

Risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné 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

Rapport final du 26 juin 2013

Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France



Ce travail a été réalisé par le Département des études en santé publique (DESP) de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAMTS) avec la collaboration du Pôle Epidémiologie des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour la conception du protocole et l'interprétation des résultats.

Le travail a été débuté le 13 février 2013 et le rapport final a été remis le 26 juin 2013.

Les moyens humains, mobilisés à la CNAMTS, sont estimés au total à 35 semaines d'équivalent-temps-plein pour la conception du protocole, l'extraction et le traitement des données, les analyses statistiques et l'interprétation des résultats, la rédaction du présent rapport.

Déclaration de conflit d'intérêt : les auteurs de ce travail sont salariés de la caisse nationale de l'assurance maladie (établissement public) ; aucun des auteurs de ce rapport n'a perçu dans les trois dernières années de revenu d'une entreprise de l'industrie pharmaceutique.

Sommaire

Résumé.....	5
Glossaire.....	11
Abstract.....	13
1. Introduction.....	15
1.1. Contexte général.....	15
1.2. Contexte français.....	23
1.3. Objectif de l'étude.....	23
2. Méthode.....	23
2.1. Schéma général de l'étude.....	23
2.2. Sources de données.....	24
2.3. La population étudiée.....	26
2.3.1. Critères d'inclusion.....	26
2.3.2. Critères d'exclusion.....	27
2.4. Critères de sortie de la cohorte.....	29
2.5. Identification des grossesses et calcul de la date présumée de début.....	29
2.6. Données recueillies.....	32
2.7. Définition et mesure de l'exposition.....	34
2.8. Critères de jugement : embolie pulmonaire, AVC, infarctus du myocarde.....	35
2.9. Facteurs de confusion.....	39
2.10. Plan d'analyse statistique.....	41
2.11. Condition de traitement et d'analyse des données.....	43
3. Résultats.....	45
3.1. Description de la population de l'étude.....	45
3.2. Estimation du risque d'embolie pulmonaire.....	51
3.3. Estimation du risque d'AVC ischémique et d'infarctus du myocarde.....	60
3.4. Estimation du risque d'évènement composite (EP, AVCi, IM).....	79
3.5. Analyse secondaire : décès.....	86
3.6. Analyses de sensibilité.....	88
4. Discussion.....	101
4.1. Résumé des faits principaux.....	101
4.2. Validité des résultats.....	102
4.3. Mise en perspective.....	108
4.4. Implication pour la santé publique.....	109
Listes des figures et tableaux.....	111
Annexe 1 : liste des COC remboursés par l'assurance maladie (période 2010 à 2011).....	118
Annexe 2 : liste des actes de chir. du mbre inf., petit bassin et gynéco. (sortie de cohorte).....	120

Risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné 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 portait aussi 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'accident 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 : 57,1% 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 autres variables, les risques d'AVCi et l'IM, étaient respectivement multipliés par 22 et 81 entre le groupe le plus jeune et le groupe 45-49 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. Le risque d'embolie pulmonaire entre COC2G et COC3G 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. Cette association de 100 µg de lévonogestrel et 20 µg d'éthinylestradiol est commercialisée et remboursée en France depuis avril 2010¹.

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

¹ Commercialisée sous les noms commerciaux de Leeloo®, Loyalulo® et Optilova® respectivement depuis le 14/4/2010, le 6/11/2010 et le 16/8/2012 (Remboursement à 65%).

Glossaire

ALD	affection de longue durée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATCD	antécédent
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
AVCi	accident vasculaire cérébral ischémique
AVK	antivitamine K
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CIM-10	10ème version de la Classification internationale des maladies
CMUc	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
Cnil	Commission nationale informatique et libertés
COC	contraceptif oral combiné
COC2G	contraceptif oral combiné de 2ème génération
COC3G	contraceptif oral combiné de 3ème génération
DAS	diagnostic associé
DESP	département d'études en santé publique
DM	donnée manquante
DNS	différence non significative
DOM	département d'outre-mer
DP	diagnostic principal
DR	diagnostic relié
DS	différence significative
EE	éthinyloestradiol
EP	embolie pulmonaire
GHM	Groupe homogène de malades
HTA	hypertension artérielle
IC	intervalle de confiance
IM	infarctus du myocarde
IVG	interruption volontaire de grossesse
JJMMAAAA	format jour-mois-année
LVG	lévonorgestrel
MCO	médecine, chirurgie, obstétrique
MEGA study	multiple environmental and genetic assessment of risk factors for venous thrombosis-study
MSA	Mutualité sociale agricole
NACO	nouvel anticoagulant oral
PA	personnes-années
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RRa	risque relatif ajusté
RSI	régime social des travailleurs indépendants
SLM	section locale mutualiste
SNIIRAM	Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie
VPP	valeur prédictive positive

Short abstract

Combined oral contraceptives and risk of pulmonary embolism, stroke and myocardial infarction: a cohort study of 4 million French women

Background: Among combined oral contraceptives (COC), those containing levonorgestrel combined with the lowest possible dose of ethinylestradiol (EE) are recommended by many authors. However, the magnitude of venous and arterial thromboembolism risk associated with intake of other COC, particularly gestodene or desogestrel, remains highly controversial. To address this issue, a large population-based study was requested by French medical authorities.

Aim: To assess absolute and relative risks (RR) of pulmonary embolism (PE), ischaemic stroke (IS) and myocardial infarction (MI) according to the type of COC.

Methods: This historical cohort included all women aged 15-49 years, living in France, with at least one COC reimbursement between July 2010 and December 2011, identified in the French national health insurance system (SNIIRAM). This database covers the entire population and is linked to the French hospital discharge database (PMSI), in which PE, IS, and MI outcomes are identified. Exclusion criteria included a history of cancer or venous or arterial thrombotic event before the study period. RR were estimated using Poisson regression and estimates were adjusted for age, deprivation index and status with respect to complementary Universal Health Insurance for the poorest women (12% of the study population), hypertension, diabetes, smoking (nicotine substitute

reimbursement or hospital diagnosis related) and a visit to a private practice gynaecologist.

Results: A total of 4,343,692 women with a mean age 28.0 years (± 8.7) contributed to 2,962,857 person-years of COC exposure. Women on so-called third-generation COC were more socially advantaged, younger, with a lower cardiovascular risk, usually monitored by a community gynaecologist and most often taking a 20 μg EE dose (54.2% vs 16.8%). A total of 991 PE, 500 IS and 226 MI were observed with incidence rates of 33, 16 and 7 per 100,000 person-years, respectively. Adjusted RR (and 95% confidence intervals) for PE (lévonorgestrel 30/40 μg EE as reference) were: 1.53 (1.27 to 1.87) for desogestrel/20, 1.74 (1.09 to 2.73) for gestodene/20, 0.74 (0.54 to 0.98) for levonorgestrel/20, 2.19 (1.84 to 2.61) for desogestrel/30-40 and 1.31 (0.79 to 2.03) for gestodene/30-40. Adjusted RR for MI/IS were 0.86 (0.67 to 1.11) for desogestrel/20, 0.41 (0.20 to 0.75) for gestodene/20, 0.75 (0.52 to 1.05) for levonorgestrel/20, 0.79 (0.57 to 1.06) for desogestrel/30-40, 1.02 (0.56 to 1.70) for gestodene/30-40 and 2,78 (1,81 to 4.01) for Norgestrel 50.

The dose of 20 μg (réf 30-40) was associated with a significantly lower risk for EP and IM respectively 0.73 (0.61 to 0.86] and 0.61 (0.36 to 0.98)

Conclusion: This study reports similar results to those of recent large observational studies despite the limitations of database studies. We found a significantly lower risk with levonorgestrel combined with EE at a dose of 20 μg , a combination not previously assessed in the Danish cohort.

1. Introduction

1.1. Contexte général

Dans les années 60, peu de temps après le début de la commercialisation des contraceptifs oraux combinant œstrogène et progestatif, plusieurs accidents graves ont été rapportés dans la littérature scientifique internationale, à type d'embolie pulmonaire² et de thrombose artérielle^{3,4}. En 1970, les doses d'œstrogènes dans les contraceptifs oraux combinés (COC) ont été abaissées de 100 à 50 µg d'éthinylestradiol (EE) sur la base des données épidémiologiques montrant une association entre doses élevées et augmentation du risque vasculaire⁵. Des études publiées en 1995 et 1996^{6,7,8,9} ont décrit un risque thromboembolique veineux plus élevé avec les COC les plus récemment commercialisés, dits de troisième génération (désogestrel, gestodène...), qu'avec ceux de première (noréthistérone) ou deuxième génération (lévonorgestrel, norgestrel). Par la suite, de nombreuses équipes de recherche au niveau international ont travaillé sur l'estimation du risque thromboembolique veineux

² Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961 ; 278:1146-7.

³ Lorentz IT. Parietal lesion and "Enavid." *Br Med J* 1962;2:1191.

⁴ Boyce J, Fawcett JW, Nolan DC. Coronary thrombosis and Conovid. *Lancet* 1963;281:111.

⁵ Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: a report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J* 1970;2:203-9.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ 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.

en mettant l'accent sur les différences possibles du risque selon le progestatif utilisé et la dose d'EE. Le risque artériel a été nettement moins investigué.

Encadré 1 : la pilule œstroprogestative

Un contraceptif oral combiné (COC) se présente sous forme de comprimés qui associent deux hormones : des œstrogènes et de la progestérone ; 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 20 µg, 30-40 µg, 50 µg. Le type de progestatif utilisé détermine la génération de la pilule. Les progestatifs commercialisés sont nombreux : noréthistérone (première génération), lévonorgestrel, norgestrel, (deuxième génération), désogestrel, gestodène, norgestimate (troisième génération), drospirénone, chlormadinone, nomégestrol, diénogest (quatrième génération). Les contraceptifs oraux combinés, dits de 2^{ème} génération, ont été commercialisés depuis 1973, les « 3^{ème} génération » à partir de 1984 et les « 4^{ème} génération » sont apparues en 2001. 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 variation de dose, les plus nombreuses sont dites monophasiques.

D'autres contraceptifs oraux existent et comprennent uniquement un progestatif. Ils sont beaucoup plus rarement utilisés et sont hors du champ de cette enquête.

Il n'y a pas de différence d'efficacité décrite sur la prévention des grossesses entre les COC de première, deuxième et troisième génération¹⁰.

En 2009 et dans les années suivantes l'étude de cohorte danoise (Lidegaard *et al.*)^{11,12,13,14,15} a apporté plusieurs éléments majeurs. Au Danemark, le taux brut

¹⁰ Trussel J. Summary table of contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Kowal D, Policar M, ed. Contraceptive technology: twentieth revised edition. New York: Ardent Media; 2011. p. <http://www.contraceptivetechology.com/>

de thrombose veineuse (thrombophlébite de la veine fémorale et des vaisseaux profonds des membres inférieurs, thrombose de la veine cave, thrombose de la veine rénale, embolie pulmonaire) était de 63 pour 100 000 personnes-années chez les utilisatrices de COC et de 30 chez les non-utilisatrices. Après ajustement le risque relatif des COC était de 2,83 (IC95% : 2,65 à 3,01)¹⁶. Chez les utilisatrices de COC le risque d'évènement thromboembolique veineux diminuait avec la durée d'utilisation, tous contraceptifs oraux œstroprogestatifs groupés. Le rapport des taux d'incidence par rapport aux non-exposées variait de 4,2 pendant la première année à 2,8 après plus de 4 ans d'utilisation. Comparativement aux COC contenant du lévonorgestrel (COC de deuxième génération) et pour une même dose d'œstrogène, le rapport des taux d'incidence d'événements thromboemboliques veineux était significativement plus élevé pour les principaux COC de troisième génération : désogestrel 1,82 (IC95% : 1,49 à 2,22) et gestodène 1,86 (IC95% : 1,59 à 2,18). Pour les COC contenant du désogestrel ou du gestodène, le risque diminuait de façon significative avec la dose d'œstrogène¹⁷.

Le risque relatif global d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde ne différait pas significativement selon le type de progestatif¹⁸. En

¹¹ Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.

¹² Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011;343:d6423.

¹³ Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ* 2012;344:e2990.

¹⁴ Lidegaard Ø, Milsom I, Geirssons RT, et al. Hormonal contraception and venous thromboembolism *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:769–778.

¹⁵ Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012 Jun 14;366(24):2257-66. doi: 10.1056/NEJMoa1111840.

¹⁶ Ibid.11.

¹⁷ Ibid.11.

¹⁸ Ibid.15.

revanche, il y avait une tendance significative à l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde avec l'augmentation de la dose d'EE, tendance non significative pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques¹⁹. Le risque absolu d'évènement thromboembolique artériel (AVC ischémique ou infarctus du myocarde) restait faible (respectivement 21 et 10 pour 100 000 personnes-années) et inférieur au risque absolu thromboembolique veineux (63 pour 100 000 personnes-années).

Malgré les nombreuses études réalisées et leurs conclusions convergentes une vive controverse scientifique²⁰ persiste sur l'ampleur du sur-risque thromboembolique veineux et artériel. Les auteurs allèguent des arguments méthodologiques sur les biais des études observationnelles à partir de bases de données^{21,22,23,24,25,26}. Mais d'autres considérations sont également mises en avant, notamment l'impact clinique pour un patient d'un sur-risque de l'ordre de quelques unités pour 10 000 personnes-années²⁷. Parce que la contraception

¹⁹ Ibid..15.

²⁰ Bitzer J, Amy JJ, Beerhuizen R, Birkhäuser M, Bombas T, Creinin M, Darney PD, Vicente LF, Gemzell-Danielsson K, Imthurn B, Jensen JT, Kaunitz AM, Kubba A, Lech MM, Mansour D, Merki G, Rabe T, Sedlecki K, Serfaty D, Seydoux J, Shulman LP, Sitruk-Ware R, Skouby SO, Szarewski A, Trussell J, Westhoff C. Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2013 Apr 12.

²¹ Suissa S. The Transnational study of oral contraceptive cardiovascular safety: history and science *J Clin Epidemiol*. 2009 Jun;62(6):588-93.

²² Spitzer WO. Oral contraceptives and cardiovascular outcomes: cause or bias? *Contraception*. 2000 Aug;62(2 Suppl):3S-9S; discussion 37S-38S. Review.

²³ Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 1997 Sep;56(3):141-6.

²⁴ Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010 Jan;36(1):33-8.

²⁵ Dinger J, Shapiro S. Combined oral contraceptives, venous thromboembolism, and the problem of interpreting large but incomplete datasets. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2012 Jan;38(1):2-6.

²⁶ Grimes DA. Epidemiologic research using administrative databases: garbage in, garbage out. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1018-9.

²⁷ . Ibid..20.

orale concerne plus de 100 millions de femmes dans le monde²⁸, parce qu'elle est très efficace pour prévenir les grossesses non désirées, les enjeux de santé publique, mais aussi économiques sont majeurs.

1.2. Contexte français

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^{29,30}. La contraception hormonale orale représente près de 60% de la couverture contraceptive, conduisant les françaises à occuper une des premières places mondiales pour l'utilisation de cette méthode^{31,32}.

En France de 2000 à 2008, environ 60% des femmes sous COC utilisaient une spécialité avec un progestatif de première ou deuxième génération et 40% avec un progestatif de troisième ou quatrième génération. Cette répartition est restée stable durant toute cette période. En revanche depuis 2009, l'utilisation des COC de troisième et quatrième génération a augmenté au détriment des COC de première et deuxième génération³³.

²⁸ WHO. 1 Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Technical Report Series 877. Geneva: WHO, 1998.

²⁹ Bajos N "sexualité, contraception, prévention et rapports de genre", in "La santé des femmes en France", DREES, coll Etudes et Statistiques, La Documentation française, 2009.

³⁰ Leridon H, Oustry P et l'équipe COCON « la médicalisation croissante de la contraception en France » population et sociétés n° 381 juillet-août 2002.

³¹ IGAS. Evaluation des politiques de prévention des grossesses non désirées et de prise en charge des interruptions volontaires de grossesse suite à la loi du 4 juillet 2001. La Documentation française, octobre 2009.

³² Baromètre Santé 2005 de l'INPES et Moreau *et al.*, 2008.

³³ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011. Rapport du 26 mars 2013. 35 pages. Accessible sur le site web de l'ANSM http://ansm.sante.fr/content/download/47374/611319/version/1/file/Contraceptifs-Oraux_Rapport-

En 2007 la Haute Autorité de santé, lors de la réévaluation par la commission de transparence, a conclu que les contraceptifs oraux de troisième 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 troisième génération n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux COC de deuxième génération³⁴.

Le remboursement des COC de troisième génération a débuté en France le 8 septembre 2009 initialement pour le seul produit « *Varnoline en continu* »³⁵. En 2009 son remboursement a concerné 69 000 boîtes.

Au cours de l'année 2010, 28 conditionnements de pilules de troisième génération ont été admis au remboursement. Toutes ces spécialités contiennent un progestatif, du gestodène ou du désogestrel, et un œstrogène classique (éthinyloestradiol) dosé à 20 ou 30/40 µg. Le nombre de boîtes remboursées de COC3G a atteint 1,95 million pour 900 000 femmes³⁶. Par comparaison en 2010, 8,3 millions de boîtes de pilules remboursées de COC2G ont été remboursées à 2,9 millions de femmes. Seulement 82 000 femmes ont utilisé en 2010 une pilule de première génération.

Au cours de l'année 2011, 22 nouveaux conditionnements de COC3G ont été admis au remboursement et l'assurance maladie a remboursé 3,5 millions de boîtes à 1,3 million de femmes environ. Les COC2G ont concerné, comme en 2010, 8,3 millions de boîtes et 2,9 millions de femmes. En nombre de mois de contraception la part des COC2G remboursée en 2011 représentait 2,4 fois celle

³⁴ Commission de transparence : avis du 10 octobre 2010. réévaluation des contraceptifs oraux de troisième génération. Accessible http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/reevaluation_des_contraceptifs_oraux_de_3eme_generation.pdf

³⁵ Journal officiel : inscription au remboursement d'un contraceptif oral de 3ème génération, Varnoline Continu® (30 µg d'éthinylestradiol + 150 µg de désogestrel, Schering-Plough) en septembre 2009. La ministre de la santé avait annoncé en juin l'inscription au remboursement de cette première pilule de 3ème génération.

³⁶ Données Cnamts – SNIIRAM.

de COC3G³⁷. Aucun COC de quatrième génération n'a été inscrit par les autorités de tutelle au remboursement par l'assurance maladie en France.

