

# Migraine, thrombose et contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux combinés (COC) sont des stéroïdes synthétiques dérivés des hormones féminines naturelles, soit les œstrogènes et la progestérone<sup>1</sup>. Sur le marché canadien, le seul composé œstrogénique disponible est l'éthinylestradiol, tandis que le progestatif peut varier selon le COC<sup>1</sup>. De nos jours, les COC sont utilisés principalement dans le but d'empêcher une grossesse, mais ils peuvent parfois être utilisés pour certains avantages non contraceptifs, tels que la diminution des symptômes prémenstruels, la réduction des saignements dysfonctionnels, etc.<sup>1</sup> Le premier contraceptif oral, l'Enovid<sup>MD</sup>, apparu sur le marché au début des années 1960, contenait 150 µg de mestranol et 9,85 mg de noréthynodrel<sup>2</sup>. À la suite de sa mise en marché, les premiers rapports de cas d'événements thrombotiques sont rapidement apparus<sup>3</sup>. À cette époque, l'effet prothrombotique avait été associé à la composante œstrogénique, entraînant une diminution progressive des doses d'œstrogènes<sup>3</sup>. Parallèlement à ce changement, une évolution des progestatifs avait aussi été observée, consistant plutôt en un changement dans leur composition chimique<sup>3</sup>.

Texte rédigé par **Marie-Élaine Métras**, candidate au Pharm. D., 4<sup>e</sup> année, **Éma Ferreira**, B. Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P., pharmacienne, département de pharmacie CHU Sainte-Justine, professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, **Aurélien Closon**, B. Pharm., assistante de recherche, CHU Sainte-Justine, **Danielle Taddeo**, MD, pédiatre, département de pédiatrie, CHU Sainte-Justine, et **Jean-François Bussièrès**, B. Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P., chef du département de pharmacie et de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine.

Texte original soumis le 26 mai 2011.

Texte final remis le 12 décembre 2011.

Révision: Christine Hamel, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne.

Avec ces changements apportés dans les années 1990, l'attention quant au risque de thromboembolie veineuse (TEV) s'est plutôt tournée vers les progestatifs<sup>3</sup>. Aujourd'hui, le risque de TEV est un effet secondaire rare des COC, mais bien réel<sup>3</sup>. Des études épidémiologiques ont démontré que l'utilisation de COC chez les femmes préménopausées augmente le risque absolu de thrombose veineuse de 0,8 à 3,0 par 10 000 femmes par année<sup>3</sup>. On définit la TEV comme la formation d'un caillot sanguin dans une veine, les cas de TEV les plus fréquents étant la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP)<sup>4</sup>. Pour ce qui est du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, il serait aussi augmenté, le risque relatif étant très variable selon les études, par contre, et semblant davantage lié à la dose d'œstrogènes qu'au type de progestatif<sup>5</sup>. Parmi les autres effets secondaires associés à l'utilisation des COC, notons l'apparition de nouvelles migraines ou encore l'aggravation de migraines déjà existantes<sup>1</sup>. La migraine elle-même est associée à un risque majoré d'AVC ischémique<sup>6</sup>. Nous présentons le cas d'une patiente ayant subi une augmentation de ses épisodes de céphalées, accompagnées de symptômes d'engourdissement des mains associés à l'utilisation d'un COC.

## Présentation du cas

A.B., une jeune fille de 12 ans (environ 70 kg, 1,72 m), se présente à l'hôpital au jour 0 pour une céphalée frontale bilatérale importante. Une paresthésie complète de la main droite ainsi qu'une sensation de picotements douloureux et de la difficulté à écrire accompagnent la céphalée. Lors de cet épisode, elle ne présente pas d'aura ni de photophobie ou sonophobie, mais elle est nauséuse à son arrivée à l'hôpital. Une dose de métoclopramide administrée à l'admission permet de diminuer ses nausées. Comme autre problème de santé, elle se plaint de douleurs pelviennes depuis environ un an, qu'elle décrit comme des douleurs suspubiennes toujours présentes, qui augmentent de façon importante en période menstruelle. Une tomodensitométrie abdominale est effectuée au J-10 mois et s'avère normale. Afin de soulager ses douleurs, le naproxène sodique (Anaprox<sup>MD</sup>) est tenté sans succès, puis cessé. Au J-4 mois, de la drospirénone 0,3 mg avec de l'éthinylestradiol 0,020 mg (Yaz<sup>MD</sup>), à raison d'un comprimé par jour par voie orale (de manière cyclique, soit 21 jours sur 28), est administrée. La patiente note une amélioration de ses douleurs pelviennes.

