

Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011

26 mars 2013

Plan

I.	Glossaire.....	3
II.	Résumé.....	4
III.	Introduction	6
IV.	Méthodologie	7
	Etape 1: Estimation de la population exposée à un COC de 2000 à 2011	7
	1. Présentation des sources de données utilisées.....	8
	2. Estimation de l'exposition aux COC par génération et par classe d'âge.....	11
	Etape 2: Estimation du risque absolu de base d'ATEV au sein de la population étudiée (incidence des ATEV estimée à partir d'une population de femmes non-utilisatrices de COC).....	13
	Etape 3: Etape 3 : Estimation de l'augmentation du risque d'ATEV liés à l'utilisation de COC (tous types de COC vs. non utilisatrices et COC de 3ème et de 4ème génération vs COC de 1ère et de 2ème génération).....	16
	Etape 4: Etape 4 : Estimation du risque de mortalité (létalité intra hospitalière et mortalité prématurée) suite aux ATEV chez les utilisatrices de COC (tous types de COC vs. non utilisatrices et COC de 3ème et de 4ème génération vs COC de 1ère et de 2ème génération).....	17
	1. Létalité intra-hospitalière	17
	2. Mortalité prématurée	17
	Analyses de sensibilité.....	18
	Calcul.....	18
V.	Résultats	19
	1. Nombre annuel de cas d'ATEV chez les femmes exposées à un COC.....	19
	2. Nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC (toutes générations confondues et par génération).....	19
	3. Nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3ème et 4ème génération par rapport aux COC de 1ère et 2ème génération	21
	4. Mortalité intra-hospitalière par embolies pulmonaires	22
	5. Mortalité prématurée	23
	6. Analyses de sensibilité.....	25
VI.	Discussion.....	29
VII.	Références bibliographiques	32

I. Glossaire

Afssaps	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (devenue ANSM)
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de Santé
ADEV	Accident thromboembolique veineux
COC	Contraceptif oral combiné
EE	Ethinylestradiol
EP	Embolie Pulmonaire
GPRD	General Practice Research Database
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
Inpes	Institut National de prévention et d'éducation en santé
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RCP	Résumé des caractéristiques du Produit
TI	Taux d'incidence
TVP	Thrombose veineuse profonde

II. Résumé

Objectifs

Le présent travail vise à estimer, par une approche pharmaco-épidémiologique, le nombre d'accidents thromboemboliques veineux (ATEV) attribuables aux contraceptifs oraux combinés (COC), ainsi que la létalité intra-hospitalière et la mortalité prématurée liées à ces événements chez les femmes de 15 à 49 ans exposées aux COC en France entre 2000 et 2011.

Méthodes

Pour ce faire, les données nécessaires sont :

- l'estimation de la population exposée à un COC,
- l'estimation du risque absolu de base d'ATEV au sein de la population étudiée,
- l'estimation de l'augmentation du risque d'ATEV liée à l'utilisation d'un COC,
- l'estimation du risque de mortalité (létalité intra-hospitalière immédiate et mortalité prématurée ultérieure) lié à un ATEV.

Les données qui ont été utilisées sont :

- les données d'exposition aux COC, par génération et par classe d'âge, estimées à partir des données de déclaration de ventes de médicaments de l'ANSM et des données transversales des enquêtes Inserm/Ined,
- les données du risque absolu de base d'ATEV et de l'augmentation du risque d'ATEV liée aux COC, estimées à partir des données disponibles dans la littérature.
- les données de mortalité intra-hospitalière immédiate consécutives à une embolie pulmonaire (EP) et de mortalité prématurée liée à une EP « dans les cinq années » estimées à partir des données nationales d'hospitalisation (PMSI) et des données de la littérature.

Résultats

Sur la période étudiée, le nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC est en moyenne de 2 529 :

- 778 cas attribuables à l'utilisation des COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération,
- 1 751 cas attribuables à l'utilisation des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération.

Le nombre de cas attribuables à l'utilisation d'un COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport à l'utilisation d'un COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération est en moyenne de 1 167. C'est le nombre annuel de cas d'ATEV en excès liés aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport au nombre annuel de cas attendus si la population utilisatrice avait été exposée aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération.

L'estimation du nombre annuel de décès intra-hospitaliers immédiats par EP attribuables à l'utilisation des COC varie entre 8 et 9 décès selon les années. Le nombre annuel de décès intra-hospitaliers attribuables à l'utilisation d'un COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport à l'utilisation d'un COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération est estimé à 3 sur l'ensemble de la période. C'est le nombre annuel de décès intra-hospitaliers par EP en excès liés aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport au nombre annuel de cas attendus si la population utilisatrice avait été exposée aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération.

Le nombre médian annuel de décès prématurés (incluant les décès intra-hospitaliers immédiats) dans les 5 années suivant une EP attribuables à l'utilisation des COC est estimé à 20 : 6 décès attribuables aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et 14 décès attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération. Le nombre annuel de décès prématurés attribuables à l'utilisation d'un COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport à l'utilisation d'un COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération est de 9 sur l'ensemble de la période. C'est le nombre annuel de décès prématurés en excès aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport au nombre annuel de cas attendus si la population utilisatrice avait été exposée aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération.

Des analyses de sensibilité ont été conduites en faisant varier les différentes hypothèses de risque de base d'ATEV, d'augmentation du risque d'ATEV liée aux COC, et de taux de mortalité (intra-

hospitalière immédiate et mortalité prématurée). Les résultats de ces analyses sont présentés dans le corps du texte.

Discussion et conclusion

Le risque d'ATEV est faible ; il augmente avec l'âge chez toutes les femmes, qu'elles soient ou non utilisatrices d'un COC. Le risque est toutefois plus important chez les femmes utilisatrices de COC, en particulier de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération.

Compte-tenu du risque de complication d'ATEV en cas d'EP pouvant exceptionnellement conduire à une issue fatale et du nombre élevé de femmes exposées aux COC en France, les conséquences de cette utilisation massive, en termes de cas d'ATEV et de décès associés, nécessitaient d'être investiguées. Au total, chaque année, en moyenne 2 529 cas d'ATEV sont attribuables aux COC, correspondant à 20 décès prématurés à 5 ans liés à la survenue d'une EP (comprenant neuf décès intra-hospitaliers immédiats).

L'utilisation de moyens alternatifs de contraception, la réduction de l'exposition aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération, qui ne devraient être utilisés qu'en seconde intention, la prise en compte des facteurs de risque avant toute prescription, et la sensibilisation des femmes et des professionnels de santé au risque d'ATEV et aux signes associés devant alerter et amener à consulter pour une prise en charge précoce, sont autant de mesures qui pourraient permettre de réduire le nombre de cas d'ATEV et de décès associés.

Ainsi, la prise en compte du risque d'ATEV sous COC nécessite d'être intégrée dans une prise en charge globale de la femme désirant utiliser un moyen de contraception. Le risque individuel d'ATEV, ainsi que le risque de survenue des autres effets indésirables des contraceptifs, qu'ils soient oraux combinés ou d'autres types, devraient être mis en perspective avec le risque de grossesse non désirée inhérent à toute contraception lorsque celle-ci n'est pas parfaitement adaptée.

III. Introduction

La contraception oestroprogestative ou contraception orale combinée est aujourd'hui la méthode de contraception la plus utilisée en France. En 2011, environ 4 274 000 femmes ont été exposées chaque jour à un contraceptif oral combiné (COC) (données de ventes, ANSM).

Selon le progestatif utilisé, les COC ont été divisés en quatre classes ou « générations ». Ainsi, les COC dits de 1^{ère} génération contiennent comme progestatif du noréthistérone, ceux de 2^{ème} génération du lévonorgestrel ou du norgestrel, ceux de 3^{ème} génération du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate, et enfin les autres COC (parfois appelés COC de 4^{ème} génération) contiennent comme progestatif de la drospirénone, de la chlormadinone, du diénogest ou du nomégestrol. La majorité des COC contiennent de l'éthinylestradiol (EE) dont la dose est comprise entre 15 et 50 microgrammes (µg). Les dernières combinaisons oestroprogestatives développées sont quant à elles composées d'œstrogène naturel.

Alors que l'utilisation des COC n'avait cessé d'augmenter depuis leurs mises sur le marché, elle est en constante diminution depuis 2003. L'utilisation des COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération représentait près de 60% des ventes totales jusqu'en 2008. Depuis 2009, l'utilisation des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération a augmenté au détriment des COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération pour atteindre environ 50% des ventes totales en 2011 (données de ventes, ANSM).

Depuis l'introduction des COC sur le marché en 1961, le risque d'accident thromboembolique veineux (ATEV) (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire (EP)) associé à la prise de COC est bien connu et a fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature (WHO, 1995 ; Jick, 1995 ; Bloemenkamp, 1995 ; Spitzer, 1996 ; Lidegaard, 2011). Il est surveillé au niveau national, européen et mondial par les autorités de santé.

La composition des COC a évolué au cours du temps afin de diminuer ce risque. Le contenu en EE a tout d'abord diminué passant de 100 à 50 µg. Actuellement une seule spécialité de COC comporte une dose de 50 µg d'EE, les autres ayant une dose d'EE inférieure. En parallèle, les progestatifs utilisés se sont diversifiés. Une attention particulière est portée sur la possible différence de risque d'ATEV en fonction du type de progestatif utilisé. Les données de la littérature montrent que le risque d'ATEV est multiplié par 2 chez les femmes utilisant un COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport à celles utilisant un COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération (Lidegaard, 2011). Dans leurs recommandations de 2004, l'Anaes, l'Inpes et l'Afssaps préconisaient une utilisation des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération en deuxième intention. En 2012, l'ANSM a renouvelé cette recommandation. Il est rappelé de ne pas prescrire les COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération en première intention et de rechercher systématiquement, avant toute prescription ou tout changement de COC, les facteurs de risque thromboemboliques personnels et familiaux.

L'incidence des ATEV augmente avec l'âge (Silverstein, 1998 ; Naess, 2007). Dans une population de femmes jeunes (15-49 ans) potentiellement utilisatrices de COC, l'incidence de ces événements est relativement faible (Silverstein, 1998 ; Naess, 2007 ; Lidegaard, 2011). Cependant, compte tenu du nombre élevé de femmes en âge de procréer exposées aux COC en France et des complications potentiellement fatales d'ATEV en cas d'EP, l'impact populationnel de ces événements nécessite d'être évalué.

Les objectifs de ce travail sont d'estimer le nombre d'ATEV liés à l'utilisation de COC en France entre 2000 et 2011, ainsi que la létalité intra-hospitalière et la mortalité prématurée liées à cette utilisation.

IV. Méthodologie

Population étudiée

Femmes en âge de procréer, i.e. femmes de 15 à 49 ans, résidant en France, sans pathologie tumorale ni grossesse en cours.

Période étudiée

De 2000 à 2011. Les données de l'année 2012 n'étant pas encore disponibles, le calcul est arrêté à l'année 2011.

Définition des cas

- Accidents thromboembolique veineux (ATEV) : thromboses veineuses profondes (TVP), embolie pulmonaire (EP)
- Décès (décès intra-hospitalier et décès prématuré, i.e. mortalité à 5 ans liée une embolie pulmonaire)

Etapas d'estimation des cas

Quatre étapes sont suivies pour obtenir les données nécessaires à l'estimation du nombre de cas :

- Etape 1 : Estimation de la population exposée à un COC au cours de la période étudiée ;
- Etape 2 : Estimation du risque absolu de base d'ATEV au sein de la population étudiée. Cette estimation est effectuée à partir d'une population de femmes non utilisatrices de COC ;
- Etape 3 : Estimation de l'augmentation du risque d'ATEV liée :
 - à l'utilisation de COC toutes générations confondues par rapport aux non utilisatrices,
 - à l'utilisation des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération ;
- Etape 4 : Estimation du risque de mortalité (léthalité intra hospitalière et mortalité prématurée à 5 ans) liée à un ATEV dans les groupes suivants :
 - utilisatrices de COC toutes générations confondues par rapport aux non utilisatrices ;
 - utilisatrices de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération.

Etape 1: Estimation de la population exposée à un COC de 2000 à 2011

Les données requises pour l'estimation de la population exposée à un COC, par classe d'âge, pour une année donnée, sont :

- Estimation de la population française par année et par groupe d'âges quinquennaux (15 - 49 ans)
Sources : données de l'Insee
- Estimation annuelle de la population totale exposée à un COC, toutes générations confondues, par type de génération et par classe d'âge
Sources : données de déclaration de ventes de médicaments auprès de l'ANSM et données transversales des enquêtes Inserm/Ined de 2000 et de 2010.

1. Présentation des sources de données utilisées

a. Données de l'Insee

Les données utilisées proviennent de la source « estimations de population » fournissant les effectifs de la population totale par sexe et groupe d'âges quinquennaux au 1^{er} janvier de l'année calendaire pour le champ suivant : France, territoire national et départements d'Outre-Mer hors Mayotte.

Les données retenues sont celles de la population des femmes de 15 à 49 ans de 2000 à 2011 (cf. annexe). Les effectifs de la classe des 15-19 ans ont été redistribués en deux classes afin de tenir compte d'une utilisation de COC très différente au sein de cette tranche d'âge quinquennale : 15-17 (3 ans) et 18-19 (2 ans), sous l'hypothèse d'une distribution homogène de chaque tranche d'âge. Les estimations relatives à l'année 2011 ont été arrêtées à fin 2012 ; elles sont encore provisoires.

b. Données de déclaration de ventes de médicaments auprès de l'ANSM

L'article L.5121-17 du code de la santé publique prévoit la taxation annuelle des médicaments et produits bénéficiaires d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Afssaps (ANSM aujourd'hui) ou par l'Union Européenne.

