

## Lettre Thématique : pilule et tabac

Compte tenu de l'actualité à propos des pilules de 3ème et 4ème générations, nous avons décidé de vous proposer une mise au point sur le sujet. Il y a assez peu d'articles récents, la plupart datent d'il y a 10 à 15 ans. Il existe aussi peu d'études où le rôle individuel, mais aussi et surtout l'interaction, entre le risque dû à la pilule contraceptive et celui dû au tabagisme, sont clairement évalués pour les événements cardiovasculaires veineux et artériels. Voici donc une analyse chronologique des articles les plus intéressants à ce sujet.

### ● Contraception orale, tabagisme et risque cardiovasculaire.

**Farley TM, et al. J Epidemiol Community Health. 1998 Dec;52(12):775-85.**

Article en libre accès : <http://jech.bmj.com/content/52/12/775.long>

Cette étude fait le point sur les risques d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de thromboembolie veineuse (TEV) associés à l'utilisation des pilules faiblement dosées en œstrogène et à l'interaction avec le tabagisme. C'est quasiment la seule étude qui analyse les effets séparés de la contraception orale (CO) et du tabagisme, ainsi que leur interaction. Elle commence à dater un peu, il serait bien qu'une revue ou étude plus récente soit consacré à ce sujet. Ces données sont issues d'une population de la région d'Oxford, au Royaume-Uni, au cours de la période 1989-1993. L'incidence de maladies cardiovasculaires observée pendant cette période, et l'utilisation des estimations des risques relatifs issus de l'étude collaborative de l'OMS, ont permis d'estimer l'incidence selon l'âge de chacune de ces maladies cardiovasculaires chez les femmes sans risque cardiovasculaire (CV), et de modéliser l'incidence totale et la mortalité associée.

Environ 6% des femmes avaient des antécédents de maladie CV (hypertension, diabète, hypercholestérolémie). Parmi le reste de la population, environ 1/3 des femmes fument. Cette proportion diminue avec l'âge, tout comme l'utilisation de CO. Chez les femmes de 20-29 ans, l'utilisation d'une CO est plus fréquente chez les fumeuses (65%) que les non fumeuses (58%), mais ceci s'inverse chez les femmes de 30-39 ans (20% chez les fumeuses et 29% chez les non fumeuses). Dans cette population, environ 34% des femmes utilisaient une CO de 3ème génération contenant du desogestrel ou du gestodène (38% chez les 20-24 ans, à 21% chez les femmes de plus de 35 ans). Les pilules à faible concentration œstrogénique de levonorgestrel (2nde génération) étaient les plus utilisées (environ 50%).

Chez les femmes n'utilisant pas de CO, ne fumant pas et sans autre risque CV, l'incidence totale d'AVC et d'IDM est de moins de 2 événements pour 100 000 femme-années chez les femmes de 20-24 ans, et augmente de façon exponentielle avec l'âge jusqu'à 8/100 000 chez les femmes de 40-44 ans. L'incidence de TEV quant à elle augmente linéairement avec l'âge, de 3,3/100 000 à 20-24 ans jusqu'à 5,8/100 000 à 40-44 ans. L'augmentation du risque de TEV associé à l'utilisation de CO chez les non fumeuses (NF) représente 93% des événements CV chez les femmes de 20-24 ans, et 64% chez celles âgées de 40-44 ans.

Chez les fumeuses n'utilisant pas une CO, l'incidence de TEV n'est pas modifiée, mais l'incidence d'AVC et d'IDM augmente. Les événements CV dus au tabagisme sont de 1,7/100 000 fumeuses à 20-24 ans, mais augmentent considérablement avec l'âge à 24,6/100 000 à 40-44 ans. Parmi les fumeuses qui utilisent une CO faiblement dosée en œstrogène, l'incidence totale d'événements CV augmente considérablement avec l'âge, de 12,6/100 000 à 20-24 ans, à 92,4/100 000 à 40-44 ans. Chez les jeunes femmes de 20-24 ans, l'augmentation du risque provient essentiellement d'une augmentation de l'incidence des TEV, alors que chez les femmes plus âgées, c'est l'augmentation de l'incidence d'AVC et d'IDM qui est la plus forte.

La mortalité CV est dominée par les AVC hémorragiques (AVCh) et les IDM (80% à 90% de la mortalité CV dans toutes les tranches d'âge chez celle n'utilisant pas de CO, et 75% à 90% chez celles utilisant une CO faiblement dosée en œstrogène), et chez les femmes prenant une CO et fumeuses (F) ces deux pathologies représentent 80% de la mortalité CV chez les femmes âgées de 20-24 ans, et augmentent jusqu'à représenter 97% chez les femmes âgées de 40-44 ans.

Quelque soit l'âge, la mortalité CV due au tabagisme est plus élevée que la mortalité due à la CO. Le risque attribuable dû à l'utilisation d'une CO est de 1/370 000 à 20-24 ans, 1/170 000 à 30-34 ans, et 1/37 000 à 40-44 ans, chez les non fumeuses. Comparée aux femmes non fumeuses, n'utilisant pas de CO, la surmortalité attribuable au tabagisme est 3 à 4 fois plus élevée que le risque attribuable à la CO.