En ce qui concerne les antécédents familiaux, ses parents rapportent la présence de thrombophlébites multiples au niveau des membres inférieurs chez la grand-mère maternelle avec identification d'une mutation prothrombotique de nature inconnue. Un bilan thrombotique n'est pas effectué chez la mère de la patiente, mais elle n'a aucun antécédent de TEV. Aucun antécédent de TEV n'est rapporté non plus du côté paternel. La jeune patiente présente un historique de céphalées environ une fois par mois, avec présence occasionnelle d'aura et d'épisodes de photophobie et de sonophobie. L'histoire reconstituée auprès d'elle révèle une augmentation du nombre d'épisodes depuis le début de l'utilisation du Yaz, mais le nombre précis d'épisodes ainsi que le moment du cycle menstruel où ils sont apparus ces quatre derniers mois sont indéterminés.

**Tableau I**  
**Résultats des tests effectués durant l'hospitalisation de la patiente**

Test	Résultats	Valeurs normales
Temps de thrombine	14,5 secondes	15,0-20,0 secondes
Taux de fibrinogène	4,91 g/L	2,00-4,00 g/L
Test de résistance à la protéine C activée	0,76	> 0,80
Protéine C	1,41 U/mL	0,70-1,30 U/mL
Test de dépistage des anticorps antiphospholipides	Négatif	
Facteur II	Absent	
Facteur V Leiden	Absent	
Homocystéine	2,77 µmol/L	5,70-10,20 µmol/L

Compte tenu de la prise d'un COC et des symptômes présentés par la patiente, un accident vasculaire cérébral (AVC) thrombotique (J0) est suspecté. L'acide acétylsalicylique 80 mg par jour est débuté par voie orale à titre prophylactique au J+1 et le Yaz est cessé. Une tomographie cérébrale avec et sans contraste est réalisée. L'examen sans contraste ne révèle aucun signe d'hémorragie intracrânienne ou effet de masse. L'examen s'avère donc dans les limites de la normale, éliminant la possibilité d'une tumeur cérébrale. Une imagerie par résonance magnétique cérébrale ne révèle aucun signe d'AVC ni de lésions parenchymateuses. Quant aux autres valeurs de laboratoire, la formule sanguine complète est normale, à l'exception d'une valeur absolue des neutrophiles légèrement élevée à  $7,8 \times 10^9/L$  ( $N = 1,8-7,0 \times 10^9/L$ ). Cette valeur peut s'expliquer par une infection des voies respiratoires supérieures documentée durant la semaine précédente. Le test pour détecter la mutation C677T de la 5-10-méthyl-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) révèle une mutation hétérozygote de cette enzyme. Habituellement, une seule mutation de la MTHFR n'entraîne aucune augmentation des niveaux d'homocystéine et le risque de TEV reste équivalent à celui de la population générale. Les résultats des autres tests effectués durant l'hospitalisation sont présentés au **tableau I**.

## Discussion

### Effets des COC sur l'hémostase

Les effets des COC sur l'hémostase surviennent à plusieurs niveaux<sup>3</sup>. On observe une augmentation de l'effet procoagulant par augmentation des niveaux de prothrombine, de facteur VII, de facteur VIII, de facteur X, de fibrinogène et de prothrombine, ainsi qu'une diminution modérée des taux de facteur V<sup>3</sup>. Une diminution de l'effet anticoagulant est également décrite comme le développement d'une résistance acquise à la protéine C activée et une diminution des taux plasmatiques de protéine S<sup>3</sup>. On observe ensuite une activité antifibrinolytique par augmentation des taux d'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*, ou TAFI)<sup>37</sup>. Ces effets sont attribués à la composante œstrogénique. Toutefois, le rôle du progestatif contenu dans les COC n'est pas encore bien établi<sup>3</sup>. Cependant, il a été démontré que l'augmentation de la prothrombine et du facteur VII, la diminution du facteur V et l'augmentation des taux de TAFI seraient plus importantes avec les COC contenant du désogestrel qu'avec ceux contenant du lévonorgestrel<sup>8</sup>.

