

Risques thromboemboliques veineux et artériels chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés : une étude de cohorte de l'Assurance Maladie

La France se caractérise par un **recours important à la contraception hormonale orale**, qui représente près de 60% de la couverture contraceptive, conduisant les femmes françaises à occuper une des premières places mondiales pour l'utilisation de cette méthode.

Dans la littérature scientifique internationale, de nombreuses études de grande ampleur montrent de manière concordante que la contraception orale combinée entraîne une augmentation du risque d'accident thromboembolique veineux et d'accident ischémique artériel.

A travers le monde, nombre d'auteurs et d'institutions recommandent comme contraceptif oral combiné (COC) les préparations contenant un progestatif dit de 2^{ème} génération, avec une faible dose d'éthinylestradiol (« EE » : l'œstrogène le plus souvent utilisé dans la composition des pilules contraceptives). En France, plusieurs mesures ont été prises pour réduire la prescription des contraceptifs oraux de 3^{ème} et 4^{ème} génération à des prescriptions de seconde intention compte tenu du sur-risque lié à ces pilules.

C'est dans ce contexte qu'en janvier 2013, la ministre des Affaires sociales et de la Santé, Marisol Touraine a saisi l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui a confié à l'Assurance Maladie la réalisation d'une **étude visant à préciser, pour les contraceptifs oraux combinés de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération, les risques absolus et relatifs des évènements graves** comme l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'infarctus du myocarde dans la population française.

L'analyse ainsi réalisée porte également sur le type de progestatif (génération de pilule) et le dosage d'éthinylestradiol, afin de comparer le niveau de risque respectif des différents produits en analysant de manière exhaustive les différentes combinaisons existantes entre progestatifs et dosages d'œstrogènes.

L'étude de l'Assurance Maladie corrobore, à partir des données françaises, les analyses et publications réalisées au niveau international :

> L'observation de cette cohorte confirme **l'existence d'un doublement du risque d'embolie pulmonaire** des contraceptifs oraux combinés de 3^{ème} génération par rapport à ceux de 2^{ème} génération.

> Les données de l'étude démontrent par ailleurs qu'il existe aussi **un risque global inférieur pour les dosages à 20 µg d'œstrogènes par rapport au dosage référence 30/40 µg, quelles que soient les générations de contraceptifs oraux combinés.**

> Au total, **les progestatifs d'ancienne génération combinés à un faible dosage d'éthinylestradiol sont associés à un moindre risque thromboembolique veineux et artériel.**

Par cette analyse menée « en vie réelle » à partir du Sniiram¹ et du PMSI² sur les données de 4 millions de femmes de 15 à 49 ans, l'ambition de l'Assurance Maladie est d'éclairer la décision publique et de permettre aux autorités sanitaires d'optimiser la stratégie collective et individuelle de prescription de la contraception orale.

A cet égard, la présente étude, conduite dans le cadre de la convention associant la Cnamts et l'ANSM, illustre parfaitement la coopération existant entre les deux institutions. Ces dernières années, ce partenariat a fait la preuve de son intérêt en permettant à l'ANSM de disposer d'études en conditions réelles d'utilisation des médicaments sur des cohortes populationnelles importantes, avec toutes les garanties d'expertise et d'indépendance requises. Au total, cinq études auront ainsi été réalisées sur la période (Benfluorex, Pioglitazone, insuline glargine, conditions de prescription de l'acitrétine, COC).

Pour en savoir plus

Le protocole d'étude a été élaboré par le Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnamts) en lien avec le Pôle Epidémiologie des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

L'interprétation des résultats a également été conduite conjointement.

Le traitement des données et la rédaction du rapport ont été effectués par la Cnamts.

Cette étude a été réalisée du 13 février au 20 juin 2013.

Contacts presse :

Amélie Gherinick – Nadège Hariti / presse@cnamts.fr

L'intégralité du rapport est disponible sur le site de l'Assurance Maladie, [ameli.fr](http://www.ameli.fr), à la rubrique « statistiques et publications »

<http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/index.php>

¹ Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie.

² Programme de médicalisation des systèmes d'information

**Risques thromboemboliques veineux et artériels
chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés :
une étude de cohorte de l'Assurance Maladie**

- Synthèse -

I - Un contexte français particulier : une couverture contraceptive importante et spécifique

En 2012, en France, 30% des femmes de 15-49 ans concernées par la contraception utilisent une contraception hormonale orale.