En 2011, selon les données de vente³⁸ regroupant COC remboursés et non remboursés par l'assurance maladie, les parts de marché étaient en volume de 1,3% pour les COC de première génération, 49,5 % pour les « deuxième génération », 33,5% pour les « troisième génération » et 15,6% pour les « quatrième génération ». Cet accroissement de la part des COC3G et COC 4G, qui présente un risque faible mais significativement plus élevé d'effets indésirables sévères thromboembolique, au détriment des COC2G constitue un risque sanitaire. En France la contraception œstroprogestative est la méthode de contraception la plus utilisée. Selon les données de vente de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), environ 4 274 000 femmes ont été exposées, chaque jour, en 2011 à un contraceptif oral combiné (COC)³⁹.

En juin 2012 la commission de transparence (Haute Autorité de santé) a émis un nouvel avis (confirmé en septembre 2012), en qualifiant le service médical rendu par les COC de 3^{ème} génération d'insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale^{40,41} et précisant que les données les plus récentes disponibles

³⁷ Données Cnamts – SNIIRAM.

³⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011. Rapport du 26 mars 2013. 35 pages. Accessible sur le site web de l'ANSM http://ansm.sante.fr/content/download/47374/611319/version/1/file/Contraceptifs-Oraux_Rapport-

³⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011. Rapport du 26 mars 2013. 35 pages. Accessible sur le site web de l'ANSM http://ansm.sante.fr/content/download/47374/611319/version/1/file/Contraceptifs-Oraux_Rapport-

⁴⁰ Commission de la transparence - Contraceptifs oraux de troisième génération – Réévaluation –annexe - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe_reevauation_c3g.pdf

ne permettent plus de positionner les COC3G en deuxième intention. 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 terme de tolérance clinique pour les femmes exposées aux COC3G par rapport à ceux de deuxième ou de première génération.

En décembre 2012, une femme de 25 ans exposée à un COC de troisième génération et victime d'accident vasculaire cérébral avec séquelles a porté plainte contre la firme pharmaceutique et les autorités sanitaires⁴². Les media ont fortement relayé cette information. Le débat qui a suivi a généré de nombreuses questions des femmes utilisatrices de contraceptifs oraux⁴³ et des réactions de professionnels de la santé^{44,45,46}.

Le 11 janvier 2013, la ministre des affaires sociales et de la santé a annoncé plusieurs mesures visant à limiter, en France, la prescription des contraceptifs oraux de troisième et quatrième génération et a souhaité qu'une étude rétrospective pharmaco-épidémiologique soit réalisée sur des données

⁴¹ Haute Autorité de santé Bon usage du médicament- Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1re ou 2e génération. Novembre 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf

⁴² http://www.lemonde.fr/sante/article/2012/12/14/alerte-sur-la-pilule-de-3e-et-4e-generation_1806485_1651302.html

⁴³ Mise en place d'un numéro vert gratuit destiné à informer les femmes sur les pilules contraceptives annoncée le 11 janvier 2013.

⁴⁴ Heartwire (the Heart.org) « Affaire des pilules » : regard et conseils du Dr Jacqueline Conard. 4 février 2012. <http://www.theheart.org/fr/article/1502449.do>

⁴⁵ Dominique Dupagne. Pilules de 3ème génération, liste et dangers potentiels. Atoute.org -. 17 décembre 2012. <http://www.atoute.org/n/Pilules-de-3eme-generation-liste.html>

⁴⁶ Pr Israël Nisand. Pilule contraceptive: "Marisol Touraine confond ce problème avec le scandale du Mediator" l'Express Yourself, publié le 15/01/2013. http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/pilule-contraceptive-marisol-touraine-confond-ce-probleme-avec-le-scandale-du-mediator_1209746.html

françaises pour évaluer le nombre de complications vasculaires chez les femmes sous contraceptif oral⁴⁷.

La demande de réalisation d'une étude sur le SNIIRAM a été formalisée auprès de la CNAMTS par l'ANSM le 13 février 2013 après une analyse exploratoire de la faisabilité d'une telle étude (demande du 21 janvier 2013).

1.3. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude de cohorte était de mesurer les risques absolus et relatifs d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde en comparant les femmes exposées à un COC de première/deuxième génération à celles exposées à un COC de troisième génération. L'analyse portait aussi 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 de contribuer à optimiser la stratégie collective et individuelle de la contraception orale. Le protocole a été élaboré de façon conjointe par le Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAMTS) et le Pôle Epidémiologie des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

2. Méthode

2.1. Schéma général de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte historique incluant toutes les femmes en âge de procréer (15 à 49 ans) résidant en France et ayant eu au moins un COC

⁴⁷ Conférence de presse "Pilules 3G et 4G" - Discours de Marisol Touraine, Vendredi 11 janvier 2013. <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/discours,2333/conference-de-presse-pilules-3g-et,15507.html>.

remboursé par l'assurance maladie⁴⁸ entre le 1^{er} juillet 2010 et le 31 décembre 2011 (base SNIIRAM) avec une comparaison entre les groupes COC2G et COC3G. Le recueil de l'exposition au COC a été réalisé à partir des données de remboursement du SNIIRAM. Les évènements d'intérêt (critère principal de jugement) étaient déterminés par la survenue d'hospitalisations pour embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ischémique ou infarctus du myocarde à partir des données d'hospitalisation du PMSI du champ MCO (médecine, chirurgie et obstétrique).

2.2. Source des données :

En France, le système de protection sociale d'assurance maladie, composé de plusieurs régimes spécifiques, couvre toute la population, c'est-à-dire 65 millions d'habitants en 2011. Le régime général - Caisse d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), couvre environ 86% de la population résidant en France. La Caisse nationale d'assurance pour les salariés et les exploitants agricoles (MSA) et celle des travailleurs indépendants (RSI) représentent 5% chacune, et 12 régimes supplémentaires couvrent les 4% restants de la population. Le système d'information appelé SNIIRAM (Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie) contient des données individualisées et anonymes sur tous les remboursements des dépenses de santé^{49,50} de plus de 99% des résidents en France. Cette information peut être chaînée avec la base de données du PMSI, qui fournit des informations médicales pour tous les patients hospitalisés en France dans le champ médecine, chirurgie et obstétrique (MCO).

Nous avons mené cette étude de cohorte, comparant plusieurs groupes d'utilisatrices de COC, en utilisant des données anonymes concernant les

⁴⁸ Tous régimes d'assurance maladie.

⁴⁹ Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010 Aug;58(4):286-90.

⁵⁰ Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19: 256-265.

personnes couvertes en 2010 et 2011 par l'ensemble des régimes d'assurance maladie, soit 64 millions de personnes, dont 14,8 millions de femmes de 15 à 49 ans. Le taux d'appariement entre la base de données d'hospitalisation (PMSI) et les données de remboursement (SNIIRAM) était de 98,2% en 2010 et 98,4% en 2011⁵¹. La base de données de remboursement enregistre de manière exhaustive toutes les dépenses de soins de santé qui sont remboursées, y compris les médicaments, les dispositifs médicaux, les soins médicaux ambulatoires et les soins de kinésithérapie et infirmiers, prescrits ou exécutés par un professionnel de la santé (médecins généralistes, spécialistes, infirmières, biologistes, pharmaciens, etc.). Cette base de données médico-administratives ne renseigne pas directement sur l'indication médicale (diagnostic) de chaque prestation sanitaire, mais fournit les diagnostics sur plusieurs maladies chroniques qui sont considérées comme des maladies de longue durée graves et coûteuses (ALD : affection de longue durée). Ces malades en ALD sont remboursés à 100% sur demande du patient ou de sa famille et du médecin traitant, après accord d'un médecin de l'assurance maladie. Les diagnostics médicaux des ALD sont codés selon la CIM-10 (10ème version de la Classification internationale des maladies de l'OMS).

Les admissions pour séjour de courte durée ou hospitalisation de jour dans les hôpitaux publics et privés sont enregistrées et documentées dans le PMSI⁵², en particulier les diagnostics de prise en charge (diagnostic principal / diagnostic relié / diagnostic associé)⁵³ qui sont codés selon la CIM-10. En outre, des groupes homogènes de malades (GHM) sont également disponibles, afin de classer les patients dans les sous-groupes selon les procédures médicales et les diagnostics

⁵¹ Ce taux est sous-estimé en raison d'hospitalisation dans les hôpitaux français pouvant concerner des personnes ne bénéficiant pas de l'assurance maladie française (touristes étrangers sur le sol français...).

⁵² Website of Technical Hospitalization Information Agency (ATIH) site internet <http://www.atih.sante.fr/en/index.php?id=00000000>

⁵³ Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Hiérarchisation et codage des informations médicales du résumé d'unité médicale (Chapitre IV). In : Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. Bulletin officiel No 2011/6 bis - Fascicule spécial. Juin 2011. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20110006_0001_p000.pdf

de prise en charge. Les actes médicaux importants dit « classant » sont renseignés dans le PMSI et codés selon la Classification commune des actes médicaux (CCAM)⁵⁴. Les données sont chaînables et disponibles depuis 2006.

2.3. La population étudiée

La population étudiée est constituée de femmes en âge de procréer utilisatrices d'un COC remboursé par l'assurance maladie.

2.3.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants:

- avoir eu au moins une délivrance de COC de première, deuxième ou troisième génération entre le 1^{er} juillet 2010 et le 31 décembre 2011 et remboursée par l'assurance maladie⁵⁵ (liste des COC remboursés en annexe 1)
et
- être une femme âgée de 15 à 49 ans

La date de première délivrance d'un COC entre le 1^{er} juillet 2010 et le 31 décembre 2011 constituait la date index et marquait l'entrée de la patiente dans la cohorte. L'âge à l'inclusion a été défini à la date index.

⁵⁴ <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>

⁵⁵ les régimes d'assurance maladie concernés sont : Régime général y compris sections locales mutualistes, MSA (mutualité sociale agricole), RSI (Professions libérales et Salariés Indépendants), CRPCEN (Clercs et employés de notaires), CAVIMAC (Cultes et membres des congrégations et collectivités religieuses) et CNMSS (Militaires).

2.3.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- être traitée ou suivie pour un cancer entre 2006 et la date d'entrée dans la cohorte ;
- avoir eu une embolie pulmonaire entre 2006 et la date d'entrée dans la cohorte ;
- avoir eu accident vasculaire cérébral avec hospitalisation entre 2006 et la date d'entrée dans la cohorte ou être en ALD (toute date de début confondue) pour « AVC invalidant » ;
- avoir eu un infarctus du myocarde entre 2006 et la date d'entrée dans la cohorte.

La survenue d'un cancer, avant l'entrée dans la cohorte, a été identifiée à partir de l'ALD 30 et/ou par une hospitalisation enregistrée dans le PMSI avec en diagnostic principal ou relié les codes CIM-10 C00 à D48 du chapitre Tumeurs. La survenue d'une embolie pulmonaire a été identifiée par une hospitalisation enregistrée dans le PMSI en diagnostic principal, associé ou relié avec le code CIM-10 (I26 : Embolie Pulmonaire). La survenue d'un accident vasculaire cérébral a été identifiée à partir de l'ALD « accident vasculaire cérébral invalidant » ou par des hospitalisations enregistrées dans le PMSI avec comme diagnostic principal, associé ou relié les codes CIM-10 (I63 : infarctus cérébral, I64 : Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus). La survenue d'un infarctus du myocarde a été identifiée par une hospitalisation enregistrée dans le PMSI avec comme diagnostic principal, associé ou relié le code CIM-10 (I21 : Infarctus aigu du myocarde). Le diagramme de constitution de la population de l'étude est présenté en figure 1.

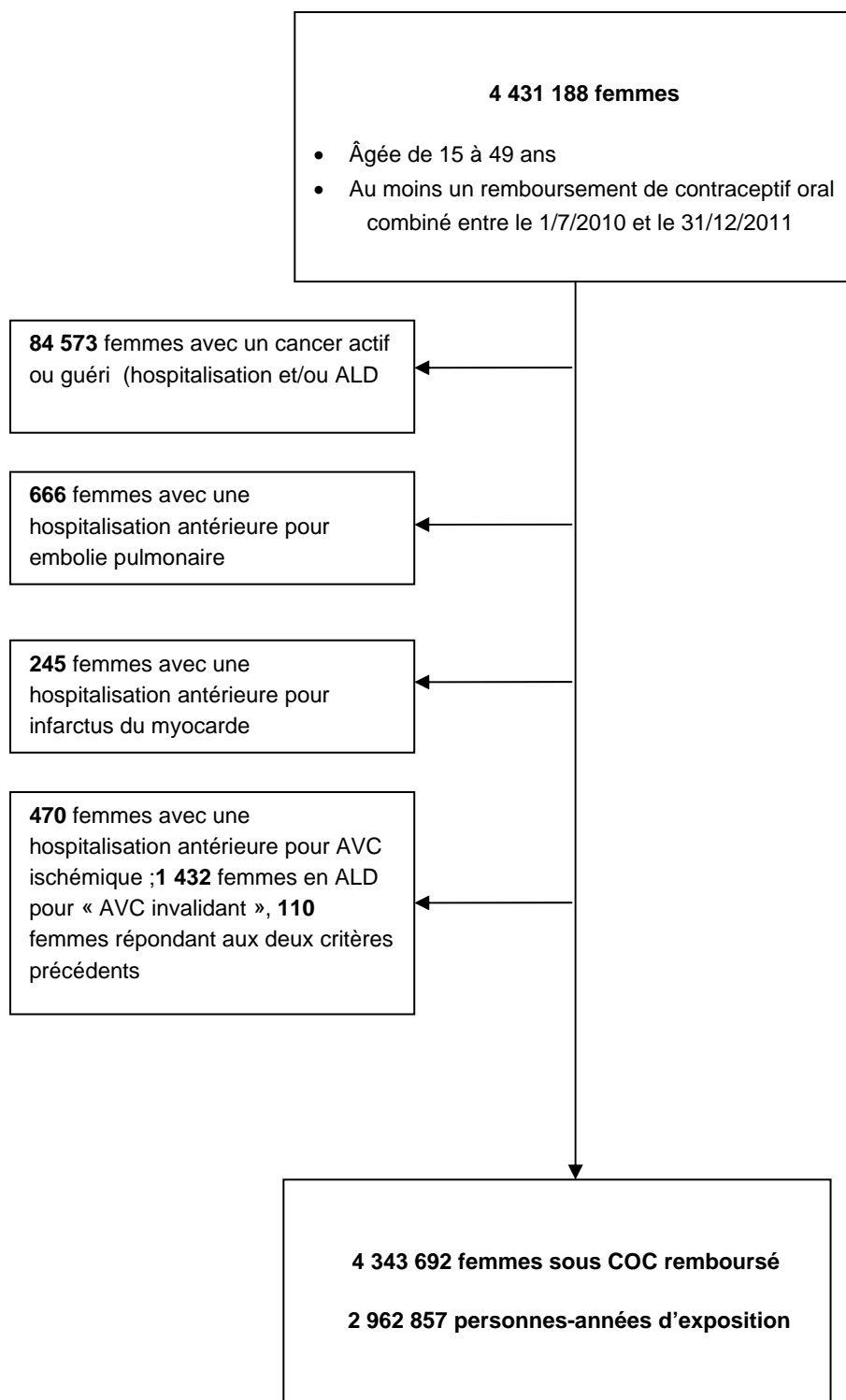


Figure 1. Diagramme d'inclusion de la population de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » - données SNIIRAM juillet 2010 à décembre 2011

2.4. Les critères de sortie de la cohorte

La date de fin de suivi et de sortie de la cohorte correspondait à la survenue du premier évènement dans la liste suivante :

- l'arrêt du traitement par COC ;
- la survenue d'une grossesse ;
- la survenue d'un cancer ;
- le décès de la patiente ;
- la survenue d'une hospitalisation avec un acte de chirurgie du membre inférieur, petit bassin ou gynécologique (annexe 2);
- la survenue d'un des évènements d'intérêt (embolie pulmonaire, AVC ischémique ou infarctus du myocarde) ;
- l'âge de la patiente atteignant 50 ans ;
- la fin de suivi de l'étude au 31 décembre 2011.

L'arrêt du traitement COC était défini par une période de plus de 2 mois sans délivrance de COC après la période couverte par la dernière délivrance de COC. La date de l'arrêt a été fixée dans ce cas à la fin de la période couverte par la dernière délivrance de COC

L'identification des grossesses et le calcul de la date présumée de début de la grossesse ont été réalisés selon la méthode décrite au chapitre suivant.

2.5. Identification des grossesses et calcul de la date présumée du début de la grossesse

Les grossesses terminées avant le 31/12/2011 ont été identifiées par la présence d'un séjour hospitalier (PMSI) associé à une fin de grossesse (grossesse avec accouchement, interruption médicale de grossesse, interruption volontaire de grossesse, fausse couche spontanée, grossesse extra-utérine) ou par la réalisation d'une interruption volontaire de grossesse médicamenteuse en

ambulatoire (SNIIRAM), ou par la date de délivrance de misoprostol dans les cas de fausses couches (SNIIRAM). La date de fin de grossesse a été fixée à la date du début d'hospitalisation conduisant à l'événement de fin de grossesse. La date présumée de début de grossesse a été calculée à partir de la nature de l'événement de fin de grossesse et de sa date.

- cas de naissance d'un ou plusieurs enfants: date présumée de début de grossesse = date d'hospitalisation pour accouchement - âge gestationnel à la naissance
- cas d'IVG médicamenteuse sans hospitalisation : date présumée de début de grossesse = date l'acte (forfait spécifique dans le SNIIRAM) – 5 semaines
- Cas d'IVG médicamenteuse avec hospitalisation : date présumée de début de grossesse = date d'hospitalisation – 5 semaines
- Cas d'IVG instrumentale : date présumée de début de grossesse = date d'hospitalisation – 12 semaines
- Cas de fausse couche avec un GHM « grossesse 1er trimestre » : date présumée de début de grossesse = date d'hospitalisation – 12 semaines
- Cas de fausse couche en ville avec prescription misoprostol : date présumée de début de grossesse = date de délivrance – 12 semaines

Dans les cas exceptionnels où plusieurs dates de début de grossesse ont été calculées pour une même femme (exemple IVG médicamenteuse suivie d'une IVG instrumentale avec hospitalisation, en raison d'un échec de la première procédure médicale) nous avons retenu la date de début de grossesse estimée la plus précoce.

Lorsque la 1^{ère} délivrance de COC a eu lieu moins de 2 mois après une fin grossesse, ou bien dans les 2 mois qui ont précédé la fin de la grossesse (achat anticipé, le plus souvent quelques jours avant la fin de grossesse), la date d'inclusion a été fixée à 2 mois après la date de fin de la grossesse, afin de ne pas

risquer d'associer à la prise de COC le sur-risque d'événement thromboembolique connus après une grossesse.