### Facteurs de risque de thrombose veineuse

La présence de certains facteurs peut augmenter le risque de développer une TEV, soit une histoire antérieure de TEV, l'âge, l'obésité, le taba-

gisme, la grossesse, une chirurgie récente, un voyage aérien de longue durée, une immobilisation prolongée, un trauma, une infection, un trouble de la coagulation, ainsi que certaines maladies chroniques, telles que l'insuffisance cardiaque et le cancer<sup>4</sup>.

### Type de progestatif et augmentation du risque de TEV

Il existe de nombreuses publications relatives à l'augmentation du risque de TEV chez les utilisateurs de COC<sup>9</sup>. Quelques études ont été publiées dans les années 1990 afin d'évaluer la présence d'une augmentation du risque de TEV avec les progestatifs de troisième génération, comparativement à ceux de deuxième génération<sup>10</sup>. Dernièrement, la littérature médicale a soulevé une controverse en ce qui concerne les COC contenant la nouvelle génération de progestatifs, soit la drospirénone et l'acétate de cyprotérone. Le **tableau I** présente les résultats des principales études évaluant le risque de TEV lié à la drospirénone.

Tel que présenté dans le **tableau II** en ce qui concerne le risque de TEV associé à l'utilisation de progestatifs, les deux études parues en 2007 n'ont pas démontré de différence quant au risque de TEV entre les différents progestatifs étudiés<sup>11,12</sup>. L'étude de Van Hyclama et coll. ne pouvait, quant à elle, que conclure que les COC, en général, augmentent le risque de TEV en raison de sa méthodologie<sup>13</sup>. Toutefois, trois études plus récentes ont mis en évidence un risque accru de TEV statistiquement significatif de 1,6 à 3 fois lors de l'utilisation de drospirénone, comparativement au lévonorgestrel<sup>14,15,16</sup>. En se basant uniquement sur les cas de TEV idiopathiques, les études de Jick et coll. et de Parkin et coll. semblent avoir tenu compte de certains facteurs de risque, non inclus dans les études précédentes<sup>15,16</sup>. En fin de compte, toutes ces études semblent démontrer que le risque de TEV est plus important lors de la première année d'utilisation des COC et qu'il tend à diminuer par la suite<sup>11-16</sup>.

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) s'est prononcée sur cette controverse en décembre 2010<sup>9</sup>. Elle considère que la drospirénone est une méthode contraceptive efficace<sup>9</sup>. Compte tenu de sa structure chimique similaire à celle de la spironolactone, elle possède aussi des propriétés non contraceptives dont il faut tenir compte lors de sa prescription (p. ex., ses propriétés antiminérocorticoïdes peuvent augmenter le risque d'hyperkaliémie)<sup>9</sup>. Par ailleurs, il ne semble pas y avoir de données convaincantes démontrant une supériorité de la drospirénone par rapport au lévonorgestrel quant à son effet favorable sur le traitement de l'acné ou sur la prise de poids<sup>17,18</sup>. Les données publiées suggèrent qu'il y a supériorité de la drospirénone en

ce qui concerne le syndrome prémenstruel dysphorique, mais l'étude effectuée comparait la drospirénone au placebo et non à d'autres COC<sup>19</sup>. Aussi, la SOGC rappelle que le risque de TEV s'accroît également en présence d'une grossesse ou en période de post-partum. Un arrêt brusque et non planifié des COC peut entraîner une grossesse susceptible d'augmenter ce risque de TEV<sup>9</sup>.