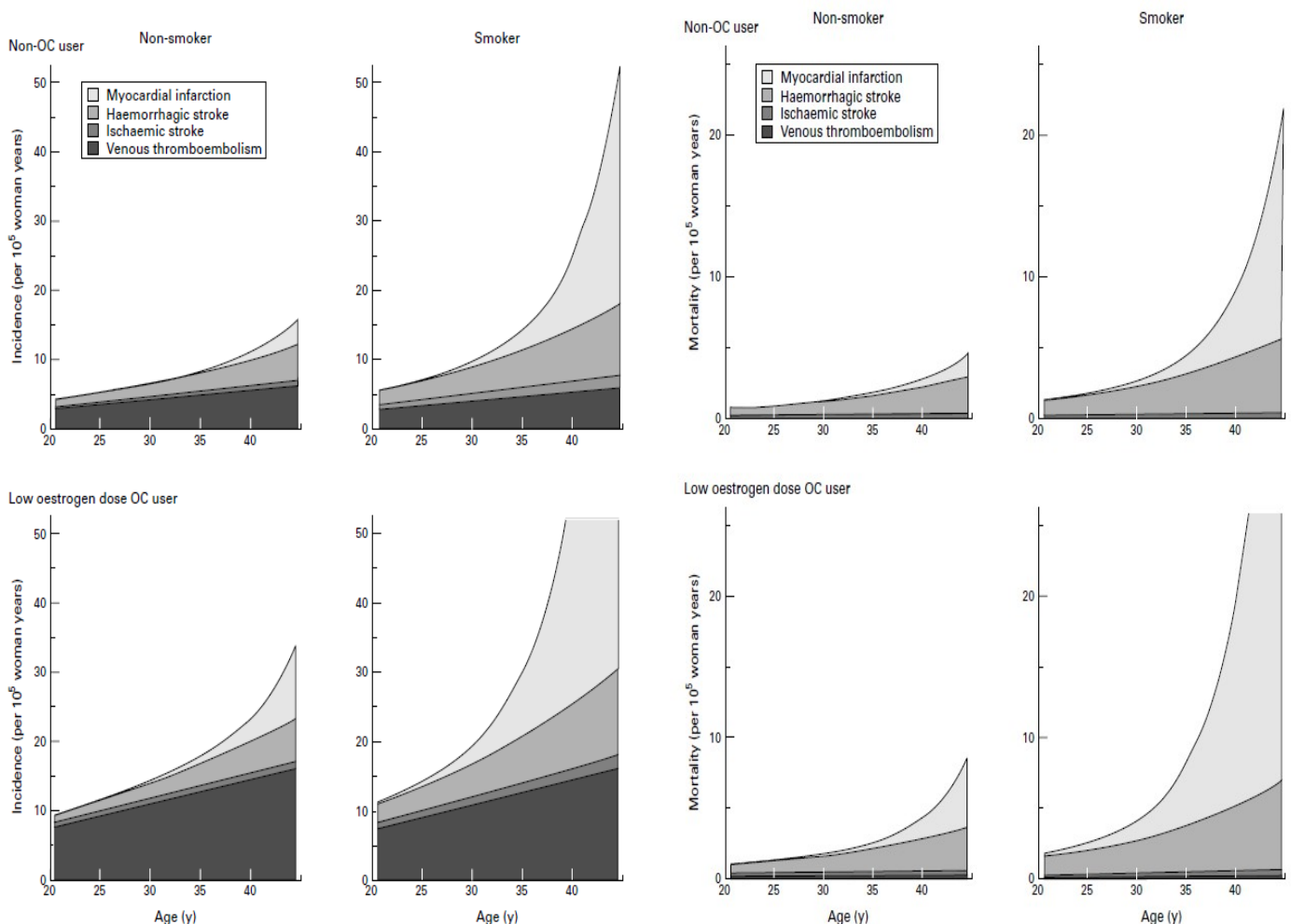
**Chez les femmes de moins de 35 ans non fumeuses, l'incidence de mortalité CV normalisée en fonction de l'âge, est de 1,0/100 000 chez celles qui n'utilisent pas de CO, et de 1,4/100 000 chez celles qui utilisent une CO. Chez les fumeuses, ces incidences sont respectivement de 2,2/100 000 et 3,2/100 000. Le risque additionnel attribuable à l'utilisation d'une CO est de 1/270 000 chez les NF et de 1/98 000 chez les F, soit une augmentation du risque dû au tabac chez les utilisatrices de CO de 2,75 (270/98).**

**Chez les femmes de plus de 35 ans non fumeuses, l'incidence de mortalité CV normalisée en fonction de l'âge, est de 2,5/100 000 chez celles qui n'utilisent pas de CO, et de 3,8/100 000 chez celles qui utilisent une CO. Chez les fumeuses, ces incidences sont respectivement de 7,9/100 000 et 16,5/100 000. Le risque additionnel attribuable à l'utilisation d'une CO est de 1/71 000 chez les NF et de 1/11 000 chez les F, soit une augmentation du risque dû au tabac chez les utilisatrices de CO de 6,45 (71/11).**

En gros, chez les fumeuses, le risque attribuable de la CO est d'environ 1/100 000 chez les femmes de moins de 35 ans, et de 1/10 000 chez celle de plus de 35 ans. Les auteurs concluent que le risque attribuable à l'utilisation d'une CO chez les femmes de moins de 35 ans est faible, et que le risque de TEV est le plus important quantitativement en termes d'événements CV dus à l'utilisation d'une CO.

Deux figures dans l'article illustrent bien ces chiffres (rappel, l'article est en accès libre).

A gauche, la modélisation de la première hospitalisation pour événement CV, à droite la modélisation du premier événement fatal (mortalité). En gris clair l'IDM, plus foncé l'AVC hémorragique, encore plus foncé l'AVC ischémique, et en très foncé la TEV.



## ● Maladies cardiovasculaires et contraception orale: revue de la question et bénéfice/risque.

**Farley TM et al. Hum Reprod Update. 1999 Nov-Dec;5(6):721-35.**

Article en libre accès : <http://humupd.oxfordjournals.org/content/5/6/721.full.pdf>

Cet article est une revue de la question qui cherche à comprendre si les études ayant montré une multiplication par 2 du risque de thromboembolie veineuse (TEV) avec les pilules de 3ème génération (desogestrel et gestodène) par rapport aux pilules de 2ème génération (levonorgestrel ou norethindrone) est réel, ou dû à des biais méthodologiques. Malgré une analyse très poussée, les auteurs ne peuvent pas remettre en cause cet excès de risque veineux des pilules de 3ème génération. Cependant, ils tempèrent l'inquiétude suscitée par ce résultat, en relativisant le risque par rapport à d'autres causes de maladie ou de mortalité. Les auteurs estiment que le risque d'AVC ischémique ou d'IDM dû à l'utilisation de pilules faiblement dosées en œstrogènes est très faible chez les femmes sans facteurs de risques CV, et que le risque d'AVC hémorragique concerne principalement les femmes de plus de 35 ans. Ils estiment aussi que la mortalité due à la CO est de moins de 3 par million d'utilisatrices non fumeuses, et de 10 par million chez celles qui fument, et la compare à la mortalité due à des causes extérieures qui est de 90 par million au Royaume-Uni chez les femmes en âge de procréer. Ils soulignent que si chez les femmes de plus de 35 ans la mortalité due à l'utilisation de CO est plus inquiétante, particulièrement chez les fumeuses, la mortalité chez les femmes de moins de 35 ans est faible et que seul demeure le risque accru de TEV qui nécessiterait de choisir entre une CO de 2ème ou de 3ème génération.

Tableau: Risque attribuable estimé de la CO par million d'utilisatrices, par type de CO, profil CV, âge et statut tabagique.

