

CONTRACEPTIF ORAL COMBINÉ ET RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE ET D'ACCIDENT ARTÉRIEL

Risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné (COC) en France : une étude de cohorte sur 4 millions de femmes de 15 à 49 ans à partir des données du SNIIRAM et du PMSI

Résumé

Contexte :

La France se caractérise par une couverture contraceptive étendue, constituée à 80 % par des méthodes délivrées sur prescription médicale, avec une forte prédominance de la contraception hormonale orale. 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. Dans le monde de nombreux auteurs et institutions recommandent comme contraceptif oral combiné (COC) les préparations contenant un progestatif, dit de deuxième génération, comme le lévonorgestrel avec une faible dose d'éthinylestradiol (EE). Toutefois une controverse scientifique persiste sur l'ampleur du sur-risque thromboembolique veineux et artériel des autres préparations, dites de troisième ou quatrième génération, combinées avec différents dosages d'EE.

L'objectif de cette étude, réalisée à la demande des autorités sanitaires françaises, était de déterminer, pour les COC de première, deuxième et troisième génération, les risques absolus et relatifs des événements graves comme l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'infarctus du myocarde. L'analyse a également porté sur le type de progestatif et le dosage d'EE. L'ambition était d'aider les autorités sanitaires et les professionnels de santé, par une mesure des risques thromboemboliques veineux et artériels des COC en condition réelle d'utilisation en France, afin d'optimiser la stratégie collective et individuelle de la prescription de contraception orale. 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). Le traitement des données et la rédaction du rapport ont été réalisés à la Cnamts.

Méthode :

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 événements d'intérêts 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 les 12% de la population la moins favorisée économiquement, un score de défavorisation sociale, diabète, HTA, 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).

Résultats :

L'étude a inclus 4 343 692 femmes d'âge moyen de 28,0 ans (écart type 8,7 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 COC de première/deuxième génération, 27,2% à un COC de troisième génération (remboursé) et 3,6% avaient eu alternativement des COC de première/deuxième génération et troisième génération.

Les femmes remboursées d'une contraception de troisième génération étaient significativement plus jeunes (15-19 ans : 20,7% *versus* 18,1% COC G1/G2), plus favorisées économiquement (CMUc 7,8% *versus* 13,9%), moins à risque cardiovasculaire (diabète, HTA traitée, marqueur de tabagisme), moins souvent dans les suites d'une grossesse (8,6% *versus* 10,1%) et plus souvent suivie par un gynécologue (33,5% *versus* 28,7%). La dose d'éthinylestradiol (EE) associée était significativement plus faible pour les COC de troisième génération (20µg : 55,6% des femmes remboursées de G3 *versus* 16,8% sous G1/G2 - 30-40 µg : 48,3% des femmes remboursées de G3 *versus* 85,4% sous G1/G2).

- Risque d'embolie pulmonaire

Durant la période de suivi, 991 femmes de la cohorte avaient eu une hospitalisation pour une embolie pulmonaire (risque absolu de 33 pour 100 000 personnes-années). Le risque relatif ajusté (RRa) d'embolie pulmonaire des COC3G par rapport aux COC2G était doublé : RRa = 2,04 (IC95% : 1,76 à 2,37). L'analyse par dosage d'EE montrait un risque d'embolie pulmonaire significativement inférieur pour les dosages 20µg RRa = 0,73 (IC95% : 0,61 ; 0,86] par rapport au dosage de référence 30/40µg. Après ajustement sur le dosage d'EE, désogestrel (COC3G) et gestodène (COC3G) avait un risque d'embolie pulmonaire significativement supérieur (référence lévonorgestrel = 1), respectivement de 2,14 [IC95% : 1,83 à 2,49] et 1,56 (IC95% : 1,13 à 2,09).

L'analyse par progestatif et dosage d'EE (référence lévonorgestrel 30/40 = 1) montrait que deux combinaisons avait un RRa significativement inférieur : noréthistérone 35 ; RRa = 0,41 (IC95% : 0,18 à 0,76) et lévonorgestrel 20 ; RRa = 0,74 (IC95% : 0,54 à 0,98). Trois combinaisons avait un risque significativement supérieur : norgestrel 50 ; RRa = 1,81 (IC95% : 1,06 à 2,88), désogestrel 20 ; RRa = 1,53 (IC95% : 1,27 à 1,83) et désogestrel 30/40 ; RRa = 2,19 (IC95% : 1,84 à 2,61).