Jusqu'en 2011, ces taxes étaient directement perçues par l'Afssaps ; les déclarations de ventes de l'année n-1 adressées par les redevables servaient de base au calcul de la redevance. Dans le cadre du dispositif général relatif à la réforme du médicament (loi n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012), il a notamment été mis fin à la perception par l'ANSM de la taxation annuelle des médicaments. Néanmoins, au vu de l'utilité des données de ventes dans la surveillance du marché pharmaceutique, la loi a instauré une obligation de déclaration annuelle des ventes à l'ANSM.

Les données de déclaration de ventes de médicaments auprès de l'ANSM permettent d'estimer pour les années 2000 à 2011 :

- le nombre moyen de femmes exposées à un COC chaque année à un jour donné
- la répartition des femmes exposées par génération de COC

Nombre moyen de femmes exposées aux COC

Chaque année, le nombre moyen de femmes exposées à un COC un jour donné, a été calculé en divisant le nombre de plaquettes vendues par le nombre de plaquettes consommées par année par femme (n=13) (Figure 1).

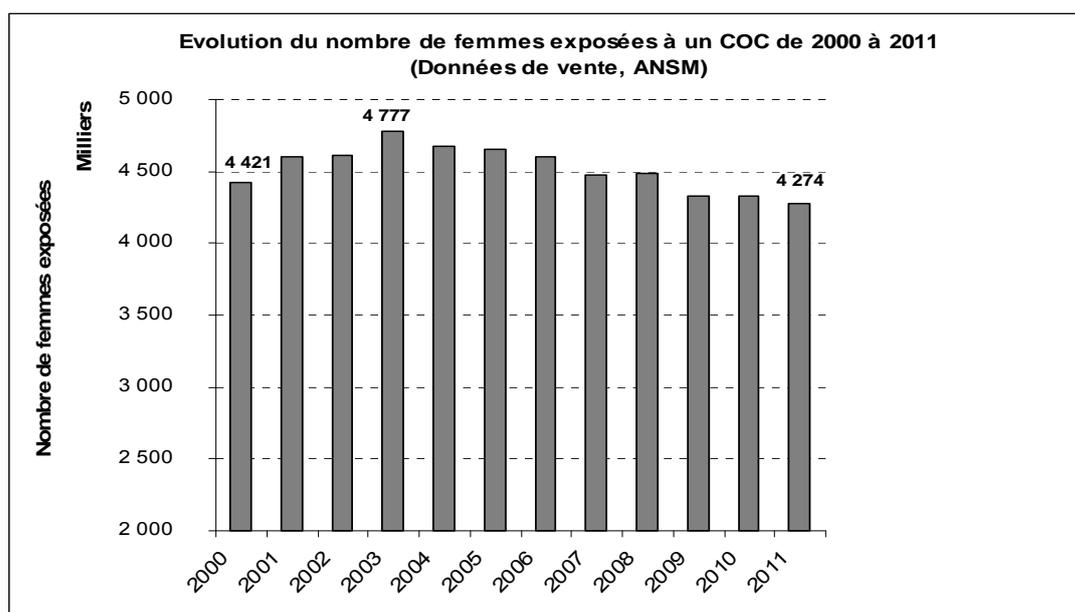


Figure 1 : Evolution du nombre de femmes exposées à un COC de 2000 à 2011

Le nombre moyen de femmes exposées aux COC a augmenté jusqu'en 2003 puis a diminué jusqu'en 2011 (Figure 1). En 2011, environ 4 274 000 femmes, en moyenne, ont été exposées chaque jour à un COC (Figure 1).

Répartition des femmes exposées par génération de COC

De 2000 à 2008, environ 40% des femmes exposées à un COC utilisaient un COC de 3^{ème} ou 4^{ème} génération et 60% un COC de 1^{ère} ou 2^{ème} génération. Cette répartition était relativement stable pendant toute cette période (Figure 2).

Depuis 2009, l'utilisation des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération a augmenté au détriment des COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération. En 2011, 1,3% des femmes utilisaient un COC de 1^{ère} génération, 49,5 % un COC de 2^{ème} génération, 33,5% un COC de 3^{ème} génération et 15,6% un COC de 4^{ème} génération.

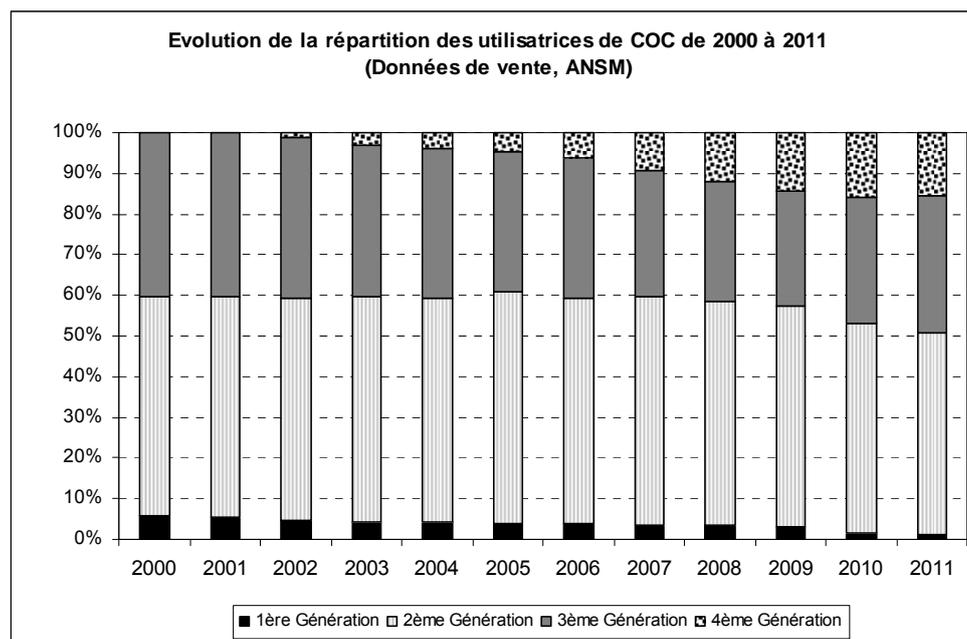


Figure 2 : Evolution de la répartition des utilisatrices de COC par type de génération de 2000 à 2011

c. Données d'enquêtes Inserm/Ined

Plusieurs enquêtes de l'Inserm/Ined ont permis de suivre l'évolution des pratiques contraceptives en France depuis 1978 ; toutes reposent sur des échantillons représentatifs de la population féminine en âge de procréer.

Les données utilisées dans ce rapport sont issues des deux dernières enquêtes mises en place en 2000 et 2010 :

- l'enquête Cocon réalisée en 2000, qui a porté sur 2 863 femmes âgées de 18 à 44 ans (Bajos, 2003 ; Bajos, communication personnelle)
- l'enquête Fécond (2010), dernière enquête en date sur les enjeux contemporains en santé sexuelle et reproductive, a été conduite, par téléphone, auprès d'échantillons aléatoires de femmes et d'hommes âgés de 15 à 49 ans (5 275 femmes et 3 373 hommes) (Bajos, 2012).

Résultats d'enquêtes Inserm/Ined

Les résultats relatifs à l'utilisation d'une contraception orale combinée sont résumés dans les tableaux ci-contre.

Tableau 1 : Résultats de l'enquête Cocon, 2000

	% COC*	% G1/G2**	% G3/G4**
15-17 ans	Non disponible		
18-19 ans	49,0	73,4	26,6
20-24 ans	55,8	60,4	39,6
25-29 ans	46,9	61,7	38,3
30-34 ans	38,5	61,2	38,8
35-39 ans	27,9	64,5	35,5
40-45 ans	23,4	57,8	42,2
46-49 ans	Non disponible		

* Pourcentage au sein de la population générale

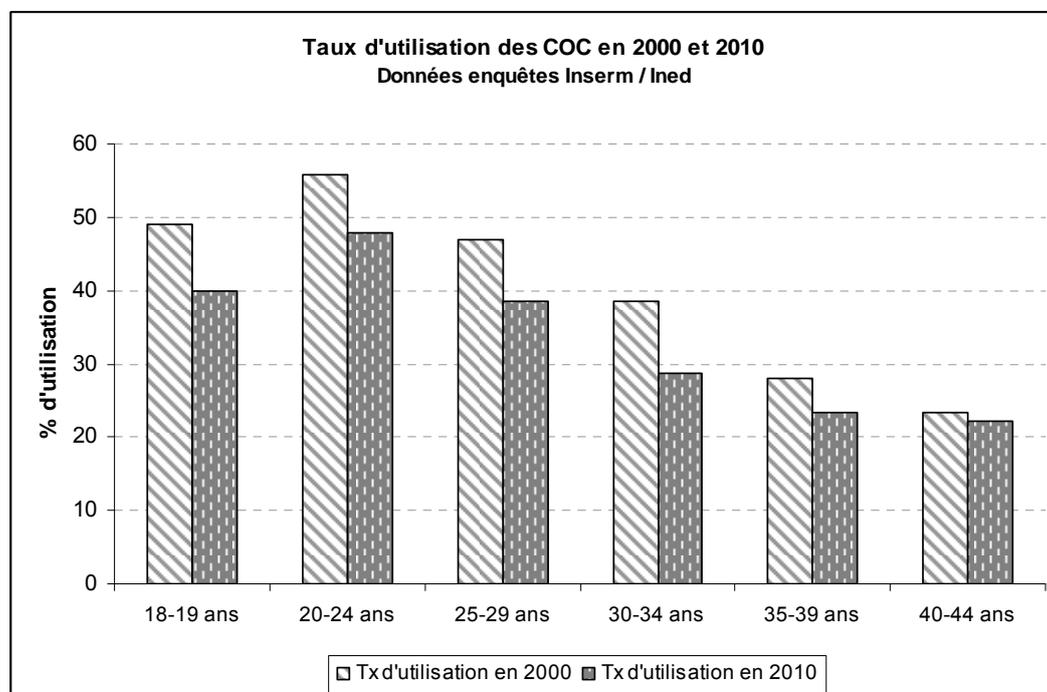
** Pourcentage au sein de la population d'utilisatrices de COC

Tableau 2 : Résultats de l'enquête Fécond, 2010

	% COC*	% G1/G2**	% G3/G4**
15-17 ans	13,0	41,9	58,1
18-19 ans	40,0	53,7	46,3
20-24 ans	47,8	58,0	42,0
25-29 ans	38,6	57,0	43,0
30-34 ans	28,6	55,6	44,4
35-39 ans	23,3	56,2	43,8
40-44 ans	22,1	62,0	38,0
45-49 ans	11,0	63,7	36,3

* Pourcentage au sein de la population générale

** Pourcentage au sein de la population d'utilisatrices de COC

Contraceptifs oraux combinés, toutes générations confondues**Figure 3** : Utilisation des COC en 2000 et 2010 en fonction de l'âge (enquêtes Inserm/Ined)

Au sein de la population générale, le nombre de femmes ayant recours à une contraception orale combinée a diminué entre 2000 et 2010 (Tableaux 1 et 2 et Figure 3). Cette diminution n'est pas homogène au sein de chaque classe d'âge. La baisse la plus marquée est observée chez les femmes

de 15 à 34 ans. La diminution est moindre chez les femmes de 35 à 39 ans et quasi-nulle chez les femmes les plus âgées.

Contraceptifs oraux combinés par génération

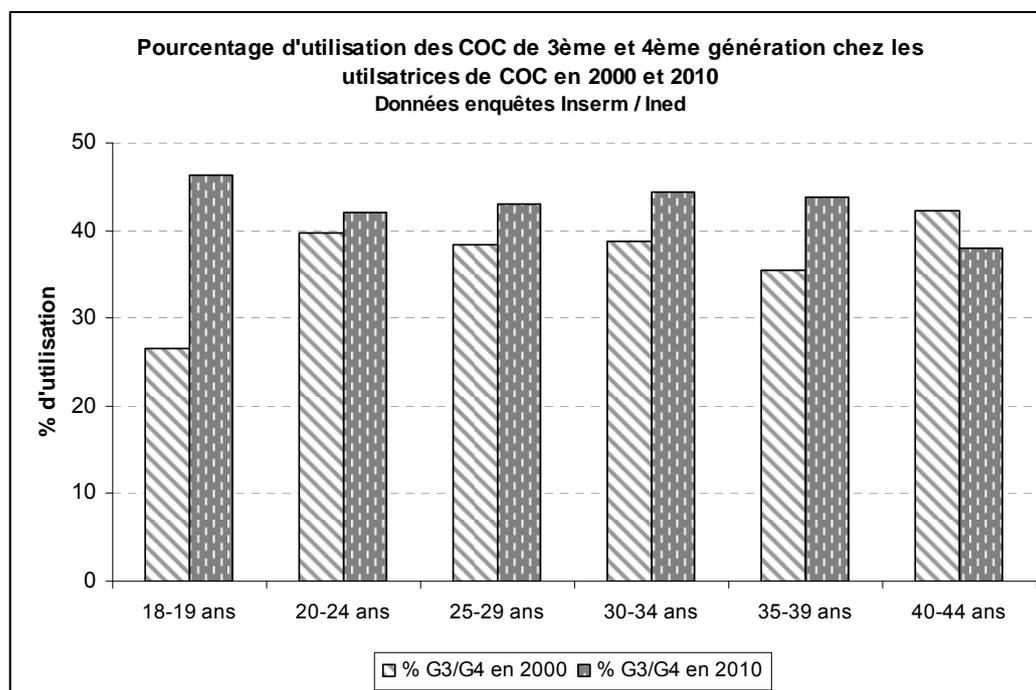


Figure 4 : Utilisation des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération en 2000 et 2010 en fonction de l'âge (enquêtes Inserm/Ined)

Chez les utilisatrices de COC de moins de 40 ans, la proportion de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération (sur une base 100 vs proportion de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération) est en hausse (+ 74% chez les 18-19 ans et entre + 6 et 23 % chez les 20-39 ans par rapport aux données de l'année 2000 (Tableaux 1, 2 et Figure 4). En 2010, le recours aux générations les plus récentes était majoritaire chez les jeunes femmes de 15 à 17 ans.