Les grossesses en cours au 31/12/2011 n'ont pas pu être identifiées selon la même procédure, en effet le PMSI 2012 n'était pas disponible à la date de réalisation de cette étude. Les grossesses en cours au 31/12/2011 ont été identifiées par le biais de deux sources d'information: le remboursement d'une prestation sur le risque maternité à partir du 1^{er} jour du 6^{ème} mois de la grossesse (SNIIRAM 2012) ou une hospitalisation sur le PMSI 2011 avec un diagnostic principal du chapitre 'Grossesse, accouchement et puerpéralité' (code 'O' sur le premier caractère) (grossesse en cours avec complication par exemple et hors accouchement). Ces données ont été recherchées entre le 01/03/2011 et le 31/12/2011 (PMSI) et entre le 01/03/2011 et le 31/05/2012 (SNIIRAM). Dans ce cas la date présumée de début de grossesse = date de remboursement de prestation avec risque maternité ou la date d'hospitalisation – 5 mois.

Les femmes ayant une grossesse identifiée au cours du suivi ont été censurées à partir de la date estimée du début de la grossesse - 14 jours (arrêt présumé de l'arrêt du contraceptif en fin de cycle précédent).

Les codes utilisés étaient :

Hospitalisation pour naissance : diagnostic principal/relié ou associé de naissance (Code CIM10 Z37), diagnostic principal/relié ou associé (Code CIM10 Z3900) pour les accouchements survenus avant l'hospitalisation (sur le trajet, à domicile).

IVG médicamenteuse avec hospitalisation avec code CCAM 'JNJP001' (évacuation d'un utérus gravide par moyen médicamenteux au 1er trimestre de la grossesse).

IVG avec ou sans hospitalisation identifiées par les codes prestations suivants nature de prestation : 2422 – Forfait IVG médicamenteuse, 3329 - Forfait médicament IVG ville, 1981 - Forfait IVG honoraire en ville, 2411 Intervention IVG, 2414 - Consultation IVG, 2419 - IVG hospit <= 12 heures, 2423 - IVG hospit >

12 heures, 2425 - Forfait IVG pour 24 h supplémentaires secteur privé/public, 2426 - Consultation IVG spécialistes.

IVG instrumentale avec hospitalisation code CCAM 'JNJD002' (évacuation d'un utérus gravide par aspiration et/ou curetage au 1er trimestre de la grossesse).

Fausse couche GHM grossesse 1er trimestre : avortement médical (DP O04), avortement spontané (DP O03), grossesse extra-utérine (DP O00), autre produit anormal de la conception (DPO02), mole hydatiforme (DP O01), autres formes d'avortement (DP O05), avortement, sans précision (DP O06).

Fausse couche en ville prescription ponctuelle de misoprostol (codes CIP7 : 3287864).

Remboursement d'une prestation remboursée sur le risque maternité (table des prestations : nature de l'assurance 30).

Hospitalisation avec un diagnostic principal du chapitre 'Grossesse, accouchement et puerpéralité' (code 'O' sur 1 caractère).

2.6. Données recueillies

L'étude a reposé entièrement sur les données anonymes de remboursement du SNIIRAM, y compris les données relatives aux ALD, et les données PMSI chaînables avec le SNIIRAM.

Le recueil des données a été réalisé en deux étapes selon la procédure suivante :

1 - Sélectionner des patientes de l'étude à partir des données de remboursement de COC du SNIIRAM puis établir une liste d'identifiants anonymes des patientes concernées.

2 - Collecter à partir des données de remboursement du SNIIRAM et du PMSI les informations suivantes pour chacun des identifiants anonymes de la liste :

- Données démographiques : âge à la date d'inclusion, département et région de résidence, indice de défavorisation sociale du lieu de résidence, couverture

sociale par la Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMU-C)⁵⁶ (SNIIRAM) ;

- Toutes les délivrances remboursées de COC de première, deuxième et troisième génération (SNIIRAM), avec les codes CIP⁵⁷, les dates de délivrance et le nombre d'unités de conditionnements délivrés, la spécialité du prescripteur ;
- Délivrance de médicaments (antidiabétique, antihypertenseur), actes médicaux, soins (SNIIRAM) ;
- Date de décès, s'il a eu lieu, entre juillet 2010 et la fin du suivi dans l'étude (source SNIIRAM) et/ou dans le PMSI (patiente décédée dans une unité médicale hospitalière) ;
- Une prise en charge au titre d'une ALD (avec le code CIM 10) entre 2006 et la fin du suivi dans l'étude (SNIIRAM) ;
- Les données d'hospitalisation entre 2006 et la fin du suivi dans l'étude, y compris les éléments de la datation des hospitalisations, les diagnostics (PMSI) et les procédures (actes CCAM);
- La spécialité des professionnels de santé (gynécologue libéral, généraliste, médecin salarié d'un établissement public...).

En dehors de ce schéma de recueil de données dans le SNIIRAM et le PMSI, aucune mise en relation d'autres informations n'a été réalisée.

⁵⁶ <http://www.cmu.fr/cmu-complementaire.php>

⁵⁷ code du club interpharmaceutique :code barre du médicament scanné par le pharmacien qui délivre le produit. La base complète des produits remboursés comprend environ 20 000 codes CIP différents, toutes spécialités pharmaceutiques remboursées au moins un jour entre 2000 et 2013.

2.7. Définition et mesure de l'exposition

Le recueil de l'exposition à un COC de première, deuxième ou troisième génération a été effectué à partir des données de remboursements du SNIIRAM (cf. liste des COC avec le code CIP correspondant en annexe 1).

La période d'exposition à un COC ou période à risque de développer un des évènements d'intérêt est mesurée en personnes-temps. La durée d'exposition a été définie par la différence entre la date de la première délivrance de COC remboursé et la date de survenue d'un des évènements d'intérêt, ou la date de l'arrêt du traitement, ou la date de survenue d'un des autres critères de sortie d'étude listé dans le chapitre critère de sortie, en fonction de l'évènement qui survient en premier. L'arrêt du traitement COC était défini par une période de plus de 2 mois sans délivrance de COC après la période couverte par la dernière délivrance de COC. La date de l'arrêt est fixée pour l'exposition à la fin de la période couverte par la dernière délivrance de COC.

Le risque thromboembolique étant différent en fonction du type de COC utilisé, plusieurs scénarios d'exposition ont été étudiés :

- L'exposition en fonction du type de génération de COC : COC de première ou deuxième génération et COC de troisième génération. La période d'exposition a été mesurée pour chaque génération de COC. Si une femme changeait de type de génération de COC au cours de son suivi dans l'étude, elle était affectée à son nouveau groupe d'exposition, à compter de la date de délivrance du nouveau COC.
- L'exposition en fonction du type de progestatif : noréthistérone (G1), lévonorgestrel (G2), norgestrel (G2), gestodène (G3), désogestrel (G3). La période d'exposition a été mesurée pour chaque progestatif. Si une femme avait changé de progestatif au cours de son suivi dans l'étude, elle a été affectée au nouveau groupe d'exposition à compter de la date de délivrance du nouveau progestatif.

- L'exposition en fonction du dosage d'éthinylestradiol (EE) : 20 µg , 30/40 µg⁵⁸ et 50 µg. La période d'exposition a été mesurée pour chaque dosage d'EE. Si une femme a changé de dosage d'EE au cours de son suivi dans l'étude, elle a été affectée au nouveau groupe d'exposition à compter de la date de délivrance du changement de dosage d'EE.

2.8. Critères de jugement : embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus du myocarde

Afin de répondre à l'objectif principal de l'étude quatre critères de jugement ont été retenus 1) taux de cas incident d'embolie pulmonaire 2) taux de cas incident d'accident vasculaire cérébral ischémique, 3) taux de cas incident d'infarctus du myocarde, 4) critère composite : taux de cas incident d'au moins un des trois évènements précédents embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ischémique ou infarctus du myocarde.

Les évènements d'intérêt étaient identifiés grâce aux données d'hospitalisation codées dans le PMSI.

Pour le risque thromboembolique veineux l'évènement d'intérêt retenu a été l'embolie pulmonaire : en effet le traitement et le diagnostic de la pathologie chez une femme de 15 à 49 ans impose une hospitalisation en service de médecine, pneumologie et/ou réanimation.

⁵⁸ Les COC dosés de 30 à 40 µg comprennent des pilules monophasiques, biphasiques et triphasiques. Dans les deux derniers cas le dosage d'éthinylestradiol peut varier de 30 à 40 µg suivant la période du cycle menstruel.

Embolie pulmonaire

La survenue d'une embolie pulmonaire a été identifiée par le code CIM-10 (I26 : embolie pulmonaire) enregistré dans le PMSI en diagnostic principal (DP), relié (DR) ou associé (DAS).

Le taux d'incidence d'embolie pulmonaire a été calculé en rapportant le nombre de cas d'embolie pulmonaire au nombre de personnes-temps exposées au cours de la période de suivi.

Le taux d'incidence a été mesuré :

- pour l'ensemble de la cohorte,
- pour les personnes exposées à un COC de première ou deuxième génération,
- pour les personnes exposées à un COC de troisième génération,
- par type de progestatif (noréthistérone, lévonorgestrel, norgestrel, gestodène, désogestrel),
- par dosage d'éthinylestradiol (20 µg , 30-40 µg et 50 µg)
- par type de combinaison (lévonorgestrel 20, lévonorgestrel 30/40, désogestrel 20, désogestrel 30/40, gestodène 20, gestodène 30/40, noréthistérone 35 et norgestrel 50) : le lévonorgestrel 30/40 a été retenu comme référence pour les risques relatifs, ce produit était le plus prescrit en France et ayant souvent servi de référence lors des études internationales.

Le taux d'incidence des embolies pulmonaires a été comparé :

- entre les groupes G1/G2 et G3 (référence G1/G2) ;
- entre les progestatifs (référence lévonorgestrel) ;
- entre les différents dosages d'EE (20 µg , 30-40 µg et 50 µg) (réf. 30-40 µg) ;
- entre les types de combinaison : (référence lévonorgestrel 30/40).

Risque artériel :

Le risque artériel a été mesuré par la survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou d'un infarctus du myocarde.

- Accident vasculaire cérébral ischémique

La survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique a été identifiée par les codes CIM-10 (I63 : infarctus cérébral [à l'exception du code I63.6 : *Infarctus cérébral dû à une thrombose veineuse cérébrale, non pyogène*], I64 : Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus) enregistrés dans le PMSI.

En diagnostic principal (DP) ou en diagnostic relié (DR)⁵⁹

I630 Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères précérébrales ;

I631 Infarctus cérébral dû à une embolie des artères précérébrales ;

I632 Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères précérébrales, de mécanisme non précisé ;

I633 Infarctus cérébral dû à une thrombose des artères cérébrales ;

I634 Infarctus cérébral dû à une embolie des artères cérébrales ;

I635 Infarctus cérébral dû à une occlusion ou sténose des artères cérébrales, de mécanisme non précisé ;

I638 Autres infarctus cérébraux ;

I639 Infarctus cérébral, sans précision ;

I64 Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus.

Le taux d'incidence d'accident vasculaire cérébral ischémique a été calculé en rapportant le nombre de cas d'accident vasculaire cérébral ischémique au nombre de personnes-temps exposées au cours de la période de suivi.

Le taux d'incidence a été mesuré :

- pour l'ensemble de la cohorte,
- pour les personnes exposées à un COC de première ou deuxième génération (groupe d'exposition G2),

⁵⁹ Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie et obstétrique et odontologie. Bulletin officiel No 2011/6 bis Fascicule spécial. Juin 2011 et Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie et obstétrique et odontologie (Bulletin officiel spécial n° 2010/5 bis). Février 2010.

- pour les personnes exposées à un COC de troisième génération (groupe d'exposition G3),
- par type de progestatif (noréthistérone, lévonorgestrel, norgestrel, gestodène, désogestrel),
- par dosage d'éthinylestradiol (20 µg, 30-40 µg et 50 µg)
- par type de combinaison (lévonorgestrel 20, lévonorgestrel 30/40, désogestrel 20, désogestrel 30/40, gestodène 20, gestodène 30/40, noréthistérone 35, norgestrel 50) : le lévonorgestrel 30/40 a été retenu comme référence pour les risques relatifs ce produit étant le plus prescrit en France et ayant souvent servi de référence lors des études internationales.

Le taux d'incidence d'accident vasculaire cérébral ischémique a été comparé :

- entre les groupes G1/G2 et G3 (référence G1/G2) ;
- entre les progestatifs (référence lévonorgestrel) ;
- entre les différents dosages d'EE (20 µg , 30-40 µg et 50 µg) (réf. 30-40 µg) ;
- entre les types de combinaison : (référence lévonorgestrel 30/40)

Infarctus du myocarde

La survenue d'un infarctus du myocarde ayant entraîné une hospitalisation a été identifiée par des diagnostics de « *prise en charge initiale d'infarctus du myocarde* »⁶⁰. Les diagnostics (DP, DR ou DAS) retenus et codés selon la CIM10 étaient les suivants : I2100, I21000, I2110, I21100, I2120, I21200, I2130, I21300, I2140, I21400, I2190, I21900.

Le taux d'incidence d'infarctus du myocarde a été calculé en rapportant le nombre de cas d'infarctus du myocarde au nombre de personnes-temps exposées au cours de la période de suivi

Le taux d'incidence a été mesuré :

⁶⁰ Pour l'infarctus du myocarde les codes de prise en charge dite « initiale » sont réservées aux situations de première prise en charge thérapeutique de l'infarctus selon les règles de l'art cardiologiques. (liste des codes CIM-10 étendus dans l'annexe 7 Atih).

- pour l'ensemble de la cohorte,
- pour les personnes exposées à un COC de première ou deuxième génération,
- pour les personnes exposées à un COC de troisième génération,
- par type de progestatif (noréthistérone, lévonorgestrel, norgestrel, gestodène, désogestrel),
- par dosage d'éthinylestradiol (20 µg, 30-40 µg et 50 µg)
- par type de combinaison (lévonorgestrel 20, lévonorgestrel 30/40, désogestrel 20, désogestrel 30/40, gestodène 20, gestodène 30/40, noréthistérone 35, norgestrel 50) : le lévonorgestrel 30/40 a été retenu comme référence pour les risques relatifs ce produit étant le plus prescrit en France et servant souvent de référence lors des études internationales.

Le taux d'incidence d'infarctus du myocarde a été comparé :

- entre les groupes G1/G2 et G3 (référence G1/G2) ;
- entre les progestatifs (référence lévonorgestrel) ;
- entre les différents dosages d'EE (20 µg , 30-40 µg et 50 µg) (réf. 30-40 µg) ;
- entre les types de combinaison : (référence lévonorgestrel 30/40).

2.9. Facteurs de confusion :

Des facteurs de confusion ont été recherchés et utilisés comme variables d'ajustement à la fois pour la mesure du risque thromboembolique veineux et pour le risque artériel.

- l'âge a été défini à l'inclusion par la différence entre la date d'inclusion (format JJMMAAAA) et la date de naissance (format MMAAAA). Les patientes ont été classées dans sept tranches d'âge quinquennales :15-19 ; 20-24 ; 25-29 ; 30-34 ; 35-39 ; 40-44 et 45-49 ans ;
- la CMUc : une personne a été considérée comme bénéficiant de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUc) si au moins un remboursement a été pris en charge au titre de la CMUc lors de l'année de l'inclusion (2010 ou 2011) ;

- le score de défavorisation sociale, variable écologique au niveau de la commune de résidence, a été défini à partir de quatre données (année 2009) à l'échelle communale (part des diplômés de niveau baccalauréat (minimum) dans la population de 15 ans ou plus ; part des ouvriers dans la population active ; revenu médian par unité de consommation ; part des demandeurs d'emploi de catégorie A, B ou C dans la population active). Ce score a été validé et utilisé pour l'analyse de la mortalité en France (Rey et al, 2009)^{61,62}.
- la thrombophilie : hospitalisations enregistrées dans le PMSI avec les codes CIM10 D682 et D685 entre 2006 et le début du suivi (codage D685 et D686 à compter du 1er janvier 2009 – Diagnostics ajoutés à la CIM-10 pour le codage des diagnostics à partir de version 11 du PMSI)⁶³ en DP, DR et DAS.
- le diabète : ALD pour diabète en 2009 et/ou au moins deux délivrances d'antidiabétiques (classe ATC A10) au cours de l'année glissante précédant l'inclusion (SNIIRAM).
- les antécédents d'hospitalisation de thromboses veineuses : codes CIM10 spécifiques enregistrés dans le PMSI en diagnostic principal, diagnostic relié ou associé entre 2006 et le début du suivi "O871","O873","O223","O225","I81","I82".
- l'hypertension artérielle : au moins deux délivrances de médicament ayant l'indication d'antihypertenseurs au cours de l'année glissante précédant l'inclusion (SNIIRAM).
- les indicateurs de tabagisme avec prise en charge médicale : si au moins une prestation liée au traitement nicotinique de substitution entre 2009 et l'inclusion (SNIIRAM) (codes prestation 9566, 9526 et 9527) et/ou au moins une hospitalisation avec diagnostic DP, DR ou DAS lié au tabac entre 2006 et

⁶¹ Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. BMC Public Health. 2009 Jan 22;9:33.

⁶² Rey G, Blotière PO, Mocellin J, Jouglu E, Rican S. Indice de désavantage social. Communication orale aux 2èmes journées scientifiques de l'assurance maladie. Cité Universitaire, Paris XIVème, 9 et 10 octobre 2012.

⁶³ Agence technique de l'information sur l'hospitalisation - Extensions CIM-10 PMSI MCO – accessible site web atih <http://www.atih.sante.fr/index.php?id=000250001DFF>

l'inclusion (PMSI) DP, DR ou DAS lié au tabac entre 2006 et l'inclusion (PMSI) : F17 (sur 3 caractères) - Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de tabac ; Z71.6 - Conseil pour tabagisme ; Z72.0 Difficultés liées à l'usage du tabac (sans abus).

- Acte de gynécologue libéral : si au moins une consultation ou un acte chez un gynécologue libéral dans l'année glissante précédant l'inclusion (SNIIRAM).

2.10. Plan d'analyse statistique

Analyse principale :

Les taux d'incidence d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique ont été estimés bruts et standardisés sur l'âge et le niveau social selon le type de progestatif et le dosage d'éthinylestradiol. La standardisation a été faite de façon directe sur l'ensemble des femmes de la cohorte. Les taux d'incidence bruts ont été comparés par le rapport des taux d'incidence de deux groupes d'exposition : IRR (Incidence Rate Ratio) et son intervalle de confiance (Rothman⁶⁴).

Les taux d'incidence standardisés ont été comparés par un test du Chi2 du rapport de vraisemblance, via un modèle de Poisson ajusté sur les variables de standardisation (Breslow⁶⁵).