	Mortalité			Morbidité			Mortalité			Morbidité		
	Non fumeuses		Fumeuses	Non fumeuses		Fumeuses	Non fumeuses		Fumeuses	Non fumeuses		Fumeuses
	20-24	30-34	40-44	20-24	30-34	40-44	20-24	30-34	40-44	20-24	30-34	40-44
CO faiblement dosée en oestrogène	1,6	2,4	18,3	5,8	10,9	42,0	65,7	93,8	172	79,8	122	252
Pas de risque d'AVC ischémique ou d'IDM	1,3	1,8	16,3	5,1	9,1	30,2	64,5	91,5	165	77,2	116	211
Risque AVCi et IDM le plus fort (x 1,5)	2,1	3,3	21,5	6,8	13,6	59,7	67,5	97,3	184	83,8	132	312
CO 3ème génération	2,9	4,3	20,7	7,1	12,7	44,3	130	185	291	144	214	370

## ● Comparaison du risque thromboembolique veineux entre les 2ème et 3ème générations de pilules contraceptives.

**Jick H et al. BMJ. 2000 Nov 11;321(7270):1190-5.**

<http://www.bmj.com/content/321/7270/1190.pdf%2Bhtml>

Une étude de cohorte chez des femmes de 15 à 39 ans, a été réalisée en médecine générale entre 1993 et 1999, en 2 vagues, 1993-1995, et 1995-1999 (après que 3 études fin 1995 aient rapporté un risque supérieur (x 2) avec les pilules de 3ème génération, ce qui a fait changer les prescriptions). Une étude cas-témoins (106 cas recensés et 5 à 6 témoins appareillés par cas), a aussi été faite.

L'analyse cas-témoins a permis d'établir que le risque (Odds ratio, OR) de thromboembolisme veineux chez les femmes utilisant une contraception de 3ème génération, par rapport à celles utilisant une pilule de 2ème génération, était de 2,2 (IC 95% 1,1-4,3) pendant la première période, de 2,8 (1,1-7,3) pendant la seconde période, et de 2,3 (1,3-3,9) pour les 2 périodes cumulées.

Il est important de noter, que pour ces mêmes périodes, le risque de thromboembolisme veineux induit par le tabagisme, par rapport aux non fumeuses et ex-fumeuses, était de 2,0 ; 1,3 et 3,3.

Par ailleurs, lors de la première période (où 28,8% des témoins étaient fumeuses), 71 des 235 témoins utilisant une pilule de 3ème génération (30%) fumaient, en comparaison de 7 parmi 31 (23%) au cours de la seconde période (où 28,5% des témoins étaient fumeuses, soit la même proportion qu'en première période). Les auteurs concluent que les médecins ont sans doute pris en compte le risque tabagique des femmes dans la prescription d'une contraception de 2ème ou de 3ème génération, après l'alerte de fin 1995.

Il est à regretter une fois de plus que l'interaction entre contraception et tabagisme n'ait pas été analysée.

## ● Mortalité liée à la contraception orale et au tabagisme.

Vessey M et al. *Lancet*. 2003 Jul 19;362(9379):185-91.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885478>

Encore une étude qui nous vient d'Oxford, mais cette fois c'est une cohorte de 17032 femmes, âgées de 25 à 39 ans à l'entrée dans l'étude entre 1968 et 1974. La mortalité dans ce groupe a été évaluée jusqu'à fin 2000. Au total il y a eu 889 morts, et parmi les femmes ayant utilisé une contraception orale un excès de mortalité a été mesuré pour le cancer du col utérin (RR=7,2 ; IC 95% 1,1-303), mais une réduction a été observée pour d'autres cancers utérins (RR=0,2 ; 0,0-0,8) et le cancer des ovaires (RR=0,4 ; 0,2-0,7). Pour toutes causes confondues de mortalité (tableau ci-dessous), le risque lié à l'utilisation d'une CO était de RR=0,89 (0,77-1,02). Mais chez celles fumant 1 à 14 cigarettes par jour, le RR=1,24 (1,03-1,49) et pour celles fumant 15 cigarettes par jour ou plus, le RR=2,14 (1,81-2,53). L'effet délétère du tabagisme est déjà apparent dans le groupe 35-44 ans avec un risque attribuable de 70/100 000, mais s'accroît avec l'âge, pour la tranche d'âge 45-54 le risque attribuable est de 200/100 000.

	Total duration of oral contraceptive use (months)				Number of cigarettes smoked per day			
	Never used	≤48	49-96	≥97	Non-smoker	Ex-smoker	1-14	≥15
<b>All deaths</b>								
Number	345	159	172	213	411	88	168	222
RR	1.00	1.00 (0.82-1.21)	0.80 (0.67-0.97)	0.86 (0.72-1.02)	1.00	1.02 (0.80-1.29)	1.24 (1.03-1.49)	2.14 (1.81-2.53)

RR=rate ratio. 95% CIs are shown in parentheses. Oral contraceptive data were adjusted for age, parity, social class, and smoking. Smoking data were adjusted for age, parity, and social class.

Pour les maladies CV le détail est donné dans le tableau ci-dessous (en fonction de la durée d'utilisation de la CO). Pour les maladies CV les effets sont faibles, mais il faut noter que les effectifs sont aussi très faibles, et ne permettent pas vraiment une analyse fiable.

	Total duration of oral contraceptive use (months)				Number of cigarettes smoked per day			
	Never used	≤48	49-96	≥97	Non-smoker	Ex-smoker	1-14	≥15
<b>Ischaemic heart disease</b>								
Number	20	12	22	18	20	4	17	31
RR	1.0	1.3 (0.6-2.7)	1.7 (0.9-3.3)	1.2 (0.6-2.4)	1.0	9 (0.2-2.7)	2.1 (1.0-4.2)	4.8 (2.7-9.0)
<b>Haemorrhagic stroke</b>								
Number	7	8	6	7	8	3	5	12
RR	1.0	2.2 (0.7-7.1)	1.0 (0.3-3.4)	1.0 (0.3-3.4)	1.0	1.9 (0.3-7.9)	2.0 (0.3-7.9)	5.8 (2.2-16.5)
<b>Other stroke</b>								
Number	8	3	1	2	5	0	5	4
RR	1.0	1.0 (0.2-4.0)	0.2 (0.0-1.9)	0.5 (0.1-2.7)	1.0	..	2.9 (0.7-12.6)	4.3 (0.9-20.0)
<b>All other circulatory disease</b>								
Number	18	6	9	8	19	5	7	10
RR	1.0	0.9 (0.3-2.5)	0.9 (0.4-2.2)	0.7 (0.3-1.7)	1.0	1.3 (0.4-3.6)	1.2 (0.4-2.9)	1.9 (0.8-4.3)

RR=rate ratio. 95% CIs are shown in parentheses. Oral contraceptive data were adjusted for age, parity, social class, smoking, and body-mass index. Smoking data were adjusted for age, parity, social class, total duration of oral contraceptive use, and body-mass index.

## ● Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : Recommandations de la Société française d'endocrinologie.

Gourdy P. et al. 2010.

<http://www.sfendocrino.org/article/46/consensus-et-recommandations-de-la-sfe-et-partenaires-et-du-gte>

Cet article rapporte les recommandations de la conférence de consensus de la Société française endocrinologie. Concernant les événements thromboemboliques veineux (TEV), la conférence de consensus reconnaît que la contraception œstroprogestative multiplie le risque par 4, mais que l'incidence est faible (< 50/100 000). Le risque est moindre si la dose d'œstrogène est plus faible (30 µg vs. 50 µg ; pour les doses de 15 à 20 µg l'évidence n'est pas démontrée). Le risque avec les pilules de 3ème génération semblent aussi plus élevé qu'avec celles de 2nde génération. Des anomalies de l'hémostasie (diminution de la protéine S et de l'antithrombine, résistance acquise à la protéine C activée) sont observées sous contraception œstroprogestative et confèrent une plausibilité biologique à la survenue de TEV. Par ailleurs, ce consensus insiste aussi sur le fait que le risque est plus élevé durant la première année d'utilisation.

Concernant l'IDM une étude réalisée par l'OMS en 1997 chez 1309 femmes en Europe et dans certains pays en développement, montre que le risque n'est pas significativement affecté chez les femmes normotendues non fumeuses, et que le tabac semble être un facteur plus important que l'hypertension dans le risque d'IDM. Voir le tableau ci-dessous.

Infarctus du myocarde				
OR (IC 95%)	1,10 (0,12-9,69)	16,4 (3,1-87,7)	26,6 (7-101)	71,4 (16,5-309)
Tabac	-	-	+	+
Hypertension	-	+	-	+

Le même phénomène est observé pour les AVC. La prise de la pression artérielle est par conséquent le seul examen clinique recommandé par l'OMS avant toute prescription de pilule œstroprogestative chez une femme sans antécédents familiaux ou personnels particuliers.

Chez les fumeuses l'association de CO œstroprogestative multiplie de façon exponentielle avec l'âge le risque d'AVC et d'IDM, la majorité des accidents surviennent chez les femmes de plus de 35-40 ans. Le risque relatif d'IDM atteindrait 12,5 chez les femmes fumant plus de 20 cigarettes par jour. Pour les AVC, ce sont surtout les accidents hémorragiques qui sont augmentés, et le risque est aussi augmenté avec l'âge.

**Par contre le risque de TEV semble indépendant du tabagisme, mais augmente aussi avec l'âge.**

Progestatif utilisé	Risque veineux OR (IC 95%)
Levonorgestrel	1,91 (1,31-2,79)
Norgestimate	3,37 (2,38-4,76)
Gestodène	4,38 (3,65-5,24)
Désogestrel	5,58 (4,13-7,55)
Cyprotérone acétate	6,68 (4,50-9,94)
Drosopirénone	7,90 (5,65-11,0)
Pas de contraception orale	1

En conséquence, la conférence de consensus recommande la contre-indication de la CO œstroprogestative (quelque soit son mode d'administration, y compris les patchs et les anneaux vaginaux) chez la fumeuse de plus de 35 ans, surtout si la consommation est supérieure à 15 cigarettes par jour. Avant 35 ans, la CO œstroprogestative peut être utilisée quel que soit le niveau de consommation tabagique en l'absence de risque CV associé ou d'autre contre-indication.

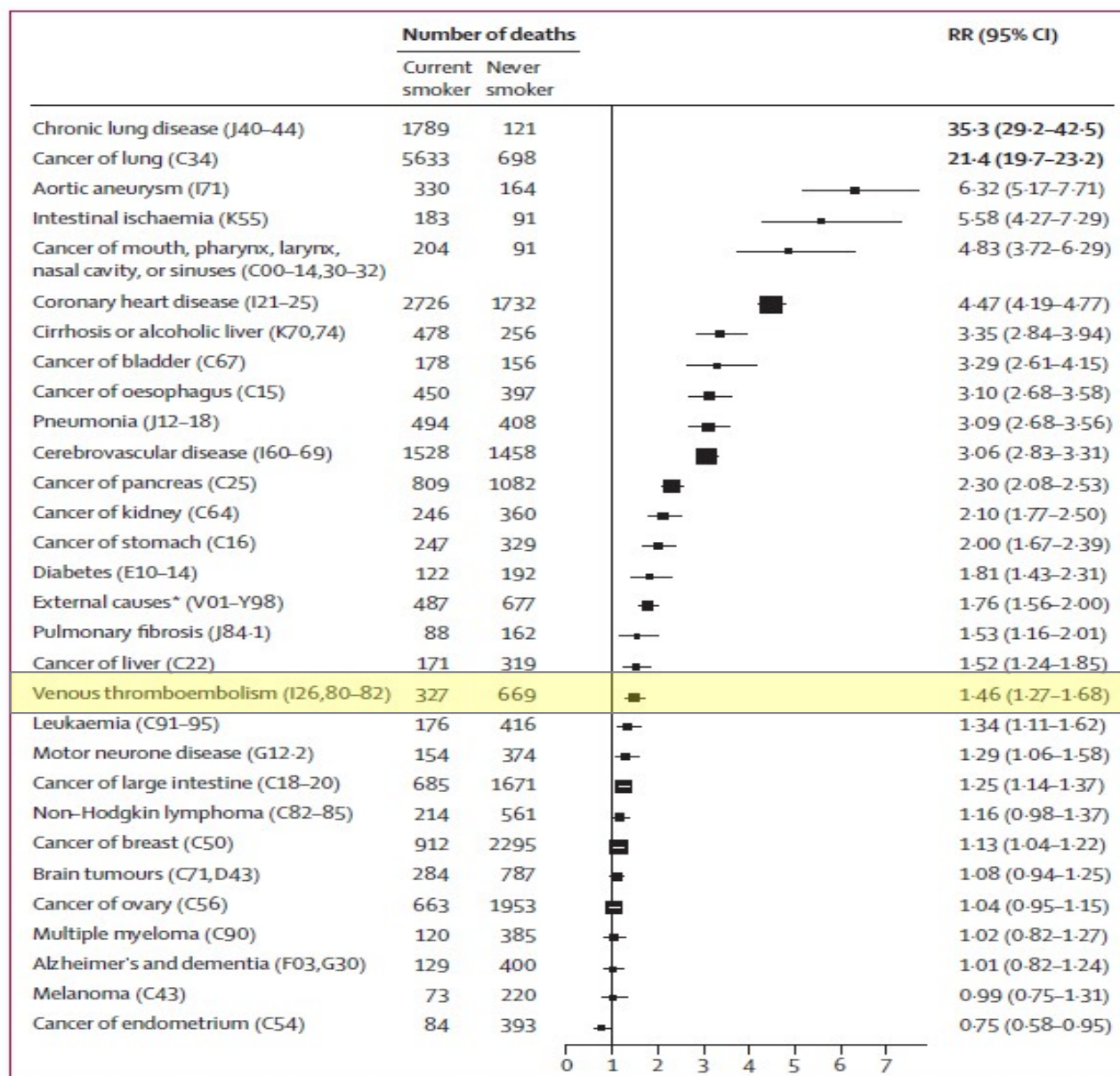
La conférence rappelle que les consultations visant la mise en place d'une contraception sont l'occasion privilégiée d'aborder le problème du tabagisme et de proposer une aide au sevrage, et conclut par «Il ne faut pas se tromper de cible et c'est bien le tabagisme et non la contraception qui doit être combattu !»

