

Sommaire

1	Introduction.....	16
2	Méthodologie.....	17
2.1	Sélection des articles.....	17
2.2	Analyse des articles.....	17
3	Résultats.....	19
3.1	Phase de sélection.....	19
3.2	Analyse des articles.....	20
3.2.1	Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. Øjvind Lidegaard, Ellen Løkkegaard, Anne Louise Svendsen, Carsten Agger, BMJ 2009;339:b2890 doi:10.1136/bmj.b2890 (8).....	20
3.2.2	Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. Øjvind Lidegaard, Lars Hougaard Nielsen, Charlotte Wessel Skovlund, Finn Egil Skjeldestad, Ellen Løkkegaard. BMJ 2011;343:d6423 doi: 10.1136/bmj.d6423 (10).....	24
3.2.3	Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. Øjvind Lidegaard, Lars Hougaard Nielsen, Charlotte Wessel Skovlund, Ellen Løkkegaard. BMJ 2012;344:e2990 doi: 10.1136/bmj.e2990 (Published 10 May 2012) (12) (13). 28	
3.2.4	Cardiovascular Disease and Use of Oral and Injectable Progestogen-Only Contraceptives and Combined Injectable Contraceptives. Results of an International, Multicenter, Case-Control Study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception (14).....	32
3.2.5	The Risk of Deep Venous Thrombosis Associated With Injectable Depot–Medroxyprogesterone Acetate Contraceptives or a Levonorgestrel Intrauterine Device. Astrid van Hylckama Vlieg, Frans M. Helmerhorst, Frits R. Rosendaal. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, November 2010. (15).....	36
3.2.6	Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: Results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women.L. A. J. Heinemann, A. Assmann, T. Dominh & E. Garbe. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, Juin 1999; 4:2, 67-73, DOI: 10.3109/13625189909064007 (20).....	40
3.2.7	Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. C. Vasilakis, H. Jick, M. del Mar Melero-Montes. Lancet. 1999 Nov 6;354(9190):1610-1. (24).....	44
3.2.8	Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. Øjvind Lidegaard, Birgitte Edström, Svend Kreiner. Contraception 65 (2002) 187–196, Elsevier (9).....	47
3.2.9	Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. S. Mantha, R. Karp, V. Raghavan, N. Terrin, K. A. Bauer, J. I. Zwicker. BMJ 2012;345:e4944 doi: 10.1136/bmj.e4944 (Published 7 August 2012). (27).....	52

3.2.10	Risk factors for recurrence of venous thromboembolism associated with the use of oral contraceptives. Hélène Vaillant-Roussel, Lemlih Ouchchane , Claire Dauphin , Pierre Philippe , Marc Ruivard. Received 16 March 2011; revised 19 June 2011; accepted 22 June 2011 (30) ...	60
4	Discussion :	64
4.1	Une absence d'augmentation de risque globale.....	64
4.2	Mais des résultats non significatifs.	64
4.3	Des études avec une méthodologie fiable dans l'ensemble.	65
4.4	Un faible niveau de preuve scientifique.....	66
5	Conclusion :	67
6	Bibliographie.....	69
7	Annexes	72
7.1	Annexe 1 : critères d'analyse des études cas-témoin et de cohorte	72
7.2	Annexe 2 : critères PRISMA pour les méta-analyses.....	73
7.3	Critères de niveau de preuve de la Haute Autorité de Santé.....	75
8	Résumé :	76

1 Introduction

La contraception est une problématique de société qui concernait 71.9% des femmes en France en 2016 (1). La contraception hormonale concernerait 67.4% des femmes, avec un impact potentiel sur leur santé. L'utilisation de la contraception hormonale, malgré son intérêt, n'est pas sans risque, et les accidents graves les plus fréquents sont liés aux complications cardiovasculaires.

Une partie des accidents cardiovasculaires graves sous contraception est d'origine thrombo-embolique. La contraception hormonale est connue comme étant un facteur de risque pour ces pathologies et se cumule avec les autres facteurs de risques (notamment les antécédents d'hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, l'âge et le tabagisme). Le risque thrombo-embolique est un enjeu de santé publique important avec une incidence de 85.5 cas pour 100 000 habitants en 2010 en France et une mortalité associée de 22.9 décès pour 100 000 habitants (2). Ce surrisque est également observé en cours de grossesse et en post partum immédiat.

Dans ce contexte, il est intéressant d'avoir à disposition des alternatives moins risquées. La contraception progestative non combinée est utilisée actuellement dans deux buts. Permettre de nouvelles voies d'administrations pour limiter les échecs par oubli. Et proposer une contraception efficace adaptée lorsqu'une contraception oestro-progestative combinée est jugée à risque. En effet, à l'heure actuelle, il est communément admis que l'exposition à la contraception progestative non combinée n'entraîne pas de surrisque thrombo-embolique.

Il existe une grande disparité dans cette classe thérapeutique, aussi bien au niveau la molécule utilisée, de son dosage que de la voie d'administration utilisée (3).

Son mode d'action au niveau contraceptif agit sur trois axes. Premièrement elle agit sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien pour inhiber l'ovulation. Deuxièmement elle épaissit la glaire cervicale ce qui empêche la progression des spermatozoïdes. Troisièmement elle a une action atrophiante sur l'endomètre, rendant celui-ci impropre à la nidation (4).

L'étude des risques thrombo-emboliques de la contraception est un domaine très riche en publications depuis les années 1970. Malgré cela, la littérature reste relativement pauvre concernant les progestatifs non combinés. Cela peut s'expliquer principalement par une faible proportion de prescription de cette classe, ce qui complique le recrutement de patientes pour des études d'exposition et de risque.

L'idée de ce sujet de recherche est venue après avoir constaté en pratique professionnelle directement deux événements thrombo-emboliques dans un intervalle de moins d'un mois après la pose ou le renouvellement d'un implant contraceptif sous cutané. La première question qui s'est imposée a été celle du devenir de l'implant pour chaque patiente. La monographie des implants à l'étonorgestrel (qui étaient les implants utilisés dans ces deux cas) mentionne une contre-indication en cas d'accident thrombo-embolique veineux évolutif. Cela est également le cas sur les présentations par voie orale (désogestrel et lévonorgestrel). Et il est mentionné « d'envisager » le retrait d'un stérilet actif au lévonorgestrel.

A posteriori, la seconde question a été de savoir si ces événements étaient purement liés à une coïncidence ou s'il existait un lien de cause à effet prouvé dans les données disponibles de la littérature. Notre objectif était donc d'identifier par une revue systématique de la littérature les publications pertinentes sur le sujet et d'en évaluer le niveau de preuve.

2 Méthodologie

2.1 Sélection des articles

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature à partir des bases de données Medline (PubMed), The Cochrane Library et Google Scholar jusqu'au 31/12/2017 et sans limite d'ancienneté. Une veille bibliographique a été établie tout au long de la recherche.

Pour interroger le moteur de recherche PubMed nous avons utilisé un algorithme en utilisant les termes `progest* AND (("contraceptives, oral, hormonal"[MH] OR ("contraceptives, oral, hormonal"[TW] OR "hormonal oral contraceptive agents"[TW] OR "hormonal oral contraceptives"[TW])) OR "contraceptives, oral, hormonal"[All Fields]) AND (("thrombosis"[MH] OR ("thrombosis"[TW] OR "thromboses"[TW] OR "thrombus"[TW])) OR "thrombosis"[All Fields])`

Pour la recherche sur la base The Cochrane Library les termes « contraception » et « thrombosis » ont été utilisés.

Pour la base de données Google Scholar nous avons utilisé un algorithme en utilisant les mots « contraception hormonal thromb etonogestrel desogestrel contraceptives OR hormonale OR agents OR thrombosis OR thromboses OR thrombus OR embolie OR embolism -oestrogene -ethyniloestradiol -oestrogen ».

Nous n'avons pas posé de limite supplémentaire à ces mots clés de recherche.

2.2 Analyse des articles

Nous avons commencé par établir des critères d'inclusion et d'exclusion qui étaient :

Critères d'inclusion :

1. Etude portant sur la contraception progestative quel que soit son mode d'administration (orale, implant contraceptif, injectable ou dispositif intra utérin).
2. Critère de jugement de l'étude : doit traiter du risque de survenue d'évènements thrombo-emboliques veineux (thrombose ou embolie) primaire ou secondaire.
3. Traduction en français ou anglais.
4. Etudie la population générale non ménopausée.

Critères d'exclusion :

1. Etude sur la contraception oestro-progestative.
2. Etude sur les évènements thrombo-emboliques artériels.
3. Etude sur une population à risque particulier.
4. Doublet d'un autre résultat sur l'une des bases de données (une seule référence a été conservée pour chaque article).
5. Les références dont la forme ne correspondait pas à un article médical original (par exemple : livre, bulletins de recommandations de bonnes pratiques, conférences de consensus, ou dépôt de brevet).

Nous avons ensuite sélectionné ou exclu les articles selon ces critères sur plusieurs étapes :

Une première étape selon le titre de l'article, une seconde selon l'abstract.

Une troisième étape a porté sur le corps de texte. Nous avons également repris les références bibliographiques citées par ces articles pour extraire leurs références sources. Le but était de ne pas méconnaître des références que les moteurs de recherche n'auraient pas indexées.

Une quatrième étape a permis une sélection des articles selon leur type. Nous avons sélectionné pour analyse approfondies les études quantitatives (étude de cohorte, cas témoin, contrôlée randomisée ou méta analyse). Les articles qualitatifs ont été exclus après avoir vérifié leurs références bibliographiques pour rechercher de nouvelles sources.

Cette sélection d'article a été réalisée de façon indépendante par deux chercheurs (T. PESQUEUX et M. MARGUIER). Les résultats ont ensuite été comparés et les désaccords discutés. Un consensus était nécessaire pour l'inclusion ou l'exclusion d'un article de l'analyse.

Une fois sélectionnés, les articles ont été étudiés selon des critères évaluant leur pertinence clinique, la qualité méthodologique, ainsi que les biais potentiels liés à chaque type d'étude :

- Pour les essais contrôlés randomisés, le score de Jadad était utilisé pour traiter de la qualité de randomisation, et une grille d'analyse standardisée a été utilisée pour l'analyse critique. (5)
- Pour la qualité méthodologique des méta-analyses, les critères de Prisma ont été utilisés (annexe 2).
- Pour les études de cohortes et cas-témoins, une grille d'analyse standardisée a également été utilisée (6) (annexe 1).

Le niveau de preuve individuel de chaque article a été ensuite gradé selon les critères de la Haute Autorité de Santé (HAS) (7), pour déterminer si ce niveau est faible, intermédiaire ou fort.

Ce niveau n'était, dans le cadre de cette étude, déterminé que pour la contraception progestative non combinée, en ne tenant pas compte de la contraception hormonale combinée dans l'analyse.

Ensuite le niveau de preuve global de l'ensemble de la revue a été déterminé, toujours selon les critères de l'HAS.

3 Résultats

3.1 Phase de sélection

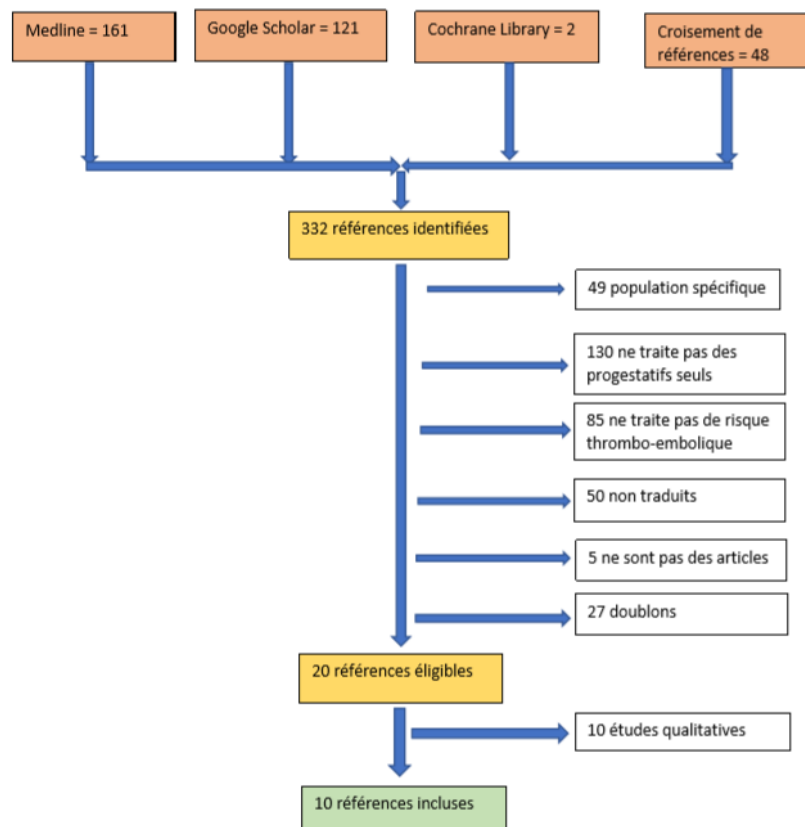
Notre méthode d'analyse a permis d'extraire 332 références dont 161 par Medline, 121 par Google Scholar, 2 par la Cochrane Library et 48 par extraction des références des articles aux étapes 3 et 4.

Parmi ces articles 146 ont été éliminés en première étape, 137 en deuxième étape, 29 en troisième étape et 10 en quatrième étape.

10 articles ont été retenus pour analyse.

Parmi les articles exclus :

- 48 traitaient d'une population spécifique (exemple : femmes obèses, adolescentes, mutation du facteur V Leyden, lupus...)
- 130 traitaient de la contraception oestro-progestative
- 85 ne traitaient pas du risque thrombo-embolique veineux ou seulement de manière indirecte (par étude des dosages de facteurs pro ou anti-thrombotiques)
- 50 n'étaient traduits ni en Français ni en Anglais
- 5 étaient dans un autre format qu'une étude médicale
- 27 doublons ont été identifiés.



3.2 Analyse des articles

- 3.2.1 Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. Øjvind Lidegaard, Ellen Løkkegaard, Anne Louise Svendsen, Carsten Agger, BMJ 2009;339:b2890 doi:10.1136/bmj.b2890 (8)

Méthodologie :

Type d'étude :

Etude de cohorte rétrospective par recoupement de 4 registres nationaux Danois :

- The National Registry of Medicinal Products Statistics : toute prescription délivrée depuis 1994.
- National Registry of Patients : diagnostic de sortie d'hospitalisation depuis 1977.
- Statistics of Denmark : information sur la durée d'éducation et les diplômes obtenus.
- The Central Person Registry : registre d'identification des citoyens avec numéro unique permettant le croisement entre les bases de données.

L'objectif était d'évaluer le profil de sécurité de plusieurs classes de contraception hormonale, avec parmi elles plusieurs formes de contraception progestative seule.

Population étudiée :

Femmes danoises âgées de 15 à 49 ans du premier janvier 1995 au 31 décembre 2005.

Exclusion des femmes avec un diagnostic de cancer ou un événement cardio vasculaire du fait d'un risque accru de thrombose veineuse chez ces patientes. Les femmes ayant présenté l'une de ces deux pathologies au cours de l'étude ont été exclues à partir de la date du diagnostic.

Les femmes ayant présenté une grossesse, que celle-ci ait été menée à terme ou ait pris fin prématurément, par fausse couche ou par interruption de grossesse ont été exclues de l'analyse du début de la grossesse jusqu'à 12 semaines après l'accouchement ou 4 semaines après l'avortement ou la grossesse ectopique.

Les femmes ayant émigré du Danemark ont été exclues à partir de leur émigration.

La présence d'une contraception a été défini selon 3 groupes :

- Utilisatrices actuelles : prescription selon un dosage valide au moment de l'étude.
- Utilisatrices passées : prescription enregistrée dans le passé.
- Jamais utilisatrices : pas de prescription enregistrée.