Les femmes exposées à différentes générations de pilules (progestatifs différents) et à différents dosages d'éthinylestradiol ont été comparées selon l'âge, le niveau social (CMUc et indice de défavorisation social de la commune de résidence), les antécédents médicaux, la visite chez un gynécologue libéral, à l'aide du test du Chi2 pour les variables discrètes, et du test de Wilcoxon pour les variables continues.

⁶⁴ Rothman K, Lippincott Williams & Wilkins, 2008 p 238.

⁶⁵ Breslow and Day, Statistical methods in cancer research. Volume 2, IARC Sci Publ. 1987 p 133.

Des risques relatifs ont été estimés par des modèles de poisson ajustés sur les facteurs de confusions disponibles.

Pour chaque événement, trois modèles d'ajustement ont été mis en œuvre :

Modèle 1 : RR ajustés sur l'âge en classes quinquennales ;

Modèle 2 : RR ajustés sur l'âge, le niveau social (CMUc et indice de défavorisation), les antécédents médicaux, présence d'acte de gynécologie libérale ;

Modèle 3 : modèle 2 + ajustement sur le dosage d'éthinylestradiol 20 µg / 30-40 µg, après exclusion des femmes ayant eu des délivrances de COC 1^{ère} génération et de COC 2^{ème} génération dosée à 50 µg.

Des modèles de poissons stratifiés sur l'âge en 3 ou 4 classes, ainsi que sur le dosage d'éthinylestradiol 20µg / 30-40 ont également été mis en œuvre.

Analyse secondaire :

Pour chaque type d'évènement le taux de létalité intrahospitalière a été estimé à partir des données PMSI (mode de sortie par décès) et le taux de décès à 30 jours à partir des données du SNIIRAM (limité au seul régime général *stricto-sensu*).

Enfin, des analyses de sensibilité ont été menées selon la même méthodologie :

- suite à un changement de pilules, c'est-à-dire sur la sous-population des femmes ayant changé de génération de pilule, en commençant le suivi à la date du changement (Switch G2→G3 *versus* switch G3→G2)
- en suite de grossesse récente (terminée depuis moins de 6 mois), en commençant le suivi de l'exposition à partir de la date de la première délivrance de COC et au moins 2 mois après la fin de la grossesse.
- Embolie pulmonaire sur le critère de jugement limité au DP et DR (exclusion des DAS)

- Embolies pulmonaires confirmées par un traitement anticoagulant dans les suites de l'hospitalisation (sauf décès intra-hospitalier) avec au moins deux délivrances ambulatoires de médicaments anticoagulants : antivitamines K (AVK) et/ou héparines et/ou nouveaux anticoagulants oraux (NACO) et/ou Fondaparinux dans les 4 mois suivant l'hospitalisation. Les personnes hospitalisées pour EP et décédées lors de l'hospitalisation initiale ont été considérées comme « EP confirmée ».
- AVC ischémique (hors code CIM 10 I64 = Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus)
- Stratification selon la présence ou non d'un acte par un gynécologue libéral dans l'année glissante précédant l'inclusion
- Arrêt du suivi au maximum 6 mois après l'entrée dans la cohorte

Les données INSEE de la pyramide des âges au 1^{er} janvier 2011 ont été utilisées pour estimer, par tranche d'âge, la part des femmes résidant en France et incluses dans l'étude.

2.11. Condition de traitement et d'analyse des données

Le traitement et l'analyse des données du SNIIRAM et du PMSI ont été réalisés par le personnel du Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie. L'utilisation du SNIIRAM par les agents habilités de la Cnamts a fait l'objet d'un avis favorable de la Cnil le 5 septembre 2011 (décision DE-2011-078) pour la réalisation d'études de cohortes rétrospectives visant à décrire d'éventuels liens statistiques entre la consommation d'une spécialité pharmaceutique et la survenue de pathologies ou d'un décès. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS Enterprise guide®, version 4.3.

3. Résultats

3.1. Description de la population de l'étude

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 personne-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 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 suivies par un gynécologue (33,5% *versus* 28,7%) (tableau I, figure 1 et 2). La dose d'éthinylestradiol (EE) associée était significativement plus faible pour les COC de troisième génération (20µg : 57,1% des femmes remboursées de G3 *versus* 16,8% G1/G2 - 30-40 µg : 48,3% des femmes remboursées de G3 *versus* 85,4% sous G1/G2). Le dosage à 50 µg ne représentait que 0,8 % du marché du remboursable et concernait un seul produit de deuxième génération le norgestrel 50⁶⁶ (tableau II). La population incluse dans l'étude (COC remboursé par l'assurance maladie entre juillet 2010 et décembre 2011) représentait 29,4% de la population de femmes de 15-49 ans résidente en France. Selon les tranches d'âge, la part variait de 50,0% pour les 20-24 ans, à moins de 9% pour les 45-49 ans (figure 1).

Les femmes sous COC première/deuxième génération utilisaient dans 96% des cas le progestatif lévonorgestrel. La combinaison lévonorgestrel + 30/40 µg d'EE concernait 83,0% des femmes sous G1/G2 *versus* lévonorgestrel + 20µg 16,8%. Les femmes sous lévonorgestrel + 20 µg d'EE étaient plus jeunes (âge moyen 25,8

⁶⁶ Commercialisé sous le nom Stédiril®.

ans *versus* 28,3 pour le lévonorgestrel + 30/40 µgEE) et plus favorisées socialement. Noréthistérone 35⁶⁷ (G1) et norgestrel 50⁶⁸ (G2) étaient prescrites à des femmes plus âgées, respectivement d'âge moyen de 31,7 et 30,1 ans. Le norgestrel 50 avait la particularité de concerner des femmes plus défavorisées socialement et économiquement (18,6% de CMUc) et à risque cardiovasculaire plus élevé (tableau III).

Parmi les femmes, sous COC3G remboursé par l'assurance maladie, environ 80% utilisaient le désogestrel et 20% le gestodène (tableau II). La durée moyenne de suivi (7,1 mois) était plus courte que pour les COC2G (8,2 mois). La durée de suivi variait en fonction des produits : désogestrel 20 (7,4 mois), désogestrel 30/40 (6,9 mois), gestodène 20 (5,2 mois) et gestodène 30/40 (4,6 mois). Les femmes sous désogestrel étaient plus jeunes et plus défavorisées socialement et économiquement que les femmes sous gestodène. Ce constat était plus marqué pour le désogestrel 30/40 (âge moyen 25,8 ans ; 11,3% de CMUc) que pour le désogestrel 20 (âge moyen 28,2 ans et 6,7% de CMUc) (tableau IV).

⁶⁷ Commercialisée sous le nom de Triella®.

⁶⁸ Ibid. 66.

Tableau I : Description de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon les différences caractéristiques précédant l'entrée dans la cohorte - données SNIIRAM

		G1/G2	%	G3	%	p (G2 vs G3)	Ensemble	%
effectif total		3 162 719		1 337 649			4 343 692	
effectif en PA		2 166 864		795 993			2 962 857	
Age	<i>Med [Q1-Q3]</i>	26 [21;34]		26 [20;34]			26 [21;34]	
	<i>Moy (ET)</i>	28,0 (8,6)		27,7 (8,6)			28,0 (8,7)	
	<i>15-19 ans</i>	602 092	18,1%	298 782	20,7%	0,0001	812 851	18,7%
	<i>20-24 ans</i>	801 470	24,1%	330 845	22,9%		1 021 015	23,5%
	<i>25-29 ans</i>	632 588	19,0%	264 473	18,3%		814 505	18,8%
	<i>30-34 ans</i>	472 852	14,2%	208 458	14,4%		622 995	14,3%
	<i>35-39 ans</i>	388 192	11,7%	170 659	11,8%		512 205	11,8%
	<i>40-44 ans</i>	273 559	8,2%	110 235	7,6%		354 861	8,2%
	<i>45-49 ans</i>	157 319	4,7%	60 807	4,2%		205 260	4,7%
CMUc	<i>oui</i>	462 864	13,9%	112 262	7,8%	0,0001	521 497	12,0%
Indice de défavorisation sociale (1)								
	<i>Q1</i>	351 856	10,6%	226 200	15,7%	0,0001	526 291	12,1%
	<i>Q2</i>	489 836	14,7%	234 510	16,2%		658 629	15,2%
	<i>Q3</i>	530 795	15,9%	221 323	15,3%		684 552	15,8%
	<i>Q4</i>	587 319	17,6%	214 368	14,8%		731 553	16,8%
	<i>Q5</i>	686 494	20,6%	214 712	14,9%		820 671	18,9%
	<i>DOM</i>	133 000	4,0%	15 684	1,1%		138 250	3,2%
	<i>SLM</i>	478 616	14,4%	281 451	19,5%		686 916	15,8%
	<i>DM</i>	70 156	2,1%	36 011	2,5%		96 830	2,2%
diabète	<i>oui</i>	19 563	0,6%	6 289	0,4%	0,0001	23 971	0,6%
HTA traitée	<i>oui</i>	81 372	2,4%	27 333	1,9%	0,0001	100 202	2,3%
tabagisme traité	<i>oui</i>	66 364	2,0%	25 218	1,7%	0,0001	83 220	1,9%
ATCD thrombose veineuse hospitalisée	<i>oui</i>	137	0,0%	54	0,0%	0,5492	176	0,0%
thrombophilie	<i>oui</i>	168	0,0%	90	0,0%	0,1062	239	0,0%
acte gynécologue libéral	<i>oui</i>	955 916	28,7%	484 106	33,5%	0,0001	1 283 168	29,5%
Grossesse terminée dans les 6 mois	<i>oui</i>	337 449	10,1%	124 325	8,6%	0,0001	419 714	9,7%

Le total des effectifs de personnes en ligne peut être supérieur à celui de la colonne « Ensemble », certaines personnes ayant utilisé deux générations de COC entre juillet 2010 à décembre 2011

(1) Q1 à Q5 représente le gradient des zones géographiques les plus favorisées socialement et économiquement aux zones les plus défavorisées ; DOM département d'outre-mer, SLM Sections locale mutualistes (étudiants, fonctionnaires..) ; DM données manquantes

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

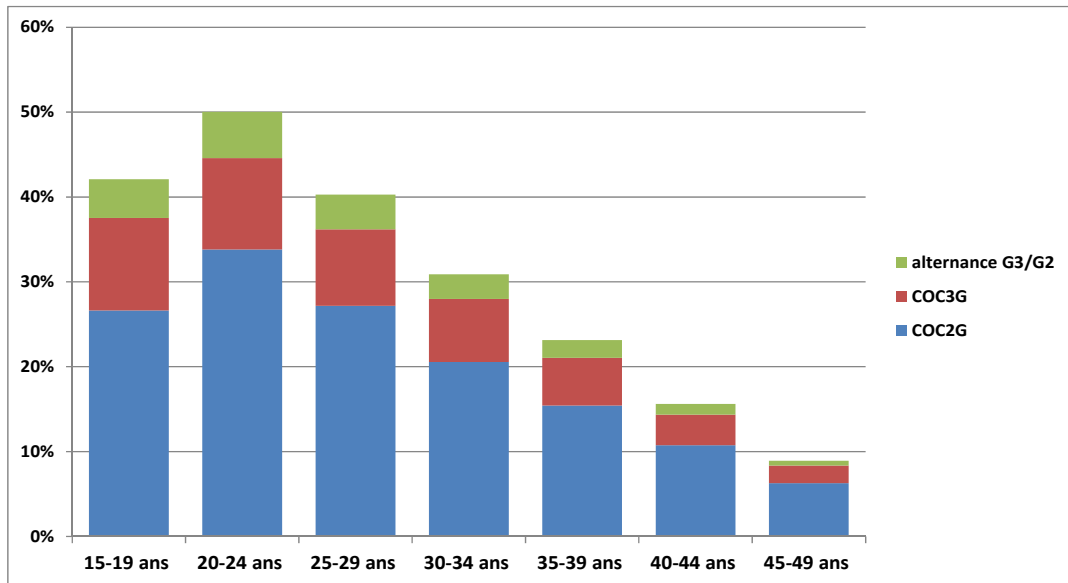


Figure 2 Taux de la population de femmes résidentes en France et ayant été incluses dans l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » : COC remboursé entre juillet 2010 et décembre 2011 - Données SNIIRAM et Insee

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

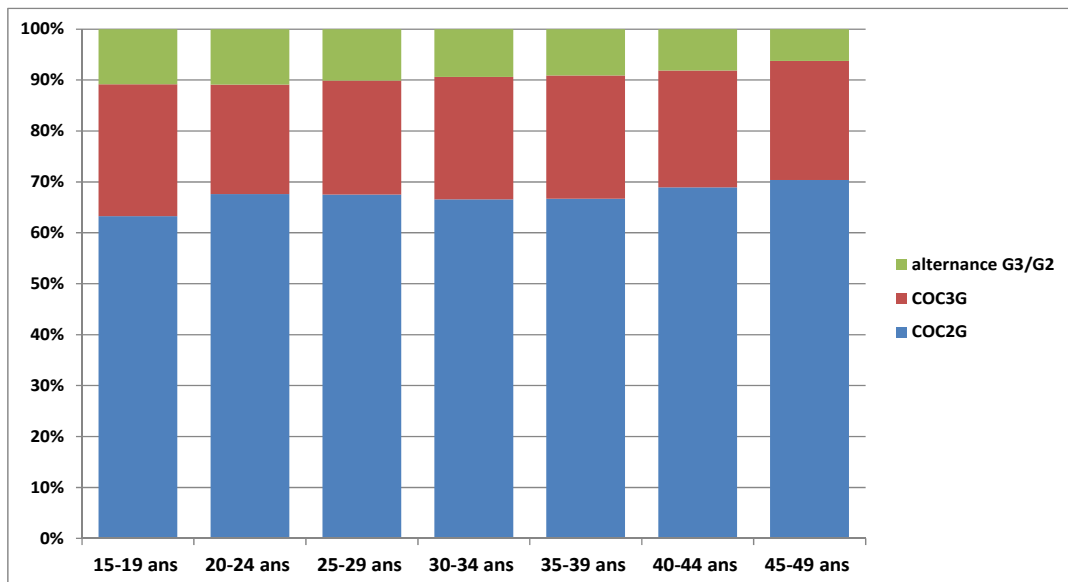


Figure 3 Taux de la population de femmes incluses dans l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC G1/G2 et G3 - COC remboursé entre juillet 2010 et décembre 2011) - Données SNIIRAM

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau II : Description de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le progestatif et le dosage d'éthinylestradiol – données SNIIRAM juillet 2010 à décembre 2011

	G1/G2				G3				ensemble			
	Effectif(1)	(%)	effectif en PA	(%)	Effectif(1)	(%)	effectif en PA	(%)	effectif	(%)	effectif en PA	(%)
Progestatif												
<i>noréthistérone (G1)</i>	74 326	2,4%	53 975	2,5%					74 326	1,7%	53 975	1,8%
<i>lévonorgestrel (G2)</i>	3 052 731	96,5%	2 087 736	96,3%					3 052 731	70,3%	2 087 736	70,5%
<i>norgestrel (G2)</i>	58 442	1,8%	25 152	1,2%					58 442	1,3%	25 152	0,8%
<i>désogestrel (G3)</i>					1 083 803	81,0%	673 840	84,7%	1 083 803	25,0%	673 840	22,7%
<i>gestodène (G3)</i>					265 354	19,8%	122 153	15,3%	265 354	6,1%	122 153	4,1%
Dosage d'EE												
<i>20 µg</i>	531 181	16,8%	251 220	11,6%	764 166	57,1%	442 904	55,6%	1 276 962	29,4%	694 124	23,4%
<i>30/40 µg</i>	2 700 041	85,4%	1 890 492	87,2%	646 418	48,3%	353 089	44,4%	3 286 261	75,7%	2 243 581	75,7%
<i>50 µg</i>	58 442	1,8%	25 152	1,2%					58 442	1,3%	25 152	0,8%
total	3 162 719		2 166 864		1 337 649		795 993		4 343 692		2 962 857	

(1) Le total des effectifs de personnes peut être supérieur à 100% en colonne, certaines personnes ayant utilisé deux dosages d'EE ou progestatifs différents d'un COC de même génération entre juillet 2010 à décembre 2011

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau III : Description de la sous-population de femmes du groupe G1/G2 de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon les différences caractéristiques précédant l'entrée dans la cohorte – données SNIIRAM juillet 2010 à décembre 2011

		Noréthistérone		LVG 20		LVG 30/40		Norgestrel			Ensemble	
		35 (G1)	%	(G2)	%	(G2)	%	50 (G2)	%	p		%
effectif total		74 326		531 181		2 631 335		58 442			3 162 719	
effectif en PA		53 975		251 220		1 836 517		25 152			2 166 864	
Age	<i>Med [Q1-Q3]</i>	32 [23;40]		24 [19;31]		27 [21;35]		29 [23;37]			27 [21;34]	
	<i>Moy (ET)</i>	31,7 (9,3)		25,8 (8,3)		28,3 (8,6)		30,1 (8,6)			28,1 (8,7)	
	<i>15-19 ans</i>	8 279	11,0%	155 863	29,1%	431 102	16,2%	6 848	11,5%	0,0001	568 902	18,0%
	<i>20-24 ans</i>	12 964	17,2%	127 480	23,8%	649 313	24,4%	11 713	19,6%		758 461	24,0%
	<i>25-29 ans</i>	11 578	15,4%	91 141	17,0%	518 208	19,5%	11 661	19,6%		600 638	19,0%
	<i>30-34 ans</i>	10 079	13,4%	67 525	12,6%	385 186	14,5%	10 062	16,9%		450 921	14,3%
	<i>35-39 ans</i>	12 975	17,2%	49 793	9,3%	316 182	11,9%	9 242	15,5%		369 985	11,7%
	<i>40-44 ans</i>	12 731	16,9%	30 488	5,7%	223 934	8,4%	6 406	10,7%		261 560	8,3%
	<i>45-49 ans</i>	6 675	8,9%	13 512	2,5%	133 429	5,0%	3 703	6,2%		152 252	4,8%
CMUc	<i>oui</i>	10 545	14,0%	61 815	11,5%	379 397	14,3%	11 107	18,6%	0,0001	437 710	13,8%
Indice de défavorisation sociale (2)												
	Q1	6 943	9,2%	65 257	12,2%	273 024	10,3%	6 632	11,1%	0,0001	335 631	10,6%
	Q2	9 717	12,9%	85 479	16,0%	386 388	14,5%	8 252	13,8%		465 513	14,7%
	Q3	11 142	14,8%	86 796	16,2%	423 541	15,9%	9 316	15,6%		504 044	15,9%
	Q4	12 859	17,1%	86 966	16,2%	476 872	18,0%	10 622	17,8%		558 181	17,7%
	Q5	15 821	21,0%	89 109	16,6%	567 597	21,4%	13 967	23,4%		652 475	20,6%
	DOM	8 601	11,4%	13 537	2,5%	106 850	4,0%	4 012	6,7%		126 067	4,0%
	SLM	8 677	11,5%	96 817	18,1%	367 520	13,8%	5 602	9,4%		454 017	14,4%
	DM	1 521	2,0%	11 841	2,2%	55 562	2,1%	1 232	2,1%		66 791	2,1%
diabète	<i>oui</i>	483	0,6%	2 561	0,5%	15 947	0,6%	572	1,0%	0,0001	18 784	0,6%
HTA traitée	<i>oui</i>	3 028	4,0%	8 613	1,6%	67 536	2,5%	2 195	3,7%	0,0001	77 781	2,5%
tabagisme traité	<i>oui</i>	1 282	1,7%	10 539	2,0%	52 700	2,0%	1 843	3,1%	0,0001	62 971	2,0%
ATCD thrombose veineuse hospitalisée	<i>oui</i>	1	0,0%	17	0,0%	116	0,0%	3	0,0%	0,3763	129	0,0%
thrombophilie	<i>oui</i>	6	0,0%	35	0,0%	123	0,0%	4	0,0%	0,1821	160	0,0%
acte gynécologue libéral	<i>oui</i>	21 414	28,5%	149 069	27,8%	764 129	28,8%	21 304	35,7%	0,0001	896 684	28,4%
Grossesse terminée dans les 6 mois	<i>oui</i>	5 411	7,2%	64 676	12,1%	259 691	9,8%	7 671	12,9%	0,0001	320 151	10,1%

