

Les contraceptifs oraux sous le feu des projecteurs français

Saadia Skalli¹, D.Pharm., Ema Ferreira^{2,3,4}, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D., FCSHP, Naoual Bakrin⁵, M.D.

¹ Pharmacienne assistante spécialiste, Centre hospitalier Lyon Sud, Hospices civils de Lyon, Lyon, France;

² Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal, (Québec) Canada;

³ Co-titulaire, Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴ Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, (Québec) Canada;

⁵ Médecin assistant spécialiste, Centre hospitalier Lyon Sud, Hospices civils de Lyon, Lyon, France

Reçu le 26 janvier 2014; Accepté pour publication le 7 mai 2014

Exposé de la question

Quel est l'impact de la couverture médiatique sur le profil d'utilisation des contraceptifs en France et à l'étranger ? Qu'a-t-elle apporté de nouveau ?

Les données de pharmacovigilance des contraceptifs oraux combinés en France ont brutalement été mises en cause et positionnées sous le feu des projecteurs avec un retentissement significatif observé sur les pratiques liées à leur utilisation et à leur prescription¹. Cette vague médiatique a eu pour point de départ la plainte déposée en décembre 2012 contre l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et contre le laboratoire Bayer commercialisant le contraceptif oral combiné de 3^e génération, gestodène/éthinyloestradiol à 0,075 mg/0,020 mg, dont l'imputabilité a été établie en juin 2012 dans la survenue d'un cas d'accident vasculaire cérébral.

La découverte d'une anomalie de la coagulation quelques années après l'accident a confirmé le lien de cause à effet. D'autres plaintes d'accidents thromboemboliques sous contraceptifs oraux combinés de 3^e et 4^e générations ont été reçues. Les victimes ont réclamé le retrait du marché de ces pilules ou, à défaut, une information exhaustive sur les risques encourus ainsi qu'un dépistage systématique des anomalies de coagulation avant le début du traitement^{2,3}.

Il s'en est suivi la décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de retirer l'association acétate de cyproterone/éthinyloestradiol dosée à 2 mg/0,035 mg, dont la composition se rapproche des pilules de 4^e génération. Cette décision est en relation avec l'utilisation étendue de l'acétate de cyproterone/éthinyloestradiol comme contraceptif oral et non dans son indication officielle, à savoir le traitement de l'acné¹.

Faisons le point sur cette polémique

Les données de sécurité des contraceptifs oraux combinés ont été décrites par des études de grande envergure, montrant sans équivoque une augmentation significative du risque vasculaire chez les utilisatrices de pilules, allant jusqu'à 4,8 fois pour celui de la thromboembolie veineuse

et à deux fois pour celui de la thromboembolie artérielle par rapport à des femmes n'utilisant pas de contraceptifs oraux combinés⁴⁻⁶. Néanmoins, l'ampleur de ce risque supplémentaire fait l'objet de vives controverses. Ceci est en lien avec la multiplicité des biais méthodologiques des études. Elles sont pour la plupart rétrospectives, utilisent des bases de données élaborées initialement à d'autres fins de recherche et ne comportent pas d'informations essentielles sur d'autres facteurs de risques (obésité, durée de traitement, facteurs environnementaux et génétiques).

Globalement, le risque thromboembolique artériel, nettement moins étudié, est associé à la composante oestrogénique mais ne semble pas être affecté par le type de progestatif². En ce qui concerne le risque thromboembolique veineux, il est reconnu que l'éthinyloestradiol (EE) est un facteur de risque majeur, ce qui a imposé très rapidement, après la mise sur le marché des premiers contraceptifs oraux combinés, une baisse significative de la dose d'EE de 100 à 50 µg puis à 15-35 µg². Les études publiées depuis le milieu des années 1990 mettent l'accent sur le rôle du progestatif et en l'occurrence sur la génération du contraceptif oral combiné déterminée par celui-ci, dans la variation du risque de thromboembolie veineuse².