Les stérilets étaient considérés comme utilisés 3 ans s'il n'y avait pas de renouvellement enregistré sur une période de plus de 6 ans. Si une contraception orale était prescrite sur cette période, le stérilet était présumé comme retiré.

Les groupes ont été déterminés selon le type de contraception à laquelle chaque femme était exposée, le groupe témoin étant les femmes non utilisatrices pendant la période de l'étude (utilisatrices passées et jamais utilisatrices).

Critère de jugement :

Défini par la survenue chez une femme exposée à une contraception hormonale d'un premier épisode de thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine cave, de la veine rénale ou thrombose veineuse profonde sans précision pendant la période de l'étude.

Ces épisodes étaient déterminés selon les codes de sortie d'hospitalisation dans le national registry of patients.

La réalisation d'une échographie Doppler ou d'une veinographie et la présence d'un traitement anticoagulant associé était vérifiée pour chaque diagnostic mais n'entrait pas dans les critères de jugement.

Dans le cadre de cette thèse seuls les résultats portant sur la contraception progestative seule seront abordés.

Validité interne

Biais de sélection :

En fonction de l'âge, le type de contraception avait tendance à varier, avec une utilisation de contraceptifs oraux plus récents chez les jeunes femmes et une utilisation plus marquée des dispositifs intra utérins par les femmes plus âgées.

La moyenne d'âge par groupe d'exposition, ainsi que le niveau d'éducation de chaque groupe ont été cités dans le corps de texte mais pas clairement consignés. Il existe donc un risque de différence démographique entre les groupes.

Biais d'information :

Le même registre a été utilisé pour tous les groupes avec des critères diagnostiques similaires.

L'approche par registre ne permettait qu'une vérification limitée de la validité des diagnostics de thrombose.

97% des patientes diagnostiquées avaient bénéficié d'une échographie Doppler ou d'une veinographie et 94 % avaient été traitées par anticoagulants.

Dans les 3% des cas restants le diagnostic était fait sans imagerie, avec 2% qui avaient quand même reçu un traitement anticoagulant. Dans le dernier 1% le diagnostic restait alors incertain.

Le risque de biais de mémoire a été limité par le recoupement entre les traitements délivrés en pharmacie et les autres registres.

Il est à noter que seuls les diagnostics hospitaliers de thrombose veineuse sont pris en compte dans le National registry of patients ce qui tend à sous-estimer l'incidence des thromboses veineuses profondes.

La date de retrait n'était pas directement accessible dans les registres, les auteurs ont donc estimé cette date par recoupement des informations.

Biais de confusion :

Les patientes ayant reçu un traitement pour un diabète, une cardiopathie, une hypertension artérielle, diurétique, ou hypolipémiant ont été identifiées.

Les patientes ont également été classées en 4 groupes de niveau d'étude (primaire, secondaire, 3 à 4 ans de plus que le secondaire, et un dernier groupe avec études plus longues).

Ces facteurs confondants ont été pris en compte dans l'analyse statistique par une analyse multivariée par régression de Poisson.

Deux facteurs de confusion potentiels n'étaient pas renseignés dans les bases de données étudiées : les prédispositions familiales et l'indice de masse corporel. Cela pourrait tendre à surestimer le risque de la contraception progestative seule, celle-ci étant préférentiellement prescrite aux femmes avec un profil de risque plus élevé.

Le mode de vie des patients n'était également pas renseigné.

Réalité statistique du résultat :

Les résultats de l'étude ont été exprimés en nombre d'évènements thrombo-embolique par rapport à la durée cumulée d'exposition au risque (exprimée en femmes années).

Il n'y avait pas d'augmentation du risque lié à l'utilisation de la contraception progestative seule

Les résultats concernant la contraception progestative seule étaient séparés par type de progestatif, avec :

- Levonorgestrel 30 µg ou norethisterone 350 µg : risque relatif 0.59 (IC 95% 0.33 à 1.04).
- Desogestrel 75 µg : risque relatif 1.10 (IC 95% 0.35 à 3.41).
- Dispositif intra utérin actif : risque relatif 0.89 (IC 95 % 0.64 à 1.26).

Aucun de ces résultats n'était statistiquement significatif. L'auteur de l'article mentionnait comme explication la faible proportion de patientes exposées à ce type de traitements par rapport à la population générale ce qui ne permettait pas d'assurer une puissance statistique suffisante à l'étude.

Validité externe :

Cohérence :

Malgré le fait qu'ils soient non significatifs, les résultats étaient cohérents avec les résultats avec les autres études portant sur le sujet.

Les auteurs font notamment référence à l'une de leurs précédentes études sur le sujet (9).

Pertinence et généralisation :

L'un des points forts de cette étude est son échelle, avec un accès à des bases de données nationales : l'intégralité des femmes de la population Danoise a pu être incluse.

Les résultats restent néanmoins non significatifs pour la contraception progestative seule malgré le nombre important de patientes initialement incluses dans l'étude. Ils ne peuvent pas être généralisés tels quels à la pratique courante et nécessitent de poursuivre le raisonnement de recherche.

Par ailleurs la nature même du National registry of patients qui est un registre hospitalier par définition ne permet pas d'établir avec certitude que la population étudiée correspond exactement à la population générale.

Au total :

Selon les critères HAS, cette étude correspondrait à un niveau de preuve intermédiaire car :

- Le protocole est adapté à une étude de sécurité d'une thérapeutique (qui privilégie les essais contrôlés randomisés ou une étude de cohorte).
- La puissance est a posteriori insuffisante.
- Certains biais ne peuvent pas être exclus bien que la méthodologie n'ait pas montré de biais majeur, et présentait dans l'ensemble des résultats cohérents.

3.2.2 Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. Øjvind Lidegaard, Lars Hougaard Nielsen, Charlotte Wessel Skovlund, Finn Egil Skjeldestad, Ellen Løkkegaard. BMJ 2011;343:d6423 doi: 10.1136/bmj.d6423 (10)

Méthodologie :

Type d'étude :

Etude de cohorte rétrospective par recoupement de 4 registres nationaux Danois :

- The National Registry of Medicinal Products Statistics: toute prescription délivrée depuis 1994.
- National Registry of Patients : diagnostic de sortie d'hospitalisation depuis 1977.
- Statistics of Denmark : information sur la durée d'éducation et les diplômes obtenus.
- The Central Person Registry : registre d'identification des citoyens avec numéro unique permettant le croisement entre les bases de données.

L'objectif était d'évaluer le profil de sécurité de plusieurs classes de contraception hormonale, avec parmi elles plusieurs formes de contraception progestative seule.

Population étudiée :

Etaient incluses toutes les femmes de 15 à 49 ans du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2009.

Critères d'exclusion :

- Antécédent thrombo-embolique veineux ou artériels avant la période d'étude (1977-2000).
- Antécédents carcinologiques diagnostiqués avant ou pendant l'étude.
- Antécédent d'ovariectomie bilatérale, hystérectomie ou stérilisation avant étude (censurées à la date de la chirurgie si faite pendant l'étude).
- Grossesse en cours jusqu'à 3 mois après accouchement et 1 mois après avortement ou grossesse ectopique.
- Antécédent de thrombophilie quelle que soit la cause.
- Stimulation ovarienne médicamenteuse.
- Antécédent de chirurgie récente.

L'exposition à une contraception orale était calculée selon les prescriptions enregistrées au moment de leur délivrance en pharmacie. Les produits ont été catégorisés selon le type de progestérone et la dose d'oestrogène.

Les catégories d'usage étaient définies comme telles :

- Nouvel usage : nouvelle prescription après une pause d'au moins 12 semaines après la fin de la dernière ordonnance.
- Reprise d'une contraception : utilisation après une pause de 4 à 11 semaines après la fin de la dernière ordonnance.
- Changement de contraception : prescription d'une nouvelle préparation dans un intervalle de moins de 4 semaines après la fin de la dernière ordonnance.

- Usage continu : nouvelle prescription enregistrée avant la fin de la dernière prescription et jusqu'à 4 semaines après.
- Usage ancien : pas de nouvelle prescription enregistrée 4 semaines après la fin de la dernière prescription.
- Jamais exposées : aucune contraception enregistrée.

Critère de jugement

La survenue d'un événement thrombo-embolique était le critère de jugement principal.

Les risques absolus et relatifs étaient calculés, avec les non utilisatrices (usage ancien + jamais utilisatrices) comme groupe de référence.

Une analyse statistique multivariée a été faite par régression de Poisson par groupe d'âge de 5 ans. Les estimations ont été stratifiées par durée d'utilisation : moins de 3 mois, 3 à 12 mois, entre 12 mois et 4 ans, plus de 4 ans. Un calcul de risque relatif ajusté a été réalisé pour chaque type de produit.

Dans le cadre de cette thèse seuls les résultats concernant les progestatifs seuls seront abordés.

Validité interne :

Biais de sélection :

L'usage d'une contraception avant la période de l'étude était pris en compte pour la première catégorie d'usage pour classer, dès l'inclusion, les femmes dans le groupe le plus pertinent (non utilisatrices, nouvel usage, usage ancien, etc..).

Les caractéristiques concernant les utilisatrices et non utilisatrices d'une contraception orale étaient précisées dans l'article.

On notera une moyenne d'âge plus élevée parmi les non utilisatrices. Le niveau d'éducation était globalement homogène.

Les autres données démographiques (indice de masse corporels, tabagisme actif antécédents cardiovasculaires personnels ou familiaux) n'étaient pas mentionnées dans l'article.

Biais d'information :

La validité des diagnostics était confirmée par croisement entre le National registry of patients et la présence d'une prescription anticoagulante (anti vitamine K ou héparine).

Les femmes ayant reçu au moins 4 semaines d'anticoagulation orale étaient considérées comme ayant un diagnostic confirmé d'événement thrombo-embolique veineux.

Par ailleurs deux cliniciens ont passé en revue les dossiers de 200 patientes sélectionnées au hasard, pour réévaluer la validité du diagnostic. Pour confirmer le diagnostic, il fallait deux des 3 conditions suivantes :

- Signes cliniques d'événement thrombo-embolique (non précisés dans l'article).

- Confirmation par échographie Doppler veineuse, phlébographie, angioscanner ou scintigraphie.
- Présence d'une anticoagulation pendant au moins 4 semaines.

L'évaluation de ces dossiers était faite en aveugle avec des données issues des registres sur la contraception, mais l'aveugle n'était pas garanti si la contraception était documentée dans les dossiers des patientes. Les autres dossiers n'ont pas fait l'objet d'une validation du diagnostic.

Biais de confusion :

Les risques relatifs ont été ajustés selon :

- L'âge.
- L'année calendaire (pour limiter l'impact des « effets de mode »).
- Durée des études.

La durée d'exposition aux contraceptifs oraux a également été étudiée.

L'indice de masse corporelle et le tabagisme n'étaient pas disponibles dans les bases de données et n'ont pas pu être ajustés.

Réalité statistique du résultat :

Entre 1995 et 2009, 1 732 254 femmes Danoises ont été incluses, correspondant à 17 329 718 femmes années d'observation.

Après exclusion, il restait 1 296 120 femmes contribuant à 8 010 290 femme année d'observation.

4307 premiers évènements thrombo-embolique veineux ont été observés.

Les progestatifs seuls ne provoquaient pas d'augmentation du risque thrombo-embolique veineux, quelle que soit la molécule prise :

- Pour la Norethistérone : risque relatif (RR) ajusté 0.56 (IC95%, 0.29 à 1.07 p non précisé).
- Pour le Desogestrel : RR ajusté 0.64 (IC 95% 0.29 à 1.42 p non précisé).
- Pour le Lévonorgestrel par dispositif intra utérin : RR ajusté 0.83 (IC 95% 0.63 à 1.08, p non précisé).

Ces résultats étaient stables avec ou sans confirmation du diagnostic par la présence d'un traitement anti-coagulant (en contraste avec les résultats pour la contraception combinée).

Le nombre de femmes réellement exposées aux progestatifs seuls n'était pas mentionné, le calcul étant basé sur une unité de mesure en femmes années d'exposition.

Au total il n'est pas possible, avec les données disponibles dans l'article, de savoir si les résultats pour cette classe de traitement sont significatifs ou non. On peut néanmoins noter que l'analyse statistique porte sur un nombre faible d'évènements (6 pour la Norethistérone, 3 pour le Désogestrel et 26 pour le dispositif intra utérin au Lévonorgestrel).

Validité externe :**Cohérence :**

Les résultats sont cohérents par rapport aux études similaires dans le domaine avec une absence d'augmentation significative du risque thrombo-embolique.

Les auteurs citent notamment une de leurs précédentes études pour comparaison (8) et une seconde étude Néerlandaise (11).

Pertinence et généralisation :

Les auteurs ont plus concentré l'analyse des résultats et leur discussion sur la comparaison entre la contraception combinée de 2^e et 3^e génération, ce qui laisse une quantité de données assez faible pour le sujet nous intéressant. Cette étude est peu pertinente concernant les progestatifs seuls.

On notera également qu'elle se base principalement sur un registre de diagnostics hospitaliers, ce qui limite une généralisation potentielle à la population générale.

Les résultats obtenus ne sont pas significatifs ce qui limite leur généralisation, malgré un grand nombre de femmes incluses dans l'étude.

Au total :

Selon les critères HAS, cette étude correspondrait à un niveau de preuve faible car :

- Le protocole est adapté à la problématique étudiée, la sécurité d'une classe thérapeutique.
- La puissance de l'étude n'est pas clairement objectivée par les auteurs dans leur article.
- Il existe un risque de biais assez important, notamment du fait d'une vérification de la validité des diagnostics de thrombose uniquement sur un échantillon de 200 patientes dont la représentativité n'est pas certaine.

- 3.2.3 Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. Øjvind Lidegaard, Lars Hougaard Nielsen, Charlotte Wessel Skovlund, Ellen Løkkegaard. BMJ 2012;344:e2990 doi: 10.1136/bmj.e2990 (Published 10 May 2012) (12) (13)

Méthodologie :

Type d'étude :

Etude de cohorte rétrospective par recoupement de 4 registres nationaux Danois :

- The National Registry of Medicinal Products Statistics : toute prescription délivrée depuis 1994.
- National Registry of Patients : diagnostic de sortie d'hospitalisation depuis 1977.
- Statistics of Denmark : information sur la durée d'éducation et les diplômes obtenus.
- The Central Person Registry : registre d'identification des citoyens avec numéro unique permettant le croisement entre les bases de données.
- National cause of death registry : répertorie les causes de décès déclarées.

L'objectif était d'évaluer le profil de sécurité de plusieurs classes de contraception hormonale non orale, notamment des dispositifs intra utérins et des implants contraceptifs sous cutanés qui sont des contraceptions progestatives seules.

Population étudiée :

Toutes les femmes de 15 à 49 ans entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2010.

Exclusion des femmes décédées ou ayant émigré hors du Danemark pendant la période de l'étude.

Exclusion des femmes ayant déjà présenté un antécédent thrombo-embolique veineux ou artériel avant l'étude, ainsi que les femmes avec un antécédent de cancer, de troubles de l'hémostase et celles ayant bénéficié d'une ovariectomie bilatérale, d'une hystérectomie ou d'une stérilisation (méthode de stérilisation non précisée dans l'article, sous entendue interventionnelle).

Les femmes sous stimulation ovarienne étaient également exclues pendant la durée de la stimulation.

Les femmes enceintes ont été exclues de la date de conception présumée jusqu'à 3 mois après l'accouchement.

La durée d'utilisation de la contraception était évaluée selon les doses et durées de prescription pour les produits non implantés (patchs, anneaux vaginaux).

Pour les dispositifs implantables, les femmes étaient exclues 3 ans après prescription et incluses à nouveau à la date d'un renouvellement.

Les groupes ont été triés selon le type de progestérone, le dosage d'œstrogène associé et la voie d'administration dans 5 groupes d'âge. Une section des résultats impliquait les progestatifs seuls, notamment l'implant sous cutané et le dispositif intra utérin.