Le total des effectifs de personnes en ligne peut être supérieur à celui de la colonne « Ensemble », certaines personnes ayant utilisé deux COC différents au sein d'une même génération entre juillet 2010 à décembre 2011

(1) LVG Lévonorgestrel

(2) Q1 à Q5 représente le gradient des zones géographiques les plus favorisées socialement et économiquement aux zones les plus défavorisées ; DOM département d'outre-mer, SLM Sections locale mutualistes (étudiants, fonctionnaires...) ; DM données manquantes

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau IV : description de la sous-population de femmes du groupe G3 de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon les différences caractéristiques précédant l'entrée dans la cohorte - juillet 2010 à décembre 2011 - données SNIIRAM - PMSI

		Desogestrel 20	%	Desogestrel 30/40	%	Gestodene 20	%	Gestodene 30/40	%	p	Ensemble	%
effectif total		588 984		536 001		179 875		113 036			1 337 649	
effectif en PA		364 480		309 359		78 424		43 730			795 993	
Age	<i>Med [Q1-Q3]</i>	27 [21;35]		24 [19;31]		29 [23;36]		29 [23;37]			26 [20;34]	
	<i>Moy (ET)</i>	28,2 (8,6)		25,8 (8,4)		29,8 (8,4)		30,2 (8,5)			27,7 (8,7)	
	<i>15-19 ans</i>	109 357	18,3%	159 067	29,2%	18 122	9,8%	12 236	10,5%	0,0001	280 109	20,9%
	<i>20-24 ans</i>	134 260	22,5%	131 470	24,1%	40 931	22,1%	24 184	20,7%		304 039	22,7%
	<i>25-29 ans</i>	112 982	18,9%	90 236	16,6%	38 920	21,0%	22 335	19,1%		243 526	18,2%
	<i>30-34 ans</i>	88 974	14,9%	66 623	12,2%	32 664	17,7%	20 197	17,3%		192 762	14,4%
	<i>35-39 ans</i>	75 575	12,7%	50 924	9,4%	25 267	13,7%	18 893	16,2%		157 931	11,8%
	<i>40-44 ans</i>	49 411	8,3%	31 086	5,7%	17 598	9,5%	12 140	10,4%		102 395	7,7%
	<i>45-49 ans</i>	27 039	4,5%	15 265	2,8%	11 514	6,2%	6 989	6,0%		56 887	4,3%
CMUc	<i>oui</i>	39 902	6,7%	61 777	11,3%	5 965	3,2%	4 618	4,0%	0,0001	104 726	7,8%
Indice de défavorisation sociale (1)												
	<i>Q1</i>	96 872	16,2%	74 847	13,7%	31 316	16,9%	23 165	19,8%	0,0001	208 724	15,6%
	<i>Q2</i>	98 714	16,5%	84 282	15,5%	31 710	17,1%	19 804	16,9%		217 056	16,2%
	<i>Q3</i>	91 954	15,4%	84 225	15,5%	28 143	15,2%	17 001	14,5%		205 543	15,4%
	<i>Q4</i>	87 245	14,6%	84 738	15,6%	26 848	14,5%	15 537	13,3%		199 647	14,9%
	<i>Q5</i>	85 634	14,3%	91 988	16,9%	22 888	12,4%	14 202	12,1%		199 413	14,9%
	<i>DOM</i>	3 176	0,5%	8 990	1,7%	2 243	1,2%	1 275	1,1%		14 951	1,1%
	<i>SLM</i>	118 484	19,8%	102 236	18,8%	37 603	20,3%	23 128	19,8%		258 902	19,4%
	<i>DM¹</i>	15 519	2,6%	13 365	2,5%	4 265	2,3%	2 862	2,5%		33 413	2,5%
diabète	<i>oui</i>	2 759	0,5%	2 267	0,4%	795	0,4%	468	0,4%	0,0005	5 867	0,4%
HTA traitée	<i>oui</i>	11 553	1,9%	8 945	1,6%	4 164	2,3%	2 671	2,3%	0,0001	25 308	1,9%
tabagisme traité	<i>oui</i>	10 030	1,7%	9 303	1,7%	3 710	2,0%	2 175	1,9%	0,0001	23 378	1,8%
ATCD thrombose veineuse hospitalisée	<i>oui</i>	24	0,0%	22	0,0%	4	0,0%	4	0,0%	0,6785	50	0,0%
thrombophilie	<i>oui</i>	35	0,0%	34	0,0%	10	0,0%	11	0,0%	0,5267	85	0,0%
acte gynécologue libéral	<i>oui</i>	231 032	38,7%	183 053	33,6%	40 611	22,0%	29 410	25,1%	0,0001	443 829	33,2%
Grossesse terminée dans les 6 mois	<i>oui</i>	54 618	9,1%	47 890	8,8%	12 803	6,9%	9 014	7,7%	0,0001	115 622	8,6%

Le total des effectifs de personnes en ligne peut être supérieur à celui de la colonne « Ensemble », certaines personnes ayant utilisé deux COC différents au sein d'une même génération entre juillet 2010 à décembre 2011

(1) Q1 à Q5 représente le gradient des zones géographiques les plus favorisées socialement et économiquement aux zones les plus défavorisées ; DOM département d'outre-mer, SLM Sections locale mutualistes (étudiants, fonctionnaires..) ; DM données manquantes

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

3.2. Estimation du risque d'embolie pulmonaire

Durant la période de suivi 991 femmes sur 4,3 millions ont eu une hospitalisation avec une embolie pulmonaire. Ainsi le risque absolu d'EP des femmes sous COC était de 33 pour 100 000 personnes-années. Après ajustement sur toutes les autres variables, y compris le type de COC, il existait un facteur 4 entre le groupe le plus âgé (45-49 ans) et le groupe le plus jeune (15-19 ans). Les femmes bénéficiant de la CMUc avaient 1,5 fois plus de risque d'embolie pulmonaire (tableau V).

Après ajustement complet (modèle 3) le risque relatif (RRa) d'embolie pulmonaire des COC3G par rapport aux COC2G était de 2,04 (IC95% : 1,76 à 2,37) (tableau VI). L'analyse par dosage d'EE montrait un risque significativement inférieur pour les dosages 20µg par rapport aux dosage 30/40µg avec RRa de 0,73 (IC95% : 0,61 à 0,86)(tableau VII). Après ajustement sur le dosage d'EE, désogestrel et gestodène avaient un risque significativement supérieur (référence lévonorgestrel = 1), respectivement 2,14 (IC95% : 1,83 à 2,49) et 1,56 (C95% : 1,13 à 2,09)(tableau VII). L'analyse par progestatif et dosage d'EE (référence lévonorgestrel 30/40 = 1) montrait que deux combinaisons avaient un RR 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 avaient 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)(tableau VIII).

L'analyse stratifiée par dosage d'EE confirmait le sur-risque d'un facteur 2 des COC3G *versus* COC2G. Le désogestrel avait un RRa significatif de 2,2 (analyse sous-groupe 20ug et sous-groupe 30/40ug). Le gestodène avait un RRa significatif de 2,0 (analyse du sous-groupe 20ug) et un RRa non significatif de 1,3 (analyse du sous-groupe 30/40ug) (tableau XIX).

L'analyse stratifiée par classe d'âge retrouvait pour les quatre tranches d'âge un sur-risque d'embolie pulmonaire des COC3G *versus* 2G. Ce risque était plus marqué pour les 15-19 ans : G3 EE 20 avec un RRa de 2,21 (IC95% : 1,77 à 2,76) et G3 EE 30/40 avec un RRa de 3,50 (IC95% : 2,93 à 4,18)(tableau X).

Tableau V : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » - données SNIIRAM - PMSI

variable	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre évènements	taux ajusté ⁽¹⁾ d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté ⁽²⁾ (IC 95%)
Age				
15-19 ans	515 773	95	18,4	1
20-24 ans	698 528	123	17,6	1,05 (0,80; 1,38)
25-29 ans	539 062	166	30,8	1,81 (1,40; 2,34)
30-34 ans	415 797	171	41,1	2,40 (1,87; 3,11)
35-39 ans	373 831	166	44,4	2,59 (2,01; 3,36)
40-44 ans	270 760	160	59,1	3,44 (2,66; 4,47)
45-49 ans	149 103	110	73,8	4,23 (3,19; 5,62)
CMUc				
non	2 659 956	849	31,9	1
oui	302 900	142	46,4	1,45 (1,20; 1,74)
Indice de défavorisation sociale (3)				
Q1	330 262	105	31,9	1
Q2	442 510	147	31,6	1,07 (0,83; 1,37)
Q3	471 410	180	36,9	1,22 (0,96; 1,56)
Q4	511 694	173	32,0	1,07 (0,84; 1,38)
Q5	571 352	226	37,8	1,22 (0,97; 1,55)
DOM	85 833	30	33,1	1,05 (0,68; 1,58)
SLM	483 221	108	28,4	0,97 (0,74; 1,28)
DM	66 572	22	34,4	1,06 (0,65; 1,64)
Comorbidité et FR				
diabète	14 637	12	97,1	1,61 (0,85; 2,72)
HTA traitée	73 508	51	54,8	1,34 (0,99; 1,77)
tabagisme pris en charge	50 385	25	48,6	1,31 (0,86; 1,90)
ATCD thrombose veineuse hospitalisée	79	0	0,0	
thrombophilie	122	0	0,0	

(1) ajusté sur âge

(2) ajustement sur l'ensemble des variables du modèle âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco, type de COC délivré (DCI + dosage EE)

(3) Q1 à Q5 représente le gradient des zones géographiques les plus favorisées socialement et économiquement aux zones les plus défavorisées ; DOM département d'outre-mer, SLM Sections locale mutualistes (étudiants, fonctionnaires..) ; DM données manquantes

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau VI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2^{ème} génération vs 3^{ème} génération) - données SNIIRAM - PMSI

variable	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre évènements	taux ajusté ⁽¹⁾ d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	2 166 864	623	28,4	1
G3	795 992	368	47,1	1,66 (1,46; 1,89)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G1/G2	2 166 864	623	28,4	1
G3	795 992	368	47,1	1,78 (1,56; 2,03)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco ⁽²⁾				
G2	2 087 736	599	28,4	1
G3	795 992	368	46,8	1,77 (1,55; 2,02)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE				
G2	2 087 736	599	28,4	1
G3	795 992	368	46,8	2,04 (1,76; 2,37)

PA personnes-années

(1) ajusté sur âge

(2) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau VII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le dosage d'éthinylestradiol (EE) et le progestatif - données SNIIRAM - PMSI

variable	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre événements	taux ajusté (1) pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco (2)				
+ ajustement sur progestatif				
<i>dosage EE 20 ug</i>	694 123	229	33,7	0,73 (0,61; 0,86)
<i>dosage EE 30/40 ug</i>	2 189 605	738	33,5	1
+ ajustement sur dosage EE				
Levonorgestrel	2 087 736	599	28,4	1
Desorgestrel	673 839	319	48,9	2,14 (1,83; 2,49)
Gestodène	122 153	49	35,6	1,56 (1,13; 2,09)

(1) ajusté sur âge

(2) hors noréthistérone 35 et Norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau VIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif et le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM - PMSI

type de COC	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre évènements	taux ajusté ⁽¹⁾ pour 100.000	Risque relatif ajusté (2) (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
<i>Noéthistérone 35</i>	53 975	8	10,3	0,41 (0,18; 0,76)
<i>Levonorgestrel 20</i>	251 219	46	19,3	0,74 (0,54; 0,98)
<i>Levonorgestrel 30/40</i>	1 836 516	553	29,4	1
<i>Norgestrel 50</i>	25 152	16	57,4	1,81 (1,06; 2,88)
<i>Desogestrel 20</i>	364 480	152	41,2	1,53 (1,27; 1,83)
<i>Desogestrel 30/40</i>	309 359	167	59,5	2,19 (1,84; 2,61)
<i>Gestodene 20</i>	78 423	31	36,5	1,28 (0,87; 1,81)
<i>Gestodene 30/40</i>	43 729	18	34,4	1,31 (0,79; 2,03)

(1) ajusté sur l'âge

(2) RR ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau IX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif après stratification sur le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM - PMSI

type de COC	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre évènements	taux d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
dosage 20µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2	251 219	46	19,1	1
G3	442 903	183	39,3	2,17 (1,56; 3,03)
dosage 20µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
Lévonorgestrel	251 219	46	19,1	1
Désogestrel	364 480	152	40,1	2,22 (1,58; 3,11)
Gestodène	78 423	31	35,4	1,96 (1,23; 3,13)
dosage 30/40µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2	1 836 516	553	29,5	1
G3	353 088	185	55,9	2,04 (1,72; 2,41)
dosage 30/40µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
Lévonorgestrel	1 836 516	553	29,5	1
Désogestrel	309 359	167	59,4	2,19 (1,83; 2,61)
Gestodène	43 729	18	34,5	1,27 (0,76; 1,97)

(1) ajusté sur l'âge

(2) RR ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco
tableau hors hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau X : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon la génération de progestatif et le dosage d'éthinylestradiol (EE) après stratification sur la classe d'âge) - données SNIIRAM – PMSI

type de COC	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre événements	taux (1) d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
âge 15-19 ans				
modèle ajusté sur CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2 EE 20	73 007	8	11,0	0,93 (0,69; 1,24)
G2 EE 30/40	272 337	33	12,1	1
G3 EE 20	69 344	17	24,5	2,21 (1,77; 2,76)
G3 EE 30/40	93 669	37	39,5	3,50 (2,93; 4,18)
âge 20-29 ans				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2 EE 20	101 676	25	25,1	1,35 (0,86; 2,03)
G2 EE 30/40	789 059	149	18,9	1
G3 EE 20	181 120	52	28,3	1,62 (1,17; 2,21)
G3 EE 30/40	140 575	57	41,3	2,26 (1,65; 3,05)
âge 30-39 ans				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2 EE 20	54 443	8	14,8	0,39 (0,18; 0,74)
G2 EE 30/40	500 147	199	39,8	1
G3 EE 20	126 750	63	49,6	1,38 (1,03; 1,84)
G3 EE 30/40	82 669	55	66,7	1,80 (1,32; 2,42)

âge 40-49 ans

modèle ajusté sur l'âge,
CMUc, score
défavorisation, ATCD
médicaux, consultation
gynéco

G2 EE 20	22 091	5	21,0	0,39 (0,14; 0,84)
G2 EE 30/40	274 971	172	62,4	1
G3 EE 20	65 688	51	77,6	1,31 (0,94; 1,78)
G3 EE 30/40	36 174	36	98,9	1,66 (,14; 2,35)

(1) Ajustement par tranche d'âge quinquennale
Tableau hors noréthistérone 35 et Norgestrel 50

*Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie,
des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés*

3.3. Estimation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde

Durant la période de suivi 500 femmes ont eu une hospitalisation pour un accident vasculaire cérébral ischémique et 226 pour un infarctus du myocarde. Les risques absolus d'AVC ischémique (AVCi) et d'infarctus du myocarde (IM) des femmes sous COC étaient respectivement de 17 et 8 pour 100 000 personnes-années. Après ajustement sur toutes les autres variables, les risques d'AVCi et l'IM, étaient respectivement multipliés par 22 et 81 entre le groupe le plus jeune et le groupe 45-49 ans. Les femmes bénéficiant 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 traité et tabagisme pris en charge était plus forte pour l'IM (3,0 ; 2,1 ; 5,2) que pour l'AVCi (1,8 ; 2,0 ; 1,5) (tableau XI et XII).

Après ajustement complet (modèle 3) le risque relatif (RRa) d'AVCi et d'IM des COC3G par rapport aux COC2G ne différait pas significativement (tableau XIV). L'analyse par dosage d'EE montrait, pour l'IM, un risque significativement inférieur pour les dosages 20µg par rapport aux dosages 30/40µg avec un de RRa = 0,61 (IC95% : 0,36 à 0,98)(tableau XVII). Pour l'AVCi le RRa des dosages d'EE à 20 µg n'était pas significativement inférieur à celui des 30/40 µg RRa = 0,93 (IC95% : 0,70 à 1,21)(tableau XV). Au global pour l'ensemble du risque artériel (accident vasculaire cérébral ischémique et infarctus du myocarde) le RRa des dosages à 20 µg n'était pas significativement inférieur à celui des 30/40 µg ; RRa = 0,83 (IC95% : 0,66 à 1,05)(tableau XIX). L'analyse par progestatif et dosage d'EE (référence lévonorgestrel 30/40 = 1) montrait qu'une combinaison avait un RRa significativement supérieur : le norgestrel 50 µg RRa = 2,62 (IC95% : 1,52 à 4,17) pour l'AVCi et RRa = 3,01 (IC95% : 2,06 à 4,25) pour l'infarctus du myocarde (tableau XX et XXI). Une combinaison avait un risque significativement inférieur pour le risque artériel (AVCi ou IM) gestodène 20 µg RRa = 0,41 (IC95% : 0,20 à 0,75), mais en stratifiant par dosage d'EE le gestodène 20 ne différait pas significativement des autres produits dosés à 20 µg pour le risque artériel RRa = 0,61 (IC95% : 0,27 à 1,24) (tableau XXII et XXV).