Ainsi, par rapport à des femmes n'utilisant pas de contraceptifs oraux combinés, le risque de base de thromboembolie veineuse (3,01/10 000 années-femmes) est multiplié par trois environ pour les contraceptifs oraux combinés de 2^e génération, par cinq à six pour ceux de 3^e génération, et par six à huit pour ceux de 4^e génération et pour l'association acétate cyproterone/éthinyloestradiol. Il semble être plus élevé au cours de la première année d'utilisation d'un contraceptif oral combiné ou en cas de reprise d'un contraceptif oral combiné après une période d'arrêt de plus de quatre semaines^{2,7}. Le risque de thromboembolie veineuse sous contraceptif oral combiné reste néanmoins inférieur à celui de la grossesse (29/10 000 années-femmes), et du post-partum (300-400/10 000 années-femmes)^{2,8,9}.

L'ampleur de ce risque supplémentaire semble également s'étendre aux autres méthodes contraceptives oestroprogestatives. Lidegaard et coll. ont mis en évidence une augmentation du risque thromboembolique veineux de six à huit fois

chez les patientes utilisatrices du timbre (norelgestromine/EE) ou de l'anneau vaginal (étonogestrel/EE) comparativement aux non-utilisatrices de contraception hormonale¹⁰. De plus, comparées aux utilisatrices de contraceptifs oraux combinés au lévonorgestrel, les utilisatrices du timbre transdermique ou de l'anneau présentent des risques relatifs de thromboembolie veineuse respectivement de 2,3 (IC 95 % : 1,0-5,2) et de 1,9 (IC 95 % : 1,3-2,7).

Ces données rejoignent les résultats de quelques études qui rapportent un risque supplémentaire similaire¹¹. L'exposition aux progestatifs administrés sous forme orale, d'implant sous-cutané (étonogestrel) ou de dispositif intra-utérin (lévonorgestrel) ne semble pas affecter le risque de base de thromboembolie veineuse^{10,12}. Pour ce qui est des injections intramusculaires de médroxyprogestérone, il existe une augmentation significative du risque relatif de thromboembolie veineuse évalué à 2,67 (IC 95 % : 1,29-5,53) chez les utilisatrices de cette forme de contraception par rapport aux non-utilisatrices¹².

Par ailleurs, le mécanisme plausible de cette variation de risque selon la génération de contraceptifs oraux combinés est encore mal élucidé. Une hypothèse évoque une biodisponibilité accrue de l'EE avec les contraceptifs oraux combinés de 3^e et de 4^e génération. Les progestatifs des contraceptifs oraux combinés de 3^e et de 4^e génération atténueraient moins l'effet prothrombotique de l'EE que les progestatifs des contraceptifs oraux combinés de 2^e génération avec, pour conséquence, des effets biologiques de l'œstrogène plus importants, comme en témoigne l'augmentation de la globuline se liant aux hormones sexuelles (*Sex Hormone Binding Globulin*)². Ainsi, les contraceptifs oraux de 2^e génération combinés avec une faible dose d'EE sont positionnés en premier recours compte tenu, d'une part, du plus faible risque de thromboembolie veineuse par rapport à ceux de 3^e et de 4^e génération et, d'autre part, de l'absence d'avantage démontré en terme de tolérance clinique¹³.

La Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé a émis un nouvel avis le 19 septembre 2012 (premier avis émis en 2007) qualifiant le service médical rendu par les contraceptifs oraux combinés de 3^e génération d'insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale¹⁴. À la suite de cet avis, le ministère de la Santé a annoncé le déremboursement des contraceptifs oraux combinés de 3^e génération, en janvier 2013¹⁵. La médiatisation d'un cas d'accident vasculaire cérébral sous l'effet du contraceptif oral combiné de 3^e génération gestodène/éthinyloestradiol en décembre 2012 a relancé la polémique. À la suite de ce cas, l'association de l'acétate de cyproterone/éthinyloestradiol 2 mg/0,035 mg commercialisée sous le nom de DIANE^{MD} 35 et ses génériques a fait l'objet d'un retrait du marché français selon la décision annoncée le 20 février 2013, entrée en vigueur le 21 mai 2013¹⁶.