Les résultats étaient classés par durée d'exposition.

Le groupe témoin était les femmes non utilisatrices (utilisatrices anciennes + jamais utilisatrices)

Critères de jugement :

Définie par la survenue d'un premier événement thrombo-embolique veineux chez une patiente exposée à une contraception hormonale non orale.

Ces épisodes étaient déterminés selon les codes de sortie d'hospitalisation dans le National registry of patients.

Les risques relatifs étaient exprimés en nombre d'épisode par durée d'exposition (exprimée en année femme), avec les non utilisatrices (utilisatrices anciennes + jamais utilisatrices) comme groupe de référence. Un second risque était calculé avec les utilisatrices d'une contraception orale par œstrogène et Lévonorgestrel combinés comme référence.

Une analyse statistique multivariée a été effectuée par régression de Poisson par groupe d'âge et type de produit contraceptif, les résultats ont été stratifiés par durée d'utilisation d'une contraception (<1an, entre 1 et 4 ans et >4ans).

Les risques étaient ajustés selon l'âge, l'année calendaire, la durée des études et la durée d'exposition à une contraception.

Seuls les résultats portant sur les progestatifs seuls seront ici abordés.

Validité interne :

Biais de sélection :

La démographie exacte de chaque groupe de l'analyse statistique n'a pas clairement été mentionnée dans le corps de texte ou dans les annexes publiées. Les groupes n'ont donc pas pu être comparés.

Biais d'information :

Le même registre a été utilisé pour tous les groupes avec des critères diagnostiques similaires.

L'approche par registre ne permettait qu'une vérification limitée de la validité des diagnostics de thrombose par croisement entre le diagnostic de sortie et les prescriptions (d'examen complémentaire ou de traitement anticoagulant). Le diagnostic était considéré comme valide lorsqu'une prescription d'anticoagulation était présente pendant au moins 4 semaines après le diagnostic.

La date de retrait des implants et des dispositifs intra utérins n'était pas disponible dans la base de données. La méthodologie pour contourner ce manque d'information n'était pas mentionnée dans l'article pour les implants contraceptifs.

Biais de confusion :

L'âge, l'année calendaire, la durée et le niveau d'éducation, et la durée d'exposition ont été pris en compte dans l'analyse statistique par une régression multiple de Poisson.

L'année calendaire était prise en compte pour, selon l'auteur, intégrer l'augmentation du taux d'obésité de la population, qui a augmenté sur la période de l'analyse. Le poids n'était pas une information accessible directement, ni l'IMC.

Le tabagisme actif ou passé des patientes n'était également pas une information disponible.

Réalité statistique du résultat :

Au total 5287 diagnostics de premier épisode de thrombose ont été rapportés, correspondant à une incidence de 5.6 par 10 000 femmes années (incidence mentionnée dans un erratum séparé de l'article qui annonçait 8.1 pour 10 000)

Il n'y avait pas d'augmentation du risque lié à la contraception progestative seule dans sa forme non orale.

Les résultats concernant la contraception progestative seule étaient les suivants :

- Implant contraceptif sous cutané : incidence 1.7/10000 années d'exposition, risque relatif 1.4 (IC 95% 0.6 à 3.4, $p=0.45$) par rapport aux non utilisatrices, et de 0.4 (IC 95% 0.2 à 1.1, $p=0.07$) par rapport aux utilisatrices d'une contraception combinée œstrogène et Lévonorgestrel.
- Dispositif intra utérin : risque relatif 0.6 (IC 95% 0.4 à 0.8, $p=0.002$) versus non utilisatrices, 0.2 (IC 95 % 0.1 à 0.3, $p<0.01$) versus contraception combinée au lévonorgestrel.

Il n'y avait pas de diminution du risque relatif selon la durée d'exposition après stratification.

Ces résultats sont significatifs pour les dispositifs intra utérins et non significatifs pour les implants sous cutanés.

Validité externe :

Cohérence :

Les résultats sont cohérents avec les données précédentes faisant état d'une absence ou d'une augmentation non significative du risque de thrombose veineuse profonde sous contraception progestative seule.

Les auteurs font notamment référence à leurs études précédentes (8) (10).

Pertinence et généralisation :

Les résultats sont significatifs concernant les dispositifs intra utérins, ce qui facilite leur généralisation.

Les résultats ne sont pas significatifs pour les implants contraceptifs et ne peuvent donc pas être généralisés s'ils sont considérés séparément des autres études.

L'étude porte sur des diagnostics et une population de patients hospitalière ce qui diminue la pertinence des résultats dans la population générale.

Au total :

Selon les critères HAS, cette étude correspondrait à un niveau de preuve intermédiaire car :

- L'étude de cohorte est une méthodologie adaptée à l'analyse de la sécurité d'un traitement.
- La puissance de l'étude est suffisante, avec des résultats significatifs pour les dispositifs intra utérins. Pour les implants sous cutanés la puissance de l'étude était trop faible à postériori, avec des résultats non significatifs).
- Le caractère rétrospectif de cette étude ne permettait pas de corriger certains biais d'information, notamment concernant la validation des diagnostics d'évènements thrombo-emboliques.

3.2.4 Cardiovascular Disease and Use of Oral and Injectable Progestogen-Only Contraceptives and Combined Injectable Contraceptives. Results of an International, Multicenter, Case-Control Study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception (14).

Méthodologie :

Type d'étude :

Etude cas-témoin hospitalière multicentrique internationale dans 21 centres répartis dans 17 pays en Asie, Afrique, Europe et Amérique latine.

L'objectif était d'évaluer le risque cardiovasculaire des contraceptifs progestatifs seuls par voie orale ou injectable et des oestro-progestatifs injectables.

Le risque cardio vasculaire évalué était celui d'évènement cardio vasculaire, et plus précisément d'accident vasculaire cérébral, d'évènement thrombo-embolique veineux ou d'infarctus du myocarde.

Population étudiée :

- Cas :

Femmes de 20 à 44 ans admises dans un hôpital partenaire de l'étude entre le 1^{er} février 1989 et le 31 janvier 1993 (étendue jusqu'au janvier 1995 pour évaluation des infarctus du myocarde dans certains centres) et ayant présenté l'un des trois diagnostics étudiés selon le médecin responsable lors de leur hospitalisation (accident vasculaire cérébral, évènement thrombo-embolique veineux ou infarctus du myocarde).

Etaient exclues les femmes ayant présenté un évènement transitoire (<24h), qui étaient décédées dans les 24 heures suivant l'admission, ou si elles avaient des antécédents d'AVC, d'évènement thrombo-embolique veineux ou d'infarctus, une ménopause naturelle ou chirurgicale, une grossesse dans les 6 semaines précédentes, une intervention chirurgicale ou une pathologie majeure ayant entraîné un alitement de plus d'une semaine.

- Témoin :

Femmes de 20 à 44 ans ayant un âge proche des patientes hospitalisées (une tranche d'âge de 5 ans du cas apparié), incluses dans une période allant de 2 mois avant à 4 mois après et ne présentant pas les diagnostics étudiés. Selon les centres et le moment de l'étude, de 1 à 3 témoins étaient appariés pour chaque cas sélectionné.

Sept patientes cas et 13 patientes témoin utilisant les progestagènes pour raison thérapeutique ont également été exclues de l'étude.

Critères de jugement :

Etait défini par la présence de l'un des types de contraception étudié comparé entre cas et témoins.

Les résultats étaient exprimés en risque relatif de survenue des événements étudiés, selon l'exposition aux contraceptifs. Le groupe de références était les femmes non utilisatrices de contraception.

L'évaluation était faite par questionnaire standardisé après formation des professionnels menant l'étude à son utilisation.

Une analyse multivariée régressive logistique a également été réalisée avec le logiciel EGRET (Serc and Cytel, Seattle, WA) pour déterminer les risques relatifs corrigés pour chaque maladie évaluée séparément ainsi que pour l'intégralité des trois diagnostics sans distinction.

Dans le cadre de cette thèse seuls les résultats concernant la contraception progestative seule et les événements thrombo-emboliques veineux seront abordés.

Validité interne :

Biais de sélection :

Les critères d'inclusions étaient standardisés pour limiter un biais à la sélection des patients.

Les données démographiques précises des deux groupes sont mentionnées dans l'article :

- Age moyen 35,4 ans chez les non utilisatrices contre 31 à 32 ans en moyenne chez les utilisatrices.
- Indice de masse corporel comparable avec une moyenne entre 22.5 et 23.5.
- Une prévalence plus élevée de l'hypertension artérielle (pendant ou hors grossesse) parmi les utilisatrices de progestatifs seuls oraux et plus faibles pour les utilisatrices d'autres contraceptifs par rapport aux non utilisatrices.
- Les patientes sous contraception avec une prévalence un peu plus élevée de tabagisme (pour les patientes sous contraception combinée) et d'œnologie chronique actifs (pour tous les types de contraception). Ces différences étaient toutefois mineures.

Biais d'information :

Cette analyse était réalisée selon une évaluation standardisée commune aux centres d'étude, avec un monitoring à postériori pour valider le diagnostic.

Selon l'histoire de la maladie et les observations lors de l'hospitalisation, les épisodes de thrombose étaient classés comme certains, probables, possibles ou autres selon un référentiel commun à chaque centre. Les cas classifiés comme « autres » ont été exclus de l'analyse.

La contraception utilisée était relevée par un questionnaire patient standard.

Les patientes ne se souvenant pas du type de contraception utilisé, une patiente utilisant un implant contraceptif sous cutané au Lévonorgestrel ainsi que les patientes témoins associés ont été exclues de l'analyse.

Biais de confusion :

Les risques relatifs bruts ont été comparés pour l'utilisation des progestatifs seuls par voie orale ou injectable.

Les risques relatifs corrigés pour l'hypertension, le tabagisme actif et le BMI ont également été comparés.

Une comparaison a également été faite entre les centres situés en Europe et ceux dans les pays en voie de développement (la puissance statistique n'était pas suffisante pour comparer chaque continent).

Réalité statistique du résultat :

Le nombre de patientes incluses pour un évènement thrombo-embolique était 1137 femmes dont : 21 cas et 64 témoins utilisatrices de progestatifs oraux seuls et 11 cas et 34 témoins utilisatrices de progestatifs injectables seuls.

Les résultats principaux étaient :

- Risque relatif brut d'évènement thrombo-embolique veineux versus non utilisatrices : 1.33 (IC 95 % 0.77 à 2.31) pour la contraception progestative seule orale et 1.27 (IC 95 % 0.63 à 2.57) pour les progestatifs injectables seuls.
- Les risques relatifs ajustés étaient de 1.82 (IC 95% 0.79 à 4.22) pour la contraception progestative seule orale et 2.19 (IC 95% 0.66 à 7.26) pour les progestatifs injectables seuls.

Les auteurs concluent à une augmentation modeste, non significative, du risque thrombo-embolique dans l'utilisation de ces deux voies d'administration.

Validité externe :

Cohérence :

Les résultats sont cohérents avec les résultats d'autres analyses montrant une absence d'augmentation significative ou une augmentation modeste non significative du risque d'évènement thrombo-embolique aussi bien en prenant en compte les risques relatifs bruts que les risques relatifs ajustés.

Pertinence et généralisation :

Les résultats sont non significatifs et ne peuvent pas être généralisés s'ils sont considérés séparément des autres études portant sur le sujet.

Malgré une taille d'étude conséquente, le nombre de patientes effectivement incluses et exposées aux progestatifs seuls était relativement faible surtout pour permettre les analyses multivariées ce qui induisait des sous-groupes supplémentaires.

Cette étude était strictement hospitalière, pour des raisons principalement logistiques. Cela limite la généralisation aux patients ambulatoires, car il n'est pas certain que les deux populations soient exactement similaires.

Au total :

Selon les critères HAS, cette étude correspondrait à un niveau de preuve faible car :

- Les études cas-témoin ne sont pas le type de protocole le plus adapté à une étude de sécurité thérapeutique (les essais contrôlés ou les études de cohortes sont privilégiés dans ce domaine).
- La puissance n'était pas suffisante pour permettre des résultats significatifs à postériori, et l'étude présentait en conséquence des intervalles de confiance larges dans certains sous-groupes.
- Pas de biais majeur identifié pouvant fausser les résultats.

3.2.5 The Risk of Deep Venous Thrombosis Associated With Injectable Depot–Medroxyprogesterone Acetate Contraceptives or a Levonorgestrel Intrauterine Device. Astrid van Hylckama Vlieg, Frans M. Helmerhorst, Frits R. Rosendaal. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, November 2010. (15)

Méthodologie :

Type d'étude :

Etude cas-témoin portant sur une population incluse dans un groupe d'étude nommé MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis).

Le but était d'évaluer le risque thrombose veineuse profonde associé à une exposition à une contraception hormonale par voie non orale (injectable, intra utérine ou sous cutanée).

Population étudiée :

Population suivie entre Mars 1999 et septembre 2004.

Le groupe MEGA était constitué de patients de moins de 70 ans présentant un premier épisode de thrombose veineuse (jambe ou bras) ou embolie pulmonaire inclus dans les fichiers des 6 cliniques d'hémostase participant à l'étude aux Pays Bas.

Les partenaires des patients âgés de moins de 70 ans étaient invités à être inclus comme sujets témoins.

Entre janvier 2002 et Septembre 2004, d'autres sujets témoins ont été recrutés par démarchage téléphonique randomisé dans la zone géographique d'inclusion du patient. Les patients témoins ont été ensuite associés aux cas par âge et par sexe.

Seuls les témoins sans antécédents de thrombose veineuse profonde ont été inclus.

Les autres critères d'exclusion ont été appliqués aux deux groupes (cas et témoins).

Un consentement écrit des patients a été recueilli et l'étude a été validée par le comité d'éthique du Leiden University Medical Center.

Pour l'analyse de cette étude, seules les patientes âgées de 18 à 50 ans ont été incluses.

Les femmes utilisant une contraception orale, ménopausées, enceintes ou durant les 4 premières semaines du post partum au moment de l'évènement thrombotique (ou à défaut la date d'indexation) ont été exclues.

Pour 3 patientes cas et 3 témoins, le type de dispositif intra utérin (cuivre ou hormonal) n'était pas connu. Elles ont également été exclues de l'analyse.

Critère de jugement

Présence de l'un des types de contraception étudié, comparé entre cas et témoins.

Les résultats étaient exprimés en risque relatif avec un intervalle de confiance à 95% par type de contraceptif comparée aux non utilisatrices d'une contraception hormonale. Tous les risques relatifs étaient ajustés pour l'âge sauf mention contraire en utilisant une analyse par régression logistique inconditionnelle.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous concentrerons sur les résultats concernant les progestatifs seuls.

Validité interne :

Biais de sélection :

Les données démographiques de chaque groupe étaient mentionnées dans le texte de l'étude (âge moyen, type de thrombose pour le groupe cas, type de contraception utilisée par nombre d'utilisatrices, BMI, nombre de femmes avec un antécédent familial).

L'indice de masse corporelle était plus bas dans le groupe témoin que dans le groupe patient, avec une différence moyenne de 2.0 (IC 95% 1.4 à 2.6).

Dans le groupe contrôle les utilisatrices d'une contraception non orale étaient légèrement plus âgées, avec une différence moyenne de 3.4 ans (IC 95% 1.2 à 5.6).

Le groupe contrôle avait une surreprésentation des dispositifs intra utérins au Lévonorgestrel et une sous-représentation des utilisatrices de l'acétate de médroxyprogestérone injectable.

Biais d'information :

Certaines informations étaient recueillies par questionnaire, notamment le poids, la taille et le mode de vie (tabagisme). Ces informations sont donc sujettes à un biais de mémoire.

Les investigateurs ont toutefois pris soin de proposer le même questionnaire aux deux groupes pour limiter les variations.