Tableau XI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident vasculaire cérébral ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » - données SNIIRAM – PMSI

variable	Nbre de PA	accident vasculaire ischémique		
		nombre évènements	taux ajusté ⁽¹⁾ d'incidenc pour 100.000	Risque relatif ajusté ⁽²⁾ (IC 95%)
Age				
15-19 ans	515 773	15	2,9	1
20-24 ans	698 528	50	7,2	2,68 (1,54; 4,95)
25-29 ans	539 062	44	8,2	2,71 (1,54; 5,05)
30-34 ans	415 797	68	16,4	5,32 (3,12; 9,70)
35-39 ans	373 831	96	25,7	8,15 (4,86;14,67)
40-44 ans	270 760	111	41,0	12,41 (7,44;22,27)
45-49 ans	149 103	116	77,8	22,30 (13,34;40,08)
CMUc				
non	2 659 956	418	15,6	1
oui	302 900	82	29,1	1,50 (1,16; 1,91)
Indice de défavorisation sociale (3)				
Q1	330 262	54	16,6	1
Q2	442 510	62	13,5	0,82 (0,57; 1,18)
Q3	471 410	92	18,6	1,09 (0,78; 1,54)
Q4	511 694	99	18,1	1,04 (0,74; 1,46)
Q5	571 352	126	20,3	1,10 (0,80; 1,54)
DOM	85 833	24	25,7	1,22 (0,73; 1,98)
SLM	483 221	28	7,7	0,53 (0,33; 0,84)
DM	66 572	15	19,7	1,31 (0,71; 2,27)
Comorbidité et FR				
diabète	14 637	11	39,5	1,80 (0,92; 3,15)
HTA traitée	73 508	56	28,3	2,00 (1,47; 2,65)
tabagisme pris en charge	50 385	15	26,8	1,50 (0,86; 2,42)
ATCD thrombose veineuse hospitalisée	79	0	0,0	,
thrombophilie	122	0	0,0	,

(1) ajusté sur l'âge

(2) ajustement sur l'ensemble des variables du modèle âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco, type de COC délivré (DCI + dosage EE)

(3) Q1 à Q5 représente le gradient des zones géographiques les plus favorisées socialement et économiquement aux zones les plus défavorisées ; DOM département d'outre-mer, SLM Sections locale mutualistes (étudiants, fonctionnaires..) ; DM données manquantes

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » - données SNIIRAM – PMSI

variable	Nbre de PA	nombre évènements	infarctus du myocarde	
			taux ajusté ⁽¹⁾ pour 100.000	Risque relatif ajusté ⁽²⁾ (IC 95%)
Age				
15-24 ans (3)	1 214 301	5	0.41	1
25-29 ans	539 062	11	2.04	4.17 (1.51;13.27)
30-34 ans	415 797	17	4.09	8.10 (3.19;24.72)
35-39 ans	373 831	52	13.91	26.57 (11.65;76.57)
40-44 ans	270 760	69	25.48	45.08 (19.99;129.1)
45-49 ans	149 103	72	48.29	80.66 (35.67;231.5)
CMUc				
non	2 659 956	168	6.26	1
oui	302 900	58	21.03	2.42 (1.75; 3.29)
Indice de défavorisation sociale (4)				
Q1	330 262	14	3.99	1
Q2	442 510	32	6.88	1.49 (0.81; 2.89)
Q3	471 410	35	6.85	1.41 (0.77; 2.71)
Q4	511 694	58	10.20	1.94 (1.11; 3.64)
Q5	571 352	70	10.93	1.82 (1.05; 3.39)
DOM	85 833	10	10.97	1.29 (0.54; 2.94)
SLM	483 221	5	1.78	0.52 (0.17; 1.36)
DM	66 572	2	2.72	0.62 (0.10; 2.23)
Comorbidité et FR				
diabète	14 637	12	60.93	3.01 (1.56; 5.26)
HTA traitée	73 508	38	21.00	2.06 (1.41; 2.95)
tabagisme pris en charge	50 385	23	41.08	5.18 (3.27; 7.81)
ATCD thrombose veineuse hospitalisée	79	0	0.00	.
thrombophilie	122	0	0.00	.

(1) taux ajusté sur l'âge

(2) ajustement sur l'ensemble des variables du modèle âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco y compris le type de COC délivré (DCI + dosage EE)

(3) regroupement des classes d'âge 15-19 et 20-24 ans en raison du faible effectif d'infarctus

(4) Q1 à Q5 représente le gradient des zones géographiques les plus favorisées socialement et économiquement aux zones les plus défavorisées ; DOM département d'outre-mer, SLM Sections locale mutualistes (étudiants, fonctionnaires..); DM données manquantes

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » - données SNIIRAM – PMSI

variable	Nbre de PA	accident artériel		
		nombre événements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté ⁽²⁾ (IC 95%)
Age				
15-19 ans	515 773	19	3,7	1
20-24 ans	698 528	51	7,3	2,13 (1,28; 3,69)
25-29 ans	539 062	55	10,2	2,59 (1,56; 4,49)
30-34 ans	415 797	85	20,4	5,07 (3,14; 8,61)
35-39 ans	373 831	148	39,6	9,53 (6,05;15,92)
40-44 ans	270 760	180	66,5	15,12 (9,64;25,17)
45-49 ans	149 103	188	126,1	27,11 (17,26;45,17)
CMUc				
non	2 659 956	586	21,9	1
oui	302 900	140	50,1	1,78 (1,46; 2,15)
Indice de défavorisation sociale (3)				
Q1	330 262	68	20,6	1
Q2	442 510	94	20,3	0,96 (0,70; 1,32)
Q3	471 410	127	25,4	1,15 (0,86; 1,56)
Q4	511 694	157	28,3	1,23 (0,93; 1,65)
Q5	571 352	196	31,2	1,26 (0,95; 1,67)
DOM	85 833	34	36,6	1,19 (0,77; 1,82)
SLM	483 221	33	9,5	0,55 (0,36; 0,83)
DM	66 572	17	22,5	1,15 (0,66; 1,91)
Comorbidité et FR				
diabète	14 637	23	105,3	2,29 (1,45; 3,43)
HTA traitée	73 508	94	49,3	2,04 (1,61; 2,55)
tabagisme pris en charge	50 385	38	67,8	2,63 (1,87; 3,60)
ATCD thrombose veineuse hospitalisée	79	0	0	,
thrombophilie	122	0	0	,

PA personnes-années

(1) taux ajusté sur l'âge

(2) ajustement sur l'ensemble des variables du modèle âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco y compris le type de COC délivré (DCI + dosage EE)

(3) Q1 à Q5 représente le gradient des zones géographiques les plus favorisées socialement et économiquement aux zones les plus défavorisées ; DOM département d'outre-mer, SLM Sections locale mutualistes (étudiants, fonctionnaires..) ; DM données manquantes

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XIV : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident vasculaire ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2^{ème} génération vs 3^{ème} génération)- - données SNIIRAM - PMSI

variable	Nbre de PA	accident vasculaire ischémique		
		nombre évènements	taux ajusté ⁽¹⁾ d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	2 166 864	396	17,9	1
G3	795 992	104	13,7	0,77 (0,62; 0,95)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G1/G2	2 166 864	396	17,9	1
G3	795 992	104	13,7	0,87 (0,69; 1,07)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco ⁽²⁾				
G2	2 087 736	371	17,5	1
G3	795 992	104	13,6	0,87 (0,70; 1,08)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE				
G2	2 087 736	371	17,5	1
G3	795 992	104	13,6	0,91 (0,70; 1,17)

(1) taux ajusté sur l'âge

(2) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XV : Taux d'incidence et risque relatif ajusté accident vasculaire cérébral ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le dosage d'EE et le progestatif - données SNIIRAM - PMSI

variable	Nbre de PA	accident vasculaire ischémique		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco (2)				
+ ajustement sur progestatif				
<i>dosage EE 20 ug</i>	694 123	90	13,6	0,93 (0,70; 1,21)
<i>dosage EE 30/40 ug</i>	2 189 605	385	17,3	1
+ ajustement sur dosage EE				
Levonorgestrel	2 087 736	371	17,5	1
Desorgestrel	673 839	86	13,9	0,93 (0,71; 1,22)
Gestodène	122 153	18	12,5	0,80 (0,47; 1,28)

(1) taux ajusté sur l'âge

(2) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XVI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2^{ème} génération vs 3^{ème} génération)- - données SNIIRAM - PMSI

variable	Nbre de PA	infarctus du myocarde		
		nombre évènements	taux ajusté ⁽¹⁾ d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	2 166 864	194	8,73	1
G3	795 992	32	4,23	0,49 (0,33; 0,70)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G1/G2	2 166 864	194	8,73	1
G3	795 992	32	4,23	0,65 (0,43; 0,93)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco ⁽²⁾				
G2	2 087 736	176	8,27	1
G3	795 992	32	4,17	0,67 (0,45; 0,97)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE				
G2	2 087 736	176	8,27	1
G3	795 992	32	4,17	0,85 (0,54; 1,30)

(1) taux ajusté sur l'âge

(2) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XVII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le dosage d'EE et le progestatif - données SNIIRAM - PMSI

variable	Nbre de PA	infarctus du myocarde		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco (2)				
+ ajustement sur progestatif				
<i>dosage EE 20 ug</i>	694 123	23	3,5	0,61 (0,36; 0,98)
<i>dosage EE 30/40 ug</i>	2 189 605	185	8,3	1
+ ajustement sur dosage EE				
Levonorgestrel	2 087 736	176	8,3	1
Desorgestrel	673 839	28	4,5	0,94 (0,58; 1,45)
Gestodène	122 153	4	2,6	0,51 (0,15; 1,26)

(1) taux ajusté sur l'âge

(2) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XVIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC - données SNIIRAM - PMSI

variable	Nbre de PA	accident artériel		
		nombre évènements	taux ajusté ⁽¹⁾ d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	2 166 864	590	26,67	1
G3	795 992	136	17,96	0,68 (0,56; 0,81)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G1/G2	2 166 864	590	26,67	1
G3	795 992	136	17,96	0,80 (0,66; 0,96)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco (2)				
G2	2 087 736	547	25,77	1
G3	795 992	136	17,78	0,81 (0,67; 0,98)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE				
G2	2 087 736	547	25,77	1
G3	795 992	136	17,78	0,89 (0,71; 1,11)

PA personnes-années

(1) ajusté sur âge

(2) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XIX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le dosage d'EE et le progestatif - données SNIIRAM - PMSI

variable	Nbre de PA	accident artériel		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco (2)				
+ ajustement sur progestatif				
<i>dosage EE 20 ug</i>	694 123	113	17,0	0,83 (0,66; 1,05)
<i>dosage EE 30/40 ug</i>	2 189 605	570	25,6	1
+ ajustement sur dosage EE				
Levonorgestrel	2 087 736	547	25,8	1
Desorgestrel	673 839	114	18,4	0,93 (0,73; 1,17)
Gestodène	122 153	22	15,1	0,72 (0,45; 1,10)

(1) taux ajusté sur l'âge

(2) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident vasculaire ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif et le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM - PMSI

type de COC	Nbre de PA	accident vasculaire ischémique		
		nombre événements	taux ajusté ⁽¹⁾ d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
<i>Noréthistérone 35</i>	53 975	9	15,5	0,62 (0,29; 1,13)
<i>Levonorgestrel 20</i>	251 219	29	14,5	0,91 (0,61; 1,31)
<i>Levonorgestrel 30/40</i>	1 836 516	342	18,0	1
<i>Norgestrel 50</i>	25 152	16	46,4	2,62 (1,52; 4,17)
<i>Desogestrel 20</i>	364 480	52	14,2	0,91 (0,67; 1,22)
<i>Desogestrel 30/40</i>	309 359	34	13,7	0,86 (0,59; 1,21)
<i>Gestodene 20</i>	78 423	9	9,7	0,60 (0,29; 1,10)
<i>Gestodene 30/40</i>	43 729	9	17,7	1,04 (0,49; 1,89)

(1) taux ajusté sur l'âge

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif et le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM – PMSI

type de COC	Nbre de PA	infarctus du myocarde		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (2) (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
<i>Norestirone 35</i>	53 975	7	7,8	0,89 (0,38; 1,76)
<i>Levonorgestrel 20</i>	251 219	5	2,8	0,39 (0,14; 0,85)
<i>Levonorgestrel 30/40</i>	1 836 516	171	8,9	1
<i>Norgestrel 50</i>	25 152	11	31,5	3,01 (1,54; 5,29)
<i>Desogestrel 20</i>	364 480	18	4,8	0,76 (0,45; 1,21)
<i>Desogestrel 30/40</i>	309 359	10	4,3	0,63 (0,31; 1,13)
<i>Gestodene 20 et 30/40</i>	122 153	4	2,6	0,37 (0,11; 0,88)

(1) taux ajusté sur l'âge

(2) ajusté âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif et le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM – PMSI

type de COC	Nbre de PA	nombre événements	accident artériel	
			taux ajusté ⁽¹⁾ d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (2) (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
<i>Noéthistérone 35</i>	53 975	16	23,4	0,71 (0,42; 1,13)
<i>Levonorgestrel 20</i>	251 219	34	17,3	0,75 (0,52; 1,05)
<i>Levonorgestrel 30/40</i>	1 836 516	513	26,9	1
<i>Norgestrel 50</i>	25 152	27	77,9	2,78 (1,84; 4,01)
<i>Desogestrel 20</i>	364 480	70	19,0	0,86 (0,67; 1,11)
<i>Desogestrel 30/40</i>	309 359	44	17,9	0,79 (0,57; 1,06)
<i>Gestodene 20</i>	78 423	9	9,7	0,41 (0,20; 0,75)
<i>Gestodene 30/40</i>	43 729	13	25,2	1,02 (0,56; 1,70)

(1) ajusté sur l'âge

(2) RR ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident vasculaire ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif après stratification sur le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM - PMSI

type de COC	Nbre de PA	accident vasculaire ischémique		
		nombre évènements	taux (1) d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (2)(IC 95%)
dosage 20µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2	251 219	29	13,8	1
G3	442 903	61	12,6	0,96 (0,62; 1,53)
dosage 20µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
Lévonorgestrel	251 219	29	13,8	1
Désogestrel	364 480	52	13,4	1,02 (0,64; 1,63)
Gestodène	78 423	9	9,3	0,72 (0,32; 1,48)
dosage 30/40µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2	1 836 516	342	18,0	1
G3	353 088	43	14,3	0,90 (0,64; 1,22)
dosage 30/40µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
Lévonorgestrel	1 836 516	342	18,0	1
Désogestrel	309 359	34	13,7	0,87 (0,60; 1,22)
Gestodène	43 729	9	17,9	1,03 (0,49; 1,87)

(1) ajusté sur l'âge

(2) ajustement sur l'ensemble des variables du modèle
Tableau hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXIV : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif après stratification sur le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM - PMSI

type de COC	Nbre de PA	infarctus du myocarde		
		nombre évènements	taux (1) d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (2) (IC 95%)
dosage 20µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2	251 219	5	2,6	1
G3	442 903	18	3,7	1,77 (0,69 ; 5,43)
dosage 20µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
Lévonorgestrel	251 219	5	2,6	1
Désogestrel	364 480	18	4,6	non disponible (3)
Gestodène	78 423	0	0,0	non disponible (3)
dosage 30/40µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2	1 836 516	171	8,9	1
G3	353 088	14	4,9	0,70 (0,39; 1,18)
dosage 30/40µg				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
Lévonorgestrel	1 836 516	171	8,9	1
Désogestrel	309 359	10	4,2	0,63 (0,31; 1,13)
Gestodène	43 729	4	7,5	1,01 (0,31; 2,39)

(1) ajusté sur l'âge

(2) ajustement sur l'ensemble des variables du modèle

(3) risque relatif et intervalle de confiance non précisés du fait des faibles effectifs

Tableau hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXV : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel (AVCi, IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif après stratification sur le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM - PMSI

type de COC	Nbre de PA	accident artériel		
		nombre évènements	taux (1) d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (2) (IC 95%)
<i>dosage 20µg</i>				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2	251 219	34	16,4	1
G3	442 903	79	16,3	1,08 (0,72; 1,64)
<i>dosage 20µg</i>				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
Lévonorgestrel	251 219	34	16,4	1
Désogestrel	364 480	70	17,9	1,19 (0,79; 1,82)
Gestodène	78 423	9	9,3	0,61 (0,27; 1,24)
<i>dosage 30/40µg</i>				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2	1 836 516	513	27,0	1
G3	353 088	57	19,3	0,84 (0,63; 1,10)
<i>dosage 30/40µg</i>				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
Lévonorgestrel	1 836 516	513	27,0	1
Désogestrel	309 359	44	18,0	0,80 (0,58; 1,07)
Gestodène	43 729	13	25,3	1,02 (0,55; 1,69)

(1) ajusté sur l'âge

(2) ajustement sur l'ensemble des variables du modèle

Tableau hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXVI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté AVC ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon la génération de progestatif et le dosage d'EE après stratification sur la classe d'âge- données SNIIRAM - PMSI

type de COC	Nbre de PA	AVC ischémique		
		nombre évènements	taux (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
âge 15-29 ans (3)				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, ATCD HTA, consultation gynéco				
G2 EE 20	174 683	8	4,9	0,84 (0,37; 1,66)
G2 EE 30/40	1 061 397	61	5,6	1
G3 EE 20	250 464	20	7,8	1,49 (0,87; 2,43)
G3 EE 30/40	234 245	15	7,0	1,19 (0,65; 2,04)
âge 30-49 ans				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, ATCD HTA, consultation gynéco				
G2 EE 20	76 535	21	28,3	0,90 (0,56; 1,37)
G2 EE 30/40	775 119	281	35,7	1
G3 EE 20	192 439	41	21,2	0,66 (0,47; 0,91)
G3 EE 30/40	118 843	28	24,7	0,75 (0,50; 1,08)

(1) ajusté sur l'âge par tranche quinquennale

(2) Tableau hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

(3) regroupement des 2 premières classes d'âge

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXVII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon la génération de progestatif et le dosage d'EE après stratification sur la classe d'âge- données SNIIRAM - PMSI

type de COC	Nbre de PA	infarctus du myocarde		
		nombre évènements	taux (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
âge 15-29 ans (2)				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, ATCD HTA, consultation gynéco				
G2 EE 20	174 683	0	0,0	non disponible (3)
G2 EE 30/40	1 061 397	10	0,9	1
G3 EE 20	250 464	3	1,2	non disponible (3)
G3 EE 30/40	234 245	3	1,4	non disponible (3)
âge 30-49 ans				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, ATCD HTA, consultation gynéco				
G2 EE 20	76 535	5	6,8	0,43 (0,15; 0,94)
G2 EE 30/40	775 119	161	20,3	1
G3 EE 20	192 439	15	7,8	0,49 (0,27; 0,80)
G3 EE 30/40	118 843	11	10,0	0,58 (0,30; 1,02)

Tableau hors noréthistérone 35 et Norgestrel 50

(1) ajusté sur l'âge par tranche quinquennale

(2) regroupement des 2 premières classes d'âge

(3) risque relatif et intervalle de confiance non précisés du fait des faibles effectifs

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXVIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon la génération de progestatif et le dosage d'EE après stratification sur la classe d'âge- données SNIIRAM - PMSI

type de COC	Nbre de PA	accident artériel		
		nombre évènements	taux (1) d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
âge 15-29 ans (3)				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc,score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2 EE 20	174 683	8	4,9	0,78 (0,34; 1,53)
G2 EE 30/40	1 061 397	71	6,6	1
G3 EE 20	250 464	23	9,0	1,50 (0,91; 2,38)
G3 EE 30/40	234 245	18	8,4	1,32 (0,76; 2,18)
âge 30-39 ans				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc,score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2 EE 20	54 443	16	29,9	1,03 (0,59; 1,66)
G2 EE 30/40	500 147	166	33,1	1
G3 EE 20	126 750	24	18,8	0,70 (0,44; 1,06)
G3 EE 30/40	82 669	16	19,4	0,69 (0,39; 1,11)
âge 40-49 ans				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc,score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2 EE 20	22 091	10	45,2	0,54 (0,27; 0,97)
G2 EE 30/40	274 971	276	99,9	1
G3 EE 20	65 688	32	48,6	0,61 (0,41; 0,87)
G3 EE 30/40	36174	23	64,0	0,76 (0,48; 1,13)

(1) ajusté sur l'âge par tranche quinquennale

(2)Tableau hors noréthistérone 35 et Norgestrel 50

(3) regroupement des 2 premières classes d'âge car pb de convergence pour l'âge en 4 classes

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

3.4. Estimation du risque d'évènement composite (EP/AVC/IM)

Durant la période de suivi des 4,3 millions de femmes, 1 717 ont eu une hospitalisation pour le critère composite (991 EP, 500 AVC et 226 IM). Le risque absolu d'évènement composite des femmes sous COC de la cohorte était de 58 pour 100 000 personnes-années. Après ajustement sur toutes les autres variables le risque relatif d'un évènement était 8 fois plus élevé dans le groupe 45-49 ans par rapport au groupe le plus jeune (15-19 ans). Les femmes bénéficiant de la CMUc avaient 1,6 fois plus de risque. Les risque relatifs associés au diabète, HTA traitée et tabagisme pris en charge était respectivement de 2,0 ; 1,7 et 1,9) (tableau XXIX).