2. Estimation de l'exposition aux COC par génération et par classe d'âge

Au vu des constats suivants :

- Le nombre moyen de femmes exposées à un COC a augmenté de 2000 à 2003, puis a diminué de 2003 à 2011 (données de vente, ANSM).
- Les enquêtes transversales Inserm/Ined ont mis en évidence une diminution du recours à un COC sur la période, non homogène au sein de chaque classe d'âge.
- Une modification de la répartition des femmes exposées par génération de COC (1^{ère}/2^{ème} vs 3^{ème}/4^{ème} génération) au sein de chaque classe d'âge s'est amorcée en 2009 en faveur d'une augmentation de l'utilisation des COC de 3^{ème}/4^{ème} génération). Cette modification de répartition par génération était donc différente selon les classes d'âge à partir de 2009.

Trois périodes distinctes sont donc définies : 2000-2003, 2004–2008 et 2009–2011 ; les hypothèses suivantes ont été retenues pour l'estimation de la population exposée par classe d'âge :

- Pour la période 2000 – 2003, l'estimation de la population exposée par classe d'âge est issue des données de l'étude Inserm/Ined Cocon (2000) appliquées aux données de l'Insee et redressées par les données de ventes de médicaments auprès de l'ANSM pour l'année N, avec l'application du même coefficient de redressement au sein de chaque classe d'âge étudiée. L'hypothèse sous-jacente est que l'augmentation se distribue de manière proportionnelle au sein de chaque classe

d'âge. La répartition des COC par génération est supposée stable au sein de chaque classe d'âge durant cette période.

- Pour la période 2004 – 2008, le nombre moyen de femmes exposées diminue au global ; la diminution est distribuée de façon hétérogène selon les classes d'âge. La pente relative à chaque classe d'âge a été calculée à partir des résultats des enquêtes Cocon et Fecond sous l'hypothèse d'une relation linéaire entre 2003 et 2010 (Tableau 3). Les pourcentages d'utilisation au sein de chaque classe d'âge ont ainsi été estimés pour chaque année de 2004 à 2008, appliquées aux données de l'Insee puis redressées par les données de ventes de médicaments auprès de l'ANSM pour l'année N. La répartition des COC par génération au sein de chaque classe d'âge est supposée stable durant cette période.

Tableau 3 : Pentes relatives de l'utilisation des COC par génération et par classe d'âge de 2004-2008 (Enquêtes Inserm/Ined)

	18-19 ans	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-45 ans
Pente	- 1,0 % / an	- 0,9 % / an	- 1,0 % / an	- 1,2 % / an	- 0,5 % / an	- 0,01%

- Pour la période 2009 – 2011, l'estimation de la population exposée par classe d'âge est issue des données de l'étude Inserm/Ined Fecond (2010) appliquées aux données de l'Insee et redressées par les données de ventes de médicaments auprès de l'ANSM pour l'année N, sous l'hypothèse d'une distribution uniforme du coefficient de redressement au sein de chaque classe d'âge étudiée. La répartition des femmes exposées par génération de COC (1^{ère}/2^{ème} vs 3^{ème}/4^{ème} génération) au sein de chaque classe d'âge a été obtenue par la même étude.

L'ensemble des estimations précédemment présentées concernent les femmes âgées de 18 à 45 ans incluses dans les deux études Inserm/Ined. Pour les classes d'âge extrêmes n'ayant pas été incluses dans l'étude Cocon en 2000 (15-17 ans et 46-49 ans), les hypothèses avancées sont les suivantes :

- Le nombre moyen d'utilisatrices de COC de 15 à 17 ans est resté stable sur la période 2000-2011 (Nathalie Bajos, Inserm, communication personnelle) aux alentours de 13,0% (données de l'enquête Fecond, 2010). Cette hypothèse est sous-tendue par la stabilité de l'âge des jeunes femmes au premier rapport sexuel sur l'ensemble de la période étudiée et par le fait que le recours à des méthodes contraceptives autres qu'orales (essentiellement le préservatif), reste très important dans cette tranche d'âge. Les taux utilisés pour estimer les effectifs des utilisatrices de COC par type de génération de 2000 à 2008 sont ceux issus de l'enquête Cocon obtenus pour la classe d'âge supérieure, c'est-à-dire ceux de 18-19 ans. De 2009 à 2011, les taux utilisés pour estimer les effectifs des utilisatrices de COC par type de génération sont ceux issus de l'enquête Fecond obtenus pour la classe d'âge 15-17 ans.
- Pour la tranche d'âge des femmes de 46 à 49 ans, deux estimations relatives au taux d'utilisation d'un contraceptif oral (combiné ou non) en population générale sont disponibles :
 - données de l'enquête Inserm/Ined de 1994, sur les situations familiales et l'emploi, qui a porté sur 2 944 femmes âgées de 20 à 49 ans (Guibert-Lantoine C, 1998)
 - données de l'enquête Fecond de 2010.

Les taux d'utilisation d'une contraception orale étaient respectivement de 14,5% et de 19,0% en 1994 et 2010. Par interpolation linéaire, un taux de l'ordre de 16,2% pour l'année 2000 est calculé. Les taux utilisés pour estimer les effectifs des utilisatrices de COC (% des COC parmi les contraceptifs oraux) toutes générations confondues et par type de génération entre 2000 et 2008 sont ceux de l'enquête Cocon obtenus pour la classe d'âge inférieure, i.e. 40-45 ans. De 2009 à 2011, les taux utilisés pour estimer les effectifs des utilisatrices de COC par type de génération sont ceux issus de l'enquête Fecond obtenus pour la classe d'âge 45-49 ans (tableaux 4 et 5).

Les Tableaux 4 et 5 présentent les données récapitulatives nécessaires à l'estimation de l'utilisation de COC à partir des Enquêtes Inserm/Ined.

Tableau 4 : Taux d'utilisation de COC en 2000 (Enquêtes Inserm/Ined)

	15-17	18-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-45	46-49
% COC	13,0*	49,0	55,8	46,9	38,5	27,9	23,4	13,6*
% G1 + G2	9,5*	35,9	33,7	29,0	23,6	18,0	13,5	7,9*
% G3 + G4	3,5*	13,0	22,1	18,0	14,9	9,9	9,9	5,7*

*Taux estimés

Tableau 5 : Taux d'utilisation de COC en 2010 (Enquêtes Inserm/Ined)

	15-17	18-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
% COC	13,0	40,0	47,8	38,6	28,6	23,3	22,1	11,0
% G1 + G2	5,4	21,5	27,7	22,0	15,9	13,1	13,7	7,0
% G3 + G4	7,6	18,5	20,1	16,6	12,7	10,2	8,4	4,0

Etape 2: Estimation du risque absolu de base d'ATEV au sein de la population étudiée (incidence des ATEV estimée à partir d'une population de femmes non-utilisatrices de COC)

L'incidence des ATEV augmente avec l'âge. Il est donc nécessaire de disposer de données d'incidence par classe d'âge. Il n'existe pas de registre français renseignant la morbi-mortalité des ATEV. La plupart des études évaluant le risque d'ATEV sont des études cas-témoin qui ne permettent pas, par définition, d'étudier l'incidence. Il existe peu de données disponibles sur le taux d'incidence de ces événements chez les femmes non utilisatrices de COC. De plus, comme la plupart de ces études évaluent le risque d'ATEV donnant lieu à une hospitalisation, les incidences retrouvées peuvent être sous-estimées.

La seule étude française disponible est celle menée à Brest (Oger, 2000). Du 1^{er} avril 1998 au 31 mars 1999, les TVP des membres inférieurs et les EP diagnostiquées dans les 3 hôpitaux brestois et par les angiologues et radiologues libéraux équipés pour le diagnostic de ces événements, ont été enregistrées. Les 452 ATEV identifiés ont été ensuite rapportés aux 342 000 habitants de la région de Brest. Le taux d'incidence annuel des ATEV, en population générale tout âge confondu, était de 18,3 pour 10 000 personnes (IC 95% : 16,9-19,8). Il augmentait significativement avec l'âge. Ainsi, chez les femmes (utilisatrices de COC ou non) âgées de 20 à 39 ans, le taux d'incidence annuel était de 4,2 pour 10 000 et chez celles âgées de 40 à 59 ans, il était de 7,1 pour 10 000 femmes (Tableau 6).

Il existe d'autres études internationales évaluant le taux d'incidence d'ATEV dans la population générale, notamment : l'étude américaine de Silverstein (Silverstein, 1998) et l'étude norvégienne de Naess (Naess, 2007) menées sur des bases de données médico-administratives. Les résultats sont rapportés dans le tableau 6. Le nombre d'ATEV rapportés dans ces études chez les femmes de 15 à 49 ans est très faible.

Tableau 6 : Taux d'incidence d'ATEV dans la population générale de femmes en fonction de l'âge.

Etudes	Pays	Période de suivi	Personnes-années (PA)	Classe d'âge (années)	TVP		EP ± TVP		Total	
					N	TI pour 10 000 PA	N	TI pour 10 000 PA	N	TI pour 10 000 PA
Oger, 2000	France	04/1998-03/1999	51 661	20-39	15	2,9	7	1,3	22	4,2
			38 198	40-59	21	5,5	6	1,6	27	7,1
Silverstein, 1998	US Minnesota	1986-1990	Données non disponibles	15-19	2	1,1	0	0	2	1,1
				20-24	6	3,0	1	0,5	7	3,5
				25-29	8	3,1	5	1,9	13	5,0
				30-34	9	3,4	0	0	9	3,4
				35-39	4	1,9	1	0,5	5	2,4
				40-44	6	3,4	2	1,1	8	4,5
				45-49	6	4,1	3	2,0	9	6,1
Naess, 2007	Norvège	1995-2001	14 037	20-24	3	2,1	2	1,4	Données non disponibles	
			25 022	25-29	2	0,8	4	1,6		
			23 816	30-34	6	2,5	5	2,1		
			23 321	35-39	9	3,9	3	1,3		
			24 221	40-44	4	1,7	5	2,1		
			24 442	45-49	20	8,2	0	0		

ATEV : accident thromboembolique veineux ; EP : embolie pulmonaire ; TI : taux d'incidence ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Il existe également des données d'incidence d'ATEV chez les non-utilisatrices de COC (Tableau 7). Notamment trois études de cohorte: une étude américaine en population (Grodstein, 1996) et 2 études sur bases de données médico-administratives, la GPRD au Royaume Uni (Seamen, 2003) et le registre d'hospitalisation danois (Lidegaard, 2011). Les événements considérés étaient différents en fonction des études. Les 2 études européennes considéraient les ATEV symptomatiques alors que l'étude américaine s'intéressait uniquement aux EP.

La cohorte danoise est constituée à partir des données d'hospitalisations des femmes danoises âgées entre 15 et 49 ans et suivies de 2001 à 2009. Les taux d'incidence d'ATEV ont été calculés chez les femmes danoises âgées entre 15 et 49 ans après l'exclusion (à l'inclusion ou pendant le suivi) : des femmes enceintes (censurées à partir de la date de la conception jusqu'au 3 mois suivant l'accouchement ou 1 mois suivant un avortement ou une grossesse extra-utérine) ou traitées par stimulation ovarienne ou avec un diagnostic de maladie cardiovasculaire dont les événements thromboemboliques veineux ou artériels ou avec un diagnostic de cancer (gynécologique, des organes abdominaux, du sein, du poumon et hématologique) ou ayant subi une intervention chirurgicale évocatrice d'une stérilité (ovariectomie bilatérale, ovariectomie unilatérale pratiquée deux fois, hystérectomie, stérilisation) et/ ou avec un diagnostic de maladie de la coagulation (thrombophilie par mutation du facteur V de Leiden, thrombophilie par mutation du gène G20210A du gène de la prothrombine, déficit en protéine C, déficit en protéine S, déficit en antithrombine III). La durée de suivi de cette population exclue représente environ 10% de la durée totale de suivi de cette cohorte.

Donc les taux d'incidence ont été calculé à partir d'une population de femmes âgées de 15 à 49 ans non enceintes et sans facteur de risque ou déclenchant majeur connu d'ATEV.

Le taux d'incidence annuel d'ATEV retrouvé dans cette population augmentait significativement avec l'âge passant de 0,7 pour 10 000 femmes-années chez les 15-19 ans à 5,8 pour 10 000 femmes-années chez les 45-49 ans (Tableau 7).

Tableau 7 : Taux d'incidence des ATEV chez les non utilisatrices de COC en fonction de l'âge.