Les critères du groupe d'étude MEGA ont été utilisés pour la validation des diagnostics, sans spécificité propre à cette étude. L'information sur la procédure diagnostique était obtenue des archives hospitalières. Une thrombose veineuse profonde était confirmée par échographie-doppler. Une embolie pulmonaire était confirmée par une tomodensitométrie thoracique de ventilation perfusion ou un angioscanner.

Biais de confusion :

Les facteurs de confusion potentiels identifiés et pris en compte dans l'étude étaient :

- L'indice de masse corporelle calculé selon les poids et taille déclarés par les participants dans le questionnaire. (BMI moyen 25.5 (IC 95% 23.6 à 27.5) pour la médroxyprogestérone injectable,

23.4 (IC 95% 22.1 à 24.7) pour les DIU au lévonorgestrel, 24.8 (IC 95% 24.6 à 25.1) pour les non utilisatrices).

- Le tabagisme actif : 50% pour la médroxyprogestérone injectable, 29.6% pour les DIU au lévonorgestrel et 30.9% pour les non utilisatrices.
- Antécédents familiaux de thrombose : 11.1% pour la médroxyprogestérone injectable, 8.7% pour les DIU au lévonorgestrel, 15.7% pour les non utilisatrices.

Réalité statistique du résultat :

Au total, 446 patientes et 1146 témoins ont été incluses dans les analyses.

En comparaison, seul un faible nombre de femmes utilisaient la médroxyprogestérone injectable (20 cas et 15 témoins) ou un dispositif intra utérin au lévonorgestrel (3 cas, 26 témoins).

Ce faible nombre de patientes utilisatrices limite la puissance statistique de l'étude.

L'implant contraceptif sous cutané (1 cas et 0 témoins), les patchs contraceptifs (contraception combinée) et les anneaux contraceptifs (contraception combinée) n'ont pas été évalués, l'effectif étant insuffisant pour le faire.

La contraception par médroxyprogestérone injectable était associée à une augmentation du risque de thrombose, avec un risque relatif de 3.6 (IC 95% 1.8 à 7.1).

L'utilisation d'un dispositif intra utérin n'était pas associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse, avec un risque relatif de 0.3 (IC 95% 0.1 à 1.1).

L'analyse ajustée selon le BMI, les antécédents familiaux de thrombose ou le tabagisme entraînait une modification marginale des résultats avec un risque relatif ajusté pour la médroxyprogestérone injectable à 3.0 (IC 95% 1.2 à 7.5) et avec un risque relatif ajusté pour les DIU au lévonorgestrel de 0.3 (IC 95% 0.1 à 1.3).

Validité externe :

Cohérence :

Pour les dispositifs intra utérins ces résultats sont cohérents avec les données précédentes qui utilisaient comme critère de jugement des critères de jugement indirects par dosage de marqueurs de la coagulation (pas d'augmentation de la résistance à la protéine C activée). Ils sont également cohérents avec les études épidémiologiques.

Pour la médroxyprogestérone injectable, la cohérence est plus difficile à établir.

D'un côté l'étude épidémiologique de l'organisation mondiale de la santé de 1992 (14) montrait une augmentation faible et non significative, ce qui serait cohérent en partie avec les résultats de cette étude. L'augmentation du risque relatif est ici assez marquée, mais avec un intervalle de confiance large.

D'un autre côté les études par marqueurs biochimiques ne montrent qu'un effet limité ou absent sur les marqueurs de la coagulation ou de l'inflammation (16) (17) (18). Une étude de Walch et al (19) suggère que ce moyen de contraception n'est pas associé à une augmentation du risque de thrombose

veineuse (mais l'étude était initialement conçue pour évaluer la densité osseuse et le métabolisme osseux sous ce traitement et ne sera donc pas étudiée dans cette thèse).

Le faible nombre de patientes incluses utilisant ce traitement peut avoir affecté les résultats, ou la présence d'un biais non identifié dans l'étude.

On peut également relever les différences de démographie entre les deux groupes étudiés concernant l'âge, l'IMC et surtout le tabagisme actif qui ont pu jouer un rôle, mais l'analyse multivariée ajustée pour ces facteurs ne changeait pas significativement la tendance des résultats.

Pertinence et généralisation :

Concernant les dispositifs intra utérins au lévonorgestrel, ces résultats peuvent rassurer quant au risque de thrombose liée à leur utilisation. Cependant cette étude était réalisée dans un milieu hospitalier pour ce qui concerne les patientes ayant présenté un épisode de thrombose (cas).

Par ailleurs, cette étude était limitée au premier épisode thrombo-embolique alors que les DIU au lévonorgestrel sont parfois prescrits pour remplacer un contraceptif oral (généralement combiné) après un premier épisode de thrombose. Cette population n'a pas été incluse dans cette étude.

Concernant les progestatifs injectables, cette étude ne permet pas d'apporter une preuve suffisante d'un lien de causalité entre les deux, mais une certaine prudence dans l'utilisation de cette classe peut être conseillée le temps que des études plus puissantes affirment ou infirment ce risque.

Au total :

Selon les critères HAS, cette étude correspondrait à un niveau de preuve faible car :

- Une étude cas-témoin n'est pas la méthodologie la plus adaptée pour évaluer la sécurité d'une thérapeutique (les études contrôlées randomisées ou de cohorte sont plus recommandées pour cela).
- La puissance statistique n'était pas suffisante, ce qui se traduisait par des intervalles de confiance larges.
- La méthodologie décrite montrait des résultats qui ne sont pas complètement cohérents avec les autres études pour les progestatifs injectables. Il n'y avait pas de biais majeur décrit en dehors d'un biais de sélection sans incidence significative sur les résultats après ajustement statistique.

- 3.2.6 Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: Results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. L. A. J. Heinemann, A. Assmann, T. Dominh & E. Garbe. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, Juin 1999; 4:2, 67-73, DOI: 10.3109/13625189909064007 (20)

Méthodologie :

Type d'étude :

Etude cas-témoin internationale en Europe sur le risque cardiovasculaire des utilisatrices d'une contraception progestative seule, en considérant l'impact de plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires connus chez ces patientes.

Population étudiée :

L'étude portait sur des femmes âgées de 16 à 44 ans sur une période de juillet 1993 à février 1996 dans 16 centres répartis dans 5 pays (Autriche, France, Allemagne, Suisse et Angleterre).

- Cas :

Femmes présentant un infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC) ou évènement thrombo-embolique évalués selon des critères diagnostics communs aux centres d'étude. Les femmes ayant des antécédents d'un des évènements cardio-vasculaires étudiés, un antécédent d'hystérectomie, de grossesse, d'opération chirurgicale ou d'un traumatisme sévère dans les 10 semaines précédant le diagnostic étaient exclues de l'étude.

- Témoins :

Deux groupes contrôles ont été constitués pour cette étude, l'un hospitalier, l'autre ambulatoire.

Le groupe contrôle hospitalier correspondait à des femmes hospitalisées pour une liste de diagnostics définie supposées sans impact sur le risque étudié (21).

Le groupe contrôle ambulatoire : sélectionné selon le pays d'étude, soit les registres municipaux de résidents étaient utilisés, soit les dossiers médicaux des médecins généralistes (dans le même cabinet médical que le cas apparié) et ne présentant pas l'un des diagnostics étudiés.

Tous les contrôles étaient appariés selon un âge correspondant à 5 ans près au cas apparié.

La contraception en cours était définie comme l'utilisation d'un contraceptif oral dans les 3 mois précédant la date index.

La date index était la date du diagnostic pour les cas, d'hospitalisation pour les contrôles hospitaliers ou de consultation pour les contrôles ambulatoires.

Les utilisatrices de formes non orales de contraception progestative seule étaient exclues.

Critère de jugement :

Défini par la présence de l'un des produits étudiés, comparée entre cas et témoins.

Le résultat était exprimé en risque relatif de survenue d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un événement thrombo-embolique.

Il était calculé par régression logistique conditionnelle en utilisant le logiciel STATA.

L'analyse était ajustée selon des facteurs de risque connus tels que l'hypertension, le tabagisme actif, le diabète, l'indice de masse corporel et d'autres facteurs de risques potentiels tels que l'usage d'alcool ou le niveau d'éducation. L'inclusion d'une variable dépendait du changement relatif du point d'estimation (modification >5% requise pour inclusion).

Validité interne :

Biais de sélection :

Les femmes utilisant les progestatifs seuls avaient un risque cardio-vasculaire globalement plus élevé que les utilisatrices d'une contraception combinée : elles étaient plus âgées, avaient un IMC plus grand, une prévalence plus élevée d'hypertension artérielle, d'HTA gravidique et de diabète. Elles étaient plus régulièrement fumeuses, buveuses régulières d'alcool. Elles présentaient plus d'antécédents familiaux d'AVC ou d'infarctus du myocarde.

Cela est possiblement lié, selon l'auteur, aux habitudes de prescription des pilules progestatives seules, qui sont préférentiellement prescrites à des femmes avec un profil de facteurs de risques cardiovasculaires plus élevé.

Biais d'information :

Un comité, constitué par au moins trois experts, faisait une revue des diagnostics de maladie cardio vasculaire pour confirmation des diagnostics, avec un comité par pays d'étude. Ce comité incluait des spécialistes, notamment un cardiologue, un neurologue et un légiste. Au moins un membre du comité passait en revue un formulaire résumé donnant des informations sur le diagnostic, généralement dans les 24-48 heures de réception.

Un second comité supra national contrôlait périodiquement la performance des comités nationaux.

Il n'est pas mentionné dans l'étude de moyen de contrôle de la prise effective d'une contraception orale au moment de l'étude. Cette information était recueillie par formulaire standardisé.

Biais de confusion :

Les facteurs de risques cardiovasculaires ont été pris en compte dans l'analyse statistique multivariée.

Le profil plus à risque des femmes utilisatrices de pilules progestatives seules ne semble pas avoir significativement augmenté la survenue d'événements cardio-vasculaires de ce groupe par rapport au groupe contrôle au cours de l'étude selon les auteurs.

Les auteurs expliquaient ce fait par une possible surveillance accrue et une prise en charge appropriée pour réduire le risque de ces patientes.

Il est également possible que l'effectif de l'étude n'ait pas été suffisant pour faire ressortir une différence de manière significative.

Réalité statistique du résultat :

La population étudiée était constituée de 1058 cas et 3808 témoins.

Parmi ces femmes, seulement 17 cas et 81 contrôles utilisaient une contraception hormonale progestative seule. La majorité des femmes utilisaient une contraception combinée. 377 cas et 2285 contrôles n'utilisaient pas de contraception hormonale à la date index.

Le risque relatif de survenue d'un événement thrombo-embolique était de 0.68 (IC 95% 0.28 à 1.66) après ajustement selon l'indice de masse corporel.

Le risque relatif de survenue d'un événement cardiovasculaire sans distinction de type était de 0.84 (IC 95%, 0.45 à 1.58) ajusté pour l'hypertension, le diabète, le niveau d'éducation et le tabagisme actif (exclut un cas et un témoin dont le profil tensionnel n'était pas mentionné).

Les intervalles de confiance étaient larges du fait d'un effectif faible de patientes utilisant le type de contraception étudié (7 cas et 54 témoins pour les événements thrombo-emboliques versus 174 cas et 1346 témoins n'utilisant pas de contraception).

L'estimation du risque relatif en présence d'un antécédent d'hypertension était de 0.63 (0.22 à 1.76) pour les femmes sans antécédents et de 2.32 (0.19 à 28.11) pour celles avec un antécédent. Ces estimations portent sur un nombre restreint de patientes utilisatrices (2 cas et 6 témoins utilisatrices avec une histoire d'hypertension) ce qui rendait les résultats instables.

En cas de tabagisme, le risque relatif était de 1.47 (0.38 à 5.70) chez les femmes non fumeuses, et de 0.95 (0.15 à 5.95) chez les fumeuses, à nouveau sur des effectifs très restreints de femmes utilisatrices.

Cette étude ne montrait donc pas d'augmentation significative du risque cardiovasculaire associé avec les progestatifs seuls, et pas d'augmentation significative du risque d'événements thrombo-emboliques.

Les résultats de l'analyse stratifiée, du fait des faibles effectifs impliqués semblent peu fiables avec de larges intervalles de confiance, même s'ils ne montrent pas d'augmentation significative.

Validité externe :

Cohérence :

Les résultats sont cohérents avec les études précédentes et notamment ceux de l'étude OMS (14), car les deux études présentent des méthodologies similaires et des questionnaires presque identiques. Ces résultats sont encore plus concordants quand seuls les centres européens sont considérés dans les résultats de l'OMS.

Les différences entre les deux études portent sur l'augmentation du risque pour les femmes hypertendues et utilisatrices d'une part, et pour les femmes fumeuses et utilisatrices d'autre part, l'OMS montrant une augmentation non significative du risque et cette étude ne montrant pas cette même augmentation. Il est notable que cette différence touche une analyse avec de faibles effectifs dans les deux études et ces résultats peuvent donc être le fait du hasard, comme l'attestent les larges intervalles de confiance associés à ces résultats.

Dans les deux études le profil de risque cardiovasculaire était plus élevé chez les femmes utilisatrices d'une contraception progestative seule. Cette tendance était plus marquée dans cette étude que dans celle de l'OMS. Les auteurs émettent l'hypothèse que les comportements de prescription peuvent changer d'une région à l'autre du monde et que cette étude se limitait à l'Europe alors que celle de l'OMS portait sur plusieurs continents.

Il est également possible que le fait que l'une des études ait inclus des patientes ambulatoires en plus des patientes de milieu hospitalier (aussi bien des cas que des témoins) a possiblement influencé la démographie des groupes d'étude et donc cette différence entre les profils de risques des deux groupes.

Pertinence et généralisation :

Cette étude ne montre pas d'augmentation significative du risque thrombo-embolique associée à la contraception progestative seule. Cela permet d'ajouter un argument en faveur d'une absence de surrisque lié à cette classe.

Néanmoins les effectifs réduits de femmes utilisatrices dans cette étude limitent la possibilité de généralisation des résultats.

Ce groupe d'étude apporte également un élément important pour une généralisation concernant les progestatifs seuls :

Il n'a pas été trouvé de différence significative entre les risques relatifs calculés avec un groupe témoin hospitalier versus un groupe témoin ambulatoire en ce qui concerne la contraception orale progestative non combinée. Une autre étude (22) (23) portant sur le même groupe d'étude avait montré des risques relatifs plus faible dans la population ambulatoire que dans la population hospitalière pour la contraception combinée.

Au total :

Selon les critères HAS, cette étude correspondrait à un niveau de preuve faible car :

- Une étude cas-témoins n'est pas la méthodologie la plus adaptée pour l'évaluation de la sécurité d'une thérapeutique.
- La puissance statistique n'était pas assez forte avec des résultats non significatifs.
- La méthodologie employée ne montrait pas de biais majeur. Un biais de sélection a été mentionné mais avec un faible retentissement après ajustement sur les analyses.

3.2.7 Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. C. Vasilakis, H. Jick, M. del Mar Melero-Montes. Lancet. 1999 Nov 6;354(9190):1610-1. (24)

Méthodologie :

Type d'étude :

Etude cas-témoin basée aux Etats Unis.

L'objectif était d'étudier le risque thrombo-embolique idiopathique des utilisatrices de progestatifs non combinés.

Population étudiée :

La population était extraite de celle d'une cohorte de 74 086 femmes (trouvée par la base de données de recherche des cabinets de médecine générale).

Les critères d'inclusion étaient:

- Femme de moins de 50 ans.
- Ayant reçu au moins une prescription de progestatifs seuls sur la période entre le 1^{er} janvier 1993 et le 30 septembre 1997.
- Toute femme ayant été admise pour un premier épisode thrombo-embolique après le 1^{er} janvier 1993.

Les critères d'exclusion étaient :

- Femmes avec une prédisposition pour les évènements thrombo-emboliques (listées dans d'autres articles (25) (26)).

Les cas étaient les femmes ayant présenté un évènement thrombo-embolique idiopathique vérifié. Elles étaient appariées avec jusqu'à 6 témoins par l'âge (généralement un écart de moins de 1 an) et par cabinet médical.

