Chacko MR, Kozinetz CA, Smith PB. Assessment of oral contraceptive pill continuation in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999 Aug;12(3):143-8.
- [48] Cromer B, Schoenbachler R, Vesha K, Davis J, *et al.* Compliance in adolescents using different forms of hormonal contraception. *Sexological Review* 5[1], 192-242. 1997.
- [49] Woods ER, Grace E, Havens KK, Merola JL, Emans SJ. Contraceptive compliance with a levonorgestrel triphasic and a norethindrone monophasic oral contraceptive in adolescent patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Mar;166(3):901-7.
- [50] Fisher W, Boroditsky R, Morris B. The 2002 Canadian Contraception Study: Part 2. *J Obstet Gynaecol Can* 2004 Jul;26(7):646-56.

- [51] 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 16;346(8990):1575-82.
- [52] 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.
- [53] 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 16;346(8990):1593-6.
- [54] Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001 May 17;344(20):1527-35.
- [55] Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001 Jul 21;323(7305):131-4.
- [56] Lawrenson R, Farmer R. Venous thromboembolism and combined oral contraceptives: does the type of progestogen make a difference? *Contraception* 2000 Aug;62(2 Suppl):21S-8S.
- [57] Hope S. 12% of women stopped taking their pill immediately they heard CSM's warning. *Br Med J* 312, 576. 1996.
- [58] Furedi A. The public health implications of the 1995 «pill scare». *Hum Reprod Update* 5[6], 621-626. 1999.
- [59] 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 Jan;55(1):11-4.





EXPERTISE  
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

[www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca)



RECHERCHE  
ÉVALUATION  
ET INNOVATION



COLLABORATION  
INTERNATIONALE



LABORATOIRES  
ET DÉPISTAGE

Institut national  
de santé publique

Québec