Etudes	Période de suivi	Evénements étudiés	Classe d'âge (années)	N	Personnes-années (PA)	Taux d'incidence pour 10 000 PA
Grodstein et al. 1996	1976-1978	EP	30-39 40-49	4 20		6 8
Seaman et al. 2003	1992-1998	ATEV	15-29 30-39	96 83	458 587 211 485	2,1 3,9
Lidegaard et al. 2011	2001-2009	ATEV	15-19	49	670 766	0,7
			20-24	74	346 614	2,1
			25-29	134	463 810	2,9
			30-34	211	667 937	3,2
			35-39	304	861 442	3,5
			40-44	467	965 951	4,8
			45-49	573	984 209	5,8

ATEV : accident thromboembolique veineux ; EP ; embolie pulmonaire

Par conséquent, compte-tenu du fait que :

- les données françaises de l'étude brestoise sont anciennes, sur un faible nombre de jeunes femmes et qu'elles ne sont pas disponibles pour toutes les classes d'âge ;
- les données des études européennes et américaines disponibles, notamment les études de cohorte de Lidegaard et Naess, rapportent des taux d'incidence d'ATEV similaires et en cohérence avec les résultats de l'étude française ;
- l'étude de cohorte de Lidegaard est l'étude la plus récente, la plus puissante (10 fois plus puissante par rapport à la deuxième plus grande étude disponible), et dispose de données par classe d'âge ;
- il n'existe pas de différence géographique européenne connue des ATEV ;

Les taux d'incidence des ATEV chez les femmes de 15-49 ans non utilisatrices de COC servant de référence pour la présente analyse sont ceux de l'étude danoise de Lidegaard. Ces taux sont listés dans le tableau ci-dessous. L'hypothèse d'un taux d'incidence constant par classe d'âge a été appliquée sur la période étudiée.

Tableau 8 : Taux d'incidence des ATEV chez les femmes âgées de 15 à 49 ans non utilisatrices de COC appliqués pour la période étudiée :

Classe d'âge (années)	Taux d'incidence des ATEV pour 10 000 PA (IC 95%)*
15-19	0,7 (0,5-0,9)*
20-24	2,1 (1,6-2,6)*
25-29	2,9 (2,4-3,4)*
30-34	3,2 (2,8-3,6)*
35-39	3,5 (3,1-3,9)*
40-44	4,8 (4,4-5,2)*
45-49	5,8 (5,3-6,3)*

* les intervalles de confiance ont été calculés à partir des données disponibles dans l'étude de Lidegaard.

Plusieurs études ont montrés que les EP associées ou non à une TVP représentent environ 1/3 des ATEV (Baglin, 2003 ; Oger, 2000 ; Naess, 2007 ; Van Hylkama Vlieg, 2009). C'est cette hypothèse qui a été retenue pour les estimations du nombre d'EP. L'hypothèse d'une répartition constante par classe d'âge et sur toute la période de l'étude a aussi été appliquée.

Etape 3: Etape 3 : Estimation de l'augmentation du risque d'ATEV liés à l'utilisation de COC (tous types de COC vs. non utilisatrices et COC de 3ème et de 4ème génération vs COC de 1ère et de 2ème génération)

Le risque d'ATEV associé aux COC est connu depuis leur commercialisation au début des années 1960 (Jordan, 1961 ; Boyce, 1963).

La composition des COC a évolué au cours du temps afin de diminuer ce risque. Le contenu en EE a tout d'abord diminué passant de 100 à 50 µg (Inman, 1970). Actuellement une seule spécialité de COC comporte une dose de 50 µg d'EE, les autres ayant une dose d'EE inférieure. En parallèle, les progestatifs utilisés se sont diversifiés.

Les études publiées en 1995 et 1996 ont par la suite montrées que l'augmentation du risque d'ATEV était plus importante avec les nouveaux COC de 3^{ème} génération contenant du désogestrel et du gestodène que les COC plus anciens de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel (WHO, 1995 ; Jick, 1995 ; Bloemenkamp, 1995 ; Spitzer, 1996). Ces études suggéraient également que ce risque était supérieur la première année de traitement, n'était pas modifié par la durée du traitement et disparaissait 3 mois après l'arrêt du traitement.

Depuis une attention particulière est portée sur la quantification du risque d'ATEV associé aux COC, avec un focus sur la possible différence de risques en fonction du progestatif.

Plusieurs études publiées en 2010 et 2011 ont mis en évidence un risque augmenté d'ATEV lors de l'utilisation de COC à base de drospirénone (progestatif de 4^{ème} génération) par rapport aux COC de 2^{ème} génération, sur-risque qui serait similaire à celui associé aux COC de 3^{ème} génération (Parkin, 2011 ; Jick, 2011 ; Lidegaard, 2011).

Les analyses complémentaires de Lidegaard en 2011 demandées par l'agence européenne confirme les résultats des études disponibles. Sur 8 010 290 femmes-années de suivi, 4 307 événements d'ATEV ont été rapportés. La majorité des ATEV était des TVP (63,9%). Comparativement aux non utilisatrices de COC non enceintes et sans facteur de risque ou déclenchant majeur connu d'ATEV, le risque relatif d'ATEV chez les utilisatrices en cours de COC contenant 30-40 µg d'EE était de 1,6 (IC 95% : 0,8-2,9) pour les COC avec noréthistérone, de 2,2 (IC 95% : 1,7-2,8) pour les COC avec lévonorgestrel, de 4,2 (IC 95% : 3,6-4,9) pour les COC avec désogestrel, de 4,2 (IC 95% : 3,9-4,6) pour les COC avec gestodène, de 4,5 (IC 95% : 3,9-5,1) pour les COC avec drospirénone. Dans l'étude de Lidegaard, les risques relatifs d'ATEV entre les différents COC ne sont pas calculés pour l'ensemble des ATEV mais séparément pour les cas d'ATEV confirmés et non confirmés. Ainsi, comparativement aux utilisatrices de COC contenant 30-40 µg d'EE combinés au lévonorgestrel, le risque relatif d'ATEV confirmés était de 2,2 (IC 95% : 1,7-2,8) pour les COC contenant 30 µg d'EE combinés avec désogestrel, de 2,1 (IC 95% : 1,7-2,5) pour les COC contenant 30 µg d'EE combinés avec gestodène et de 2,1 (IC 95% : 1,7-2,7) pour les COC contenant 30 µg d'EE combinés avec drospirénone. Les risques relatifs d'ATEV non confirmés étaient plus faibles que les ceux d'ATEV confirmés.

Par conséquent, les hypothèses retenues seront les suivantes :

- les femmes utilisant un COC contenant de la noréthistérone et du lévonorgestrel (1^{ère} et 2^{ème} génération) ont un risque d'ATEV multiplié par 2 par rapport aux femmes non utilisatrices de COC. Ces hypothèses sont conformes aux données des RCP.
- les femmes utilisant un COC contenant du désogestrel, du gestodène et du drospirénone (3^{ème} et 4^{ème} génération) ont un risque d'ATEV multiplié par 4 par rapport aux femmes non utilisatrices de COC. Ces hypothèses sont conformes aux données des RCP.
- le risque d'ATEV est multiplié par 2 chez les femmes utilisant un COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux femmes utilisant un COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération. Ces hypothèses sont conformes aux données des RCP.

Compte tenu du manque de données spécifiques disponibles concernant le risque d'ATEV avec les COC contenant du norgestimate (3^{ème} génération) ou avec les dernières combinaisons oestroprogestatives développées, nous avons fait l'hypothèse d'un niveau de risque d'ATEV identique à celui documenté pour les autres COC de 3^{ème} ou 4^{ème} génération.

Etape 4: Etape 4 : Estimation du risque de mortalité (létalité intra hospitalière et mortalité prématurée) suite aux ATEV chez les utilisatrices de COC (tous types de COC vs. non utilisatrices et COC de 3ème et de 4ème génération vs COC de 1ère et de 2ème génération)

Les ATEV présentent un risque potentiellement fatal essentiellement par EP.

1. Létalité intra-hospitalière

La létalité intra-hospitalière suite à une hospitalisation pour EP dépend, entre autres, de l'âge. D'après les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de 2011, la létalité intra-hospitalière lors du premier séjour chez les femmes tout âge confondu était de 5,1%.

Chez les femmes sans pathologie tumorale ni grossesse, la létalité intra-hospitalière est de 0,3% chez les 15-34 ans et de 1,6% chez les 35-49 ans (Tableau 9).

Tableau 9: Répartition par année du nombre de décès intra-hospitaliers pour EP chez les femmes de 15 à 49 ans sans pathologie tumorale ni grossesse (PMSI 2007-2011)

Age	2007		2008		2009		2010		2011	
	N	Taux								
15 à 34 ans	2	0,22	8	0,85	9	0,88	7	0,62	4	0,33
35 à 49 ans	16	1,12	25	1,76	12	0,84	20	1,35	25	1,59

De 2007 à 2011, le taux de létalité intra-hospitalière pour EP est de 1,0% chez les femmes de 15 à 49 ans sans pathologie tumorale ni grossesse. Ainsi, les taux de létalité intra-hospitalière pour EP appliqués pour la période étudiée chez les femmes âgées de 15 et 49 ans seront la moyenne des taux des 5 dernières années disponibles dans le PMSI (de 2007 à 2011) chez les 15-34 ans et chez les 35-49 ans sans pathologie tumorale ni grossesse: 0,6% (intervalle de confiance à 95 % : 0,4-0,8%) et 1,3% (intervalle de confiance à 95 % : 1,1-1,6%) respectivement.

2. Mortalité prématurée

Le pronostic vital à moyen et long-terme des EP est fortement lié à l'âge, aux facteurs concomitants/déclenchants et aux risques de récives. Cependant, dans les rares cohortes suivant des patients présentant une EP, le taux de mortalité en fonction de l'âge n'est pas détaillé (Goldhaber, 1999 ; Laporte, 2008). De plus, compte tenu de la faible incidence de l'EP chez les femmes âgées de moins de 50 ans, très peu ont été incluses dans les cohortes pronostiques (Pengo, 2004 ; Klok, 2010). Dans une étude californienne conduite chez 3 456 sujets âgés de 18 à 56 ans (41,9 ans de moyenne d'âge, 50% de femmes), la mortalité toute cause à 5 ans suite à une EP idiopathique était de 3,4 % et la mortalité à 5 ans liée à l'embolie pulmonaire (ou ses complications) était de 2,3 % (1,6% les six premiers mois puis 0,16 % par an ensuite).(White et al, 2008).

Dans ce rapport, la mortalité prématurée est définie comme la mortalité liée à l'embolie pulmonaire à 5 ans suivant l'occurrence d'une EP. Conformément à l'étude californienne, elle sera de 2,3% (intervalle de confiance à 95 % : 1,8-2,8%). Elle inclut par définition la mortalité intra-hospitalière suite à une hospitalisation initiale pour EP.

Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été conduites. Elles sont détaillées dans la partie résultats.

Calcul

Le nombre annuel de cas d'ATEV survenus chez les utilisatrices de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération pour une classe d'âge donnée est calculé en multipliant le nombre annuel de femmes exposées à un COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération dans cette classe d'âge (Etape 1) par le double du risque absolu de base d'ATEV correspondant (Étapes 2 et 3). Le nombre annuel de cas d'ATEV survenus chez les utilisatrices de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération (toutes classes d'âge confondues) est la somme de cas d'ATEV survenus dans chaque classe d'âge. Compte tenu de l'hypothèse qu'un tiers des ATEV sont des EP, le nombre annuel d'EP chez les utilisatrices de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération a pu être calculé par la division du nombre d'ATEV par trois. La même division par trois sera appliquée dans tous les calculs qui vont suivre pour estimer le nombre d'EP.

Le nombre annuel de cas d'ATEV survenus chez les utilisatrices de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération pour une classe d'âge donnée est calculé en multipliant le nombre annuel de femmes exposées à un COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération dans cette classe d'âge (Etape 1) par le quadruple du risque absolu de base d'ATEV correspondant (Étapes 2 et 3). Le nombre annuel de cas d'ATEV survenus chez les utilisatrices de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération (toutes classes d'âge confondues) est la somme de cas d'ATEV survenus dans chaque classe d'âge.

Le nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération (par rapport à la non utilisation) est calculé en multipliant la fraction attribuable aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération par le nombre annuel correspondant de cas d'ATEV survenus chez les utilisatrices de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération. La fraction attribuable aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération ((risque relatif-1)/risque relatif) est de 50% ((2-1)/2).

Le nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération (par rapport à la non utilisation) est calculé en multipliant la fraction attribuable aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par le nombre annuel correspondant de cas d'ATEV survenus chez les utilisatrices de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération. La fraction attribuable aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération ((risque relatif-1)/risque relatif) est de 75% ((4-1)/4).

Le nombre annuel total de cas d'ATEV attribuables aux COC (par rapport à la non utilisation telle que définie dans l'étape 2) est la somme des cas d'ATEV attribuables aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et des cas attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération.

Le nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération est calculé en multipliant la fraction attribuable aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par le nombre annuel correspondant de cas d'ATEV survenus chez les utilisatrices de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération. La fraction attribuable aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération ((risque relatif-1)/risque relatif) est de 50% ((2-1)/2).

Le nombre annuel de décès intra-hospitalière suite à la survenue d'une EP chez les utilisatrices de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et chez les utilisatrices de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération est calculé en multipliant le nombre annuel de cas d'EP correspondant par les taux de létalité intra-hospitalière (taux par classe d'âge : 0.6% pour les 15-34 ans et 1.3% pour les 35-49 ans). Le même calcul pour la mortalité prématurée (qui inclut la mortalité intra-hospitalière) est réalisé en substituant les taux de létalité intra-hospitalière par le taux de décès à 5 ans (2.3%).

Le nombre annuel de décès intra-hospitalière suite à la survenue d'une EP attribuables aux COC (total et par génération) est calculé en multipliant le nombre annuel de cas d'EP attribuables aux COC (total et par génération) par les taux de létalité intra-hospitalière (taux par classe d'âge : 0.6% pour les 15-34 ans et 1.3% pour les 35-49 ans). Le même calcul pour la mortalité prématurée (qui inclut la mortalité intra-hospitalière) est réalisé en substituant les taux de létalité intra-hospitalière par le taux de décès à 5 ans (2.3%).

