Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLÉBOLOGIE

Risques thrombotiques des contraceptions estroprogestatives : actualités.

Thrombotic risk of estrogen-progestin contraceptives: news.

Jamin C.

Résumé

Le risque thromboembolique des contraceptifs estroprogestatifs (CEP) est connu de longue date estimé aujourd'hui à OR = 2-3 ; il reste rare, 2 à 6 cas de cas attribuables pour 10 000 femmes par an avec une mortalité de 1 %.

La question de savoir si certaines associations (3e et 4e génération) ont un risque supérieur enflamme la communauté médicale depuis 19 ans sans qu'un consensus ne se dégage.

La rareté des cas et les difficultés méthodologiques pour la réalisation d'études irréprochables expliquent ces débats.

L'intrusion médiatico-politique récente dans cette problématique n'est pas justifiée par des résultats scientifiques concluants.

Insistons sur le fait que la construction d'une plausibilité biologique potentielle ne peut en aucun cas se substituer à des preuves cliniques.

Après les errements français récents, l'Europe vient de remettre des conclusions nuancées basées sur les données des études et non sur une classification biochimique des produits, conclusions non empreintes de certitudes, et de ce fait aptes à évoluer.

Les conclusions sont que toutes les CEP ont un rapport bénéfice/risque positif, que les différences entre les produits sont faibles et qu'il n'y a pas lieu de modifier une prescription bien tolérée.

En toute logique, l'Europe insiste sur la prise en compte scrupuleuse des facteurs de risque, quel que soit le CEP prescrit.

Seule cette prise en compte est susceptible de diminuer le risque, sans avoir besoin pour atteindre cet objectif de stigmatiser tel ou tel produit.

Mots-clés : *contraception, contraception hormonale, thrombo-embolisme veineux, progestatifs.*

Summary

For the past 19 years, the medical community has been seriously concerned with the issue of whether certain combinations (in the third and fourth generations) are at greater risk, though no consensus has ever been reached.

The rarity of cases and the methodological difficulties involved in performing irreproachable studies are the explanation for the discussions.

The recent interference in this issue by the media and politics is not justified by the conclusive scientific results.

We must insist on the fact that the construction of potential biological plausibility can in no case be used as a substitute for clinical evidence.

After recent French vagaries, Europe has just submitted nuanced conclusions based on study data rather than a biochemical classification of the products; these conclusions are by no means certainties and are thus liable to change.

The conclusions are that all EPCs have a positive risk/benefit ratio, that differences between products are slight and that there is no justification for changing a well-tolerated prescription.

In all logic, Europe insists that the risk factors be scrupulously taken into account, regardless of the EPC prescribed.

Only, by ensuring these factors are taken into account, might it be possible to reduce the risk, without the need to stigmatise a particular product in order to achieve the objective.

Keywords : contraception, hormonal contraception, venous thromboembolism, progestins.

Christian Jamin, gynécologue, 169, boulevard Haussmann, 75008 Paris.
E-mail : jamin.ch@gmail.com
Accepté le 18 octobre 2013

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Introduction

Le risque thromboembolique veineux (TEV) induit par les contraceptifs estroprogestatifs (CEP) a enflammé le monde médiatico-politique français entre l'automne 2012 et le printemps 2013, à la grande stupéfaction des spécialistes du domaine, français comme étrangers, aucune donnée nouvelle depuis 1995 ne justifiant cette polémique.

Outre les arrière-pensées politiques et commerciales d'une certaine presse, ceci est principalement dû à une méconnaissance des principes élémentaires de l'évaluation médicale.

Cette saga du risque thromboembolique veineuse (TEV) sous contraception estroprogestative (CEP) est loin de disparaître de l'actualité, si ce n'est médiatique, au moins médicale.

Les études récentes de la littérature en question

Cet été 2013, nous en avons vécu trois nouveaux épisodes, avec d'une part le désaveu de l'Europe infligé à la France en la sommant de remettre Diane 35® sur le marché, et d'autre part la publication de deux nouvelles méta-analyses [1, 2] et d'un article princeps [3].

1. *La première méta-analyse* ne confirme pas le sur-risque de TEV avec les CEP de 3-4e génération (3G-4G) [1] **OR *versus* non utilisatrices première génération :**

1G = 4,06 (2,66-6,19)

2G = 3,28 (2,49-4,31)

3G = 4,06 (3,09-5,32)

4G =5,36 (2,78-10,32)

2. En revanche, l'analyse du BMJ confirme pour sa part ce sur-risque global mais pour des niveaux de risque très faibles OR = 1,3 (1-1,8) pour 3G *versus* 2G [2].

Dans cet article est surtout mis en exergue le risque de TEV lié à la dose d'éthinyl estradiol (EE) qui, lorsqu'elle est prise en compte, annihile les différences des pilules suivant la génération du progestatif, OR *versus* 2G dosées à 20 mg.

20 mg EE + gestodene OR = 1 (0,6-1,8) ;

20 mg EE + désogestrel OR = 0,7 (0,4-1,1).