Dans le cas de notre patiente, ses antécédents de migraines ainsi que les symptômes présentés ont contribué à la suspicion d'un AVC thrombotique. En effet, la présence de migraines est un facteur de risque indépendant qui doublerait le risque d'AVC ischémique<sup>5</sup>. De plus, ce risque serait plus important pour les migraines avec aura<sup>5</sup>. Il faut préciser que les AVC sont généralement causés par une thrombose artérielle et que les études présentées précédemment ont évalué uniquement le risque de TVP et d'embolie pulmonaire. D'autres études se sont cependant penchées sur ce sujet précis. La méta-analyse publiée par Etmnan et coll. a démontré un risque relatif d'AVC ischémique de 8,72 (5,05-15,05) chez les femmes ayant des antécédents de migraines et utilisant des COC<sup>20</sup>. À la suite de ces données, l'OMS a révisé ses recommandations en 2004 et émis une contre-indication de niveau 4 quant à l'utilisation de COC chez des patientes de tout âge présentant des migraines avec aura, indiquant que cette méthode ne devrait pas être utilisée, car elle présente un risque inacceptable pour la santé<sup>21</sup>.

En outre, la FDA aux États-Unis a publié un avis de mise en garde relatif à la drospirénone en mai 2011<sup>22</sup>. L'avis précise un risque accru de TEV en présence de drospirénone<sup>22</sup>. Compte tenu de données conflictuelles publiées jusqu'à présent en ce qui concerne le risque de TEV avec cette molécule, la FDA indique qu'elle procède actuellement à l'analyse des données d'une étude sous sa gouverne incluant plus de 800 000 femmes<sup>22</sup>. La publication de ces résultats risque d'orienter davantage les cliniciens sur la place à donner à la drospirénone en clinique<sup>22</sup>. De plus, Santé Canada a publié une mise en garde en décembre 2011 à la suite de son examen quant à l'innocuité des COC contenant de la drospirénone. Selon cette mise en garde, le risque de formation de caillots sanguins est de 1,5 à 3 fois plus élevé pour les COC contenant de la drospirénone que pour ceux contenant du lévonorgestrel. Elle précise toutefois que le risque de base reste malgré tout très faible chez les femmes utilisant les COC. Santé Canada conclut donc, à la lumière des résultats présentés, que pour les patientes qui seraient plus vulnérables à la formation de caillots sanguins, il y aurait lieu de se demander si la prescription d'un COC autre que celui contenant de la drospirénone serait plus adéquate<sup>23</sup>.

## Imputabilité

En utilisant l'échelle de Naranjo pour évaluer le degré d'imputabilité, on obtient un score de quatre, soit une association possible entre les symptômes présentés par la patiente et l'utilisation du Yaz<sup>24</sup>. Cependant, les examens effectués infirment l'hypothèse d'AVC et suggèrent plutôt la présence d'épisodes de migraines avec aura. En effet, la présence de céphalées ou de migraines

est un effet indésirable reconnu des COC et il est donc possible que l'utilisation de drospirénone ait pu aggraver les migraines que la patiente présentait par le passé. En pharmacovigilance, le pharmacien ou le professionnel de la santé n'est pas toujours confronté à des événements indésirables pour lesquels la relation causale peut être établie. Ce cas illustre une situation clinique où la collaboration médecin-pharmacien

s'impose pour orienter adéquatement la patiente vers un choix thérapeutique plus approprié.

## Retour sur le cas

Compte tenu du diagnostic de migraine accompagnée de symptômes neurologiques, la jeune patiente présente une contre-indication à l'utilisation d'un COC et une ordonnance pour une méthode contraceptive à base de progestatif