Après ajustement sur toutes les autres variables, il existait un sur-risque d'embolie pulmonaire pour les femmes bénéficiaires de la CMUc (1,5 fois) et pour les femmes les plus âgées (45-49 ans) avec un risque 4 fois supérieur à celui des 15 à 19 ans.

- Risque ischémique artériel

Durant la période de suivi de la cohorte, respectivement 500 et 226 femmes, avaient eu une hospitalisation pour un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) ou un infarctus du myocarde (IM), soit des risques absolus de 17 et 8 pour 100 000 personnes-années. Le risque relatif ajusté d'AVCi et d'IM des COC3G par rapport aux COC2G ne différait pas significativement. En revanche l'analyse par dosage d'EE montrait, pour l'IM, un risque significativement inférieur pour les dosages 20µg par rapport aux dosages 30/40µg : RRa = 0,61 (IC95% : 0,36 à 0,98]. Pour l'AVCi le RRa des dosages à 20 µg n'était pas significativement inférieur à celui des 30/40 µg ; RRa = 0,93 (IC95% : 0,70 à 1,21). L'analyse par progestatif et dosage d'EE (référence lévonorgestrel 30/40 = 1) montrait qu'une combinaison avait un RR significativement supérieur : norgestrel 50 µg ; RRa = 2,62 (IC95% : 1,52 à 4,17) pour l'AVC et RRa = 3,01 (IC95% : 2,06 à 4,25) pour l'infarctus du myocarde.

Après ajustement sur toutes les variables il existait, respectivement pour l'AVCi et l'IM, un facteur multiplicatif du risque de 22 et 44 entre le groupe le plus âgé (45-49 ans) et le groupe le plus jeune (15-19 ans). Les femmes bénéficiaires de la CMUc avaient 1,5 fois plus de risque d'AVCi et 2,4 fois plus de risque d'IM. L'influence des facteurs de risque cardiovasculaire diabète, HTA et tabagisme était plus forte pour l'IM (3,0 ; 2,1 ; 5,2) que pour l'AVCi (1,8 ; 2,0 ; 1,5).

- Analyse sur le critère composite (EP/AVC/IM)

Durant la période de suivi 1 717 femmes avaient eu une hospitalisation pour le critère composite (991 EP, 500 AVC et 226 IM), soit un risque absolu de 58 pour 100 000 personnes-années. Le risque relatif ajusté (RRa) d'évènements composites des COC3G par rapport aux COC2G était augmenté de 52% : RRa = 1,52 (IC95% : 1,34 à 1,72). L'analyse par dosage d'EE montrait un risque significativement inférieur pour les dosages 20µg par rapport au dosage référence 30/40µg ; RRa = 0,75 (IC95% : 0,66 à 0,86).

- Analyses de sensibilité

L'ensemble des analyses de sensibilité réalisées confirmaient les tendances des analyses principales. Notamment le sur-risque d'embolie pulmonaire des COC3G par rapport au COC2G était retrouvé lors des prescriptions en post-partum ; RRa = 1,64 (IC95% : 1,02 à 2,59).

Conclusion :

Cette étude retrouvait des résultats similaires à ceux des études observationnelles internationales les plus récentes et les plus puissantes, en dépit des limites inhérentes aux bases de données informationnelles combinant des informations administratives et médicales. Ainsi, l'analyse de cette cohorte de plus de 4 millions de femmes résidant en France et ayant eu des remboursements de COC confirmait l'existence d'un doublement du risque d'embolie pulmonaire des COC de 3^{ème} génération par rapport à ceux de 2^{ème} génération qui passait de 25 à 50 pour 100 000 personnes-années. Nos résultats sur des données françaises apportait un élément supplémentaire sur l'effet du dosage d'œstrogène. Le dosage 30/40 µg d'EE par rapport à celui de 20 µg était à la fois associé à une augmentation de 37% du risque d'embolie pulmonaire mais aussi de 64% du risque d'infarctus du myocarde.

Au total nos résultats montraient que les progestatifs d'ancienne génération comme le lévonorgestrel (COC2G), combinés à 20 µg d'éthinylestradiol, étaient associés à un moindre risque thromboembolique veineux et artériel.

Mots clés : *contraception oral combinée, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus du myocarde, cohorte, SNIIRAM, PMSI*