La date index des témoins était la date de l'évènement thrombo-embolique du cas apparié.

Les mêmes critères d'exclusion ont été appliqués aux cas comme aux témoins.

Critère de jugement :

L'exposition à un traitement hormonal était extraite du dossier informatique des patientes.

Cette exposition était catégorisée en 4 groupes :

- Exposée actuellement aux progestatifs non combinés.
- Exposée actuellement aux œstrogènes (y compris pour les contraceptifs oraux).
- Actuellement ou récemment enceinte.
- Pas d'exposition actuellement aux situations citées plus haut.

Pour les progestatifs seuls, l'indication de prescription était notée.

Un calcul de risque relatif était ensuite fait avec les femmes exposées aux progestatifs non combinés avec femmes non exposées comme groupe de référence.

Une stratification était ensuite faite entre les femmes exposées pour un motif de contraception et celles exposées pour un autre motif, avec un calcul de risque relatif associé pour chaque groupe.

Validité interne :

Biais de sélection :

Les données démographiques de chaque groupe n'étaient pas précisées dans l'article.

Les auteurs ont réduit la population de l'étude aux femmes exposées à un temp_x index pour d'une part augmenter la puissance de celle-ci et, selon eux pour limiter le risque de biais de sélection associé à l'utilisation de divers médicaments.

Il n'est pas mentionné clairement si les femmes exposées sur toute la durée de l'étude à plusieurs types de contraceptions différentes, notamment les oestro-progestatifs, ont été exclues. Un biais de sélection est donc possible.

Biais d'information :

Tous les cas rapportés d'évènement thrombo-embolique dans la population de la cohorte ont fait l'objet d'une vérification avant inclusion dans l'étude cas-témoin.

Pour une partie, cette vérification était identifiée par les dossiers informatiques partagés.

Pour les 91 cas potentiels restants un courrier a été adressé au médecin traitant pour demander une copie des comptes rendus d'hospitalisation. 88 de ces comptes rendus ont été reçus (97%).

Biais de confusion :

L'IMC et le tabagisme ont été pris en compte dans l'analyse statistique comme facteurs de confusion potentiels. Le reste des facteurs de confusions n'est pas mentionné par les auteurs.

Réalité statistique du résultat :

Après revue de l'historique des patientes, 59 femmes ont rempli les critères d'évènement thrombo-embolique idiopathique (24 embolies pulmonaires et 35 thromboses veineuses profondes).

10 cas ont été exclus car elles avaient des facteurs de risques de thrombose (25) (26).

Donc 49 femmes ont été associées à 275 témoins.

Les résultats étaient :

- Un risque relatif de 2.4 (IC95% 0.8 à 6.5) pour la globalité des progestatifs non combinés.

- Un risque relatif de 1.3 (IC 95% 0.3 à 6.8) pour les femmes exposées à titre contraceptif.
- Un risque relatif de 5.3 (IC 95% 1.5 à 18.7) lors d'une exposition pour un autre motif.

Dans le cadre de cette thèse, seul le résultat pour un motif contraceptif sera pris en compte.

Au total, il n'était pas montré d'augmentation du risque thrombo-embolique veineux lorsque les progestatifs non combinés étaient utilisés à des fins contraceptives.

Les résultats n'étaient pas significatifs.

Validité externe :

Cohérence :

Les résultats pour l'indication contraceptive sont cohérents avec les autres données sur le sujet.

Une différence peut être notée lorsque les autres indications sont prises en compte.

Cela peut être dû soit à la différence de dosage entre la contraception progestative et les progestatifs utilisés à d'autres fins (de l'ordre de 0.5mg par voie orale pour la contraception versus 5 à 30 mg dans le traitement des troubles menstruels par exemple).

Cela peut également être dû à un ou des facteurs de confusion non identifiés propres à ces deux populations.

Pertinence et généralisation :

La pertinence de cette étude réside principalement dans le fait qu'elle est basée sur une population ambulatoire.

Mais les résultats non significatifs limitent la généralisation.

Au total :

Selon les critères HAS, cette étude correspondrait à un niveau de preuve faible car :

- Il s'agit d'une étude cas-témoins ce qui n'est pas la méthodologie la plus adaptée à une étude de sécurité thérapeutique.
- La puissance statistique n'est pas assez forte, avec des résultats non significatifs
- Il existe un risque de biais de sélection et de confusion non négligeable dans cette étude.

3.2.8 Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. Øjvind Lidegaard, Birgitte Edström, Svend Kreiner. Contraception 65 (2002) 187–196, Elsevier (9)

Méthodologie :

Type d'étude :

Etude cas-témoin sur une période de 5 ans entre 1994 et 1998 dont le but était d'explorer l'influence de différents types de contraception orale sur le risque thrombo-embolique veineux.

Population étudiée :

- Cas :

Toutes les femmes Danoises de 15 à 44 ans ayant présenté un premier épisode thrombo-embolique veineux. Les femmes ayant un antécédent de ce type avant 1994 ont été exclues pour ne prendre que le premier épisode. Les femmes ayant subi plusieurs thromboses pendant la durée de l'étude n'ont été enregistrées que pour le premier épisode.

- Témoins :

Femmes Danoises de 15 à 44 ans sélectionnées aléatoirement et appariées avec une différence d'âge de 1 an. L'étude s'assurait également d'une exposition homogène aux contraceptifs oraux entre cas et témoins.

Sur les périodes 1994-1995 et 1996-1998, ont été incluses 600 et 1200 témoins respectivement. La population témoin a été augmentée afin de permettre une plus grande puissance dans les groupes les plus jeunes.

Les deux groupes recevaient le même questionnaire qui comprenait des questions notamment sur la contraception utilisée (au moment du diagnostic de thrombose pour les cas), la durée d'utilisation, le délai depuis la dernière prise chez les anciennes utilisatrices, habitudes concernant le tabac (jamais, ancienne fumeuses, 1-10/j, 11-20/j, >20/j, hypertension traitée, hypertension gravidique, grossesses en cours ou anciennes, accident vasculaire cérébral ischémique, thrombose veineuse profonde, infarctus du myocarde, hyperlipidémie, diabète, maladie cardiaque, chirurgie récente, varices veineuses, taille, poids, histoire familiale de thrombose, séquelles d'évènements thrombo-embolique, durée des études, type de test diagnostic utilisé pour le diagnostic de thrombose, traitement anticoagulant, et une zone de commentaire libre sur un facteur potentiellement impliqué selon les patientes.

Etaient considérées comme utilisatrices de contraceptifs oraux les patientes sous contraceptifs oraux au moment du diagnostic pour les cas, et au moment de réception du questionnaire pour les témoins.

Les utilisatrices de contraceptifs oraux étaient classées selon plusieurs axes :

- Doses d'œstrogène (ethynil-oestradiol) : 50 µg, 30-40 µg, 20 µg et progestatifs non combinés.
- Type de progestine : (a) estranes (norethisterone, lynestrenol, ethynodiol et gonanes), (b) norgestrel et levonorgestres, (c) norgestimate, (d) desogestrel, (e) gestodene.

- Durée d'utilisation : <1 an, 1-5 ans, >5 ans.
- Selon la « génération » de la contraception : 1^{ère} génération, 2^{ème} génération et 3^{ème} génération.

Les critères d'exclusion étaient : patiente non Danoises, décédées entre la sortie d'hospitalisation et l'envoi du questionnaire, grossesse en cours, diagnostic non valide (informations fournies par le service hospitalier ayant pris en charge), fermeture du service receveur, autorisation à contacter non donnée par le service, refus de consentement de la patiente, coordonnées non trouvables/non valides, antécédents d'évènement thrombo-embolique.

Critères de jugement :

La présence des types de contraception étudiés, comparée entre cas et témoins.

Trois risques relatifs (avec intervalle de confiance à 95%) différents ont été calculés :

- Le risque relatif brut (après appariement par âge et année calendaire).
- Le risque ajusté selon les facteurs confondants potentiels (analyse multivariée par modèle linéaire logarithmique graphique).
- Le risque corrigé était ajusté selon les autres contraceptifs oraux également pour isoler l'influence du type de progestatif ou de la dose d'œstrogène.

Dans le cadre de cette thèse seuls les résultats portant sur la contraception progestative seule seront abordés.

Validité interne :

Biais de sélection :

Les données démographiques des deux groupes sont citées dans l'article. On notera un profil de risque plus élevé dans les cas par rapport aux témoins, avec une consommation tabagique plus marquée, un IMC plus élevé, plus d'hypertension, d'hyperlipidémie, de troubles personnels de la coagulation et d'antécédents familiaux. Le niveau d'éducation était globalement plus faible pour les cas par rapport aux témoins.

Le groupe des non utilisatrices a été utilisé comme référence pour l'étude car le nombre de femmes n'ayant jamais eu recours aux contraceptifs oraux est de plus en plus faible et aurait pu avoir des caractéristiques particulières.

Un biais de référencement des cas est possible, une femme utilisatrice de contraceptifs oraux ayant tendance à être plus explorée pour un évènement thrombo-embolique qu'une femme non utilisatrice, avec comme conséquence une surestimation possible du risque des contraceptifs oraux. La différence entre les sous types de contraception orale a cependant peu de chances d'être influencée par un tel biais. Les auteurs n'ont pas trouvé de moyen de limiter ce biais dans leur méthodologie.

Certains types de contraception ont également tendance à être prescrits de préférence dans certaines populations à risque, c'était notamment le cas des contraceptifs de 3^{ème} génération au Danemark avant que le risque thrombo-embolique de cette classe ne soit mis en avant.

Biais d'information :

Pour assurer la validité des cas inclus, seules les femmes avec un diagnostic de sortie d'évènement thrombo-embolique avec confirmation à postériori par le service receveur, et qui ont confirmées elles-mêmes le diagnostic (par questionnaire), ont été incluses dans l'étude.

Des 678 cas ayant présenté une thrombose veineuse profonde, 361 (53%) avaient bénéficié d'une veinographie et 317 (47%) d'une échographie Doppler. Soit une vérification du diagnostic dans 97% des cas. Des 22 femmes n'indiquant aucun de ces deux examens, 14 ont reçu un traitement anticoagulant. Parmi les 8 femmes restantes, seules 3 utilisaient une contraception orale au moment de l'épisode.

Des 309 femmes ayant présenté une embolie pulmonaire (avec ou sans thrombose veineuse profonde), 292 (95%) ont bénéficié d'une scintigraphie, et 300 (97%) ont reçu un traitement anticoagulant. 4 femmes présentaient un diagnostic d'embolie pulmonaire incertain. Toutes ces femmes avaient une thrombose veineuse profonde vérifiée.

Le questionnaire reçu par les cas et les témoins était le même. Sur 4732 questionnaires envoyés, 4245 ont reçu une réponse (89.7%). Les femmes n'ayant pas répondu au questionnaire avaient un âge similaire aux répondentes. Et il y avait un taux similaire de réponse parmi les cas (87%) et les témoins (90%).

Une liste de marques de contraception orales était fournie avec le questionnaire et les femmes se souvenaient bien dans l'ensemble de leurs habitudes de contraception (95% des femmes interrogées se souvenaient de la marque utilisée). Dans le groupe témoin l'usage actuel d'une contraception orale ou son absence était précisé, ce qui limitait les biais de mémoire dans ce groupe (seules 2% des femmes n'ont pas précisé la marque utilisée).

Pour les cas, la méthodologie employée peut être plus sujette à un biais de mémoire, les questionnaires étant reçus 1 an après l'épisode ayant entraîné l'hospitalisation. Les questions sur l'usage/non usage d'une contraception portaient alors sur la période de l'hospitalisation, ce qui introduisait une différence entre le groupe des cas et le groupe des témoins.

Les auteurs ont préféré différencier la date de prise entre les deux groupes car les femmes hospitalisées pour un évènement thrombo-embolique se souviendraient probablement mieux de leur contraception un an après qui a pu jouer un rôle dans leur maladie, que les témoins qui n'avaient aucun épisode marquant comme référence. Les auteurs ont estimé que les biais de mémoire risquaient d'être plus élevés si le moment de la contraception avait été le même entre les deux groupes.

Biais de confusion :

Les auteurs ont identifié les facteurs de confusion potentiels par modélisation graphique.

Les contrôles étaient appariés dans une bande d'âge de 1 an, et l'année calendaire était incluse comme facteur confondant potentiel.

En pratique les différents groupes (cas et témoins) étaient standardisés par durée d'exposition et dosage oestrogénique afin de limiter l'influence de ces facteurs par rapport au type de progestatif.

Les facteurs de confusion pris en compte étaient :

- Prédisposition familiale aux évènements thrombo-emboliques.

- IMC.
- Tabagisme actif.
- Durée des études.

Réalité statistique du résultat :

Les résultats ont été analysés par régression conditionnelle logistique.

Le niveau de signification a été déterminé par test du chi-2 et, dans le cas des variables ordinales, par le test du gamma de Kurstal et Goodman. Le niveau de significativité était défini à 5%.

1423 questionnaires ont été envoyés, avec une relance après 3 mois sans réponse.

1241 réponses ont été obtenues au questionnaire pour les cas (87.2%). Parmi ces réponses, 27 femmes ont refusé de participer à l'étude. Parmi les 1214 cas restants, 52 avaient un antécédent thrombo-embolique, 80 étaient enceintes au moment de l'épisode (mais codées comme non enceinte dans la base de données), et 95 ont rapporté un diagnostic incertain.

Des 987 cas inclus, 309 (31%) l'étaient pour embolie pulmonaire et 678 (69%) pour thrombose veineuse profonde. Les deux sous-groupes ont été analysés ensemble et présentaient un profil d'utilisation des contraceptifs oraux similaire (56% et 51% respectivement). 518 (52.5%) étaient utilisatrices de contraceptifs oraux, 11 (1.1%) étaient utilisatrices d'acétate de cyprotérone, 322 (32.6%) étaient d'anciennes utilisatrices et 136 (13.8%) n'avaient jamais pris de contraception.

Des 4225 témoins ayant répondu, 146 étaient enceintes, 19 avaient un antécédent de thrombose veineuse profonde, 6 avaient eu une thrombose cérébrale, et 20 femmes n'ont pas souhaité participer. 1207 (29.8%) étaient utilisatrices actuelles de contraceptifs oraux, 2025 (50% étaient anciennes utilisatrices, 38 (1%) étaient utilisatrices de cyprotérone acétate, 713 (17.6%) n'avaient jamais pris de contraception et 71 (1.7%) ne précisaient pas la contraception utilisée.

La contraception progestative seule n'entraînait pas d'augmentation du risque d'évènement thrombo-embolique avec un **risque relatif brut de 1.6 (IC 95% 0.7 à 3.6, p non précisé) ajusté de 2.0 (0.8 à 5.1, p=0.14)**. Ce résultat portait sur 8 cas et 28 témoins.

Parmi les facteurs confondants :

- Le tabagisme avait un impact pour des quantités supérieures à 10 cigarettes par jour (augmentation de 71% du risque et de 94% au-dessus de 20 cigarettes par jour).
- Un terrain familial d'évènements thrombo-emboliques augmentait le risque d'un facteur 3.
- Une thrombose cérébrale ou un infarctus du myocarde chez un ou les deux parents n'entraînait pas d'augmentation du risque.
- L'IMC avait un impact significatif, avec un risque multiplié par 5 pour un IMC supérieur à 30.
- Pas d'augmentation associée à des antécédents d'hypertension, de diabète, de grossesse ancienne, de migraine ou d'hyperlipidémie.
- Les femmes avec un trouble de la coagulation avaient un risque ajusté de 37.4 (19.3-72.6).
- Le risque de thrombose veineuse diminuait significativement avec la durée des études (primaire et secondaire compris, une femme avec 11-12 ans (secondaire et études supérieures) d'études avait un risque diminué 58% (0.34-0.54) par rapport à une femme avec 7-9 ans d'étude).