**Tableau II**  
**Résumé des principales études**

Étude	Type et durée de l'étude	Population	Résultats pour TEV
			Drospirénone
Étude EURAS Dinger et coll. <sup>11</sup> Europe (2007)	Étude de cohorte prospective 2000-2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 58 674 femmes, âge inconnu (142 475 femmes-année)</li> <li>■ 118 cas de TEV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence = 9,1 pour 10 000 femmes-année (5,9-13,3)</li> </ul>
Étude Ingenix Seeger et coll. <sup>12</sup> États-Unis (2007)	Étude de cohorte prospective Juin 2001 - juin 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 67 287 femmes de 10-59 ans</li> <li>■ 57 cas de TEV, 37 TVP, 17 EP, 3 TVP + EP</li> <li>■ RR = 0,9 (0,5-1,6) en comparaison avec les autres contraceptifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence = 13 pour 10 000 femmes-année (0,8-2,0)</li> </ul>
Étude MEGA Van Hylckama Vlieg et coll. <sup>13</sup> Pays-Bas (2009)	Étude cas-témoins Mars 1999 - sept. 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 3284 femmes de 18-70 ans</li> <li>■ 1524 cas (859 TVP jambe; 495 EP; 111 TVP jambe + EP; 59 TVP bras)</li> <li>■ 1760 témoins</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RC = 6,3 (2,9-13,7)</li> </ul>
Lidegaard et coll. <sup>14</sup> Danemark (2009)	Étude de cohorte prospective Jan. 1995 - déc. 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 3,3 millions de femmes de 15-49 ans (3 253 131 femmes-année)</li> <li>■ 2045 cas</li> <li>61,8 % TVP jambe</li> <li>26,2 % EP</li> <li>4,7 % thromboses veine fémorale</li> <li>1,2 % thromboses portales</li> <li>0,8 % thromboses rénales ou veine cave</li> <li>5,4 % TVP origine non spécifiée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence = 7,83 pour 10 000 femmes-année (inconnu)</li> <li>■ RR = 1,64 (1,27-2,10) en comparaison avec lévonorgestrel</li> </ul>
Jick et coll. <sup>15</sup> États-Unis (2011)	Étude cas-témoins dans cohorte Jan. 2002 - déc. 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 867 femmes de 15-44 ans</li> <li>■ 186 cas de TEV idiopathiques</li> <li>■ 681 témoins</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence = 3,08 pour 10 000 femmes-année (2,56-3,68)</li> <li>■ RC = 2,3 (1,6-3,2) en comparaison avec lévonorgestrel</li> </ul>
Parkin et coll. <sup>16</sup> Royaume-Uni (2011)	Étude cas-témoins dans cohorte Mai 2002 - sept. 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 276 femmes de 15-44 ans</li> <li>■ 61 cas</li> <li>■ 27 TVP et 34 EP</li> <li>■ 215 témoins</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence = 2,3 pour 10 000 femmes-année (1,34-3,69)</li> <li>■ RC = 3,2 (1,5-7,0) en comparaison avec lévonorgestrel</li> <li>■ RC ajusté selon IMC = 3,3 (1,4-7,6)</li> </ul>

Abréviations: COC: contraceptifs oraux combinés, EP: embolie pulmonaire, IMC: indice de masse corporelle, N/A: non applicable, NSS: non statistiquement significatif, RC: rapport de cote, RR: risque relatif, SS: statistiquement significatif.

uniquement lui a été remise<sup>18</sup>. Au départ, ses antécédents familiaux n'étaient pas une contre-indication absolue en soi, puisqu'il s'agissait d'antécédents de second degré, à savoir par sa grand-mère maternelle.

### Conclusion

L'utilisation de COC augmente le risque de thrombose veineuse et artérielle, et des données

récentes suggèrent un risque accru de TEV chez les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone plutôt que du lévonorgestrel. Cependant, une revue systématique des études publiées à ce sujet serait un apport important à la littérature médicale présentement disponible. Si la prudence est de mise concernant les nouvelles générations de progestatifs, il incombe de rappeler que le risque de TEV est plus important durant

la première année d'utilisation des COC et que le risque absolu de TEV reste faible malgré une augmentation statistiquement significative. Toutefois, pour les femmes qui prennent un COC depuis plus d'un an et qui le tolèrent bien, il n'est pas justifié de modifier le contraceptif pour le moment. ■