## ● L'étude du risque tabagique chez les femmes britanniques.

Pirie K et al. *Lancet*. 2012 Oct 26. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107252>

Nous vous avons présenté cette étude dans la Lettre N°35 de novembre 2012. Cependant, nous n'avions pas noté ce qui est surligné dans le tableau ci-dessous, à savoir le risque thromboembolique veineux dû au tabagisme. Comme vous pouvez le constater, il n'est pas négligeable (RR=1,46 ; IC 95% 1,27-1,68). Comme le souligne Daniel Thomas : « Ceci va dans le sens d'une responsabilité, au moins partiel du tabac dans les accidents veineux des femmes ayant l'association tabac pilule. Or ceci n'a pas été du tout souligné dans les médias dans "l'affaire" récente des accidents sous pilules ».



## ● Contraception orale, AVC ischémique et infarctus du myocarde.

Lidegaard Ø et al. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14;366(24):2257-66.

Article en libre accès : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1111840>

C'est l'étude la plus récente dont nous disposons. Un total de 1,6 millions de femmes ont été suivies, donnant lieu à plus de 14 millions de personnes années d'observations. Pendant ce suivi de 15 ans, 3311 AVC ischémiques (AVCi, « Thrombotic stroke » dans le tableau) ont été enregistrés (21,4/100 000 personnes-années), et 1725 IDM (10,1/100 000). Les résultats sont détaillés dans le tableau ci-dessous, en particulier, la comparaison entre pilules de 2ème, 3ème et 4ème générations. Les auteurs concluent dans le résumé, que bien que le risque absolu d'AVCi et d'IDM soit faible, le risque par rapport aux femmes ne prenant pas de CO, est multiplié par 0,9

à 1,7 avec les CO faiblement dosées à 20 µg d'éthinyl estradiol, et par 1,3 à 2,3 avec les CO faiblement dosées à 30 µg à 40 µg d'éthinyl estradiol, et ceci quelque soit le progestatif associé.

Les auteurs soulignent que le risque associé aux CO dosées à 30 µg à 40 µg d'éthinyl estradiol est un peu plus faible que précédemment rapporté, en particuliers dans l'étude OMS (Poulter et al. Lancet, 1999), mais que les données de cette étude de l'OMS chez les femmes à qui l'ont avait pris la tension artérielle avant la prescription de CO étaient semblable à la leur. Ils soulignent qu'au Danemark, la tension artérielle est toujours prise avant une prescription de CO et que donc ceci pourrait expliquer cette légère diminution du risque relatif. Ils soulignent aussi le risque plutôt élevé observé avec l'utilisation du patch ou de l'anneau vaginal, par rapport à la CO.

génération	HC type	Women		Thrombotic stroke				Myocardial infarction				
		years	n	RR	95% CI	Min	Max	n	RR	95% CI	Min	Max
	Non use	9,336,662	2.260	1	Reference	Reference	Reference	1,228	1	Reference	Reference	Reference
	<b>50 ug EE</b>											
	Norethisterone	43,234	9	1.24	0.64-2.39	1.23	1.25	11	2.56	1.41-4.66	2.48	2.64
	Levonorgestrel	54,473	32	2.20	1.55-3.12	2.17	2.22	36	3.97	2.84-5.54	3.85	4.09
	<b>30-40 ug EE</b>											
	Norethisterone	126,984	28	2.17	1.49-3.15	2.15	2.18	14	2.29	1.35-3.89	2.22	2.36
2ème	Levonorgestrel	460,558	144	1.62	1.36-1.91	1.61	1.62	91	1.90	1.53-2.35	1.87	1.92
	Norgestimate	453,536	78	1.52	1.21-1.91	1.52	1.53	28	1.33	0.91-1.94	1.31	1.35
3ème	Desogestrel	313,560	99	2.17	1.77-2.66	2.16	2.18	43	2.01	1.48-2.73	1.98	2.05
3ème	Gestodène	1,318,962	285	1.79	1.58-2.03	1.79	1.80	133	1.92	1.60-2.30	1.90	1.94
	Drospirenone	286,770	52	1.65	1.25-2.19	1.65	1.66	18	1.67	1.04-2.67	1.64	1.71
	CPA	187,145	29	1.41	0.98-2.04	1.40	1.42	12	1.49	0.84-2.64	1.44	1.53
	<b>20 ug EE</b>											
3ème	Desogestrel	695,603	105	1.55	1.27-1.89	1.54	1.55	40	1.60	1.16-2.20	1.57	1.62
3ème	Gestodène	564,268	88	1.73	1.39-2.16	1.73	1.74	21	1.25	0.81-1.93	1.23	1.27
4ème	Drospirenone	23,056	2	0.89	0.22-3.58	0.89	0.90	0	-	-	-	-
	<b>POC</b>											
	Norethisterone	85,874	28	1.36	0.94-1.98	1.35	1.37	9	0.84	0.43-1.61	0.82	0.86
	Levonorgestrel	8,556	1	0.45	0.06-3.22	0.45	0.46	0	-	-	-	-
	Desogestrel	29,185	9	1.39	0.72-2.68	1.38	1.40	4	1.52	0.57-4.07	1.45	1.58
	LNG-IUS	184,875	45	0.73	0.54-0.98	0.73	0.73	31	1.01	0.71-1.45	1.00	1.03
	Cutaneous implant	24,954	3	0.85	0.27-2.63	0.83	0.86	3	1.96	0.63-6.09	1.87	2.06
	<b>Others</b>											
	Patch	4,748	2	3.17	0.79-12.7	3.10	3.22	0	-	-	-	-
	Vaginal ring	38,246	12	2.50	1.42-4.43	2.49	2.52	3	2.11	0.68-6.57	2.03	2.16