V. Résultats

1. Nombre annuel de cas d'ATEV chez les femmes exposées à un COC (Figure 5)

Le nombre annuel total de cas d'ATEV survenus dans la population féminine exposée à un COC (toutes générations confondues) est estimé à 3 772 en 2011. La moyenne sur la période de 2000 à 2011 est de 3 891 cas.

Le nombre annuel de cas d'ATEV survenus chez les utilisatrices de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération est estimé à 1 332 cas en 2011. La moyenne sur la période de 2000 à 2011 est de 1 556 cas.

Le nombre annuel de cas d'ATEV survenus chez les utilisatrices de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération est estimé à 2 440 cas en 2011. La moyenne sur la période de 2000 à 2011 est de 2 334 cas.

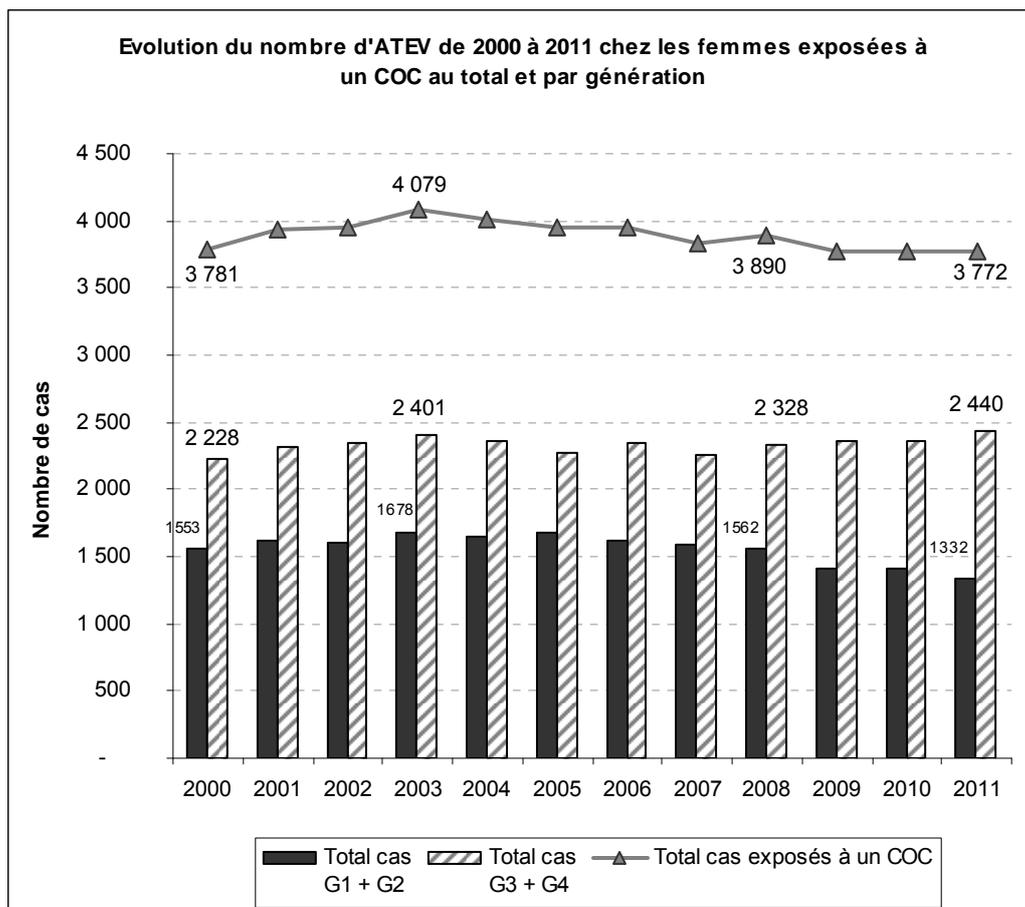


Figure 5 : Evolution du nombre d'ATEV de 2000 à 2011 chez les femmes exposées à un COC par génération

2. Nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC (toutes générations confondues et par génération) (Figure 6)

Le nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC toutes générations confondues (par rapport à la non utilisation), est estimé à 2 497 en 2011. La moyenne sur la période de 2000 à 2011 est de 2 529 cas.

Le nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération (par rapport à la non utilisation) est estimé à 666 cas en 2011. La moyenne sur la période de 2000 à 2011 est de 778 cas.

Le nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération (par rapport à la non utilisation) est estimé à 1 831 cas en 2011. La moyenne sur la période de 2000 à 2011 est de 1 751 cas.

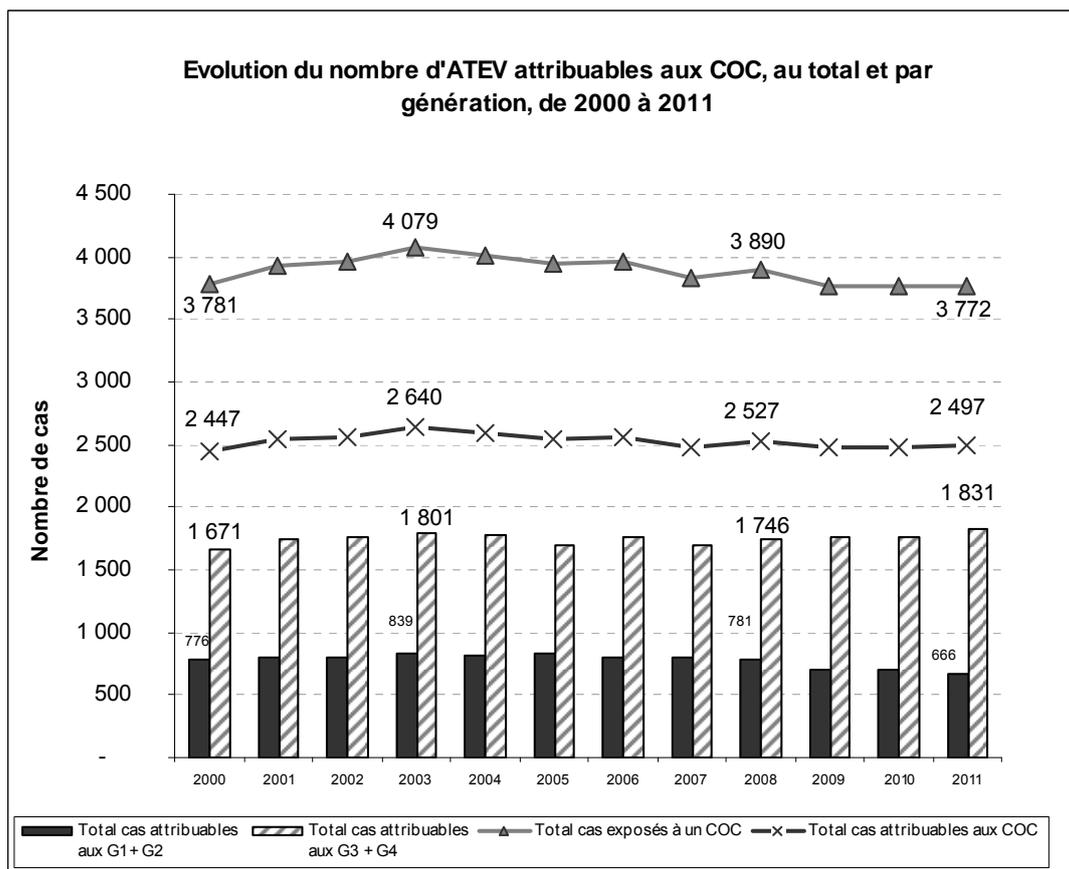


Figure 6 : Evolution du nombre d'ATEV attribuables aux COC (et par génération) de 2000 à 2011

La figure 7 montre la répartition par classe d'âge du nombre de cas d'ATEV attribuables aux COC par génération en 2011.

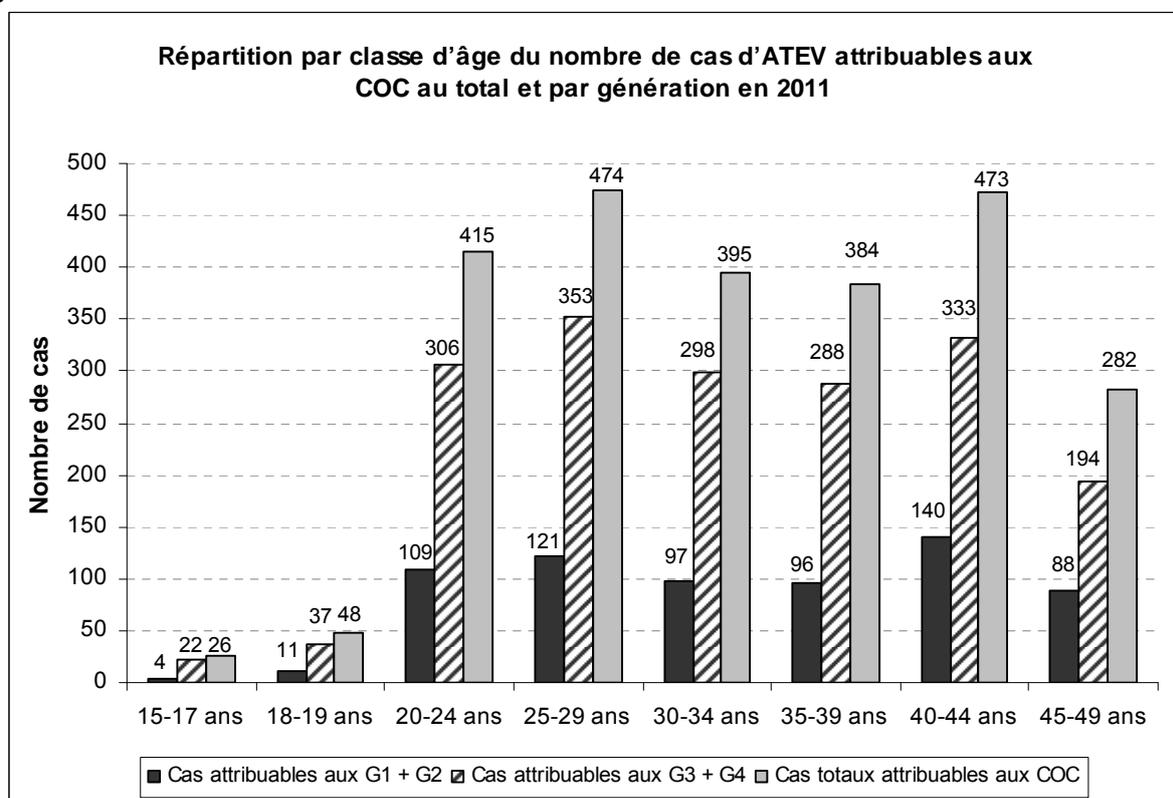


Figure 7 : Répartition par classe d'âge du nombre de cas d'ATEV attribuables aux COC par génération en 2011.

3. Nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération (Figure 8)

Le nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération est estimé à 1 220 en 2011. La moyenne sur la période de 2000 à 2011 est de 1 167 cas. Autrement dit, c'est le nombre annuel moyen de cas d'accidents thromboembolique veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport au nombre annuel de cas attendus si la population utilisatrice avait été exposée aux contraceptifs oraux combinés de 1^{ère} et 2^{ème} génération.

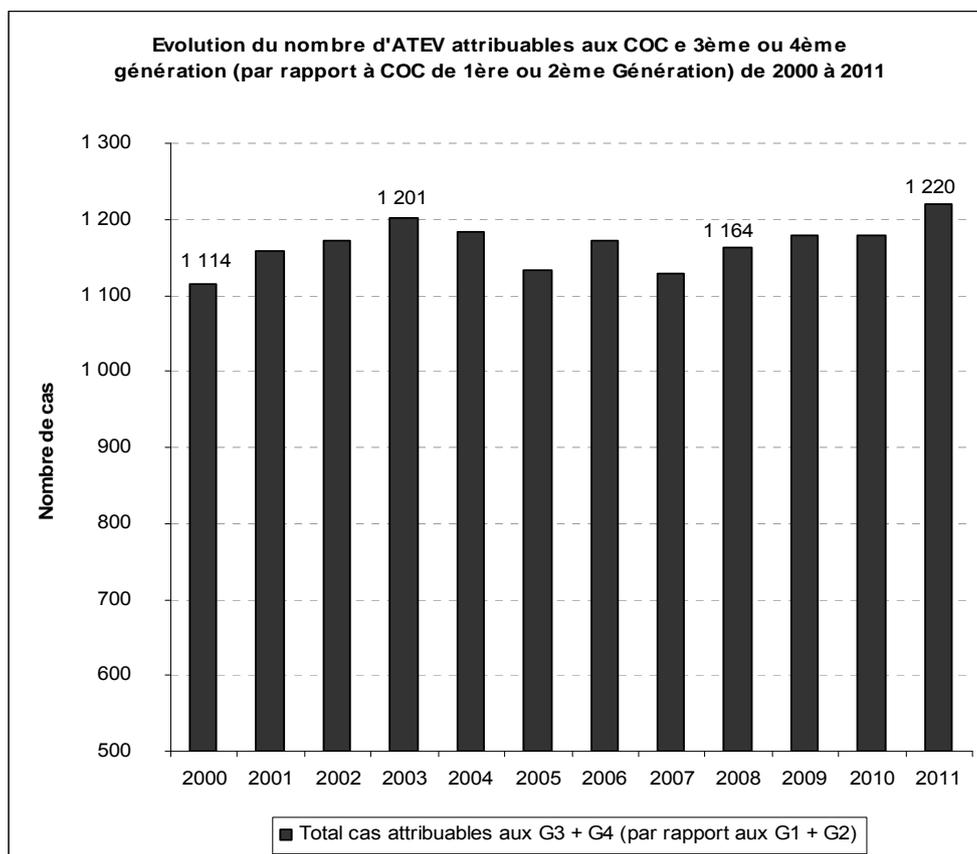


Figure 8 : Nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération

La figure 9 montre la répartition par classe d'âge du nombre de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération en 2011.