(intervalle de confiance à 95%)		Commentaires
Lévonorgestrel	Autres contraceptifs	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence = 8,0 pour 10 000 femmes-année (5,2-11,7)</li> <li>■ RR = 1,0 (0,6-1,8) en comparaison avec drospirénone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence = 9,9 pour 10 000 femmes-année (7,4-13,0)</li> <li>■ RR = 0,8 (0,5-1,3) en comparaison avec drospirénone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Résultats NSS</li> <li>■ Financée par Schering</li> <li>■ Chaque cas déclaré de TEV validé par un investigateur par des mesures diagnostiques (p. ex., test D-dimère, phlébographie)</li> <li>■ Facteurs de risque considérés: âge, IMC, durée d'utilisation, histoire antérieure de TV</li> <li>■ Faible taux de pertes au suivi (2,4 %)</li> </ul>
n/a	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence = 14 pour 10 000 femmes-année (1,0-1,9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Résultats NSS</li> <li>■ Financée par Bayer</li> <li>■ Cas provenant d'une base de données et diagnostics de TV pas validés</li> <li>■ Facteurs de risque non considérés: présence de cancer et plus de 30 % des données sont manquantes concernant l'IMC et le statut tabagique</li> <li>■ Étude de validation pour ajuster les résultats selon le statut tabagique</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RC = 3,6 (2,9-4,6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gestodène: RC = 5,6 (3,7-8,4)</li> <li>■ Désogestrel: RC = 7,3 (5,3-10,0)</li> <li>■ Acétate de cyprotérone: RC = 6,8 (4,7-10,0)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Financée par la Netherlands Heart Foundation, la Dutch Cancer Foundation et la Netherlands Organisation for Scientific Research</li> <li>■ Cas provenant d'une base de données; diagnostics de TV n'ont pas été validés</li> <li>■ Facteurs de risque considérés: âge et durée d'utilisation, tabagisme, IMC, histoire familiale de thrombose</li> <li>■ Comparateur: population n'utilisant pas de contraceptif oral</li> <li>■ Permet uniquement de conclure que les COC augmentent le risque de TV</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence = 5,47 pour 10 000 femmes-année (inconnu)</li> </ul>	En comparaison avec lévonorgestrel: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Noréthistérone: RR = 0,98 (0,71-1,37)</li> <li>■ Norgestimate: RR = 1,19 (0,96-1,47)</li> <li>■ Désogestrel: RR = 1,82 (1,49-2,22)</li> <li>■ Gestodène: RR = 1,86 (1,59-2,18)</li> <li>■ Acétate de cyprotérone: RR = 1,88 (1,47-2,42)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Résultat SS pour la comparaison drospirénone vs lévonorgestrel; risque de TV 1,6 fois plus élevé avec drospirénone</li> <li>■ Résultats SS pour désogestrel, gestodène et acétate de cyprotérone comparés à ceux pour le lévonorgestrel</li> <li>■ Financée par la Gynaecological Clinic, Rigshospitalet</li> <li>■ Facteurs de risques considérés: âge, présence de cancer ou de maladies cardiovasculaires, grossesse, prise de certains médicaments</li> <li>■ Durée d'utilisation aussi évaluée; l'étude conclut que le risque de TV est plus élevé durant la première année d'utilisation (RR = 4,17) comparativement à entre 1 et 4 ans (RR = 2,98) ou après plus de 4 ans (RR = 2,76)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence = 1,2 pour 10 000 femmes-année (0,96-1,59)</li> </ul>	n/a	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Résultats SS; risque de TEV deux fois plus élevé avec drospirénone comparativement au lévonorgestrel</li> <li>■ Aucune source de financement</li> <li>■ Cas provenant d'une base de données; diagnostics de TEV pas validés</li> <li>■ Cas de TEV idiopathiques uniquement dans le but d'éliminer les facteurs de risque</li> <li>■ Facteurs de risques pas considérés: statut tabagique, IMC, début d'utilisation et prédispositions familiales</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Incidence = 0,91 pour 10 000 femmes-année (0,66-1,22)</li> </ul>	n/a	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Résultats SS; risque de TEV trois fois plus élevé avec drospirénone comparativement au lévonorgestrel</li> <li>■ Aucune source de financement</li> <li>■ Cas provenant d'une base de données; diagnostics de TEV pas validés</li> <li>■ Facteurs de risque considérés: chirurgie, blessure, immobilité, statut tabagique, IMC</li> </ul>

TEV: thromboembolie veineuse, TVP: thrombose veineuse profonde, TV: thrombose veineuse.