§) POC = progestin only contraception, CPA = cyproteroneacetate,

LNG-IUS = levonorgestrel intrauterine system

Pour le tabagisme, les chiffres sont :

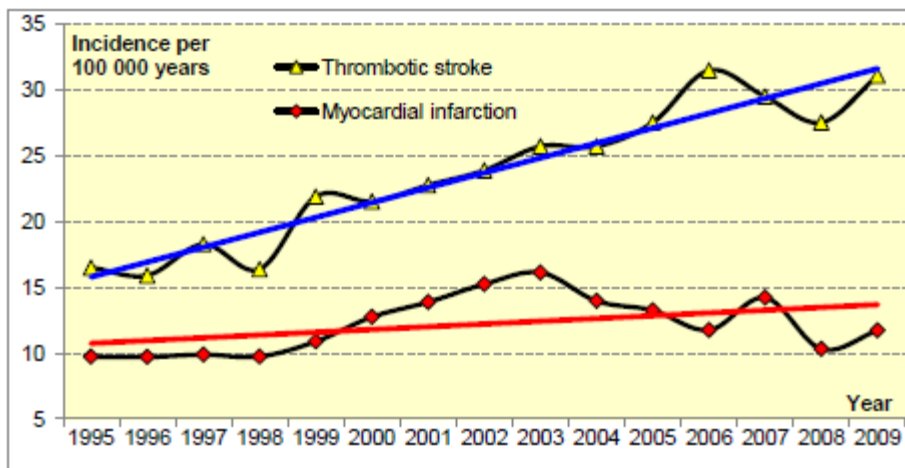
1,57 1,31-1,87

3,62 2,69-4,87

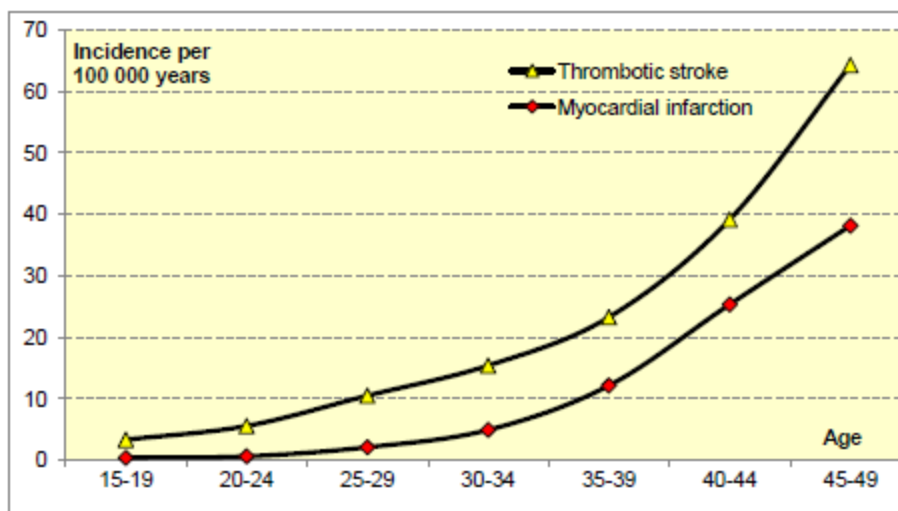
(par rapport aux non fumeuses, ajusté sur la CO, l'âge, le niveau d'étude, l'année d'observation, et les autres facteurs de risque, diabète, hypertension, hyperlipidémie, arythmie)

\* les RR significatifs apparaissent en gras.

Concernant le tabagisme, l'analyse a été réalisée sur un sous échantillon, car les auteurs ne disposaient pas du statut tabagique de toutes les femmes. Elle est basée sur 480 000 femmes, 5,2 millions de personnes-années, et 1,2 millions de personnes-années parmi les fumeuses. Il y a eu 582 AVCi et 193 IDM dans cette population. Chez les fumeuses, par rapport aux non fumeuses, le risque relatif d'AVC ischémique et d'IDM est donné en dessous du tableau ci-dessus. Selon les auteurs, il ressort de cette analyse que le tabagisme n'est pas considéré comme un facteur confondant pour l'AVCi quel que soit le type de CO utilisée après ajustement sur l'âge et les autres facteurs de risque. Le résultats des analyses ne changent pas si l'on introduit le tabagisme dans les calculs.



Par ailleurs, concernant l'augmentation importante des AVCi au cours du temps sur les 15 ans de suivi (ci-contre; Thrombotic stroke), les auteurs avancent l'hypothèse que ceux-ci sont probablement dus à des diagnostics plus précis à cause des instruments permettant de détecter des AVC plus petits qu'auparavant.



*\*) Relative risk adjusted for calendar year, use of hormonal contraception, and education,*

Par contre l'augmentation avec l'âge (ci-contre) a été montré dans d'autres études, mais a une implication clinique, car les AVCi sont plus fréquents au-delà de 30 ans et ont des conséquences plus graves que les TEV.

En conclusion, les auteurs estiment que sur 100 000 femmes utilisant l'association désogestrel et 20 µg d'éthinyl estradiol pendant un an, 20 feront un AVC ischémique et 68 feront une thrombose veineuse (TEV), soit 3 à 4 fois plus de thrombose veineuse

que de thrombose artérielle, mais que la gravité des AVCi par rapport aux TEV fait que ce risque de thrombose artérielle doit être pris en compte tout comme le risque de thrombose veineuse lors de la prescription d'une contraception orale.



## Définitions et analyse par Daniel Thomas :

**1. Pour la différence entre l'effet thrombotique sur le versant artériel et le versant veineux de la contraception œstroprogestative**, l'explication est certainement la différence des mécanismes de thrombose de part et d'autre.

L'exposition au tabac induit un risque de thrombose au **niveau artériel** essentiellement en raison de l'**activation plaquettaire** et de la **perturbation de la fonction endothéliale** (avec possibilité de spasme et donc de ralentissement du flux artériel et par conséquent renforcement encore du risque de thrombose), avec en plus les **phénomènes inflammatoires** qui sont probablement également déterminants dans les accidents aigus artériels par **déstabilisation des plaques d'athérosclérose**. En fait les complications artérielles du tabagisme entre dans le cadre plutôt de « l'**athéro-thrombose** » que de « l'**athérosclérose** », en particulier **chez les sujets jeunes**. Par contre au **niveau veineux** on sait que les plaquettes ne jouent pas un rôle déterminant dans la thrombose. Sont plutôt en cause, les **anomalies de la cascade des facteurs de la coagulation**, perturbée par les hormones (d'où le **lien fort entre thrombose veineuse et pilule**) et les thrombophilies congénitales (Facteur V Leiden, etc...).