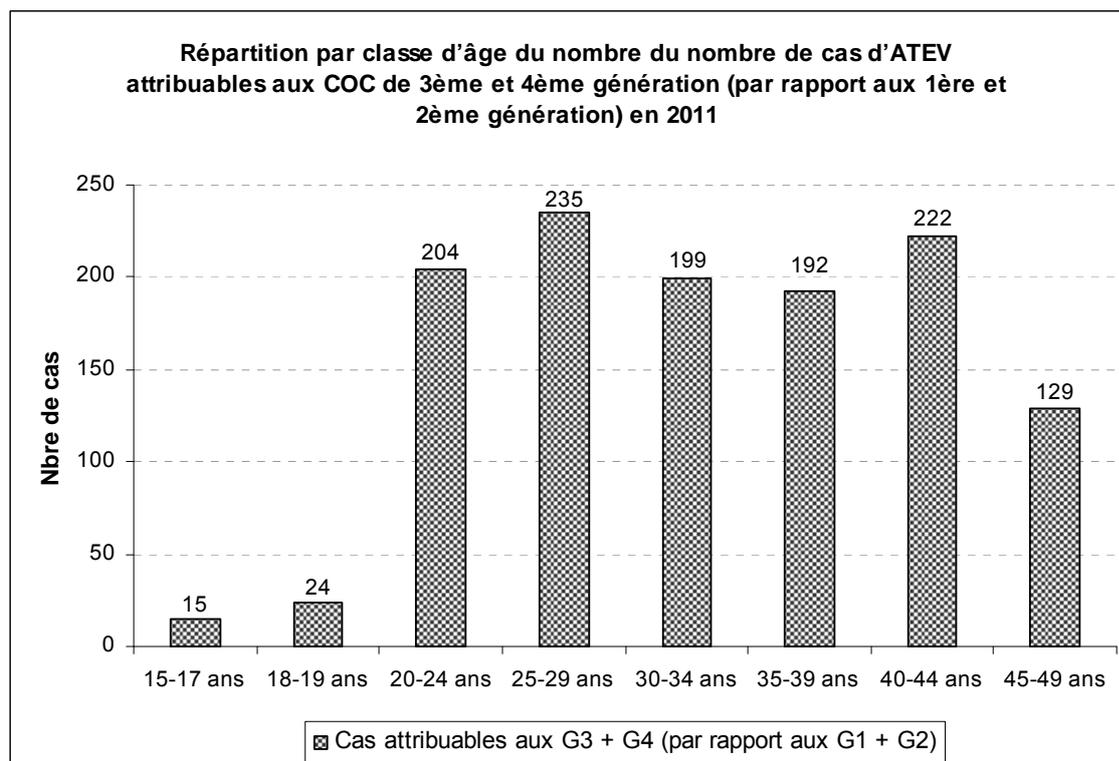


Figure 9 Répartition par classe d'âge du nombre de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération en 2011.

4. Mortalité intra-hospitalière par embolies pulmonaires (Figure 10)

Le nombre estimé de décès intra-hospitaliers par EP attribuables aux COC, toutes générations confondues (par rapport à la non utilisation), est stable sur la période 2000 – 2011 soit entre 8 et 9 décès. Le nombre de décès attribuables aux 1^{ère} / 2^{ème} et 3^{ème} / 4^{ème} génération était respectivement de 2 et 6 en 2011. En 2011, trois décès sur les huit attribuables aux COC surviennent chez des femmes âgées de 15 à 34 ans et cinq décès chez les femmes âgées de 35 à 49 ans. Sur la période 2000-2011, le nombre annuel de décès attribuables aux COC de 3^{ème} / 4^{ème} génération (par rapport au COC de 1^{ère} / 2^{ème}) est estimé à 3 : 1 décès chez les 15-34 ans et 2 décès chez les 35-49 ans.

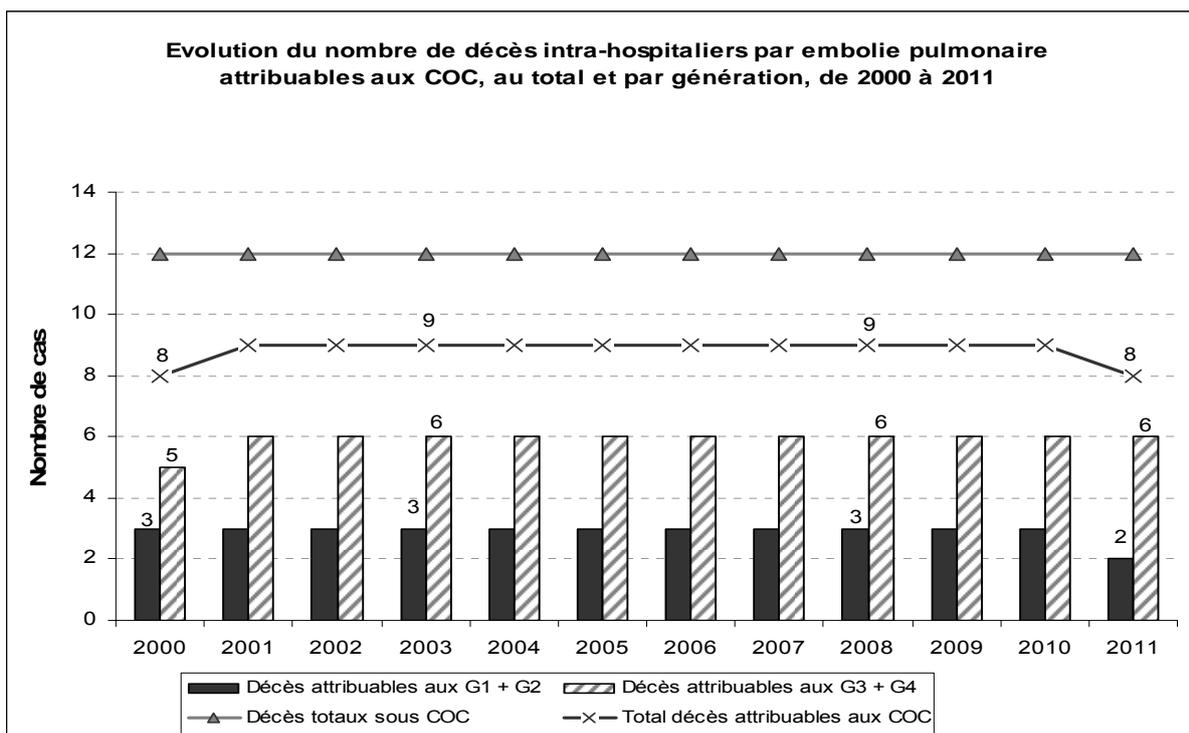


Figure 10 Nombre de décès intra-hospitaliers par EP attribuables aux COC (par génération) de 2000 à 2011

5. Mortalité prématurée (Figure 11)

Sur la période 2000 – 2011, le nombre annuel médian de décès prématurés lié à une EP (incluant les décès intra-hospitaliers) attribuables aux COC (toutes générations confondues) est estimé à 20 par an. Il varie de 19 à 20 par an selon l'année. Le nombre médian de décès prématurés attribuables aux 1^{ère} / 2^{ème} et 3^{ème} / 4^{ème} génération sur la période était respectivement de 6 et 14 par an.

En 2011 et en terme de prévision, le nombre estimé d'embolies pulmonaires conduirait dans les cinq années suivantes à 19 décès attribuables aux COC, 5 décès attribuables aux COC de 1^{ère} / 2^{ème} génération et 14 décès attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération.

Le nombre de décès prématurés attribuables aux COC de 3^{ème} / 4^{ème} génération (par rapport au COC de 1^{ère} / 2^{ème}) est estimé à 9 par an sur toute la période.

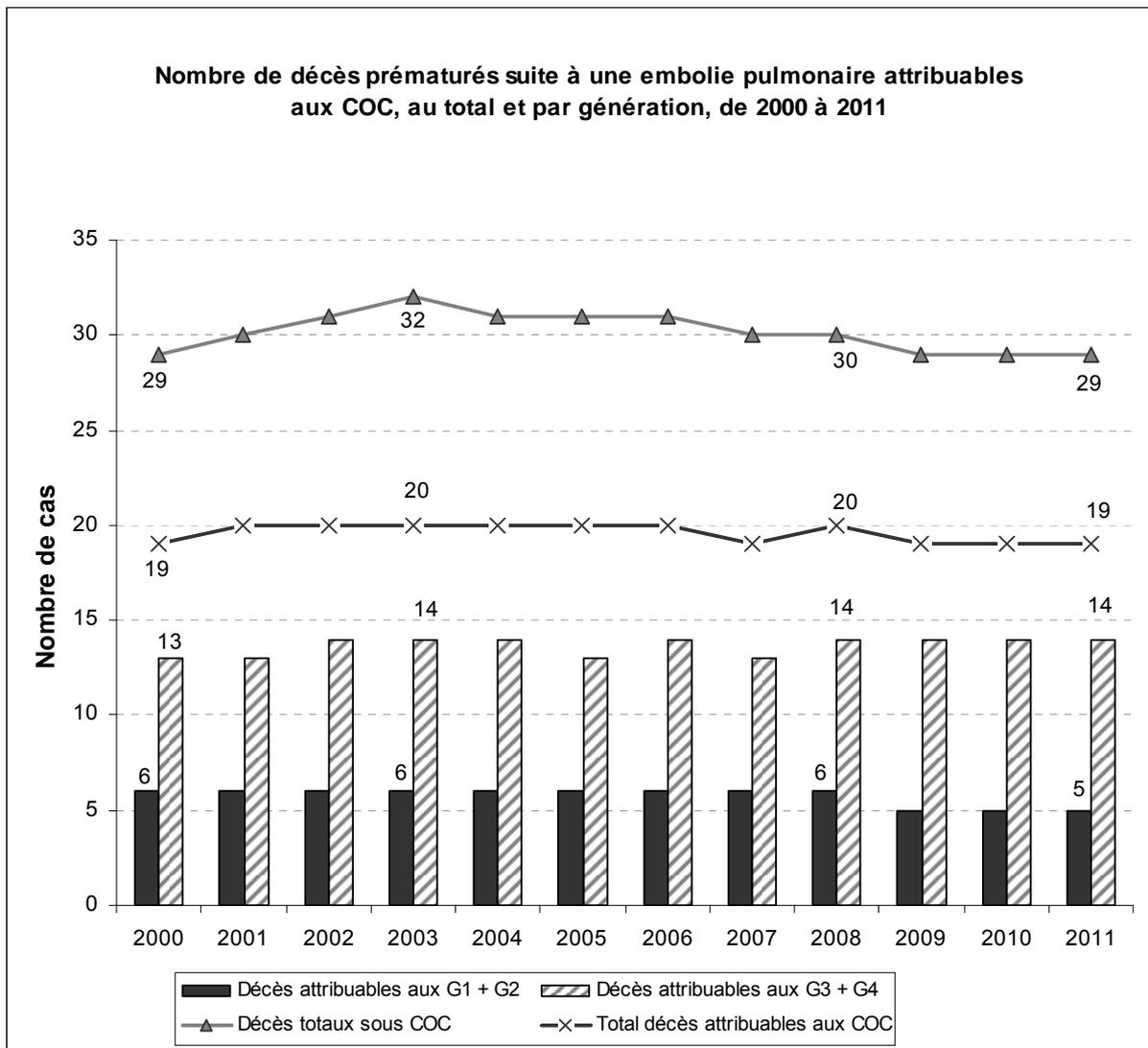


Figure 11 : Nombre de décès prématurés suite à une EP attribuables aux COC de 2000 à 2011

6. Analyses de sensibilité

a. Analyse n°1 : Variation du taux d'incidence de base d'ATEV

Une première analyse de sensibilité a été effectuée en utilisant les bornes supérieures et inférieures des intervalles de confiance (IC) des taux d'incidence (TI) d'ATEV issus de l'étude de Lidegaard (Lidegaard, 2011). Les résultats pour l'année 2011 sont présentés ci-dessous (Tableau 10).

Tableau 10 : Nombre de cas d'ATEV et de décès attribuables aux COC issu des analyses de sensibilité sur les variations du taux d'incidence de base d'ATEV

		Nombre de cas attribuables estimés*		
		Hypothèse : Bornes inférieures des IC des TI de Lidegaard **	Hypothèse de travail = TI de Lidegaard	Hypothèse : Bornes supérieures des IC des TI de Lidegaard **
Total cas attribuables aux COC	ATEV	2 137	2 497	2 855
	Mortalité intra-hospitalière	7	8	9
	Mortalité prématurée associée	17	19	22
Cas attribuables aux G1 + G2	ATEV	572	666	759
	Mortalité intra-hospitalière	2	2	2
	Mortalité prématurée associée	4	5	6
Cas attribuables aux G3 + G4	ATEV	1 565	1 831	2 096
	Mortalité intra-hospitalière	5	6	6
	Mortalité prématurée associée	12	14	16
Cas attribuables aux G3 + G4 par rapport aux G1 + G2	ATEV	1 043	1 220	1 397
	Mortalité intra-hospitalière	3	3	4
	Mortalité prématurée associée	8	9	11

* Estimation du nombre de cas par classe d'âge, restitution des résultats toutes tranches d'âge confondues.