Après ajustement complet le risque relatif (RRa) d'évènement composite des COC3G par rapport aux COC2G était de 1,52 (IC95% : 1,34 à 1,72)(tableau XXX). L'analyse par dosage d'EE montrait un risque significativement inférieur pour les dosages 20µg par rapport au dosage référence 30/40µg RR = 0,75 (IC95% : 0,66 à 0,86)(tableau XXXI). Après ajustement sur le dosage d'EE, le désogestrel avait un risque significativement supérieur (référence lévonorgestrel = 1), un RRa de 1,60 (IC95% : 1,41 à 1,81) (tableau XXXI).

L'analyse par progestatif et dosage d'EE (référence lévonorgestrel 30/40 = 1) montrait que trois combinaisons avaient un RR significativement supérieur : norgestrel 50 µg ; RRa = 2,34 (IC95% : 1,70 à 3,14), désogestrel 20 ; RRa = 1,22 (IC95% : 1,05 à 1,41), désogestrel 30/40 ; RRa = 1,58 (IC95% : 1,36 à 1,83). Deux combinaisons avaient un RRa significativement inférieur noréthistérone 35 ; RRa = 0,57 (IC95% : 0,37 à 0,84) et lévonorgestrel 20 ; RRa = 0,73 (IC95% : 0,58 à 0,91)(tableau XXXII). Après stratification sur le dosage d'EE les COC3G avaient un risque significativement supérieur aux COC2G, tant pour le dosage 20µg ; G3 RRa = 1,69 (IC95% : 1,32 à 2,20) que pour le dosage 30/40 µg ; RRa = 1,51 (IC95% : 1,31 à 1,74) (tableau XXXIII).

Tableau XXIX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVC/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2^{ème} génération vs 3^{ème} génération) - données SNIIRAM – PMSI

variable	Nbre de PA	évènement composite (EP/AVC/IM)		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté ⁽²⁾ (IC 95%)
Age				
15-19 ans	515 773	114	22,1	1
20-24 ans	698 528	174	24,9	1,23 (0,97; 1,56)
25-29 ans	539 062	221	41,0	1,90 (1,51; 2,39)
30-34 ans	415 797	256	61,6	2,81 (2,26; 3,53)
35-39 ans	373 831	314	84,0	3,78 (3,05; 4,72)
40-44 ans	270 760	340	125,6	5,50 (4,44; 6,85)
45-49 ans	149 103	298	199,9	8,42 (6,77;10,55)
CMUc				
non	2 659 956	1435	53,8	1
oui	302 900	282	96,5	1,60 (1,39; 1,82)
Indice de défavorisation sociale (3)				
Q1	330 262	173	52,5	1
Q2	442 510	241	51,9	1,02 (0,84; 1,24)
Q3	471 410	307	62,3	1,19 (0,99; 1,44)
Q4	511 694	330	60,3	1,15 (0,95; 1,38)
Q5	571 352	422	69,0	1,24 (1,04; 1,49)
DOM	85 833	64	69,8	1,13 (0,83; 1,51)
SLM	483 221	141	37,9	0,83 (0,66; 1,04)
DM	66 572	39	56,9	1,10 (0,76; 1,54)
Comorbidité et FR				
diabète	14 637	35	202,4	2,03 (1,42; 2,82)
HTA traitée	73 508	145	104,1	1,73 (1,44; 2,06)
tabagisme pris en charge	50 385	63	116,4	1,88 (1,44; 2,39)
ATCD thrombose veineuse hospitalisée				
thrombophilie	79	0	0	,
	122	0	0	,

(1) ajusté sur âge

(2) ajustement sur l'ensemble des variables du modèle âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco, type de COC délivré (DCI + dosage EE)

(3) Q1 à Q5 représente le gradient des zones géographiques les plus favorisées socialement et économiquement aux zones les plus défavorisées ; DOM département d'outre-mer, SLM Sections locale mutualistes (étudiants, fonctionnaires..) ; DM données manquantes

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVC/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2^{ème} génération vs 3^{ème} génération) - données SNIIRAM - PMSI

variable	Nbre de PA	évènement composite (EP/AVC/IM)		
		nombre évènements	taux ajusté ⁽¹⁾ d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	2 166 864	1213	55,1	1
G3	795 992	504	65,0	1,19 (1,07; 1,32)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G1/G2	2 166 864	1213	55,1	1
G3	795 992	504	65,0	1,33 (1,19; 1,48)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco (2)				
G2	2 087 736	1146	54,2	1
G3	795 992	504	64,6	1,33 (1,20; 1,48)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE				
G2	2 087 736	1146	54,2	1
G3	795 992	504	64,6	1,52 (1,34; 1,72)

PA personnes-années

(1) ajusté sur âge

(2) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXXI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVCi/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le dosage d'EE et le progestatif - données SNIIRAM - PMSI

variable	Nbre de PA	évènement compsite (EP/AVCi/IM)		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco (2)				
+ ajustement sur progestatif				
<i>dosage EE 20 ug</i>	694 123	342	50,8	0,75 (0,66; 0,86)
<i>dosage EE 30/40 ug</i>	2 189 605	1 308	59,1	1
+ ajustement sur dosage EE				
Levonorgestrel	2 087 736	1 146	54,2	1
Desorgestrel	673 839	433	67,7	1,60 (1,41; 1,81)
Gestodène	122 153	71	50,7	1,16 (0,90; 1,48)

(1) ajusté sur âge

(2) hors noréthistérone 35 et Norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXXII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVC/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif et le dosage d'EE - données SNIIRAM – PMSI

type de COC	Nbre de PA	évènement composite (EP/AVC/IM)		
		nombre évènements	taux ajusté ⁽¹⁾ d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (2) (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
<i>Noéthistérone 35</i>	53 975	24	33,7	0,57 (0,37; 0,84)
<i>Levonorgestrel 20</i>	251 219	80	36,6	0,73 (0,58; 0,91)
<i>Levonorgestrel 30/40</i>	1 836 516	1066	56,3	1,0
<i>Norgestrel 50</i>	25 152	43	135,3	2,34 (1,70; 3,14)
<i>Desogestrel 20</i>	364 480	222	60,2	1,22 (1,05; 1,41)
<i>Desogestrel 30/40</i>	309 359	211	77,4	1,58 (1,36; 1,83)
<i>Gestodene 20</i>	78 423	40	46,3	0,87 (0,62; 1,17)
<i>Gestodene 30/40</i>	43 729	31	59,6	1,17 (0,80; 1,64)

(1) ajusté sur l'âge

(2) RR ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXXIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVC/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif après stratification sur le dosage d'EE - données SNIIRAM - PMSI

type de COC	Nbre de PA	évènement composite (EP/AVC/IM)		
		nombre évènements	taux d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
<i>dosage 20µg</i>				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2	251 219	80	35,5	1
G3	442 903	262	55,6	1,69 (1,32; 2,20)
<i>dosage 20µg</i>				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
Lévonorgestrel	251 219	80	35,5	1
Désogestrel	364 480	222	58,1	1,77 (1,37; 2,31)
Gestodène	78 423	40	44,6	1,35 (0,91; 1,98)
<i>dosage 30/40µg</i>				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2	1 836 516	1066	56,5	1
G3	353 088	242	75,2	1,51 (1,31; 1,74)
<i>dosage 30/40µg</i>				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
Lévonorgestrel	1 836 516	1066	56,5	1
Désogestrel	309 359	211	77,4	1,59 (1,36; 1,84)
Gestodène	43 729	31	59,9	1,14 (0,78; 1,61)

(1) ajusté sur l'âge

(2) ajustement sur l'ensemble des variables du modèle

Tableau hors noréthistérone 35 et Norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXXIV : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVC/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon la génération de progestatif et le dosage d'EE après stratification sur la classe d'âge - - données SNIIRAM – PMSI

type de COC	Nbre de PA	évènement composite (EP/AVC/IM)		
		nombre évènements	taux (1) d'incidence pour 100.000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
âge 15-19 ans				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2 EE 20	73 007	10	13,7	0,87 (0,41; 1,65)
G2 EE 30/40	272 337	44	16,2	1
G3 EE 20	69 344	19	27,4	1,80 (1,02; 3,07)
G3 EE 30/40	93 669	41	43,8	2,83 (1,84; 4,36)
âge 20-29 ans				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2 EE 20	101 676	31	30,9	1,19 (0,80; 1,71)
G2 EE 30/40	789 059	209	26,5	1
G3 EE 20	181 120	73	39,8	1,63 (1,24; 2,13)
G3 EE 30/40	140 575	71	51,4	2,01 (1,52; 2,62)
âge 30-39 ans				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2 EE 20	54 443	24	44,7	0,66 (0,43; 0,98)
G2 EE 30/40	500 147	365	72,9	1
G3 EE 20	126 750	87	68,4	1,09 (0,85; 1,37)
G3 EE 30/40	82 669	71	86,0	1,31 (1,01; 1,69)
âge 40-49 ans				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G2 EE 20	22 091	15	66,2	0,48 (0,27; 0,77)
G2 EE 30/40	274 971	448	162,4	1
G3 EE 20	65 688	83	126,1	0,90 (0,70; 1,14)
G3 EE 30/40	36 174	59	162,9	1,13 (0,85; 1,47)

Tableau hors noréthistérone 35 et Norgestrel 50

(1) ajusté sur l'âge

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

3.5. Analyse secondaire : décès

Parmi les 1 717 femmes hospitalisées pour l'un des événements d'intérêt 29 (1,7%) étaient décédées lors de l'hospitalisation. Le taux de décès était plus élevé pour les accidents ischémiques artériels (2,1%) que pour les embolies pulmonaires (1,1%). On observait un taux brut plus élevé pour les G2 (2,2%) et pour les dosages 30/40 (2,1%) (tableau XXXV à XXXVII). Le protocole et les données de cette étude ne permettaient pas d'étudier la mortalité attribuable aux COC. Par ailleurs, le très faible nombre de décès et l'inter relations fortes entre les types de progestatifs et les dosages d'EE ne permettent non plus d'étudier les associations des progestatifs avec la mortalité indépendamment de la dose d'EE (et *vice versa*). De plus, ce très faible effectif de décès ne permettait pas d'ajuster sur l'âge et sur les autres facteurs de risque majeurs de mortalité. Le taux de décès à 30 jours⁶⁹ (1,8%) était peu différent du taux de décès intrahospitalier (1,7%) (tableau XXXVII).

⁶⁹ Calculé pour les seuls bénéficiaires du régime général *stricto sensu*.

Tableaux XXXV à XXXVII : mortalité intrahospitalière et à 30 jours : effectif et taux de décès après embolie pulmonaire, risque artériel (infarctus ou AVC ischémique), événement composite de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC - - données SNIIRAM - PMSI

Embolie pulmonaire				
	décès lors de l'hospitalisation(1)		décès à 30 jours (2) RG	
	EP	effectif (%)	EP (RG)	effectif (%)
G1/G2	623	9 (1,4%)	542	7 (1,3%)
G3	368	2 (0,5%)	296	2 (0,7%)
20	229	1 (0,4%)	181	2 (1,1%)
30/40	746	10 (1,3%)	641	7 (1,1%)
50	16	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)
Total	991	11 (1,1%)	838	9 (1,1%)

Risque artériel				
	décès lors de l'hospitalisation(1)		décès à 30 jours (2) (RG)	
	RA	effectif (%)	RA (RG)	effectif (%)
G1/G2	590	18 (3,1%)	545	18 (3,3%)
G3	136	0 (0,0%)	119	0 (0,0%)
20	113	0 (0,0%)	113	0 (0,0%)
30/40	586	18 (3,1%)	586	18 (3,1%)
50	27	0 (0,0%)	27	0 (0,0%)
Total	726	18 (2,5%)	664	18 (2,7%)

événement composite				
	décès lors de l'hospitalisation(1)		décès à 30 jours (2) (RG)	
	EC	effectif (%)	EC (RG)	effectif (%)
G1/G2	1 213	27 (2,2%)	1 087	25 (2,3%)
G3	504	2 (0,4%)	415	2 (0,5%)
20	342	1 (0,3%)	285	2 (0,7%)
30/40	1 332	28 (2,1%)	1 177	25 (2,1%)
50	43	0 (0,0%)	40	0 (0,0%)
Total	1 717	29 (1,7%)	1 502	27 (1,8%)

(1) Tous régimes d'assurance maladie

(2) Champ limité aux femmes affiliée au régime général – donnees source décès : état civil via le RINPP et le RNIAM

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

3.6. Analyse de sensibilité

Les différentes analyses de sensibilité réalisées confirmaient les résultats de l'analyse principale.

Fait particulièrement notable en suite d'accouchement les COC3G avaient un risque relatif d'embolie pulmonaire significativement supérieur par rapport aux COC2G ; RRa = 1,64 (IC95% : 1,02 à 2,59)(tableau XXXXI).

Pour l'embolie pulmonaire le RRa d'un switch de COC2G vers un COC3G par rapport à un switch de COC3G vers un COC2G était de 1,55 (IC95% : 0,67 à 4,01) (tableau XXXVIII). Cette analyse avait toutefois une puissance limitée avec seulement 25 évènements observés.

Le RRa COC3G *versus* COC2G d'embolie pulmonaire a été analysé en faisant varier la définition de l'embolie pulmonaire. Avec le critère « *embolie pulmonaire confirmée* » qui correspondait à au moins deux dates de délivrances de traitement anticoagulant en ambulatoire dans les 4 mois suivant l'hospitalisation le RRa était de 1,98 (IC95% : 1,69 à 2,32)(tableau XXXXII). Plus de 90% des embolies pulmonaires de l'analyse principale répondaient à ce critère. Avec le critère d'embolie pulmonaire limité au DP/DR dans le PMSI, le RRa atteignait 2,22 (IC95% : 1,89 à 2,61). Sur les 991 cas incidents d'embolie pulmonaire de l'analyse principale, 824 (83,1%) répondaient au critère DP/DR (tableau XXXXIII). Le suivi limité à 6 mois montrait également, pour l'embolie pulmonaire, un RRa de 1,91 (IC95% : 1,58 à 2,29) (tableau XXXXIV). Les mêmes données traitées par un modèle de Cox retrouvaient un sur-risque similaire des COC3G par rapport aux COC2G.

Enfin on n'observait pas de différence de risque relatif ajusté COC3G *versus* COC2G selon que la femme avait eu un acte par un gynécologue libéral dans l'année glissante précédant l'inclusion : RRa = 2,07 (IC95% : 1,58 à 2,71) ou n'en avait pas eu : RRa = 2,03 (IC95% : 1,69 à 2,43)(tableau XXXXVII et XXXXIX).