C'est pourquoi, jusqu'à présent, lorsque j'abordais l'association tabac-pilule, le risque était en pratique IDM et/ou AVC, mais pas veineux, car le risque de thrombose veineuse lié au tabagisme me semblait non démontré. C'est seulement l'étude des femmes britanniques (Pirie et al. 2012, ci-dessus) qui a remis en question ce risque.

**2. Dans les messages médiatiques actuellement développés**, les 2 types d'accidents veineux et artériels sont soulignés comme étant plus fréquents avec les pilules de **3ème et 4ème générations**, qu'avec les premières pilules, **sans bien distinguer les accidents artériels et veineux**.

Or, l'étude danoise de 2012 (Lidegaard Ø et al. 2012, ci-dessus) montre bien que si cela est clair pour les accidents veineux **c'est par contre plutôt l'inverse pour les accidents artériels**, en particulier **moins de risque** que sans pilule pour les pilules contenant de la drospirénone comme œstrogène (4ème génération) ! (mais les effectifs sont faibles pour cette pilule dans cette étude).

**En pratique** si on se place dans une optique de **bénéfice/risque** on devrait faire la balance de l'augmentation du **risque veineux (moins souvent mortel ou handicapant)** et de la **baisse du risque artériel (souvent mortel et/ou handicapant)** lorsque l'on passe des premières pilules aux pilules les plus récentes. Cet exercice ne semble pas avoir été fait dans la littérature et **personne ne dit actuellement clairement que les pilules moins dosées en œstrogènes sont à "moindre risque artériel"**.

**3. Si "le tabagisme n'augmente pas l'incidence due à la pilule"**, ce qui semble ressortir effectivement des registres (en particulier celui récent des danois), il faut par contre souligner que le risque propre de fumer est nettement supérieur à celui de prendre la pilule. Cela est évident dans l'étude de "mortalité" de Vessey et al. 2003, dans laquelle **la pilule seule ne donne pas de surmortalité alors que celle liée au tabagisme est majeure**. Or les femmes qui fument et qui prennent la pilule pensent que le risque est justement de **prendre la pilule. Il faut changer surtout cela dans la façon de penser**. Ce serait à mon avis le message fort... qui devrait donc conduire à arrêter de fumer et non à arrêter la pilule, ce que sont en train de faire des centaines de milliers de femmes jeunes fumeuses actuellement, **avec les conséquences sanitaires qui en découlent** ( les gynécologues signalent déjà une recrudescence d'IVG!).

---

*et comme toujours !*

**Si vous avez des annonces (congrès, symposium, offre d'emploi...) à proposer pour cette lettre, merci de les adresser à Jacques Le Houezec [jacques.lehouezec@amzer-glas.com](mailto:jacques.lehouezec@amzer-glas.com)**

# ANNEXE : Quelles sont les données issues de la base nationale de pharmacovigilance ? Mise au point de l'ANSM.

Accessible ici : <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-sont-les-donnees-sur-le-risque-thrombotique-issues-de-la-base-nationale-de-pharmacovigilance/%28offset%29/4>

## Analyse des cas de décès par effets thromboemboliques veineux notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance depuis 1985 chez les femmes exposées à un contraceptif oral estroprogestatif combiné (COC) au 4 janvier 2013

A la date du 04 janvier 2013, 15 cas de décès sous COC ont été identifiés dans la base nationale de pharmacovigilance, en utilisant une requête portant sur les événements emboliques et thrombotiques veineux et sur les événements emboliques et thrombotiques, à type de vaisseau non précisé, artériel et veineux mixtes, chez des femmes de moins de 50 ans, exposées à une contraception orale combinée estroprogestative.

Parmi ces 15 cas, 2 cas ont été exclus (effets indésirables après exposition in utero dans 1 cas et effets indésirables non veineux dans le second cas).

Ainsi, **13 cas de décès** par événement thromboembolique veineux (+/- artériel) chez des femmes sous COC ont été retenus.

La répartition de ces cas par génération de COC est la suivante :

- 1 cas pour la 1ère génération (COC 1G)
- 6 cas pour la 2ème génération (COC 2G)
- 4 cas pour la 3ème génération (COC 3G)
- 2 cas pour la 4ème génération (COC 4G)

Ces répartitions sont à mettre en perspective avec les données d'exposition de ces différents types de COC, en sachant que les autorisations de mise sur le marché sont plus anciennes pour les COC de 1ère et 2ème générations.

### Evolution dans le temps des notifications

La répartition dans le temps de ces cas suit la date de mise sur le marché des différentes spécialités et aucune tendance ne peut être établie compte tenu du nombre limité de cas. A noter que 4 des 6 cas survenus chez des patients sous COC de 3ème ou 4ème génération ont été rapportés entre 2009 et 2012.

### Analyse démographique des cas rapportés

La répartition par âge : 5 femmes étaient âgées de 40 ans ou plus et 8 femmes étaient âgées de moins de 40 ans (dont 6 âgées de moins de 30 ans), les extrêmes étant de 16 et 49 ans.

### Délai de survenue par rapport à l'initiation du COC suspecté

Il est non renseigné dans 3 des 13 cas. Dans 5 des 10 cas restants, il est inférieur ou égal à 1 an. Le délai de survenue rapporté varie de 2 mois à 19 ans après l'initiation du COC suspecté.

### Cause rapportée de décès

Les principales causes rapportées de décès sont :

- embolie pulmonaire
- thrombose veineuse cérébrale

### Traitements associés

La présence d'un traitement associé pouvant être impliqué dans la genèse de l'événement veineux est identifiée dans un cas sur les 13.

### Facteurs de risque

La présence d'au moins un facteur de risque et/ou de circonstances ayant pu favoriser la thromboembolie veineuse est retrouvée dans **12 cas sur 13 (92%)**.

### Conclusion

Au total, 13 cas de décès par événement thromboembolique veineux rapportés chez des femmes recevant une contraception orale combinée ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance en France (depuis 1985). **Dans 12 cas, ces femmes présentaient d'autres facteurs de risque.**

Ces données montrent un nombre de décès par événement thromboembolique veineux sous COC bien inférieur aux données estimées par la pharmaco-épidémiologie, qui permettent la meilleure approche du risque. Ces deux outils de la pharmacovigilance sont complémentaires.