L'étude multivariée ne montrait pas d'interaction entre les facteurs de risque identifiés et la contraception orale. Cela impliquerait que le risque total correspondrait à une multiplication des risques relatifs des facteurs de risque pris séparément.

Validité externe :

Cohérence :

Ces résultats sont cohérents par rapport aux études précédentes portant sur les contraceptifs oraux avec une absence d'augmentation significative du risque d'évènement thrombo-embolique associé aux progestatifs non combinés.

Pertinence et généralisation :

Malgré un effectif important de femmes incluses dans cette étude, après prise en compte du type de contraception utilisé, le nombre de femmes intégrées à l'analyse pour les progestatifs seuls était faible avec 8 cas et 28 témoins, ce qui n'a pas permis d'assurer une puissance suffisante aux résultats.

Cette étude était également basée sur des résultats hospitaliers, limitant une généralisation à la population ambulatoire. Mais en prenant en compte les résultats de l'étude de cohorte du Dr Heinemann (20), ces résultats pourraient potentiellement être généralisables.

Au total :

Selon les critères HAS, cette étude correspondrait à un niveau de preuve faible car :

- Une étude cas-témoin n'est pas la méthode la plus adaptée pour évaluer la sécurité d'une thérapeutique.
- La puissance de l'étude n'était pas suffisante pour permettre des résultats significatifs.
- Un biais de référencement a été mentionné comme possible par les auteurs. Le reste de la méthodologie ne montre pas de biais majeur.

3.2.9 Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. S. Mantha, R. Karp, V. Raghavan, N. Terrin, K. A. Bauer, J. I. Zwicker. BMJ 2012;345:e4944 doi: 10.1136/bmj.e4944 (Published 7 August 2012). (27)

Titre :

Etude identifiée comme une méta-analyse.

Résumé :

L'article fournit un résumé comprenant : les objectifs, la méthode, les sources utilisées, la sélection des études, l'extraction des données, les résultats et la conclusion.

Introduction :

Contexte :

L'auteur motive son étude par le faible nombre de données disponibles sur le risque thrombo-embolique de la contraception progestative non combinée, malgré des données montrant que le type de progestérone et le dosage ont un impact sur ce risque dans la contraception combinée.

La contraception progestative est généralement considérée comme étant à faible risque et est recommandée dans les situations telles que le post partum, la thrombophilie héréditaire, un antécédent thrombo-embolique ou des facteurs de risques cardio-vasculaires associés.

Objectifs :

Evaluer le risque thrombo-embolique associé à ce type de contraception par méta analyse.

Méthode :

Protocole et enregistrement :

Revue systématique et méta-analyse des études pour évaluer l'hypothèse que la contraception progestative seule n'augmente pas le risque thrombo-embolique.

Enregistrement : BMJ 2012;345:e4944 doi: 10.1136/bmj.e4944

Critères d'éligibilité :

Seules les études anglophones publiées avant le 31 décembre 2011 ont été considérées.

Les études étaient incluses si elles remplissaient les conditions suivantes :

- Etude contrôlée randomisée, cas-témoin, de cohorte ou transversale.
- Contenaient un bras traitement comprenant la contraception progestative seule et un contrôle sans contraception.
- Progestérone utilisée pour la contraception seulement.
- Analyse indépendante des femmes en pré ménopause.
- Incidence des événements thrombo-emboliques reportée (définis comme thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire).
- Etude portant sur des sujets humains seulement.
- Une des trois voies d'administration considérée (i.e. orale, injectable ou intra utérine).

Sources d'information :

Revue systématique de la littérature en utilisant PubMed, Embase et la Banque de données Cochrane.

Ont également été reprises à la main les références incluses dans une méta analyse précédente sur le sujet chez les adolescentes avec terrain de thrombophilie.

La justification de ces sources n'est pas explicitée dans le texte, mais ces trois bases de données sont généralement considérées comme faisant référence en littérature scientifique médicale.

Recherche :

Les mots clés recherchés étaient : "progestin," "progesterone," "progestogen," "progestagen," "gestagen," "contraceptive," "thrombosis," "thromboembolism," and "thrombotic".

Avec une limite de publication avant le 31 décembre 2011 inclus.

Sélection des études :

La recherche des bases de données a été faite par S. Mantha.

Les références obtenues ont été évaluées indépendamment par R. Karp et V. Raghavan selon les critères d'inclusion mentionnés ci-dessus, la raison du rejet d'un article était notée.

Le dernier sous-groupe avait fait l'objet d'une dernière revue par deux autres personnes, S. Mantha et J. I. Zwicker. Un consensus mutuel était nécessaire pour inclusion dans l'analyse.

Extraction des données :

Les risques relatifs et les incidences auraient été extraits directement des articles sources dans les résultats publiés.

Il n'était pas explicitement mentionné si les auteurs des articles sources ont été contactés pour leurs données brutes.

Données :

Les données portaient sur le risque relatif d'évènement thrombo-embolique (défini comme incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire). Les calculs se basaient sur l'hypothèse d'une faible incidence (<10% par an) chez les femmes âgées de moins de 50 ans.

Une analyse secondaire a été effectuée évaluant le risque relatif ajusté d'évènement thrombo-embolique entre utilisatrices et non utilisatrices pour chaque sous-groupe, par voie d'administration (oral, injectable, intra utérine).

Un risque relatif non ajusté a également été calculé en utilisant l'incidence brute.

Risque de biais inhérents à chacune des études :

Deux chercheurs (S. Mantha et J. I. Zwicker) ont évalué indépendamment le risque de facteurs de confusion et la qualité de design des études sélectionnées. Les études observationnelles ont été évaluées selon les recommandations du MOOSE group (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology).

Les caractéristiques des populations cas et témoin ou exposées et non exposées ont été comparées, la présence d'un appariement (*matching*) ou d'une stratification était notée et les variables utilisées pour l'ajustement étaient également enregistrées.

Pour les études randomisées, les auteurs ont utilisé l'outil Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias.

Quantifications des résultats :

Le calcul a été fait en rapport de risque relatif, en considérant que, pour les évènements peu fréquents, le rapport de risque relatif, le rapport de cote et le rapport de taux sont considérés comme des mesures équivalentes du risque relatif.

Synthèse des résultats :

La synthèse des résultats a été faite en utilisant le logiciel Comprehensive Meta-Analysis (CMA) version 2.2.

Chaque mesure du risque relatif a été entrée dans le même tableau d'analyse comme s'il s'agissait d'un rapport de risque.

Le modèle de DerSimonian-Laird random effects a été utilisé comme unité d'analyse dans cette étude. L'analyse primaire a été faite avec les mesures d'effets ajustées.

L'hétérogénéité entre les études a été estimée par moyen d'une statistique I^2 (Higgins et Coll), calculée à partir de la statistique Q (ou test Q).

Risque de biais transversal aux études :

Il n'est pas spécifié de quantification du risque de biais dans chaque article pouvant altérer le niveau de preuve global, cette analyse ayant été faite de manière qualitative par revue de la littérature.

Les tests d'hétérogénéité et de sensibilité permettaient également d'évaluer le risque de biais transversaux.

Analyses complémentaires :

Un test de sensibilité a été réalisé en répétant l'analyse principale et en excluant un sous-groupe différent d'études à chaque fois pour rechercher des variations dans la mesure d'effet.

Pour chaque itération, les intervalles de confiance à 95% se recoupaient largement avec ceux de l'analyse principale selon les auteurs (les données complètes de ce test ne sont pas publiées dans l'étude).

Résultats :

Sélection des études :

Au total 2045 références ont été identifiées : 1827 par pubmed, 215 par Embase, aucune par la Cochrane. 2 articles ont été inclus par recherche manuelle et 1 par connaissance personnelle d'un auteur.

2022 articles restaient après suppression des doublons.

1922 exclus par manque de pertinence.

92 articles ont été exclus après lecture du texte complet. 41 n'étaient pas le type d'étude recherché, 39 n'avaient pas de bras progestatifs non combinés, 4 n'avaient pas de bras sans hormone, 3 ne donnaient pas de résultats pour les événements thrombo-emboliques, 1 était une version ancienne d'un article mis à jour depuis.

8 articles inclus dans l'analyse.

Caractéristiques des études sélectionnées :

Pas d'étude contrôlée randomisée.

3 études de cohortes rétrospectives.

5 études cas-contrôle. Toutes appariaient les participants par l'âge.

7 études traitaient de la voie orale, certaines incluant également la voie intra utérine et la voie injectable.

Toutes les études étaient multivariées. Deux études étaient stratifiées.

Les techniques de régression variaient grandement. La régression logistique était la méthode la plus commune (20) (15) (14) (28), suivie par la régression de Poisson (29) (10) et par le modèle de Cox (30) (29).

Risque de biais relatifs aux études :

La revue de littérature faite indépendamment par deux des auteurs a considéré que ces 8 articles étaient de qualité suffisante pour être inclus dans la méta-analyse.

Les détails de cette revue de littérature ne sont pas listés dans l'article.

Résultats de chaque étude :

Table 3| Total number of venous thromboembolic events and adjusted relative risk in women taking progestin-only contraceptives or no hormone among included studies

Study	Mean (SD) age (years)		No of patients				Measure of effect used	Adjusted relative risk of VTE for users v non-users (95% CI)
	Cases (or exposed)	Controls (or unexposed)	Progestin		No hormone			
			VTE	No VTE	VTE	No VTE		
Barsoum et al, 2010 ²⁸	N/A	N/A	3	2	98	133	Odds ratio	1.20 (0.40 to 3.63)
Conard et al, 2004 ²³	29.6 (8.6)	29.7 (8.7)	3	99	6	96	Rate ratio*	0.80 (0.2 to 3.9)
Heinemann et al, 1999 ²⁰	34.5 (6.6)	34.0 (7.4)	7	54	174	1346	Odds ratio	0.68 (0.28 to 1.66)
Lidegaard et al, 2011 ²⁴	N/A	N/A	70	N/A†	1812	N/A‡	Rate ratio§	0.77 (0.61 to 0.98)¶
Vaillant-Roussel et al, 2011 ²²	N/A	N/A	7	27	20	102	Rate ratio**	1.30 (0.50 to 3.00)
Vasilakis et al, 1999 ²⁵	N/A	N/A	2	26	13	161	N/A	1.30 (0.3 to 6.8)
Van Hylckama Vlieg et al, 2010 ²⁶	39.9 (N/A)	39.5 (N/A)	23	41	421	1102	Odds ratio	1.38 (0.65 to 2.90)¶
WHO, 1998 ²⁷	31.8 (7.1) for oral, 31.0 (6.2) for injectable	35.4 (6.8)	32	97	635	2288	Odds ratio	1.93 (0.97 to 3.84)¶

VTE=venous thromboembolic event. N/A=information not reported in original paper.

*Obtained from Poisson regression (incidence rate ratio) and Cox proportional hazards regression (hazard ratio); result from the Cox model shown

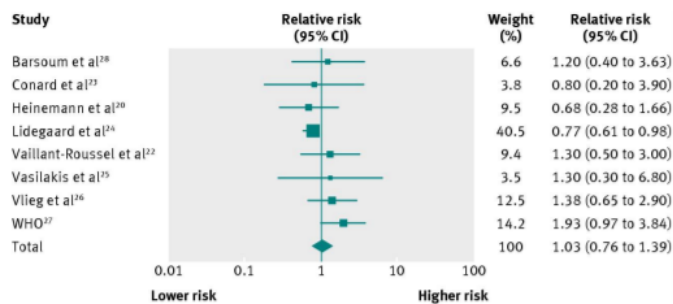
†Incidence rate/10000 woman years of VTE=2.0 to 3.5, depending on the type of progestin.

‡Incidence rate/10000 woman years of VTE=3.7 for non-users.

§Obtained from Poisson regression (incidence rate ratio).

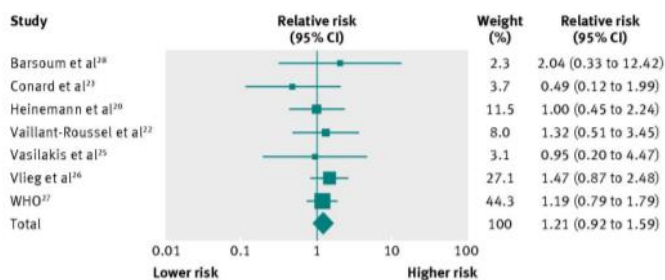
¶Summary measure for all progestin-only contraceptive users versus non-users calculated based on the results from the different subgroups as reported in the original paper.

**Hazard ratio obtained from Cox proportional hazards regression.



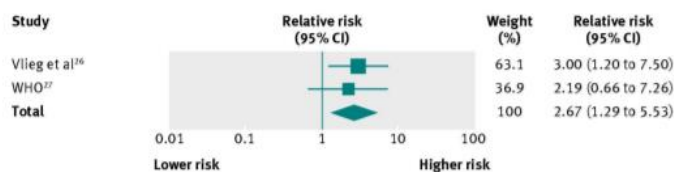
Test for heterogeneity: $Q=9.21$, $df=7$, $I^2=24\%$, $P=0.24$

Fig 2 Adjusted relative risk of venous thromboembolism for users versus non-users of a progestin-only contraceptive, all subgroups combined



Test for heterogeneity: $Q=2.79$, $df=6$, $I^2=0\%$, $P=0.83$

Fig 3 Unadjusted relative risk of venous thromboembolism for users versus non-users of a progestin-only contraceptive, all subgroups combined



Test for heterogeneity: $Q=0.17$, $df=1$, $I^2=0\%$, $P=0.68$

Fig 4 Adjusted relative risk of venous thromboembolism for users versus non-users of a progestin-only contraceptive, injectable formulation only

Synthèse des résultats :

La synthèse des mesures de risques relatifs ajustés de survenue d'un évènement thrombo-embolique pour les utilisatrices versus non utilisatrices d'une contraception progestative seule était de 1.03 (IC 95% 0.76 à 1.39) par le modèle utilisé.

La valeur obtenue par calcul des données brutes montrait un résultat similaire avec un risque relatif à 1.21 (IC 95% 0.92 à 1.59). L'étude la plus large de Lidegaard et al (10) n'a pas été incluses dans ce calcul car ses données brutes n'étaient pas disponibles.

L'analyse secondaire a été réalisé en excluant l'article de Vasilakis et al (24) qui ne précisait pas la voie d'administration.

Le risque relatif par voie orale était de 0.9 (IC 95% 0.57 à 1.45) et n'était donc pas augmenté.

Le risque relatif par voie injectable était de 2.67 (IC 95% 1.29 à 5.53) et était donc augmenté. Seules deux études ont pu être utilisées pour calculer ce risque.

Le risque relatif par voie intra utérine était de 0.61 (IC 95% 0.24 à 1.53). Là encore seules deux études ont pu être utilisées.

La grande majorité des événements thrombo-emboliques rapportés l'a été par Lidegaard et al (10) avec 55 épisodes rapportés contre 3 épisodes rapportés par Van Hyclama et al (15).

L'hétérogénéité était faible, avec un I^2 de 24% et un $p=0.24$ pour les résultats ajustés.

Risque de biais transversal aux études :

Il n'y a pas de résultat quantifié des biais présent (à noter qu'aucune étude n'a finalement été exclue de l'analyse statistique pour cette raison lors de la revue de littérature qualitative).

Les contrôles pour les biais de confusion dans chaque étude étaient généralement limités.

Un biais de sélection ne peut pas être formellement éliminé comme facteur pour l'augmentation du risque de la forme injectable. Selon les auteurs ce biais est peu probable car l'étude qui participe le plus à cette conclusion avait spécifiquement exclu les femmes avec le plus haut risque (un antécédent personnel d'évènement thrombo-embolique).

Aucun biais de publication, ni d'information n'ont été mis en évidence.

Le faible nombre d'études ne permet pas d'évaluer ces biais de manière formelle, et la qualité de la méta-analyse dépend de ces biais potentiels qui ne peuvent être corrigés a posteriori.