Analyse des qualités des études requises pour comparer deux produits

1. Premier principe : nous ne pouvons, de manière fiable, comparer des médicaments, ici les CEP, que par des études de niveau 1 ou 2, à savoir randomisées en double aveugle.

Mais ces études, pour des raisons de faisabilité, ne peuvent inclure qu'un nombre raisonnable de femmes. Or, lorsqu'un événement indésirable est rare, en l'occurrence potentiellement 2 cas supplémentaires de TEV pour 10 000 utilisatrices par an, ce type d'étude n'est pas réalisable puisqu'il faudrait inclure 500 000 femmes environ suivies pendant 5 à 10 ans.

Force est donc de faire appel à des études observationnelles, au mieux prospectives, au pire rétrospectives.

- ***Les études prospectives*** existent mais, malgré le nombre considérable de femmes suivies (plus de 100 000), n'apportent qu'un nombre limité d'événements, 30 à 60 au mieux. En conséquence, les différences de risque entre les produits atteignent difficilement la significativité statistique et, de plus, ce qui est parfois mis en exergue [2], ces études sont souvent financées par l'industrie pharmaceutique.
- ***Les études rétrospectives de type médico-économique***, comme l'étude danoise de **Lidegaard** [4], qui permettent d'évaluer le risque sur près de 3 millions de femmes, comportent un nombre important de biais rendant leur interprétation très hasardeuse.

L'absence de randomisation ne garantit pas que les femmes prenant les divers CEP : 2G ou générations postérieures 3-4G, soient comparables.

- ***Certaines caractéristiques à l'inclusion, si elles ne sont pas réparties de manière homogène entre les groupes, faussent les résultats.***
  - Il en est ainsi par exemple du poids et des antécédents familiaux de TEV qui manquent dans l'étude **Lidegaard** [4].
  - Or poids et antécédents familiaux sont deux paramètres qui influent de façon majeure sur le risque. Rien n'exclut ainsi que par exemple le surpoids soit sur-représenté dans un groupe du fait qu'un produit ait bénéficié d'une image de plus grande innocuité pour cet item, à tort ou à raison.
    Ainsi il a été montré que les femmes prenant des pilules de 3G étaient, avant toute prescription, plus à risque que celles sous 2G globalement [5].
- ***D'autres données, qui impactent encore plus fortement le risque, ne sont pas disponibles, comme le nombre de nouvelles utilisatrices dans chaque groupe (le risque de thrombose veineuse est de 3 à 10 fois (selon les études) plus important dans les 6 premiers mois de prise)*** [2].

3 études (2 prospectives contrôlées en particulier sur le poids [3, 6] 1 rétrospective [7]) ont évalué les TEV, **uniquement chez les nouvelles utilisatrices**.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Dans celles-ci, tout sur-risque entre 2G et 3-4G disparaît : études EURAS [6] : drospirénone *versus* 2G, étude TASC : anneau versus 2G [3] et dans l'étude de la FDA : pour l'anneau vaginal et le patch, *versus* 2G [7].

Dans l'étude de la FDA [7], il persiste cependant chez les nouvelles utilisatrices un sur-risque sous pilule contenant de la drospirénone OR = 1,77 (1,33-2,35) mais le poids et les antécédents familiaux ne sont pas pris en compte.

Il faut rappeler que les CEP contenant de la drospirénone ont, abusivement à mon sens, bénéficié d'une communication portant sur un effet plus favorable sur le poids faisant suspecter une surreprésentation des femmes à index de masse corporelle plus élevé.

- ***Autre donnée manquante : le pourcentage de femmes acnéiques.***
  Les femmes acnéiques sont plus souvent porteuses d'un ovaire polykystique (OPK) et l'OPK augmente en lui-même le risque de TEV surtout en cas de prise d'un CEP. Les femmes acnéiques prennent préférentiellement des CEP de 3 et 4 G.

2. Deuxième principe : l'absence de randomisation influe aussi sur la qualité du suivi qui peut différer entre les groupes.

- **Ainsi le diagnostic de phlébite qui peut être clinique, biologique ou par Doppler est sur-estimé ou sous-estimé suivant la technique utilisée (plus de 300 % de différence suivant la technique utilisée : clinique ou Doppler ou prise d'anticoagulants).**
- En particulier, il est important que la comparaison ne porte que sur des femmes hospitalisées ou non. En effet, lors d'une hospitalisation le diagnostic est plus souvent affirmé par Doppler qu'en ville où la clinique prédomine. **Lidegaard** [4], lui, affirme le diagnostic lorsque les registres montrent une prise d'anticoagulants.
- De plus, il est aussi plus que probable que les explorations ont été plus poussées chez les femmes prenant un traitement réputé à risque majoré.
- Dans l'étude **Lidegaard** [4], moins de la moitié des diagnostics de phlébites est validée par Doppler.

3. Troisième principe : les méta-analyses ne résolvent en aucun cas ces divers problèmes ébauchés ci-dessus, puisqu'elles colligent des études biaisées, donc donnent des résultats tout aussi biaisés.