## Analyse des cas d'effets thromboemboliques veineux notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance en France depuis 1985

A la date du 4 janvier 2013, **567 déclarations** enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance, ont été répertoriées, en utilisant une requête portant sur les événements emboliques et thrombotiques veineux et sur les événements thrombotiques et emboliques, à type de vaisseau non précisé, artériel et veineux mixtes, chez des femmes de moins de 50 ans, exposées à une contraception orale combinée estroprogestative de 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> générations et après exclusion des cas de décès.

Cette analyse est principalement focalisée sur les cas concernant des femmes exposées à des COC de 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations.

Le tableau suivant donne la répartition des effets déclarés par génération de COC :

	<b>COC 2G</b>	<b>COC 3G</b>	<b>COC 4G</b>
<b>Nombre de cas notifiés</b>	262	244	61
<b>%</b>	46%	43%	11%

Les principaux effets déclarés concernaient la survenue de thromboses veineuses (thrombose veineuse profonde –TVP- des membres inférieurs –MI- ou supérieurs –MS- et quelques thromboses veineuses superficielles - TVS), des embolies pulmonaires (EP) et des thromboses veineuses cérébrales (TVC).

Le tableau ci-dessous résume la répartition de ces événements par type de COC :

<b>N (%)</b>	<b>COC 2G</b>	<b>COC 3G</b>	<b>COC 4G</b>
<b>Thrombose veineuse profonde (MI + MS) + Thrombose veineuse superficielle</b>	57 (22%)	76 (31%)	17 (28%)
<b>Embolie Pulmonaire</b>	87 (33%)	98 (40%)	29 (48%)
<b>Thrombose veineuse cérébrale</b>	41 (16%)	33 (14%)	9 (15%)
<b>Autres</b>	77(29%)	37 (15%)	6 (9%)
<b>Total</b>	262 (100%)	244 (100%)	61(100%)

### Analyse des données concernant les effets rapportés sous COC 3G

L'âge moyen, dans les cas analysés, des femmes prenant une COC 3G était de 30 ans, avec une médiane à 28 ans et des extrêmes allant de 15 à 49 ans. 166 femmes avaient moins de 35 ans, 54 entre 35 et 45 ans et 24 plus de 45 ans.

La répartition des facteurs de risque était la suivante :

	<b>Présent</b>	<b>Absent</b>	<b>Non documenté</b>	<b>Total</b>
<b>FdR biologique</b>	69	68	107	244
<b>FdR intrinsèque</b>	78	48	118	244
<b>FdR extrinsèque</b>	79	38	127	244

⌚ Facteurs de risque biologiques: anomalies lipidiques ou thrombophilie

⌚ Facteurs de risque intrinsèques: surpoids (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>), migraine, cancer, lupus

⌚ Facteurs de risque extrinsèques: tabac, immobilisation, voyage (avion > 5h), traitement à risque de thrombose veineuse

L'indice de masse corporelle (IMC) était renseigné chez 81 femmes; chez 25 d'entre elles (31%) l'IMC était supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>.

L'évolution des patientes, après survenue de l'effet rapporté, a été indiquée de la façon suivante dans les notifications analysées :

<b>Total</b>	<b>Guérison avec séquelles</b>	<b>Guérison en cours</b>	<b>Guérison sans séquelle</b>	<b>Guérison non renseignée ou sujet non encore rétabli</b>
<b>244</b>	26	17	155	46

### Analyse des données concernant les effets survenus sous COC 4G

L'âge moyen, dans les cas analysés, des femmes prenant une COC 4G était de 28,3 ans, avec une médiane à 26 ans et des extrêmes allant de 15 à 48 ans ; 46 femmes avaient moins de 35 ans, 12 entre 35 et 45 ans et 3 plus de 45 ans.

La répartition des facteurs de risque était la suivante :

	Présent	Absent	Non documenté	Total
<b>FdR biologique</b>	9	17	35	61
<b>FdR intrinsèque</b>	13	21	27	61
<b>FdR extrinsèque</b>	19	11	31	61

L'indice de masse corporelle (IMC) était renseigné chez 29 femmes ; chez 7 d'entre elles (24%) l'IMC était supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>.

L'évolution des patientes, suite à l'effet rapporté, a été indiquée de la façon suivante dans les notifications analysées :

Total (N)	Guérison avec séquelles	Guérison en cours	Guérison sans séquelle	Guérison non renseignée ou sujet non encore rétabli
<b>61</b>	8	10	30	13

### Conclusion

Au total, 13 cas de décès par événement thromboembolique veineux rapportés chez des femmes recevant une contraception orale combinée ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance en France (depuis 1985). Dans 12 cas, ces femmes présentaient d'autres facteurs de risque.

En dehors des décès, 567 notifications ont été rapportées dans la base nationale de pharmacovigilance. On note, parmi celles-ci, une fréquence importante de femmes présentant des facteurs de risque autres que la prise d'un COC.

**Ces données montrent un nombre de décès et de thrombose veineuse sous COC bien inférieur aux données estimées par la pharmaco-épidémiologie qui permettent la meilleure approche du risque. Ces**

### Analyse des événements artériels notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance en France depuis 1985

A la date du 4 janvier 2013, **52 déclarations** enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance, ont été répertoriées, en utilisant une requête portant sur les événements thrombotiques et emboliques artériels chez des femmes de moins de 50 ans, exposées à une contraception orale combinée estroprogestative de 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération et après exclusion des cas de décès.

Parmi ces événements thrombotiques et emboliques artériels, 25 ont été notifiés chez des femmes prenant une COC 2G, 23 avec des COC 3G et 4 avec des COC 4G.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de ces thrombo-embolies artérielles par génération de contraceptifs

Evénements (N)	COC 2G	COC 3G	COC 4G
<b>AIT</b>	2	2	2
<b>AVC</b>	9	11	1
<b>IDM</b>	11	6	1
<b>Thromb. artérielle autre</b>	3	4	0
<b>Age moyen (min;max) années</b>	33,4 (17;45)	35,04 (18;48)	32,33 (26;38)

AIT : accident ischémique transitoire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IDM : infarctus du myocarde

Les dates de notification des cas se répartissent entre 1988 et 1998 pour les COC 2G, entre 1992 et 2003 pour les COC 3G et entre 2002 et 2012 pour les COC 4G. Les facteurs de risque associés à la survenue des thromboses artérielles ne sont pas analysables de façon fiable car ils n'ont été rapportés que dans moins d'un tiers des cas.