## Références

- Ferreira E, Morin C, Normandeau M, et coll.** Contraception hormonale : conseiller et guider dans la bonne direction. 2008. [En ligne, page consultée le 6 juin 2011.] [www.opq.org/fr/media/docs/guides\\_stages/manuel\\_d\\_autoformation\\_contraception\\_hormonale.pdf](http://www.opq.org/fr/media/docs/guides_stages/manuel_d_autoformation_contraception_hormonale.pdf).
- U.S. Food And Drug Administration.** FDA Approved Drug Products. Drug Details: Enovid. [En ligne, page consultée le 6 juin 2011.] [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails).
- Tchaikovski SN, Rosing J.** Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2010; 126(1): 5-11.
- Heit JA.** Risk factors for venous thromboembolism. *Clin Chest Med.* 2003; 24(1):1-12.
- MacGregor EA.** Migraine and use of combined hormonal contraceptives: A clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2007; 33(3): 159-69.
- Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et coll.** Migraine and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009; 339: b3914.
- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, et coll.** Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001; 344(20): 1527-35.
- Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, et coll.** Effects on coagulation of levonorgestrel-and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: A cross-over study. *Thromb Haemost.* 2000; 84(1): 4-8.
- 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; 32(12):1192-204.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE.** Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: Meta-analysis. *BMJ.* 2001; 323(7305): 131-4.
- 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; 75(5): 344-54.
- Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et coll.** Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(3): 587-93.
- Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et coll.** 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.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, et coll.** Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. *BMJ.* 2009; 339: b2890.
- Jick SS, Hernandez RK.** Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: Case-control study using United States claims data. *BMJ.* 2011; 342: d2151.
- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, et coll.** 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.
- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes, et coll.** Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3): CD004425.
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, et coll.** Combination contraceptives: Effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4): CD003987.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et coll.** Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(3): 492-501.
- Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, et coll.** Risk of ischaemic stroke in people with migraine: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2005; 330(7482): 63.
- World Health Organization.** Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2009; 4<sup>e</sup> édition. [En ligne, page consultée le 6 juin 2011.] [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf)
- Food and Drug Administration.** FDA Drug Safety Communication: Safety Review of possible increased risk of blood clots with birth control pills containing drospirenone. [En ligne, page consultée le 6 juin 2011.] [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257164.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257164.htm)
- Santé Canada.** Mise à jour sur le risque accru de formation de caillots sanguins associé aux contraceptifs oraux Yasmin et Yaz (drospirénone). [En ligne, page consultée le 12 décembre 2011.] [www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisoriesavis/\\_2011/2011\\_164-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisoriesavis/_2011/2011_164-fra.php)
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et coll.** A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 239-45.

## QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

- Parmi les énoncés suivants sur l'utilisation de contraceptifs oraux combinés, lequel est faux ?**
  - On a démontré que l'augmentation de la prothrombine et du facteur VII, la diminution du facteur V et l'augmentation du niveau de TAFI seraient plus importantes avec les contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel qu'avec ceux contenant du désogestrel.
  - La présence de certains facteurs peut augmenter le risque de développer une thrombose veineuse (TV) : une histoire antérieure de thrombose veineuse, l'âge, l'obésité, le tabagisme, la grossesse, une chirurgie récente, un voyage aérien, une immobilisation prolongée, un trauma, une infection, un trouble de la coagulation ainsi que certaines maladies chroniques, telles que l'insuffisance cardiaque et les cancers.
  - Les COC sont des stéroïdes synthétiques dérivés des hormones féminines naturelles, soit les œstrogènes et la progestérone.
  - Des études épidémiologiques ont démontré que l'utilisation de COC chez les femmes préménopausées augmente le risque absolu de thrombose veineuse de 0,8 à 3,0 par 10 000 femmes, par année.
  - Le risque d'AVC ischémique serait augmenté avec l'utilisation de COC, le risque relatif étant très variable selon les études, par contre, et semblant davantage lié à la dose d'œstrogènes qu'au type de progestatif.
- Laquelle de ces recommandations ou précautions concernant l'utilisation des COC n'est pas exacte ?**
  - L'utilisation de COC chez des patientes de tout âge présentant des migraines avec aura est contre-indiquée.
  - Chez les patientes atteintes de migraines accompagnées de symptômes neurologiques, une contraception à base de COC est recommandée.
  - Un arrêt brusque et non planifié de COC peut entraîner une grossesse susceptible d'augmenter le risque de TV.
  - Lors de la prescription de COC à base de drospirénone, il faut tenir compte des propriétés non contraceptives de la drospirénone dont la structure chimique est similaire à celle de la spironolactone.
  - Pour les femmes qui prennent un contraceptif depuis plus d'un an et le tolèrent bien, il n'est pas justifié de le modifier au regard des résultats publiés par les récentes études sur le risque de TV avec utilisation de COC à base de drospirénone.

Répondez maintenant en ligne. Voir page 78. ►