La France se caractérise par une couverture contraceptive étendue et constituée à 80% par des méthodes délivrées sur prescription médicale, avec **une prédominance forte de la pilule contraceptive.**

De 2000 à 2008, environ 60% des femmes sous contraceptifs oraux combinés utilisaient une pilule de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération et 40% une pilule de 3^{ème} ou 4^{ème} génération. Cette répartition est restée stable pendant cette période.

Néanmoins, **depuis 2009, l'utilisation des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération a largement augmenté au détriment des plus anciennes. En 2011, 1,3% des femmes ont utilisé un contraceptif oral combiné de 1^{ère} génération, 49,5% de 2^{ème} génération, 33,5% de 3^{ème} génération et 15,6% de 4^{ème} génération.**

En 2007, la Haute Autorité de Santé, lors de la réévaluation par la Commission de transparence, avait conclu que les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération étaient des traitements de deuxième intention en raison de l'augmentation du risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémiques. La Commission a considéré que les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux COC de 2^{ème} génération.

En décembre 2011, suite à la réévaluation européenne, la Direction générale de la Santé (DGS) a saisi la Commission de la transparence.

Le 19 septembre 2012, la Commission de la transparence (Haute Autorité de Santé) émet un nouvel avis, en qualifiant le service médical rendu par les contraceptifs oraux combinés (COC) de 3^{ème} génération d'insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale. La Commission a pris en compte, d'une part le sur-risque d'événements thromboemboliques veineux, et d'autre part l'absence d'avantage démontré en termes de tolérance clinique pour les femmes exposées aux COC de 3^{ème} génération par rapport à ceux de 2^{ème} ou de 1^{ère} génération.

Le même jour, sur la base de cet avis, la ministre des Affaires sociales et de la Santé décide du déremboursement des COC de 3^{ème} génération.

En octobre 2012, une **revue de littérature de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)** sur le risque de thrombose veineuse chez les femmes qui utilisent un contraceptif oral combiné confirme un **risque deux fois plus élevé chez les femmes utilisant un COC de 3^{ème} ou 4^{ème} génération** que chez les femmes utilisant un COC de 2^{ème} génération.

En l'absence d'études comparatives montrant un bénéfice supplémentaire pour les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération, l'ANSM recommande alors la prescription de pilules de 2^{ème} génération en première intention, lorsqu'une contraception orale estroprogestative a été choisie.

En janvier 2013, le ministère de la Santé annonce le déremboursement des contraceptifs oraux combinés de 3^{ème} génération au 31 mars 2013, avançant ainsi la date initialement prévue au 30 septembre 2013.

II - Une étude de l'Assurance Maladie qui confirme sur des données françaises les résultats publiés dans la littérature scientifique internationale

A la demande de la ministre des Affaires sociales et de la Santé, et avec l'appui de l'ANSM, l'Assurance Maladie a cherché à déterminer les risques des événements graves tels que l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'infarctus du myocarde pour les contraceptifs oraux combinés de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération, en condition réelle en France.

Une analyse par progestatif et par dosage d'éthinylestradiol complète également cette étude.

▪ Plus de 4 millions de femmes suivies

L'étude, réalisée à partir du Sniiram et du PMSI, porte sur toutes les femmes de 15 à 49 ans résidant en France et ayant eu au moins un contraceptif oral combiné remboursé par l'Assurance Maladie entre le 1^{er} juillet 2010 et le 31 décembre 2011.

Les femmes qui avaient des antécédents de cancer, d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels ont été exclues de l'étude. Parmi les critères d'exclusion de l'étude figuraient également la grossesse, le cancer et l'arrêt du contraceptif oral combiné.

L'étude porte sur les événements graves suivants :

- Le taux d'embolies pulmonaires,
- Le taux d'AVC ischémique,
- Le taux d'infarctus du myocarde,
- Un critère associant embolie pulmonaire, AVC ischémique et infarctus du myocarde.