- Certaines méta-analyses permettent cependant, en ne sélectionnant que les moins mauvaises études, sur des critères préétablis, d'atténuer un peu les carences de chaque étude prise individuellement.
- De plus, l'évaluation statistique de l'homogénéité des résultats permet, lorsqu'elle existe, d'accroître leur crédibilité (valeur Q).
- La récente méta-analyse publiée en août 2013, répondant à ces critères de sélection des études, conclut qu'il n'existe pas de différence prouvée de TEV, suivant les doses d'estrogène (20-30 mg) et le type de progestatif (2, 3 ou 4G), du fait du croisement des écarts types.
- De plus les études ne répondent pas aux critères d'homogénéité requis [1].

4. Quatrième principe : évaluer une contraception ne se limite pas à extraire certains critères « bouc-émissaires » comme les TEV.

- En effet, une contraception a pour principale qualité d'être contraceptive et par là de diminuer les accidents liés aux grossesses, poursuivies mais non désirées (dont le risque de TEV est plus élevé que celui de la contraception, 25/10 000) et aux IVG [8].
- L'efficacité des contraceptions médicales est essentiellement liée à l'observance et à la persistance de la méthode et, bien que dans ce domaine les études soient pauvres, il est indéniable que certaines femmes sont mieux sous contraceptifs de 3-4G, en particulier peu dosés, pour des raisons de saignements ou de qualité de la peau.

5. Last but not least : reste la possibilité de faire appel à des méthodes contraceptives différentes : micro-progestatives *per os* ou sous forme d'implant, mais ici c'est la persistance, avec ses conséquences sur les grossesses et l'IVG, qui pèche du fait du médiocre contrôle du cycle.

On peut aussi proposer de favoriser l'utilisation des dispositifs intra-utérins (DIU) qui ne bénéficient pas des mêmes avantages non contraceptifs et dont les risques liés à la pose bien que différents des risques vasculaires (perforations utérines 1/1000 ou infections 1/100 la première année) ne sont en aucun cas inférieurs en gravité et en incidence.

Conclusions

Ainsi à ce jour le sur-risque de TEV sous pilules de 3-4 G *versus* 2G n'est pas prouvé car les risques relatifs trouvés dans ces études de fiabilité discutables et non homogènes est trop faible (environ 2) et les écarts types de ce risque se chevauchent.

Cela méritait peut être une prescription en seconde intention, mais certainement pas un déremboursement qui pénalise les femmes qui bénéficiaient des contraceptifs de 3 et 4G et encore moins de vouer ces pilules aux gémonies.

Le comité de pharmaco-vigilance européen (PRAC), le 11 octobre 2013, insiste sur le faible niveau de risque des CEP.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Il ne propose pas de choix de première intention suivant le type de progestatifs en insistant sur le fait que les différences observées suivant le type de progestatifs sont peu importantes.

Il confirme que le rapport bénéfice-risque des CEP est positif quel que soit le progestatif et que son texte n'implique aucun changement de contraception chez une femme satisfaite du produit qu'elle utilise.

Il ne classe plus les produits en 1, 2, 3, 4G mais suivant le niveau de risque observé dans les études :

– ***risque plus bas*** avec les CEP contenant du lévonorgestrel, norgestimate et norestistérone ;
– ***risque estimé***, plus élevé avec les produits contenant de l'étonogestrel et norelgestromine (anneau, patch).

Ces CEP sont probablement mis à part du fait des études discordantes [3, 6].

– Produits à risques estimés plus élevés contenant du gestodene, du désogestrel et de la dropirénone.
– Et enfin produits aux risques non encore évalués, contenant du chlormadinone acétate, du dienogest et de noménestrol acétate.

Il insiste surtout, à juste titre, sur la prise en compte des facteurs de risque individuels, et devant être régulièrement réévalués, de thromboses artériels ou veineux, et ce indépendamment du type de progestatif.

Liens d'intérêt : Consultant pour MSD et TEVA.

Références

1. Peragallo-Urritia R. et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use. Obstet. Gynecol. 2013 ; 122 : 380-9.
2. Stegeman B.H. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: systematic network meta-analysis. Brit. Med. J. 2013 ; 347 : 5298.
3. Dinger J., Mohner S., Heinemann K. Cardiovascular risk associated with the use of an etonogestrel-containing vaginal ring. Obstet. Gynecol. 2013 ; 122 : 800-8.
4. Lidegaard O., Lokkegaard E., Svendsen AL., Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009 ; 339 : 2890.
5. Jamin C. et al. The role of selective prescribing in the increased risk of VTE associated with third-generation oral contraceptives. Hum. Reprod. Update 1999 ; 5 : 664-71.
6. Dinger J. et al. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final result from the European Active Surveillance study on oral contraceptive based on 142 475 women-years of observation. Contraception 2007 ; 75 : 344-54.
7. Sidney S. et al. Recent combined hormonal contraceptives and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. Contraception 2012.09.015 dx.doi . org/1016/j.
8. Christin-Maitre S. Saviez-vous que la contraception était susceptible de sauver la vie ce certaines femmes ? Gynecol Obstet Fertil 2013 ; 41 : 213-4.