Cette décision est en lien avec une large utilisation hors autorisation de mise sur le marché comme contraceptif oral au lieu de son indication officielle pour le traitement de l'acné juvénile modérée à sévère. L'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé a également engagé une procédure européenne d'arbitrage en février 2013 auprès du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance afin de réévaluer le rapport bénéfices/

risques de l'acétate de cyproterone/éthinyloestradiol. Une controverse a été déclenchée sur le plan international au sujet du maintien de cette association et par extrapolation sur la sécurité d'utilisation des contraceptifs de 3^e et de 4^e génération, qui ont ainsi été mis brutalement sur la place publique. Le ton est donné.

Réponse à la question

L'événement médiatique français a eu des retombées majeures à différents égards.

Le profil de consommation des contraceptifs oraux combinés en France a été modifié. En comparant les données de ventes des contraceptifs oraux combinés pendant la période de janvier 2013 à décembre 2013 à celles de la même période de l'année précédente, on observe une baisse globale de 5,1 % de la vente de contraceptifs oraux combinés toutes générations confondues. Les contraceptifs oraux combinés de 3^e et de 4^e génération ont vu leurs ventes diminuer de 45 % depuis janvier 2013 et de 50 % depuis juin 2013 comparativement à celles en 2012 pendant les mêmes périodes. Celles des contraceptifs oraux combinés de 1^e et de 2^e génération ont augmenté de 30 % pendant l'année 2013 par rapport à 2012 et la contraception d'urgence, de 4,4 % pendant la même période. Les ventes des autres contraceptifs (implants, dispositifs intra-utérins avec ou sans progestatif) ont augmenté de 28 % en 2013 comparativement à l'année précédente. Il convient de noter que la hausse la plus forte a concerné les dispositifs intra-utérins au cuivre, soit 47 % pendant la période considérée, un choix de contraception fait en grande majorité par les femmes de moins de 40 ans, ce qui a permis de constater une hausse des ventes supérieure à 50 %¹.

À la demande de la ministre des Affaires sociales et de la Santé, et avec l'appui de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, une étude rétrospective a été menée par l'Assurance maladie sur une cohorte de quatre millions de femmes exposées aux contraceptifs oraux combinés. Les données de cette étude ont confirmé les résultats publiés dans la littérature scientifique internationale. Le risque relatif ajusté d'événements composites (embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) lié à l'usage des contraceptifs oraux combinés de 3^e génération par rapport à ceux de 2^e génération était de 1,52 (IC 95 % : 1,34-1,72)¹⁷.

L'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé en collaboration avec la Haute Autorité de Santé a publié de nombreux documents sur ce sujet et a rappelé dans une série de communiqués les pratiques visant à s'assurer de la pertinence de la prescription du contraceptif oral combiné et à limiter le risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux et de décès associés¹⁸⁻²¹. Un guide d'information décrivant les principaux signes et symptômes de thromboembolie veineuse et de thromboembolie artérielle a été également mis à disposition des patientes²².

Par ailleurs, après l'avis émis par le Comité de l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, la Commission européenne a refusé, par décision du 25 juillet 2013, d'accéder à la demande française de retirer DIANE^{MD} 35 et ses génériques, jugeant le rapport bénéfices/risques de ces

spécialités favorable. Néanmoins, elle a estimé qu'il était nécessaire de restreindre la prescription aux femmes en âge de procréer, présentant une acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie et en cas d'échec des traitements de première intention. Le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance a également préconisé le renforcement des contre-indications et des précautions d'emploi de ces spécialités pour prendre en compte les risques thromboemboliques veineux et artériels.

En parallèle, il a demandé la mise en place de mesures de surveillance conduisant notamment à un plan de gestion de risques et à une communication adaptée auprès des professionnels de la santé et des patientes. À la suite de cette décision de la Commission européenne, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé a procédé à la levée de la décision de suspension du 20 février 2013 et à la modification des autorisations de mise sur le marché des spécialités d'acétate de cyproterone/éthynylestradiol¹⁶.