Analyse complémentaire :

Les résultats quantitatifs de l'analyse de sensibilité ne sont pas reportés dans l'étude. Les auteurs mentionnent juste ne pas avoir noté de différence majeure.

Discussion :

Synthèse des niveaux de preuves :

Au total la contraception progestative seule n'entraînait pas d'augmentation du risque thrombo-embolique dans cette étude. Cela a été confirmé pour les voies orales et intra-utérines. Cependant la voie injectable montrait une augmentation du risque (avec un risque doublé mais basé sur deux études uniquement).

L'analyse ne permettait pas d'évaluer le risque par molécule (notamment par voie orale).

Il y avait un faible degré d'hétérogénéité entre les études.

Ces résultats sont pertinents pour une population de femmes avant la pré-ménopause.

L'absence d'augmentation du risque relatif permet également de rassurer concernant ce mode de contraception pour les femmes avec un fort risque thrombo-embolique, mais dans une moindre mesure, cette population étant souvent exclue des études pour limiter le risque de biais.

La forme injectable, qui paraît présenter un profil de risque similaire aux oestro-progestatifs, n'est cependant pas recommandée dans ces populations.

Limites :

La limite principale de cette étude réside dans le faible nombre d'études sur le sujet, sans étude contrôlée randomisée.

La faible hétérogénéité des résultats pour différentes formulations orales est un bon point, mais l'analyse concernant la voie intra utérine et injectable porte sur trop peu d'études et de patientes pour être fiable.

La forme par implant sous cutanée n'est pas abordée dans cette étude.

Conclusions

Collectivement, la contraception progestative seule n'était pas associée à une augmentation du risque d'évènement thrombo-embolique comparé aux femmes non utilisatrices de contraception hormonale.

Le risque thrombotique était multiplié par deux lorsqu'une forme injectable était utilisée. Ces résultats nécessitent une confirmation car un risque de biais de sélection ne peut être exclu.

Dans l'attente, l'auteur conclut que les formes non injectables peuvent être suggérées pour les femmes à risque.

Financement :

National Center for Research Resources and the National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health (grant No UL1 RR025752).

Les auteurs ont déclaré auprès de l'ICMJE (international comitee of medical journal editors) ne pas avoir de lien financier avec une organisation ayant un intérêt sur le sujet dans les trois années précédant l'étude, ni d'autres activités ayant pu influencer leur travail.

Au total :

Selon les critères HAS, cette étude correspondrait à un niveau de preuve intermédiaire car :

- Cette méta analyse inclut des études de cohorte et cas-témoin. Cela est adapté, dans le cas des études de cohorte, pour évaluer la sécurité d'une thérapeutique.
- La puissance de l'étude n'est pas suffisante, les résultats n'étant pas significatifs.
- Il n'a pas été identifié de biais majeur et les résultats sont homogènes.

3.2.10 Risk factors for recurrence of venous thromboembolism associated with the use of oral contraceptives. Hélène Vaillant-Roussel, Lemlih Ouchchane , Claire Dauphin , Pierre Philippe , Marc Ruivard. Received 16 March 2011; revised 19 June 2011; accepted 22 June 2011 (30)

Type d'étude :

Etude de cohorte rétrospective, monocentrique, en France dans la région de Clermont-Ferrand entre le premier novembre 1995 et le 31 décembre 2008.

L'objectif était d'évaluer le risque de récurrence de thrombose selon divers facteurs de risque.

Population étudiée :

Patientes adressées dans le service de médecine interne et hématologie du centre hospitalo-universitaire de Clermont-Ferrand du 1^{er} novembre 1995 au 31 décembre 2008 et identifiées par les dossiers patients électroniques.

Les critères d'inclusion étaient :

- Toute femme ayant fait un premier épisode ou une récurrence d'évènement thrombo-embolique veineux.
- Exposée dans le mois précédent l'inclusion à une contraception orale combinée.

Entre le 17 février 2009 et le 5 avril 2009, les patientes ont été interviewées par téléphone afin de collecter des données supplémentaires sur les circonstances de survenue de l'épisode (traumatisme, immobilisation, type de contraception orale prise pendant et après l'épisode, grossesse, récurrence après inclusion, et si une prophylaxie antithrombotique a été utilisée pendant et après la grossesse en prévention secondaire).

Ces données ont confirmé ou complété les données disponibles dans le dossier patient hospitalier.

Le dossier médical du médecin traitant a également été analysé pour le recueil des informations après l'inclusion et en cas de discordance entre les informations du dossier hospitalier et de l'appel téléphonique.

La confirmation d'une récurrence était recueillie sur le dossier hospitalier ou du généraliste.

Un bilan de thrombophilie a été réalisé lorsque les patientes ont été adressées à l'hôpital. Toutes les patientes ont fourni un consentement écrit.

Critère de jugement :

L'évènement étudié était la survenue d'une récurrence d'évènement thrombo-embolique, avec une analyse de la durée entre la récurrence et le premier épisode.

Les femmes n'ayant pas eu de récurrence et celles perdues de vue (n=31) ont été considérées comme censurées à droite (i.e. comme n'ayant pas fait d'épisode thrombo-embolique).

L'intervalle de récurrence a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier, et un test d'homogénéité par log-rank a été réalisé.

Un modèle de cox proportionnel a été utilisé pour l'analyse brute (univariée) et ajustée (multivariée) des taux de risque avec leur intervalle de confiance à 95%.

Toutes les analyses ont été réalisées par le logiciel SAS v9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Validité interne :

Biais de sélection :

Le diagnostic de thrombose était considéré comme établi quand il était confirmé par échographie-Doppler de compression ou par veinographie. Une embolie pulmonaire était considérée comme objectivée si elle était documentée par une tomодensitométrie de ventilation et perfusion ou par une angiographie pulmonaire.

Un bilan biologique détaillé de thrombophilie était systématiquement réalisé lors de l'hospitalisation initiale.

Une forte prévalence (49%) de facteurs biologiques de thrombophilie a été trouvée dans cette étude. La prévalence du déficit en antithrombine, déficit en protéine C, facteur II G20210A et facteur V Leiden observée dans cette étude était de 1%, 6.5%, 7% et 19% respectivement. Ces résultats étaient semblables à ceux observés dans d'autres cohortes de patients avec un événement thrombo-embolique (31) pour la plupart de ces facteurs.

Cependant, la prévalence du déficit en protéine S était supérieure aux attentes (13% contre une prévalence attendue de 2% par rapport aux cohortes précédentes (32) (31)). Il n'était pas possible pour les auteurs de cette étude de réaliser une enquête familiale. Ils notent toutefois que compte tenu de l'âge jeune des patientes (25.5 ans en moyenne), de forts niveaux d'œstrogène circulant ont pu influencer ce résultat. Ils notent également que le déficit en protéine S n'est pas un facteur de risque de récurrence d'évènement thrombo-embolique dans une autre étude (33), et que les taux de récurrence dans cette étude pour les femmes atteintes par ce déficit sont cohérents avec ceux des études précédentes (32) (33).

Biais d'information :

Les caractéristiques cliniques (incluant la chirurgie, l'immobilisation plâtrée, l'alitement >48h, le tabagisme, le surpoids (IMC>25), une maladie inflammatoire chronique, histoire familiale et de reproduction) ainsi que les données biologiques ont été collectées dans le dossier médical jusqu'à la dernière visite.

31 patientes ont été perdues de vue car leur numéro de téléphone et adresse de messagerie avaient expiré, et leur médecin traitant n'avait également pas de contact valide. Pour ces patients la période de récurrence a été enregistré comme la date de leur dernière visite enregistrée dans le dossier médical. Les données de ces patients ont été censurées par la droite.

Les informations concernant la période et le moment exact du changement de pilule après le premier épisode ne sont pas disponibles. Cela ne permet pas de définir des recommandations précises sur l'introduction des progestatifs seuls après thrombose.

Biais de confusion :

Les facteurs de risques de récurrence ont été déterminés par une procédure de sélection ascendante.

La condition d'inclusion dans le modèle était une valeur p inférieure à 0.3.

Ont été retenues par cette méthode :

- La présence d'anticorps anticardiolipine.
- Déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine.
- Facteur V Leiden.
- Facteur II G20210A.
- Hyperhomocystémiémie.
- Surpoids (IMC >25kg/m²).
- Antécédent familial au premier degré d'évènement thrombo-embolique.
- Âge >25 ans au premier épisode.
- Présente d'une contraception orale par progestative seule au moment du premier épisode.

Le risque de certains groupes n'a pas pu être évalué du fait de l'absence d'évènement thrombo-embolique observé sur la durée de l'étude.

Réalité statistique du résultat :

1143 patientes ont été adressées au centre d'étude pendant la période d'examen.

Parmi elles, 172 femmes remplissaient les critères d'inclusion.

4 patientes n'ont pas reçu d'anticoagulation orale : deux avec une thrombose portale de découverte fortuite et 2 avec une thrombose veineuse profonde d'aspect ancien à l'examen échographique. La durée médiane de l'anticoagulation était de 6 mois.

La durée médiane de suivi était de 74 mois, sans décès constaté.

31 patientes (19.4%) ont eu au moins une récurrence d'évènement thrombo-embolique, dont 25 thromboses veineuses profondes et 6 embolies pulmonaires.

Le hazard ratio (HR) était, pour les patientes sous contraception progestative orale non combinée, de 1.3 (IC 95% 0.5 à 3, p = 0.51). Dans le cadre de cette thèse, nous ne développerons pas les résultats pour les autres facteurs de risques étudiés.

Cette étude confirme que, l'utilisation de contraceptifs oraux combinés entraînait une augmentation du risque de récurrence (HR ajusté 8.2) et que l'utilisation des progestatifs seuls n'entraîne pas de surrisque significatif.

Validité externe :

Cohérence :

La durée d'exposition des contraceptifs oraux combinés, avant survenue du premier épisode thrombo-embolique (médiane de 60 mois), est cohérente avec les études précédentes (34) (8).

L'absence de surrisque de récurrence liée à la contraception progestative seule est également cohérente avec des études précédentes (qui restent cependant peu nombreuses). Une étude observationnelle (29) portant sur 204 femmes présentant un haut risque de thrombose veineuses (histoire personnelle ou familiale, thrombophilie héréditaire) avait conclu à un risque relatif d'évènement thrombo-embolique de 0.8 (0.2-3.9).

Ces résultats suggèrent que la contraception progestative seule pourrait être utilisée chez les femmes avec un antécédent d'évènement thrombo-embolique sous contraception orale combinée. Mais les auteurs précisent que ces résultats devraient être confirmés par des études contrôlées.

Les résultats ont montré un fort taux de récurrence dans cette population de femmes jeunes. Ce taux de récurrence était plus faible dans une étude antérieure par Kyrle et al (35) dans laquelle il était de 5.9%, et dans une autre étude par Le Gal et al (36) : 1.7%.

La prévalence du déficit en protéine S était également supérieure aux attentes (comme mentionné dans les biais de sélection).

Pertinence et généralisation :

Cette étude a été menée dans un centre hospitalier spécialisé, avec un taux de récurrence plus élevé et une prévalence du déficit en protéine S plus élevée également.

Ces particularités limitent la généralisation de cette étude à la population ambulatoire.

Ils apportent néanmoins une certaine réassurance sur l'utilisation de la contraception progestative seule après un premier épisode thrombo-embolique. D'autres études semblent nécessaires pour confirmer l'innocuité de cette classe dans une utilisation secondaire.

Au total :

Selon les critères HAS, cette étude correspondrait à un niveau de preuve intermédiaire car :

- Les études de cohortes sont adaptées pour évaluer la sécurité thérapeutique.
- La puissance n'est pas suffisante pour permettre des résultats significatifs.
- La méthodologie n'a pas montré de biais majeurs.

4 Discussion :

4.1 Une absence d'augmentation de risque globale.

L'ensemble des articles étudiés montre une absence de surrisque thrombo-embolique veineux associé à la contraception progestative non combinée. Ces résultats ont été confirmés pour l'ensemble des voies d'administrations et des molécules étudiées à l'exception de la progestérone seule par voie injectable qui entraînait un surrisque.

Pour la voie orale les risques relatifs variaient entre 0.55 et 1.6, avec une moyenne de 0.97 avec 9 résultats.

Pour la voie par implant sous cutanée le risque relatif était de 1.4 (IC95% 0.6 à 3.4, $p=0.45$) dans une seule étude (12).

Pour les DIU au lévonorgestrel les risques relatifs variaient entre 0.3 et 0.89 avec une moyenne de 0.65 avec 5 résultats. L'un de ces résultats était statistiquement significatif avec un risque relatif de 0.6 (IC95% 0.4 à 0.8, $p=0.002$) (12).

Pour la voie injectable les risques relatifs variaient entre 1.27 et 3.6 avec une moyenne à 2.51 avec 3 résultats.

Le risque de récurrence n'était exploré que dans une seule étude de cohorte rétrospective, avec un hazard ratio de 1.3 (IC95% 0.5 à 3, $p=0.51$). Toutes les autres études limitaient l'exploration au premier épisode thrombo-embolique veineux.

4.2 Mais des résultats non significatifs.

En dehors du résultat de l'étude de Lidegaard et al. (12) pour les DIU au lévonorgestrel, aucun des résultats exprimés n'était statistiquement significatif.

On peut expliquer cela principalement par le fait que, malgré des effectifs importants de patientes recrutées initialement, les femmes prenant effectivement une contraception progestative non combinée étaient peu nombreuses. Certaines des études portaient sur moins de 10 cas et cela avait un impact sur les résultats avec une instabilité des intervalles de confiance.

Ce souci d'effectifs est encore plus marqué quand les molécules et modes d'administration sont évalués séparément car toutes les études ne traitent pas de l'ensemble des modes d'administration disponibles :

- Les implants contraceptifs n'étaient évalués que par une seule étude. Une seconde étude avait un effectif trop faible pour permettre un calcul de risque (1 cas, pas de témoin).
- La voie injectable par 3 études
- Le dispositif intra-utérin par 5 études.
- La voie orale par 7 études (certaines séparant la voie orale par molécule (8) (10)).

4.3 Des études avec une méthodologie fiable dans l'ensemble.

Aucune des études analysées n'était associée dans leur méthodologie à un biais majeur. Pour les études de cohorte rétrospectives, le principal biais associé était un biais d'information potentiel, avec notamment l'absence de données sur le tabagisme et l'IMC des patientes. Pour les études cas-témoin, un biais de mémoire lié au recueil d'information par questionnaire était possible, mais les auteurs limitaient ce risque par recoupement avec d'autres sources d'information. Un biais de référencement lié au type d'étude en lui-même reste possible et a pu provoquer une surévaluation du risque thrombo-embolique.

Certaines études ne mentionnaient pas les données démographiques de chaque groupe. Dans les cas où celles-ci étaient précisées, le profil de risque cardio-vasculaire du groupe traité par progestatifs non combinés était plus élevé que celui du groupe non exposé.

Dans l'ensemble les études sont cohérentes entre elles, l'exception étant la voie injectable. Des trois études (14) (15) (27) qui ont montré un surrisque, les deux études directes avaient un niveau de preuve faible selon les critères HAS, et elles avaient comme point commun un effectif très restreint. L'étude réalisée par Van Hylckama et al ne concernait que 20 cas et 15 témoins avec un risque relatif de 3.6 (IC95% 1.8 à 7.1). Celle de la WHO concernait seulement 11 utilisatrices de progestatifs injectables seuls avec un risque relatif de 1.27 (0.63 à 2.57). La dernière étude étant une méta-analyse, elle faisait une moyenne des deux premières sur ce sujet.

De toutes les études analysées, deux traitent de la population ambulatoire (l'une des deux uniquement dans son groupe témoin (20) (24)). Toutes les autres études se basent sur un recrutement initial hospitalier pour les études prospectives ou sur un critère de jugement hospitalier pour les études rétrospectives (diagnostic de sortie d'hospitalisation le plus souvent).