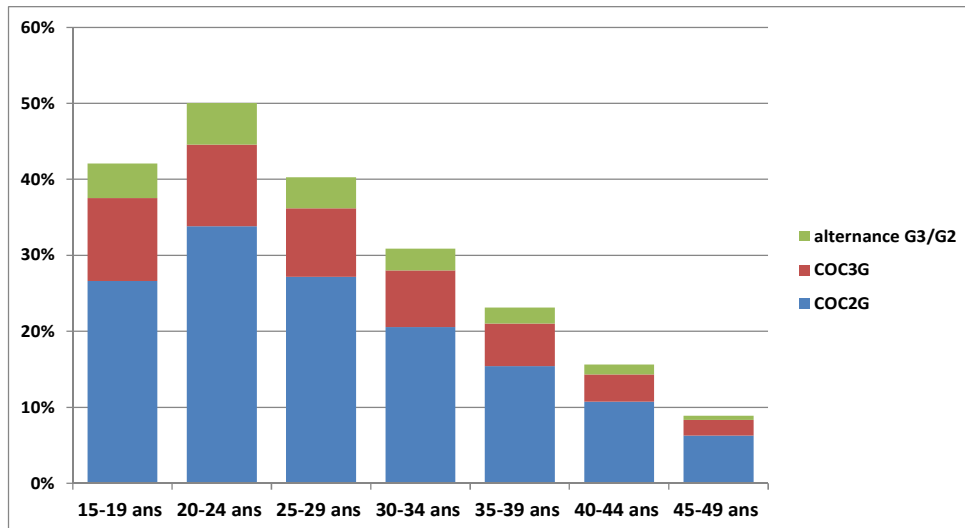
Au total, l'étude a inclus **4 343 692** femmes d'âge moyen de 28 ans.

Le suivi a porté sur **2 962 857** personnes-années, soit en moyenne **8,2** mois par personne.

Parmi les femmes incluses dans l'étude, **69,2%** avaient été exposées à un contraceptif oral combiné de 1^{ère}/2^{ème} génération, **27,2%** à un contraceptif oral combiné de 3^{ème} génération et **3,6%** avaient eu alternativement des contraceptifs oraux combinés de 1^{ère}/2^{ème} génération et 3^{ème} génération. Les COC non remboursés de 3^{ème} et 4^{ème} génération ne sont par définition pas pris en compte ici, **ce qui explique les différences de pourcentages entre l'utilisation des contraceptifs oraux combinés par les femmes incluses dans l'étude et l'utilisation des COC de manière globale.**

On note aussi que les femmes remboursées d'une contraception de 3^{ème} génération suivies dans le cadre de l'étude sont **significativement plus jeunes** (20,7% de 15-19 ans vs 18,1% pour les contraceptifs oraux combinés de 1^{ère}/2^{ème} génération), **moins à risque cardiovasculaire, moins souvent dans les suites d'une grossesse** (8,6% vs 10,1%) et **plus souvent suivies par un gynécologue** (33,5% vs 28,7%).

Taux de la population de femmes résidant en France et ayant été incluses dans l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » (COC remboursé entre juillet 2010 et décembre 2011)
Données Sniiram et Insee



▪ Résultats

⇒ **Risque d'embolie pulmonaire**

Après observation, les données de l'étude démontrent que les COC3G sont associées à un **risque 2 fois plus élevé d'embolies pulmonaires** que les pilules dites de 1^{ère} et de 2^{ème} génération.

Le risque absolu est de 33 pour 100 000 personnes-années³.

Un dosage de 20 µg d'œstrogène réduit le risque d'embolie pulmonaire de 26% par rapport à un dosage de 30 ou 40 µg.

Par ailleurs, quel que soit le progestatif et après résultats ajustés⁴, il existe un **sur-risque en fonction de l'âge de l'ordre d'un facteur 4** entre le groupe le plus âgé (45-49 ans) et le groupe le plus jeune (15-19 ans).

⇒ **Risque ischémique artériel**

Il n'existe **pas de différence de risque sur l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'infarctus du myocarde** entre les COC2G et les COC3G.

- Accident vasculaire cérébral ischémique

Le risque absolu pour un accident vasculaire cérébral ischémique est de 17 pour 100 000 personnes-années.

L'analyse par dosage d'œstrogène montre que le risque des dosages à 20 µg n'était pas significativement inférieur à celui des 30/40 µg.

Quel que soit le progestatif et après résultats ajustés, il existe pour l'accident vasculaire cérébral ischémique un **sur-risque d'un facteur de 22** entre le groupe le plus âgé et le groupe le plus jeune.

- Infarctus du myocarde

Le risque absolu pour un infarctus du myocarde est de 8 pour 100 000 personnes-années.