La déclaration de principe émise par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, le 20 février 2013, sur les risques liés à l'acétate de cyproterone/éthynylestradiol ainsi que la mise au point du Collège national des obstétriciens gynécologues français publiée en juin 2013 vont dans le même sens que les mesures annoncées par la Commission européenne. Elles incitent les professionnels de la santé à plus de vigilance lors du début du traitement et du suivi des patientes sous acétate de cyproterone/éthynylestradiol^{23,24}.

L'Agence européenne des médicaments a rappelé dans un communiqué que le rapport bénéfices/risques de l'utilisation de la contraception hormonale demeure favorable²⁵. Enfin, l'agence américaine Food and Drug Administration a refusé d'accéder à la demande du groupe de consommateurs « Public Citizen » de retirer du marché les contraceptifs oraux combinés de 3^e génération. Elle a renforcé les informations dans la notice des contraceptifs oraux combinés sur les risques vasculaires sans autre décision associée².

Conclusion

La vague médiatique connue en France n'apporte rien de nouveau sur les risques vasculaires induits par l'utilisation des contraceptifs oraux combinés, largement décrits dans la littérature médicale. Néanmoins, ce constat est à éclairer par quelques réflexions. L'avantage majeur de cette médiatisation a été de conduire à une politique de prévention «agressive», visant à renforcer le bon usage des contraceptifs et à informer les patientes sous contraception hormonale des signes de thromboembolie veineuse et de thromboembolie artérielle. Les recommandations antérieures portant sur l'application de ces mesures avaient échoué.

Par ailleurs, en retirant de façon précipitée l'acétate de cyproterone/éthynylestradiol, la France s'est désolidarisée de la Commission européenne avant de procéder à la levée de sa décision de suspension. Ces événements amènent à réfléchir sur la nécessité d'harmoniser les mesures de sécurisation et les critères d'évaluation du rapport bénéfices/risques des médicaments à l'échelle européenne et/ou mondiale afin d'éviter des situations où un médicament retiré du marché dans un pays pour des raisons de sécurité soit encore accessible ailleurs.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteures.

Conflits d'intérêts

Toutes les auteures ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteures n'ont déclaré aucun conflits d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Évolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés et autres contraceptifs de janvier 2013 à décembre 2013. Rapport du 5 février 2014. [en ligne] : http://ansm.sante.fr/content/download/58591/751465/version/1/file/Contraceptifs-oraux-Evolution-consommation-fevrier2014_3.pdf (site visité le 5 mai 2014).
2. Bouchard P, Spira A, Ville Y, Conard J, Sitruk-Ware R. Contraception orale et risque vasculaire. Académie nationale de médecine. Paris : 2013, 16 p.
3. Le Monde. Alerte sur les pilules de 3^e génération, 14 décembre 2012. [en ligne] http://www.lemonde.fr/sante/article/2012/12/14/alerte-sur-la-pilule-de-3e-et-4e-generation_1806485_1651302.html (site visité le 5 mai 2014).
4. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;25:d6423.
5. Lidegaard Ø, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldstad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:769-78.
6. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. La contraception hormonale et le risque de thromboembolie veineuse. [en ligne] <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/04/medHormonalContraceptionVTE130219FRE1.pdf> (site visité le 5 mai 2014).
7. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72-8.
8. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Dossier thématique - Pilules estroprogestatives et risque thrombotique. [en ligne] <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Actualite/%28offset%29/0> (site visité le 5 mai 2014).
9. World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone. Contraception effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-8.
10. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;10:344:e2990.
11. Food and Drug Administration, Office of surveillance and epidemiology. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. [en ligne] <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm277384.pdf> (site visité le 5 mai 2014).
12. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: A meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.
13. Haute Autorité de Santé. Fiche de bon usage des contraceptifs oraux estroprogestatifs. [en ligne] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439689/fr/contraceptifs-oraux-estroprogestatifs-preferez-les-pilules-de-1re-ou-2e-generation-fiche-bum (site visité le 5 mai 2014).