Une seule étude traitait du risque de récurrence sous contraception progestative seule dans la population générale. Les autres articles ont volontairement exclu ce cas de figure de leur champ d'analyse pour limiter le risque de biais de confusion. Bien que cette décision soit efficace pour limiter les biais, elle peut être discutée pour sa pertinence. Cette variable aurait pu être intégrée dans les analyses multivariées car cette classe est plus souvent utilisée que d'autres pour la contraception après un premier épisode thrombo-embolique veineux. Du coup, la population recrutée a pu s'en retrouver réduite et moins représentative de la réalité des prescriptions.

Une étude traitait des macroprogestatifs. Nous n'avons pas pris en compte ces résultats car cette classe est généralement utilisée à des fins thérapeutiques dans des populations particulières (personnes en pré- ou post-ménopause avec troubles menstruels ou mastodynies, dysménorrhée, anomalie de la durée des cycles, hémorragie génitale). L'effet contraceptif, bien que présent, n'est pas le but premier motivant leur prescription. Cette classe était donc exclue du fait de la population cible. Une autre étude traitait également des macroprogestatifs et contraception progestative non combinée (28), mais elle a été exclue car elle ne séparait pas ces classes thérapeutiques dans deux branches distinctes. On mentionnera tout de même que dans le cas des macroprogestatifs un surrisque était mentionné mais non significatif du fait du nombre de patiente incluses, et que la présence d'un cancer devenait un facteur de confusion majeur.

4.4 Un faible niveau de preuve scientifique.

Il ressort de cette analyse que le niveau de preuve concernant cette classe thérapeutique n'est, finalement, pas complètement avéré. Sur les 9 articles étudiés, 5 ont présenté un niveau de preuve faible, 4 un niveau de preuve intermédiaire et aucun ne présentait un niveau de preuve fort selon le référentiel de l'HAS. Les études de cohortes étaient toutes rétrospectives et seules certaines études cas-témoin recueillaient des informations supplémentaires, par questionnaire le plus souvent.

En prenant en compte l'ensemble des résultats des études, il ressort une absence d'augmentation du risque thrombo-embolique veineux avec un faible niveau de preuve scientifique, de niveau 3, grade C selon le référentiel HAS pour les progestatifs non combinés dans leur ensemble.

Pour la voie orale seulement ce niveau de preuve reste le même (niveau 3, grade C) car l'évaluation inclut des études cas-témoin et 7 études, avec 3 cohortes rétrospectives, 3 cas-témoin et 1 méta analyse.

Pour la voie sous cutanée par implant, la preuve est de niveau 4, grade C avec une seule étude de cohorte rétrospective.

Pour la voie intra utérine, la preuve est de niveau 3, grade C avec 5 études dont 3 cohortes rétrospectives, 1 cas-témoin et 1 méta analyse.

Pour la voie injectable, la preuve est de niveau 3, grade C avec 3 études dont 2 cas-témoins et 1 méta analyse.

5 Conclusion :

Cette revue de la littérature montre une absence d'augmentation du risque thrombo-embolique veineux associé à la contraception progestative non combinés avec un faible niveau de preuve scientifique (niveau 3, grade C).

Pour les progestatifs non combinés par voie injectables une augmentation du risque thrombo-embolique veineux non significative est présente, avec un faible niveau de preuve scientifique également (niveau 3, grade C).

Récapitulatif des études incluses

Etude	Type	Résultat principal	Significativité des résultats	Niveau de preuve HAS
Lidegaard et al, 2009	Cohorte rétrospective	Lévonorgestrel RR 0.59 (0.33-1.04) Désogestrel RR 1.1 (0.35-3.41) DIU actif RR 0.89 (0.64-1.26)	Non	Intermédiaire
Lidegaard et al, 2011	Cohorte rétrospective	Noréthistérone RR 0.56 (0.29-1.07) Désogestrel RR 0.64 (0.29-1.42) DIU Lévonorgestrel RR 0.83 (0.63-1.08)	Non	Faible
Lidegaard et al, 2012	Cohorte rétrospective	Implant RR 1.4 (0.6-3.4) DIU lévonorgestrel RR 0.6 (0.4-0.8)	Non implant Oui DIU	Intermédiaire
WHO, 1998	Cas-témoin	Voie orale RR 1.33 (0.77-2.31) Voie injectable 1.27 (0.63-2.57)	Non	Faible
Van Hylckama et al, 2010	Cas-témoin	Voie injectable RR 3.6 (1.8-7.1) DIU RR 0.3 (0.1-1.1)	Non	Faible
Heinemann et al, 1999	Cas-témoin	Voie orale RR 0.68 (0.28-1.66)	Non	Faible
Vasilakis et al, 1999	Cas-témoin	Toute voie RR 1.3 (0.3-6.8)	Non	Faible
Lidegaard et al, 2002	Cas-témoin	Voie orale RR 1.6 (0.7-3.6)	Non	Faible
Matha et al, 2012	Méta-analyse	Toute voie RR 1.03 (0.76-1.39) Voie orale RR 0.9 (0.57-1.45) Voie injectable RR 2.67 (1.29-5.53) DIU RR 0.61(0.24-1.53)	Non	Intermédiaire
Vaillant-Roussel et al, 2011	Cohorte rétrospective	Voie orale HR 1.3 (0.5-3) Risque de récurrence	Non	Intermédiaire

En l'état, il est effectivement possible de recommander une utilisation de la contraception progestative non combinée sur la base d'un faible niveau de preuve scientifique, sauf pour la forme injectable.

Cette utilisation doit rester prudente, surtout après un premier épisode thrombo-embolique car le risque de récurrence a été très peu évalué.

Un nombre d'études plus conséquent et avec un plus grand nombre de patientes exposées à cette classe thérapeutique est nécessaire pour établir une preuve scientifique avérée. Les méthodologies à privilégier sont les études contrôlées randomisées ou de cohorte prospective d'une durée assez conséquente. Un élargissement de la population cible à la population ambulatoire serait également souhaitable pour généraliser ces résultats à la population générale.

Certaines voies d'administrations devraient également faire l'objet de plus d'études de sécurité dans la population générale, notamment les implants sous cutanés.

Le frein à la réalisation de telles études est l'échelle de celles-ci qui doit être importante et qui entraîne en conséquence des difficultés logistiques et un coût financier important dans leur mise en œuvre.

6 Bibliographie

1. Rahib D, Le Guen M, Lydié N. Baromètre santé 2016. Contraception. Quatre ans après la crise de la pilule, les évolutions se poursuivent. St-Maurice Santé Publique Fr. 2017;8.
2. Olié V, Francis C, Lamarche-Vadel A, de Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. Bull Epidemiol Hebd. 15 mai 2013;2013(33-34):417-24.
3. Madelenat P, Koskas M, Groupe de réflexion sur la contraception progestative. [Update on the progestin-only contraception]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). nov 2008;37(7):637-60.
4. Amico J, Kumar B, Rosenstein H, Gold M. The Contraceptive Implant: An Updated Review of the Evidence. Curr Obstet Gynecol Rep. 1 mars 2015;4(1):79-88.
5. Mechtouff L, Durieux P. L'essai contrôlé randomisé. Sang Thromb Vaiss. 2012(1):41-8.
6. Nowak E, Oger E, Mottier D. Études d'observation : cas-témoins et cohorte. mt. janv 2008;14(1):37-46.
7. Dhénain M. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Haute Autorité de Santé (HAS); 2013.
8. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ. 13 août 2009;339:b2890.
9. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. Contraception. mars 2002;65(3):187-96.
10. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ. 25 oct 2011;343:d6423.
11. Vlieg A van H, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. 13 août 2009;339:b2921.
12. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. BMJ. 10 mai 2012;344:e2990.
13. Group BMJP. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. BMJ. 1 juin 2012;344:e3921.
14. Poulter NR, Chang CL, Farley TM., Marmot MG, Meirik O. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Contraception. mai 1998;57(5):315-24.
15. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. Arterioscler Thromb Vasc Biol. nov 2010;30(11):2297-300.

16. Goldstein J, Cushman M, Badger GJ, Johnson JV. Effect of depomedroxyprogesterone acetate on coagulation parameter: a pilot study. *Fertil Steril.* juin 2007;87(6):1267-70.
17. Whigham KA, Howie PW, Mack A, Prentice CR. The effect of an injectable progestogen contraceptive on blood coagulation and fibrinolysis. *Br J Obstet Gynaecol.* oct 1979;86(10):806-9.
18. Fahmy K, Khairy M, Allam G, Gobran F, Alloush M. Effect of depo -medroxyprogesterone acetate on coagulation factors and serum lipids in Egyptian women. *Contraception.* 44(4):431-44.
19. Walsh JS, Eastell R, Peel NFA. Effects of Depot Medroxyprogesterone Acetate on Bone Density and Bone Metabolism before and after Peak Bone Mass: A Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2008;93(4):1317-23.
20. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept.* juin 1999;4(2):67-73.
21. Spitzer WO, Thorogood M, Heinemann L. Trinational case-control study of oral contraceptives and health. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1 janv 1993;2(1):21-31.
22. Lewis MA, Heinemann LA, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. Results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception.* sept 1997;56(3):129-40.
23. Heinemann LA, Lewis MA, Thorogood M, Spitzer WO, Guggenmoos-Holzmänn I, Bruppacher R. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from International Study on Oral Contraceptives and Health of Young Women. *BMJ.* 6 déc 1997;315(7121):1502-4.
24. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet Lond Engl.* 6 nov 1999;354(9190):1610-1.
25. 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 Lond Engl.* 16 déc 1995;346(8990):1589-93.
26. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception.* févr 1999;59(2):79-83.
27. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JJ. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ.* 7 août 2012;345:e4944.
28. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Petterson TM, Bailey KR. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res.* nov 2010;126(5):373-8.

29. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou M-H, Pelissier C, Thalabard J-C. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*. déc 2004;70(6):437-41.
30. Vaillant-Roussel H, Ouchchane L, Dauphin C, Philippe P, Ruivard M. Risk factors for recurrence of venous thromboembolism associated with the use of oral contraceptives. *Contraception*. nov 2011;84(5):e23-30.
31. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 19 avr 2001;344(16):1222-31.
32. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. févr 2007;92(2):199-205.
33. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 16 août 2003;362(9383):523-6.
34. Samuelsson E, Hägg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users. *Acta Obstet Gynecol Scand*. juill 2004;83(7):674-81.
35. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. *N Engl J Med*. 17 juin 2004;350(25):2558-63.
36. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, Do K, Kahn SR, Wells PS, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. *Thromb Haemost*. sept 2010;104(3):498-503.

7 Annexes

7.1 Annexe 1 : critères d'analyse des études cas-témoin et de cohorte

Tableau 1. Les questions à se poser à la lecture d'une étude d'observation

	Etude de cohorte	Etude cas-témoins
Validité interne : absence de biais ?		
Existe-t-il un biais de sélection ?	Les exposés et les non-exposés sont-ils semblables pour tous les autres aspects importants à considérer hormis l'exposition ?	Les cas et les témoins sont-ils semblables pour tous les autres aspects importants à considérer hormis la maladie ?
Existe-t-il un biais d'information ?	L'information sur la survenue de la maladie est-elle obtenue d'une façon similaire chez les exposés et les non exposés ?	L'information sur la survenue de l'exposition est-elle collectée d'une façon similaire chez les cas et les témoins ?
Existe-t-il un biais de confusion ?	Les résultats peuvent-ils être expliqués par un facteur associé à la fois à l'exposition et à la maladie sans qu'il soit cependant directement impliqué dans le chemin causal ?	
Validité interne : réalité statistique du résultat ?		
Le résultat est-il le fruit de la chance ?	Quelle est la valeur du risque relatif ? Quelles sont les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % ? Le résultat est-il statistiquement significatif ? Quelle était la puissance de l'étude ? Est-elle suffisante pour détecter une différence cliniquement pertinente ?	Quelle est la valeur du rapport de cotes (odds-ratio) ? Quelles sont les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % ?
Validité externe		
Cohérence ?	Avec les connaissances biologiques, physiologiques Avec les résultats d'autres études d'observation (de type différent), réalisées dans d'autres populations Avec les résultats d'essais cliniques	
Pertinence et généralisation ?	Quelle est l'implication pratique de ce résultat ? Le résultat est-il applicable aux patients dont je m'occupe ?	

7.2 Annexe 2 : critères PRISMA pour les méta-analyses.

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009.

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
TITRE			
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.	
RÉSUMÉ			
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.	
INTRODUCTION			
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.	
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (PICOS [®]).	
MÉTHODE			
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.	
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.	
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.	
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.	
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).	
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.	
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.	
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.	
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).	
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.	
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).	
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .	

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009 (suite).

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
RÉSULTATS			
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.	
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.	
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).	
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les amplitudes d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (<i>forest plot</i>).	
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.	
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).	
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).	
DISCUSSION			
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).	
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).	
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.	
FINANCEMENT			
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.	

^aNote du traducteur : Patient, problem or population, Intervention, Comparison, control or comparator, Outcomes, Study design

7.3 Critères de niveau de preuve de la Haute Autorité de Santé

Tableau 1. Classification générale du niveau de preuve d'une étude

Niveau de preuve	Description
Fort	- le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ; - la réalisation est effectuée sans biais majeur ; - l'analyse statistique est adaptée aux objectifs ; - la puissance est suffisante.
Intermédiaire	- le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ; - puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant ou puissance <i>a posteriori</i> insuffisante) ;

Niveau de preuve	Description
	- et/ou des anomalies mineures.
Faible	Autres types d'études.

Tableau 2. Grade des recommandations

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

8 Résumé :

Introduction :

Le risque thrombo-embolique est une complication importante et potentiellement grave de la contraception hormonale. Ce risque est supposé faible mais peu évalué pour la contraception progestative non combinée. Nous avons cherché à mettre en évidence une absence ou une augmentation du risque thrombo-embolique veineux lié à cette classe dans la population générale.

Méthode :

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature sans limite d'ancienneté en utilisant les bases de données MEDLINE, COCHRANE et GOOGLE SCHOLAR. Les études retenues après sélection ont été relues systématiquement selon des grilles de lectures standardisées adaptées au type d'article. Leur niveau de preuve a ensuite été gradé selon les référentiels de l'HAS.

Résultats :

10 études ont été incluses et analysées, dont 4 cohortes rétrospectives, 5 études cas-témoin et 1 méta-analyse. Cette revue de la littérature montre une absence d'augmentation du risque thrombo-embolique associé à la contraception progestative non combinée avec un faible niveau de preuve scientifique (niveau 3, grade C). Les résultats de l'intégralité des articles étudiés n'étaient pas statistiquement significatifs, à l'exception des dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel dans une seule étude. Cette absence de surrisque est confirmée lorsque l'on considère séparément la voie orale, les implants sous cutanés et les dispositifs intra utérins progestatifs. Cependant une augmentation du risque est suspectée pour la voie injectable, avec des résultats contradictoires et non significatifs basés sur trois études.

Discussion :

Il n'a pas été mis en évidence de biais majeur dans la méthodologie des articles étudiés, mais les types d'étude choisis (cas-témoins ou rétrospectif) ne permettaient pas d'établir une preuve scientifique forte.

Malgré des effectifs importants de patientes recrutées dans les études, les femmes prenant une contraception progestative non combinée étaient peu nombreuses, ce qui explique les résultats statistiquement non significatifs.

De toutes les études, neuf traitaient du risque d'évènement thrombo-embolique veineux primaire, et une seule analysait le risque de récurrence dans la population générale.

Conclusion :

Cette revue de la littérature confirme l'innocuité supposée de la contraception progestative non combinée avec un faible niveau de preuve scientifique. Des études statistiques prospectives et plus puissantes sont nécessaires pour démontrer une preuve scientifique établie.

Mots Clés :

Contraception progestative non combinée, risque thrombo-embolique veineux, population générale.