** Données issues du tableau 8

Pour l'année 2011, l'estimation du nombre de cas d'ATEV attribuables aux COC (par rapport à la non utilisation), toutes générations confondues, est comprise entre 2 137 et 2 855, i.e. entre 712 et 952 embolies pulmonaires qui conduiront à entre 17 et 22 décès prématurés dans les cinq années suivantes.

Pour l'année 2011, l'estimation du nombre de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3^{ème} ou 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} ou 2^{ème} génération est comprise entre 1 043 et 1 397.

b. Analyse n°2 : Variation de l'augmentation du risque d'ATEV

Une seconde analyse de sensibilité a été effectuée en variant les valeurs d'augmentation du risque d'ATEV associé aux COC de 1^{ère}/2^{ème} génération (par rapport à la non exposition (NE)) et aux COC de 3^{ème}/4^{ème} génération (par rapport à la non exposition) les plus fréquemment retrouvées dans la littérature. Les résultats pour l'année 2011 sont présentés ci-dessous (Tableau 11).

Tableau 11 : Nombre de cas d'ATEV et de décès attribuables aux COC issu des analyses de sensibilité sur les variations de l'augmentation du risque d'ATEV

		Nombre de cas estimés*		
		Hypothèse : RR G1-G2/NE : 1,8 RR G3-G4/NE : 3,5	Hypothèse de travail : RR G1-G2/NE : 2,0 RR G3-G4/NE : 4,0	Hypothèse : RR G1-G2/NE : 2,2 RR G3-G4/NE : 4,5
Total cas attribuables aux COC	ATEV	2 058	2 497	2 934
	Mortalité intra-hospitalière	6	8	9
	Mortalité prématurée associée	16	19	23
Cas attribuables aux G1 + G2	ATEV	533	666	799
	Mortalité intra-hospitalière	2	2	3
	Mortalité prématurée associée	4	5	6
Cas attribuables aux G3 + G4	ATEV	1 525	1 831	2 135
	Mortalité intra-hospitalière	5	6	7
	Mortalité prématurée associée	12	14	17
Cas attribuables aux G3 + G4 par rapport aux G1 + G2	ATEV	1 037	1 220	1 403
	Mortalité intra-hospitalière	3	3	4
	Mortalité prématurée associée	8	9	11

* Estimation du nombre de cas par classe d'âge, restitution des résultats toutes tranches d'âge confondues.

Pour l'année 2011, l'estimation du nombre de cas d'ATEV attribuables aux COC (par rapport à la non utilisation), toutes générations confondues, est comprise entre 2058 et 2 934, i.e. entre 686 et 978 embolies pulmonaires qui conduiront à entre 16 et 23 décès prématurés dans les cinq années suivantes.

Pour l'année 2011, l'estimation du nombre de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3^{ème} ou 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} ou 2^{ème} génération est comprise entre 1 037 et 1 403

c. Analyse n°3 : Variation du taux de décès intra-hospitaliers

Une quatrième analyse de sensibilité a été effectuée en utilisant les bornes supérieures et inférieures de l'IC du taux de décès intra-hospitaliers suite à une embolie pulmonaire. Les résultats pour l'année 2011 sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 12).

Tableau 12 : Nombre de décès intra-hospitaliers attribuables aux COC issu des analyses de sensibilité sur les variations du taux de décès

	Nombre de décès intra-hospitaliers		
	Hypothèse : Taux 15-34 ans : 0,4% Taux 35-49 ans : 1,1%	Hypothèse de travail : Taux 15-34 ans : 0,6% Taux 35-49 ans : 1,33%	Hypothèse : Taux 15-34 ans : 0,8% Taux 35-49 ans : 1,6%
Total cas attribuables aux COC	6	8	10
Cas attribuables aux G1 + G2	2	2	3
Cas attribuables aux G3 + G4	4	6	7
Cas attribuables aux G3 + G4 par rapport aux G1 + G2	3	3	5

Pour l'année 2011, l'estimation du nombre de décès intra-hospitaliers par embolie pulmonaire attribuables aux COC (par rapport à la non utilisation), toutes générations confondues, est comprise entre 6 et 10.

d. Analyse n°4 : Variation du taux de mortalité prématurée

Une quatrième analyse de sensibilité a été effectuée en utilisant les bornes supérieures et inférieures de l'IC du taux de mortalité prématurée liée à une embolie pulmonaire. Les résultats pour l'année 2011 sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 13).

Tableau 13 : Nombre de décès prématurés attribuables aux COC issu des analyses de sensibilité sur les variations du taux de mortalité prématurée

	Nombre de décès prématurés estimés*		
	Hypothèse : Taux : 1,8% *	Hypothèse de travail : Taux : 2,3% *	Hypothèse : taux : 2,8% *
Total cas attribuables aux COC	15	19	23
Cas attribuables aux G1 + G2	4	5	6
Cas attribuables aux G3 + G4	11	14	17
Cas attribuables aux G3 + G4 par rapport aux G1 + G2	7	9	11

* Estimation du nombre de cas par classe d'âge, restitution des résultats toutes tranches d'âge confondues.

En 2011, l'estimation du nombre de décès prématurés attribuables aux COC (par rapport à la non utilisation), toutes générations confondues, est comprise entre le nombre entre 15 et 23.

e. Analyse n°5 : Hypothèses extrêmes

Une dernière analyse de sensibilité a été effectuée en combinant les hypothèses précédentes, c'est-à-dire en utilisant à la fois les bornes supérieures et inférieures des IC des TI d'ATEV issus de l'étude de Lidegaard et des taux de mortalité (taux de décès intra-hospitaliers liés à une EP et mortalité prématurée liée à EP, ainsi que les valeurs d'augmentation du risque d'ATEV associé aux COC de

1^{ère}/2^{ème} génération (par rapport à la non exposition (NE)) et aux COC de 3^{ème}/4^{ème} génération (par rapport à la non exposition) les plus fréquemment retrouvées dans la littérature.

Tableau 11 : Nombre de cas d'ATEV et de décès attribuables aux COC issu des analyses de sensibilité sur les variations de l'augmentation du risque d'ATEV

		Nombre de cas estimés*		
		Hypothèse minimaliste : - Bornes inférieures des IC des TI de Lidegaard - Décès intra-hospitaliers Taux 15-34 ans : 0,4% Taux 35-49 ans : 1,1% - Mortalité prématurée Taux : 1,8% - RR G1-G2/NE : 1,8 RR G3-G4/NE : 3,5	Hypothèse de travail : - TI de Lidegaard - Décès intra-hospitaliers Taux 15-34 ans : 0,6% Taux 35-49 ans : 1,3% - Mortalité prématurée Taux : 2,3% - RR G1-G2/NE : 2,0 RR G3-G4/NE : 4,0	Hypothèse maximaliste : - Bornes supérieures des IC des TI de Lidegaard - Décès intra-hospitaliers Taux 15-34 ans : 0,8% Taux 35-49 ans : 1,6% - Mortalité prématurée Taux : 2,8% - RR G1-G2/NE : 2,2 RR G3-G4/NE : 4,5
Total cas attribuables aux COC	ATEV	1 762	2 497	3 356
	Mortalité intra-hospitalière	4	8	13
	Mortalité prématurée associée	11	19	31
Cas attribuables aux G1 + G2	ATEV	458	666	911
	Mortalité intra-hospitalière	1	2	4
	Mortalité prématurée associée	3	5	9
Cas attribuables aux G3 + G4	ATEV	1 304	1 831	2 245
	Mortalité intra-hospitalière	3	6	9
	Mortalité prématurée associée	8	14	23
Cas attribuables aux G3 + G4 par rapport aux G1 + G2	ATEV	887	1 220	1 607
	Mortalité intra-hospitalière	2	3	6
	Mortalité prématurée associée	5	9	15

* Estimation du nombre de cas par classe d'âge, restitution des résultats toutes tranches d'âge confondues.

** Données issues du tableau 8

En 2011, l'estimation du nombre de décès prématurés attribuables aux COC (par rapport à la non utilisation), toutes générations confondues, est comprise entre le nombre entre 11 et 31.

VI. Discussion

Ce rapport présente, au moyen d'une approche pharmaco-épidémiologique, l'estimation du nombre de femmes ayant eu un ATEV lié à l'utilisation de COC en France entre 2000 et 2011.

Les principaux résultats sont les suivants:

- Le nombre annuel total de cas d'ATEV survenus chez les utilisatrices de COC est en moyenne de 3 891 cas: 1 556 chez les utilisatrices de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et 2 334 chez les utilisatrices de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération. En 2011, ces nombres de cas étaient respectivement 3 772, 1 332 et 2 440.
- Le nombre annuel total de cas d'ATEV attribuables aux COC est en moyenne 2 529 : 778 attribuables aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et 1 751 attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération. En 2011, ces nombres de cas étaient respectivement 2 497, 666 et 1 831.
- Le nombre annuel de cas d'ATEV attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et de 2^{ème} génération est en moyenne 1 167. En 2011, ce nombre de cas en excès attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport à ceux de 1^{ère} et de 2^{ème} génération est de 1 220.
- Le nombre annuel de décès intra-hospitaliers par embolie pulmonaire attribuables à l'utilisation des COC est en moyenne de 8 à 9 selon les années. En 2011, il est estimé à que 2 décès intra-hospitaliers étaient attribuables aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et 6 aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération.
- Le nombre annuel de décès intra-hospitaliers par embolie pulmonaire attribuables à l'utilisation des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération est estimé à 3 sur toute la période.
- Le nombre annuel de décès prématurés (incluant les décès intra-hospitaliers) dans les 5 ans liés à l'embolie pulmonaire attribuables à l'utilisation des COC est estimé à 20 décès (médiane) : 6 décès attribuables aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et 14 attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération. En 2011, ces nombres de décès étaient respectivement 19, 5, et 14 décès.
- Le nombre annuel de décès prématurés (incluant les décès intra-hospitaliers) dans les 5 ans liés à l'embolie pulmonaire à l'embolie pulmonaire attribuables à l'utilisation des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération est estimé à 9 par an sur toute la période.

En France, le nombre de femmes exposées à un COC a augmenté jusqu'en 2003, puis a diminué de 2003 à 2011. Les enquêtes transversales Inserm/Ined de 2000 et 2010, ont mis en évidence une diminution du recours à un COC sur la période, non homogène au sein de chaque classe d'âge. De plus, une modification de la répartition des femmes exposées par génération de COC (1^{ère}/2^{ème} vs 3^{ème}/4^{ème} génération) au sein de chaque classe d'âge s'est amorcée en 2009 en faveur d'une augmentation de l'utilisation des COC de 3^{ème}/4^{ème} génération. L'ensemble de ces informations a été pris en compte pour estimer la population exposée à un COC, toute génération confondue, par type de génération et par classe d'âge.

Les risques absolus de base d'accidents thromboemboliques veineux servant pour l'estimation (incidence d'ATEV chez les femmes non-utilisatrices de COC) proviennent d'une étude danoise qui inclut l'ensemble de la population féminine danoise âgée de 15 à 49 ans non enceinte et sans facteur de risque ou déclenchant majeur connu d'ATEV. Cette population peut être considérée à faible risque d'ATEV. Cependant le niveau de risque de base d'ATEV de la population de femmes utilisatrices de COC peut raisonnablement être considéré comme comparable à celui de la population précédente (même tranche d'âge, même statut vis à vis de la grossesse et mêmes critères d'exclusion des facteurs de risque/ déclenchants majeurs connus). Donc, les ATEV observés dans l'étude de Lidegaard (et par conséquent ceux estimés dans ce rapport) pourraient être considérés comme des événements thromboemboliques non provoqués par des facteurs de risque/ déclenchants majeurs connus.

A noter que les chirurgies traumatiques et digestives n'étaient pas des critères d'exclusion de l'étude de Lidegaard. Ces conditions ne sont pas considérées comme des facteurs majeurs d'ATEV et il n'y a pas de recommandation pour une prophylaxie de la thrombose veineuse en cas de traumatisme des membres inférieurs ou de chirurgie abdominale pour appendicectomie. Les femmes utilisatrices d'une contraception hormonale non orale (patchs, anneaux vaginaux, implants, dispositifs intra utérins imprégnés) n'étaient pas exclues non plus, alors que le risque d'ATEV dans cette population est augmenté par rapport aux non utilisatrices de COC (Lidegaard, 2012). Leur nombre étant faible, l'impact éventuel de leur non exclusion sur l'estimation est marginal. Certains facteurs n'ont pas été pris en compte dans l'étude de Lidegaard, comme le tabac et la surcharge pondérale. Cependant le tabac n'est pas un facteur de risque majeur reconnu d'ATEV et la prise en compte de la surcharge pondérale dans les analyses d'autres études n'a pas modifié leurs résultats (Dinger, 2007 ; Vlieg, 2009 ; Lidegaard, 2009). De plus dans l'étude Fécond, il n'a pas été observé d'association entre l'Indice de masse corporelle et les générations de COC (Bajos, communication personnelle).