En revanche, l'analyse par dosage d'œstrogène montre un risque significativement inférieur (-39%) pour les dosages à 20 µg par rapport aux dosages à 30 ou 40 µg.

Quel que soit le progestatif et après résultats ajustés, il existe un **sur-risque important en fonction de l'âge d'un facteur 81** entre le groupe le plus âgé et le groupe le plus jeune.

³ La notion de *personne-année* désigne la durée totale de suivi des individus à risque dans la population étudiée. Il s'agit ici de 33 personnes sur 100 000 par an.

⁴ Cf. annexe méthodologique.

⇒ **Sur-risque global**

L'Assurance Maladie a également travaillé sur un **critère composite** associant embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ischémique et infarctus du myocarde.

Le risque absolu après résultats ajustés est ici de 58 pour 100 000 personnes-années.

Après observation, les résultats montrent qu'il existe aussi **un risque significativement inférieur pour les dosages à 20 mg par rapport au dosage référence 30/40 µg.**

Au total, comparativement aux pilules de 1^{ère} et de 2^{ème} génération, les pilules de 3^{ème} génération sont associées à une augmentation d'environ 50% du risque de survenue de l'un des évènements ici pris en compte.

Les progestatifs d'ancienne génération comme le lévonorgestrel (COC2G), combinés à 20 µg d'éthinylestradiol, sont associés à un moindre risque thromboembolique veineux et artériel.

Cette association de 100 µg de lévonorgestrel et de 20 µg d'éthinylestradiol est commercialisée et remboursée en France depuis avril 2010.⁵ De janvier à avril 2013, on constate une augmentation de 91% des remboursements de l'Assurance Maladie sur ces pilules micro-dosées à 20 µg d'œstrogènes par rapport à la même période l'année précédente.

⁵ Commercialisée sous les noms commerciaux de Leeloo®, Lovalulo® et Optilova® respectivement depuis 14/04/2010, le 06/11/2010 et le 16/08/2012.

ANNEXE 1 - Méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte historique incluant toutes les femmes de 15 à 49 ans résidant en France et ayant eu au moins un COC remboursé par l'Assurance Maladie entre le 1^{er} juillet 2010 et le 31 décembre 2011 (base Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie - Sniiram).

Les femmes ayant des antécédents de cancer, d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels ont été exclues.

Les critères de jugement étaient :

1. Le taux de cas incident d'embolie pulmonaire,
2. Le taux d'AVC ischémique,
3. Le taux d'infarctus du myocarde,
4. Un critère composite associant EP, AVCi, IM.

Les évènements d'intérêt ont été identifiés, après chaînage avec le Sniiram, dans la base du PMSI qui comprend des informations sur l'ensemble des hospitalisations sur le territoire français.

Les données ont été analysées en utilisant comme modèle principal pour le calcul des risques relatifs, une régression de poisson.

Les variables de confusion retenues pour les ajustements dans l'analyse multivariée étaient l'âge, la CMUc (qui concernait 12% de la population la moins favorisée économiquement), **un score de défavorisation sociale, le diabète, l'HTA, le tabagisme médicalement pris en charge, le suivi par un gynécologue de ville, le dosage d'EE** (lors des comparaisons entre progestatifs) **et le progestatif** (lors des comparaisons entre les dosages d'EE).

ANNEXE 2 - La pilule œstroprogestative : définition

Un contraceptif oral combiné (COC) se présente sous forme de comprimés qui associent deux hormones : des œstrogènes et des progestatifs.

Il existe de nombreuses pilules selon la composition et le dosage des hormones qu'elles contiennent.

- **L'œstrogène le plus souvent utilisé est l'éthinylestradiol** à des doses variables : 20µg, 30-40µg, 50µg.
- **Le type de progestatif utilisé détermine la génération de la pilule.** Les progestatifs commercialisés sont nombreux :
 - o Noréthistérone (1^{ère} génération),
 - o Lévonorgestrel, Norgestrel (2^{ème} génération),
 - o Désogestrel, Gestodène... (3^{ème} génération),
 - o Drospirénone, Chlormadinone, Nomégestrol, Diénogest (4^{ème} génération).

Le dosage des œstrogènes et des progestatifs peut varier au cours de la plaquette pour les différentes pilules : **les biphasiques et les triphasiques.**

Les pilules sans variations de dose, les plus nombreuses, sont dites monophasiques.