Les résultats de l'étude Danoise sont en adéquation avec ceux d'autres études disponibles dont les données françaises de l'étude brestoise plus anciennes (Oger, 2000), recueillies sur un faible nombre de jeunes femmes et non renseignées par classe d'âge quinquennal. L'étude danoise (Lidegaard, 2009 ; Lidegaard, 2011 ; Lidegaard, 2012) est l'étude la plus récente, avec une puissance 10 fois supérieure aux travaux antérieurs (Naess, 2007 ; Silverstein 1998 Anderson, 1991) et dispose de données détaillées par classe d'âge. Il convient de noter que les taux d'incidence des ATEV dans la population générale et chez les non utilisatrices de COC retrouvés dans ces études sont bien supérieurs à celui actuellement mentionné dans les RCP des COC. En effet les RCP font mention d'un taux d'incidence d'ATEV de 0.5 à 1.0 cas pour 10 000 femmes-années chez les non utilisatrices de COC. Le taux d'incidence des RCP est basé sur les résultats d'une étude américaine très ancienne qui a étudié les dossiers médicaux de l'ensemble des personnes hospitalisées du 1er juillet 1985 au 31 décembre 1986 dans 16 hôpitaux du Massachusetts (Anderson, 1991). Le nombre de cas d'ATEV recueilli dans cette étude est très limité, tout particulièrement chez les femmes âgées de 20 à 49 ans (nombre non disponible dans la publication mais il peut être estimé à partir des taux d'incidence à moins de 15 femmes).

Ainsi, ce sont les taux d'incidence d'ATEV chez les femmes non-utilisatrices de COC sans pathologie tumorale ni grossesse de l'étude danoise qui ont été utilisés dans ce rapport. En appliquant ces taux et en les combinant à l'augmentation du risque liée aux COC, une estimation moyenne annuelle de 7 145 cas d'ATEV et 2 382 cas d'embolie pulmonaire est attendue, de 2007 à 2011, en France chez les femmes (utilisatrices et non utilisatrices de COC) de 15 à 49 ans sans pathologie tumorale ni grossesse. Il n'existe pas de registre français renseignant la morbidité des ATEV pour les confronter à ces estimations. En revanche, il est possible de déterminer le nombre d'hospitalisation par embolie pulmonaire grâce à l'utilisation des données d'hospitalisation du programme de médicalisation des systèmes d'information pour le champ de médecine chirurgie obstétrique (PMSI-MCO), qui regroupe principalement le court-séjour. Le PMSI-MCO contient les données nationales d'hospitalisation et intègre la quasi-exhaustivité des séjours hospitaliers enregistrés au cours d'une année civile, dont ceux pour embolie pulmonaire. De 2007 à 2011, le nombre de femmes observé, de 15 à 49 ans sans pathologie tumorale ni grossesse, hospitalisées pour embolie pulmonaire est en moyenne de 2 504 par an dans la base du PMSI (1 040 patientes âgées de 15 à 34 ans, et 1 464 patientes âgées de 35 à 49 ans). Pour la période de 2007 à 2011, le nombre moyen d'embolie pulmonaire correspondant estimé est respectivement 2 382 (total), 968 (de 15 à 34 ans) et 1 414 (de 35 à 49 ans). Les chiffres observés dans le PMSI et ceux estimés dans ce rapport sont donc concordants.

Il est difficile d'estimer la mortalité liée à un événement thromboembolique en population générale d'une part et chez les femmes exposées ou non à un COC d'autre part. Ce travail s'est intéressé à la létalité intra-hospitalière au cours d'une hospitalisation pour une embolie pulmonaire et à la mortalité prématurée définie comme la mortalité qui survient dans les 5 années suivantes liée à l'embolie pulmonaire. La mortalité extra-hospitalière par embolie pulmonaire n'a pas été prise en compte. Cependant, la mortalité extra-hospitalière par embolie pulmonaire n'est pas connue et est probablement faible chez le sujet jeune. La létalité intra-hospitalière issue du PMSI chez les femmes âgées de 15 à 49 ans hospitalisées initialement pour une embolie pulmonaire est stable de 2007 à 2011 soit 1,02%. Ce taux est de 0,6% chez les femmes âgées de 15 à 34 ans et 1,3% chez les femmes âgées de 35 à 49 ans. Plusieurs études européennes anciennes ont montré une augmentation de la mortalité thromboembolique veineuse au cours des années 80 et 90 et suggéraient que cette augmentation serait la conséquence de l'augmentation de la consommation des COC de 3ème génération (Vandenbroucke, 1996 ; Thomas, Lancet 1996). La mortalité prématurée est probablement faible chez le sujet jeune chez qui les facteurs de risque déclenchant ont été

supprimés (comme l'arrêt du COC suite à l'embolie pulmonaire). Le risque relatif de décès après une embolie pulmonaire chez ces sujets dépend du délai écoulé depuis l'évènement. Il est très élevé dans les jours qui suivent l'évènement (létalité intra hospitalière) et devrait tendre asymptotiquement vers 1 (c'est à dire la même probabilité de décès par rapport à la population générale) pour des délais plus longs. Cette hypothèse est soutenue par la moindre fréquence de survenue de récives après un premier épisode thrombotique veineux concomitant à la prise d'une contraception orale. Plusieurs publications ont rapporté un moindre risque de récive chez les femmes ayant eu un premier épisode thrombotique veineux (McRae S. 2006). Un moindre risque de récive chez les femmes ayant eu un épisode d'ATEV sous COC a été aussi observé dans l'étude brestoise (Oger, Communication personnelle).

L'estimation de l'excès du nombre de cas attribuables aux COC toute génération confondue présentant un évènement thromboembolique veineux est basée sur les résultats de nombreuses études (voir méthodes) et sur l'utilisation des différents risques relatifs en fonction du COC, déterminés à partir du suivi de la cohorte danoise de Lidegaard et coll., qui représente actuellement le suivi de femmes âgées de 15 à 49 ans le plus long, avec plus de 8 millions de femmes-années suivies de 2001 à 2009 (Lidegaard et al, 2011).

Les données de la littérature disponibles sur l'augmentation du risque d'ATEV chez les femmes utilisant des COC dits de 4ème génération contenant de la drospirénone montrent que l'augmentation du risque est identique à celui retrouvé avec les COC de 3ème génération (Parkin, 2011 ; Jick, 2011 ; Lidegaard, 2011). Dans la mesure où aucune donnée n'est disponible pour les autres COC de 4ème génération contenant de la chlormadinone, du diénogest et du normégestrol, l'augmentation du risque a été considérée comme identique à celui des COC de 3ème génération et des COC de 4ème génération contenant de la drospirénone. Cependant, le nombre de femmes exposées à un COC de 4ème génération contenant de la chlormadinone, du diénogest ou du normégestrol est très faible (7.9% parmi les utilisatrices de 4ème génération sur les 5 dernières années). Ainsi l'hypothèse retenue ne devrait pas impacter considérablement le nombre de cas calculé.

Ce travail se limite à l'estimation du nombre d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France. L'excès du nombre d'évènements cardiovasculaires (accident vasculaire ischémique cérébral et infarctus du myocarde) associé à l'utilisation des COC (Baillargeon, 2007 ; Lidegaard, 2012), mériterait d'être évalué en prenant en compte les différents progestatifs mais également les différentes doses d'éthinylestradiol contenues dans les COC.

En conclusion, sur la période de 2000 à 2011, le nombre moyen annuel total de cas d'ATEV attribuables aux COC est 2 529 :: 778 attribuables aux COC de 1ère et 2ème génération et 1751 attribuables aux COC de 3ème et 4ème génération. Par ailleurs, le nombre annuel moyen de cas en excès attribuables aux COC de 3ème et 4ème génération par rapport à ceux de 1ère et de 2ème génération est de 1 167.

Le risque d'accident thromboembolique veineux existe en population générale et augmente avec l'âge chez toutes les femmes qu'elles soient ou non utilisatrices d'un contraceptif oral combiné. Le risque est plus important chez les femmes utilisatrices d'un contraceptif oral combiné et en particulier quand celui-ci est de troisième ou dit de quatrième génération. Ce risque très rare peut exceptionnellement se compliquer d'évolution fatale en cas d'embolie pulmonaire. Compte tenu du nombre élevé de femmes en âge de procréer exposées aux contraceptifs oraux combinés en France, ce risque doit être pris en compte. Parce qu'il reste exceptionnel, ce risque semble sous-estimé par les professionnels de santé et est longtemps resté méconnu des femmes utilisatrices d'un contraceptif oral combiné. L'utilisation de moyens alternatifs de contraception, la réduction de l'exposition aux contraceptifs oraux combinés de 3ème et 4ème génération qui ne devraient pas être utilisés en première intention, la prise en compte des facteurs de risque avant toute prescription, la sensibilisation des femmes et des professionnels de santé au risque et aux signes qui doivent alerter et amener à consulter pour une prise en charge précoce en cas d'accidents thromboembolique veineux sont autant de mesures qui pourraient permettre de réduire le nombre de cas d'accidents thromboembolique veineux et de décès qui peuvent en découler. La prise en compte du risque d'accident thromboembolique veineux sous contraceptif oral combiné nécessite d'être intégrée dans une prise en charge globale de la femme désirant utiliser un moyen de contraception. Le risque doit être mis en perspective avec les autres effets indésirables liés aux contraceptifs qu'ils soient oraux combinés ou d'autres types et avec le risque de grossesse non désirée que fait courir toute contraception quand celle n'est pas parfaitement adaptée à chaque femme.

VII. Références bibliographiques

- Anderson FA , Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151:933-8.
- 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.* 2003;362:523-6.
- Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestrel JE. Association between the current use of low dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease : a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005 ;90(7) :3863-3870.
- Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. *Hum Reprod.* 2003;18:994-9.
- Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C et équipe de l'enquête Fécond. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? *Population et sociétés.* 2012 ; (442).
- Becattini C, Agnelli G. Predictors of mortality from pulmonary embolism and their influence on clinical management. *Thromb Haemost.* 2008;100:747-51.
- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346:1593-6.
- Boyce J, Fawcett JW, Nolan DC. Coronary thrombosis and Covid. *Lancet* 1963 ;281 :111.
- Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010 ;152 :578-89.
- Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007 ;75:344-54.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353:1386-9.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-987.
- Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, Engelung A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: a report to the Committee on Safety of Drugs. *BMJ* 1970;2:203-9.
- Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-93.
- Jick S, Hernandez RK. Risk of venous thromboembolism in women using oral contraceptive containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011;340:d2151.
- Jordan WM, Anand JK. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961 ;278 :1146-7.
- Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, Kovacs MJ, Wells P, Julian JA, Mackinnon B, Demers C, Douketis J, Turpie AG, Van Nguyen P, Green D, Kassis J, Kahn SR, Solymoss S, Desjardins L, Geerts W, Johnston M, Weitz JI, Hirsh J, Gent M; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost.* 2004 ;2:743-9.
- Guibert-Lantoine C, Leridon H. La contraception en France : un bilan après 30 ans de libéralisation ». *Population*, 1998 ; 53 (4) : 785-812.

Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010;95:970-5

Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010 ;376:2032-9. Review

Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-6.

Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890. doi: 10.1136/bmj.b2890.

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*. 2011;343:d6423.

Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012 ;344:e2990.

McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet*. 2006 ;368:371-8. Review.

Moreau C, Trussell J, Gilbert F, Bajos N, Bouyer J. Oral contraceptive tolerance: does the type of pill matter? *Obstet Gynecol*. 2007 ;109:1277-85.

Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5:692-9.

Norhammar A, Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L. Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). *Heart*. 2008;94:1565-70.

Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83:657-60.

Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;340:d2139.

Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Illiceto S, Prandoni P; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004 ;350:2257-64.

Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickars L, Ramsay T, Betancourt MT, Kovacs MJ. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*. 2008;179:417-26.

Schwingl PJ, Ory HW, Visness CM. Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:241-9.

Seaman HE, deVries CS, Farmer RDT. The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case-control study. *Hum Reprod* 2003;18(3):522-6.

Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.

Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, Mac-Rae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996;312:83-8.

Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1276-90.

Vlieg AVH, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009 ;339:b2921.

White RH, Zhou H, Murin S Death due to recurrent thromboembolism among younger healthier individuals hospitalized for idiopathic pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;99:683-90.

WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-8.

ANNEXE

Tableau 1 : Population des femmes âgées de 15 à 49 ans par groupes d'âges quinquennaux (excepté pour la tranche des 15-19 ans) au 1^{er} janvier de l'année, France hors Mayotte

	Femmes								
	15-17 ans	18-19 ans	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	Total
2000	1 197 906	798 604	1 892 166	2 156 886	2 211 365	2 266 950	2 211 965	2 179 563	14 915 405
2001	1 191 034	794 023	1 924 622	2 108 187	2 204 729	2 278 841	2 225 083	2 175 727	14 902 246
2002	1 190 876	793 918	1 967 134	2 040 696	2 209 628	2 288 376	2 238 732	2 188 388	14 917 748
2003	1 192 562	795 042	1 997 180	1 984 153	2 228 085	2 288 725	2 247 661	2 194 148	14 927 556
2004	1 209 079	806 053	2 009 458	1 936 137	2 236 725	2 274 636	2 273 185	2 205 242	14 950 515
2005	1 222 467	814 978	2 020 063	1 923 828	2 219 234	2 259 237	2 293 061	2 219 437	14 972 305
2006	1 226 531	817 687	2 016 442	1 960 605	2 173 881	2 253 084	2 304 938	2 232 055	14 985 223
2007	1 216 460	810 973	2 008 517	2 001 579	2 110 891	2 259 280	2 316 560	2 244 354	14 968 614
2008	1 209 290	806 193	1 994 422	2 028 008	2 054 196	2 280 538	2 313 082	2 251 751	14 937 480
2009	1 191 395	794 264	2 005 985	2 033 431	2 002 411	2 288 496	2 297 604	2 272 716	14 886 302
2010	1 176 296	784 198	2 005 062	2 035 029	1 986 486	2 269 265	2 276 928	2 291 196	14 824 460
2011	1 170 212	780 142	1 997 628	2 017 045	2 019 027	2 221 738	2 271 338	2 301 388	14 778 518