Tableau XXXVIII: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire et de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (comparaison switch G2/G3 vs G3/G2) - données SNIIRAM – PMSI –

variable	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre événements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge(2)				
G3-->G2	20309	7	35,2	1
G2-->G3	39314	18	45,5	1,30 (0,57; 3,35)
modèle ajusté sur l'âge(2)(3)				
G3-->G2	19897	7	36,0	1
G2-->G3	39314	18	45,5	1,27 (0,55; 3,28)
modèle ajusté sur l'âge et sur dosage EE (2)(3)				
G3-->G2	19897	7	36,0	1
G2-->G3	39314	18	45,5	1,55 (0,67; 4,01)

(1) Ajusté sur l'âge

(2) en 3 classes : 15-24 / 25-34 et +35 ; hors noréthistérone 35

(3) hors Norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXXIX: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (comparaison switch G2/G3 vs G3/G2) - données SNIIRAM – PMSI –

variable	Nbre de PA	risque artériel		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge (2)				
G3-->G2	20 309	1	5,2	1
G2-->G3	39 314	8	20,1	3,96 (0,73;73,37)
modèle ajusté sur l'âge (2)(3)				
G3-->G2	19 897	1	5,4	1
G2-->G3	39 314	8	20,1	3,87 (0,71;71,78)
modèle ajusté sur l'âge et sur dosage EE (2) (3)				
G3-->G2	19 897	1	5,4	1
G2-->G3	39 314	8	20,1	4,38 (0,78;81,98)

(1) Ajusté sur l'âge

(2) en 3 classes : 15-24 / 25-34 et +35

(3) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableaux XXXX et XXXXI: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire et d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2^{ème} génération vs 3^{ème} génération) en situation de post-partum - - données SNIIRAM – PMSI –

variable	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge (2)				
G1/G2	162 288	66	40,4	1
G3	54 992	31	55,5	1,40 (0,90; 2,12)
modèle ajusté sur l'âge, CMU, gyneco (2)				
G1/G2	162 288	66	40,4	1
G3	54 992	31	55,5	1,45 (0,93; 2,21)
modèle ajusté sur l'âge, CMU, gynéco et sur dosage EE (2) (3)				
G2	157 540	64	40,3	1
G3	54 992	31	55,5	1,64 (1,02; 2,59)

variable	Nbre de PA	risque artériel		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge (2)				
G1/G2	162 288	30	18,7	1
G3	54 992	8	13,9	0,75 (0,32; 1,57)
modèle ajusté sur l'âge, CMU, gyneco (2) (3)				
G1/G2	162 288	30	18,7	1
G3	54 992	8	13,9	0,88 (0,37; 1,84)
modèle ajusté sur l'âge, CMU, gynéco et sur dosage EE (2) (3)				
G2	157 540	28	18,0	1
G3	54 992	8	13,9	1,03 (0,41; 2,28)

(1) Ajusté sur l'âge

(2) en 3 classes : 15-24 / 25-34 et +35

(3) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXXXII: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'«embolie pulmonaire confirmée» (1) de la population de femmes de l'étude «COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel» selon le type de COC - données SNIIRAM – PMSI –

variable	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	2 166 864	574	26,2	1
G3	795 992	330	42,23	1,62 (1,41; 1,85)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G1/G2	2 166 864	574	26,2	1
G3	795 992	330	42,23	1,74 (1,51; 2,00)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE (2)				
G2	2 087 736	552	26,2	1
G3	795 992	330	42,02	1,98 (1,69; 2,32)

(1) définition de l'embolie pulmonaire confirmée sur le critère d'au moins deux dates de délivrances de traitement anticoagulant en ambulatoire dans les 4 mois suivant l'hospitalisation

(2) hors noréthistérone 35 et Norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXXXIII: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2^{ème} génération vs 3^{ème} génération) - données SNIIRAM – PMSI – définition de l'embolie pulmonaire sur le seul critère DP ou DR - données SNIIRAM – PMSI –

variable	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	2 166 864	502	22,9	1
G3	795 992	322	41,2	1,81 (1,57; 2,08)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G1/G2	2 166 864	502	22,9	1
G3	795 992	322	41,2	1,95 (1,69; 2,25)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE (2)				
G2	2 087 736	481	22,8	1
G3	795 992	322	41,0	2,22 (1,89; 2,61)

PA personnes-années

(1) ajusté sur âge

(2) hors noréthistérone 35 et Norgestrel 50

critère DP ou DR : codification endiagnostic principal ou relié

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXXIV: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC
analyse avec un arrêt du suivi au maximum 6 mois après l'entrée dans la cohorte - données SNIIRAM – PMSI –

variable	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
	1 222 074	385	31,3	1
G1/G2	481 182	233	48,9	1,57 (1,33; 1,84)
G3				
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux				
	1 222 074	385	31,3	1
G1/G2	481 182	233	48,9	1,68 (1,42; 1,98)
G3				
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE (2)				
	1 178 082	370	31,2	1
G2	481 182	233	48,6	1,91 (1,58; 2,29)
G3				

(1) ajusté sur âge

(2) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXXXV: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC - - arrêt du suivi au maximum 6 mois après l'entrée dans la cohorte - données SNIIRAM – PMSI

variable	Nbre de PA	risque artériel		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	1 222 074	319	25,8	1
G3	481 182	78	16,8	0,65 (0,50; 0,83)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux				
G1/G2	1 222 074	319	25,8	1
G3	481 182	78	16,8	0,76 (0,59; 0,97)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE (2)				
G2	1 178 082	297	25,0	1
G3	481 182	78	16,6	0,88 0,66; 1,17)

PA personnes-années

(1) ajusté sur l'âge

(2) hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXXXVI: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'AVC ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC - [hors code I64] données SNIIRAM – PMSI

variable	Nbre de PA	AVC ischémique		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	2 166 864	374	16,9	1
G3	795 992	97	12,9	0,76 (0,60; 0,95)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux, consultation gynéco				
G1/G2	2 166 864	374	16,9	1
G3	795 992	97	12,9	0,85 (0,68; 1,07)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE				
(2)				
G2	2 087 736	354	16,7	1
G3	795 992	97	12,7	0,89 (0,68; 1,16)

PA personnes-années

(1) ajusté sur âge

(2) hors hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Code I64 Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Stratification des analyses selon le suivi par un gynécologue libéral**Tableau XXXVII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire et d'accident artériel ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC – sous-groupe des femmes n'ayant pas eu d'acte par un gynécologue libéral - données SNIIRAM – PMSI**

variable	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre événements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	1 511 081	462	30,2	1
G3	501 131	242	49,3	1,65 (1,41; 1,93)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux				
G1/G2	1 511 081	462	30,2	1
G3	501 131	242	49,3	1,75 (1,49; 2,04)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE (2)				
G2	1 456 262	443	30,1	1
G3	501 131	242	49,0	2,03 (1,69; 2,43)

P

PA personnes-années

(1) ajusté sur âge

(2) hors hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie,
des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Stratification des analyses selon le suivi par un gynécologue libéral**Tableau: XXXXVIII Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC****Sous-groupe des femmes n'ayant pas eu d'acte par un gynécologue libéral) - données SNIIRAM – PMSI**

variable	Nbre de PA	risque artériel		
		nombre événements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	1 511 081	468	30,2	1
G3	501 131	93	19,9	0,66 (0,53; 0,83)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux				
G1/G2	1 511 081	468	30,2	1
G3	501 131	93	19,9	0,77 (0,61; 0,97)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE (2)				
G2	1 456 262	431	29,0	1
G3	501 131	93	19,6	0,92 (0,70; 1,19)

PA personnes-années

(1) ajusté sur âge

(2) hors hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau XXXXIX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC –
Sous-groupe des femmes ayant eu un acte par un gynécologue libéral - - données SNIIRAM – PMSI

variable	Nbre de PA	embolie pulmonaire		
		nombre évènements	taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	655 782	161	24,3	1
G3	294 861	126	43,7	1,80 (1,42; 2,27)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux				
G1/G2	655 782	161	24,3	1
G3	294 861	126	43,7	1,88 (1,48; 2,37)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE (2)				
G2	631 474	156	24,5	1
G3	294 861	126	43,5	2,07 (1,58; 2,71)

PA personnes-années

(1) ajusté sur âge

(2) hors hors noréthistérone 35 et norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

Tableau L: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC – sous-groupe des femmes ayant eu un acte par un gynécologue libéral - - données SNIIRAM – PMSI

variable	Nbre de PA	nombre évènements	risque artériel	
			taux ajusté (1) d'incidence pour 100,000	Risque relatif ajusté (IC 95%)
modèle ajusté sur l'âge				
G1/G2	655 782	122	18,4	1
G3	294 861	43	15,0	0.81 (0.57; 1.14)
modèle ajusté sur l'âge, CMUc, score défavorisation, ATCD médicaux				
G1/G2	655 782	122	18,4	1
G3	294 861	43	15,0	0.86 (0.60; 1.20)
modèle ajusté complet sur éléments précédant + dosage EE (2)				
G2	631 474	116	18,3	1
G3	294 861	43	14,9	0.81 (0.53; 1.21)

(1) ajusté sur âge

(2) hors noréthistérone 35 et Norgestrel 50

Traitement et analyses des données : Département études en santé publique - direction de la stratégie, des études et des statistiques - Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

4. Discussion

4.1. Résumé des faits principaux

Nous avons décrit les résultats d'une étude de cohorte sur les risques thromboemboliques veineux et artériels de la contraception orale combinée en comparant des femmes exposées à un produit de troisième génération à celles exposées à un produit de première ou deuxième génération. Cette cohorte de 4,3 millions de femmes de 15 à 49 ans suivies entre juillet 2010 et décembre 2011 a montré que l'utilisation de COC3G par rapport aux COC2G était significativement associée à une augmentation du risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire d'un facteur 2. Toutes choses égales par ailleurs le risque absolu d'embolie pulmonaire passait approximativement de 25 pour 100 000 personnes-années pour les femmes exposées à un COC2G à 50 pour 100 000 en cas d'exposition à un COC3G. L'analyse multivariée par dosage d'EE montrait un risque d'embolie pulmonaire significativement inférieur pour les dosages 20µg par rapport aux dosages 30/40µg d'environ 27%. Deux produits avaient un RRa significativement inférieur (référence lévonorgestrel 30/40 = 1) noréthistérone 35 (RRa = 0,41) et lévonorgestrel 20 (RRa = 0,74). *A contrario* trois produits avaient un risque d'embolie pulmonaire significativement supérieur : norgestrel 50 (RRa = 1,81), désogestrel 20 (RRa = 1,53) et désogestrel 30/40 (RRa = 2,19).

Il existait une forte augmentation du risque artériel avec l'âge avec un risque relatif de 22 et 81 pour l'AVC ischémique et l'infarctus entre les femmes du groupe 45-49 ans et celles du groupe de référence le plus jeune (15-19 ans /15-24 ans). Plus de la moitié des accidents artériels ischémiques survenaient après 40 ans. Après ajustement sur la dose d'EE le RRa d'AVC ischémique 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'AVC ischémique il n'existait pas de différence

significative ; $RRa = 0,93$ (IC95% 0,70 ; 1,21). Une combinaison était significativement associée à un sur-risque d'accident artériel ischémique : norgestrel 50 μg ; $RRa = 2,62$ (IC95% 1,52 à 4,17) pour l'AVCi et $RRa = 3,01$ (IC95% 2,06 à 4,25) pour l'infarctus du myocarde.

4.2. Validité des résultats

Une des forces de notre étude est d'avoir utilisé deux bases exhaustives (SNIIRAM et PMSI), totalement indépendantes en termes de collecte de données. La recherche d'une possible augmentation de risque d'EP, d'AVC ischémique et d'IM chez les femmes utilisatrices de COC remboursé a ainsi été effectuée en utilisant à la fois les données de remboursement de ville et les diagnostics d'hospitalisation. L'information sur le remboursement des médicaments est collectée régulièrement et de manière exhaustive par la saisie de code-barres spécifiques à chaque médicament remboursé, l'identification du patient par la carte à puce sésame-vitale personnelle le plus souvent (ou familiale) et la télétransmission des pharmaciens d'officine à travers le réseau national de l'assurance maladie. La collecte des données sur les hospitalisations dans la base du PMSI est régulièrement réalisée par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) puisque chaque médecin hospitalier en France est tenu de compléter les résumés de sortie standardisés incluant les diagnostics de prise en charge et les principaux actes médicaux qui ont été réalisés selon une procédure détaillée⁷⁰. Cette base PMSI permet la tarification de chaque séjour et représente une partie importante du financement des établissements hospitaliers ; elle fait l'objet chaque année de contrôles systématiques par sondage. Le chaînage *a posteriori* entre ces deux bases de données (indépendantes en terme de collecte de données) contribue, en principe, à rendre impossible un biais d'observation différentiel sur les

⁷⁰ Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie et obstétrique et odontologie. Bulletin officiel No 2011/6 bis Fascicule spécial. Juin 2011 et Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie et obstétrique et odontologie (Bulletin officiel spécial n° 2010/5 bis). Février 2010

diagnostics de prise en charge hospitalière d'accident thromboembolique veineux ou artériel selon le statut d'exposition au COC prescrit et délivré en médecine ambulatoire.

Dans ce type d'étude observationnelle la qualité du codage du ou des critères de jugement (événement d'intérêt) est primordiale.

Concernant le codage dans le PMSI-MCO des embolies pulmonaires, les résultats d'une étude française⁷¹ ont montré une sensibilité des codes diagnostics de la CIM-10 utilisés dans le PMSI supérieure à 88% pour l'embolie pulmonaire, mais *a contrario* très moyenne pour la thrombose veineuse profonde que nous avons choisi de ne pas retenir comme critère de jugement (environ 58%). Diverses publications⁷² ont utilisé le PMSI pour des travaux sur l'EP.

Un élément supplémentaire vient conforter la spécificité du codage utilisé. En effet 90% des femmes hospitalisées de notre cohorte avec un diagnostic codé d'EP dans le PMSI avaient dans les 4 mois suivant l'hospitalisation au moins deux délivrances de traitement anticoagulant en ville (en moyenne plus de cinq). Ce critère « *d'embolie confirmée* » est d'ailleurs proche de ceux utilisés par Lidegaard⁷³ et Jick⁷⁴ qui faisaient référence à au moins quatre semaines de traitement anticoagulant dans les suites de l'hospitalisation. S'agissant de femmes de moins de 50 ans, l'association d'une hospitalisation avec un diagnostic d'embolie pulmonaire rapporté dans le PMSI et la constatation dans

⁷¹ Casez P, Labarere J, Sevestre MA, Haddouche M, Courtois X, Mercier S, et al. ICD-10 hospital discharge diagnosis codes were sensitive for identifying pulmonary embolism but not deep vein thrombosis. J Clin Epidemiol 2010 Jul;63(7):790-7

⁷² Olié V. de Peretti C. L'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire en France : Patients hospitalisés en 2010 et évolution entre 2002 et 2010. Communication orale au XXVIème congrès national ÉMOIS (Évaluation, management, organisation, information, santé). Nancy, les 21 et 22 mars 2013. Publié dans la Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 61S1 (2013), S5-S24

⁷³ Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med. 2012 Jun 14;366(24):2257-66. doi: 10.1056/NEJMoa1111840.

⁷⁴ Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ. 2011 Apr 21;342:d2151.

les suites de l'hospitalisation d'un traitement anticoagulant en ville (SNIIRAM) apporte un niveau de confiance élevé dans la spécificité de l'information collectée.

La prise en charge initiale des infarctus du myocarde fait l'objet d'une codification particulière élaborée à partir de la CIM-10 afin de différencier un cas incident d'un cas prévalent. Cette codification ayant un impact majeur sur la tarification (*prise en charge initiale d'un infarctus*) semble relativement peu susceptible d'erreur, notamment chez une femme jeune. La validité du PMSI-MCO à l'égard des IM, sa sensibilité et sa valeur prédictive positive (VPP), ont été explorées dans une étude⁷⁵ comparant le PMSI aux données des registres Monica pour les classes d'âge comprises entre 35 et 74 ans. Pour l'année 2003, les classes d'âge et les territoires considérés, il a été observé une VPP de 79% et une sensibilité globale de 76%, qui diminuait après 65 ans (69%), mais notre étude s'arrêtait à 49 ans. L'estimation globale du nombre d'IM issu du PMSI était proche du nombre d'événements recensés par les registres (97%). L'information du PMSI a été utilisée pour faire un point sur la situation de l'évolution de l'infarctus du myocarde en France⁷⁶ mais aussi pour le suivi du parcours de soins avec une très grande spécificité des traitements observés en post infarctus du myocarde⁷⁷.

Pour le codage des AVC ischémiques la situation est moins claire même si diverses publications utilisent le PMSI et font un état des lieux sur cette

⁷⁵ De Peretti C, Bonaldi C. Étalonnage du PMSI MCO pour la surveillance des infarctus du myocarde. Année 2003. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010. 27 p. Disponible à :

http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=250

⁷⁶ de Peretti C, Chin F, Tuppin P, Danchin N. Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002-2008. Bull Epidemiol Hebd. 2012; (41):459-65.

⁷⁷ Tuppin P, Neumann A, Danchin N, Weill A, Ricordeau P, de Peretti C, et al. Combined secondary prevention after hospitalization for myocardial infarction in France: an analysis from a large administrative database. Archiv Cardiovasc Dis. 2009; 102(4): 279-92.

pathologie^{78,79,80} à partir des données PMSI. Toutefois la validité du PMSI MCO à l'égard des AVC ischémiques, sa sensibilité et sa valeur prédictive positive, ne sont pas connues avec précision à ce jour en France. Une étude de validation nationale est d'ailleurs actuellement en cours de réalisation dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC 2010) et permettra prochainement d'établir précisément les qualités métrologiques de cette base⁸¹. S'agissant de pathologies chez de jeunes personnes hospitalisées il est probable que les investigations réalisées en service spécialisé pour confirmer un diagnostic et mettre en œuvre une thérapeutique aient conduit à une codification PMSI d'une qualité correcte⁸². Les éléments constatés sur l'impact de l'âge (doublement pour chaque tranche quinquennale d'âge) et des facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, HTA et tabac) dans notre étude sont en tous les cas en faveur de profils d'AVC ischémique. Par ailleurs l'impact de la suppression du code I64 (*accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus*), dans l'analyse de sensibilité menée fait seulement baisser le nombre de cas incidents de 500 à 471, ce qui est relativement rassurant.

Notre étude présente néanmoins plusieurs faiblesses inhérentes à de nombreuses études observationnelles. La première est l'absence d'information sur certains facteurs de risque d'embolie pulmonaire et d'accident artériel

⁷⁸ de Peretti C, Chin F, Tuppin P, Béjot Y, Giroud M, Schnitzler A, Woimant F. Personnes hospitalisées pour accident vasculaire cérébral en France : tendances 2002-2008. Bull Epidémiol Hebd. 2012; (10-11):125-30.

⁷⁹ A. Roussot, J. Cottenet, E. Benzenne, G. Nuemi, M. Cavalier, M. Giroud, C. Quantin. Évaluation des parcours de soins des patients atteints d'un accident vasculaire cérébral et hospitalisés en Bourgogne. Communication orale au XXVIème congrès national ÉMOIS (Évaluation, management, organisation, information, santé). Nancy, les 21 et 22 mars 2013. Publié dans la Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 61S1 (2013), S5-S24.

⁸⁰ de Peretti C, Nicolau J, Tuppin P, Schnitzler A, Woimant F. [Acute and post-acute hospitalizations for stroke in France: recent improvements (2007-2009)]. Presse Med. 2012 May;41(5):491-503. doi: 10.1016/j.lpm.2012.01.032. Epub 2012 Mar 6.

⁸¹ Pr Maurice Giroud. Évaluation de la qualité métrologique des données PMSI concernant les AVC. Application à la caractérisation de la prise en charge des AVC en court séjour sur le plan national. PHRC 2010.

⁸² Ministère de la santé et des sports ; Ministère du travail, de la solidarité et de la fonction publique ; Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Plan d'actions national « accidents vasculaires cérébraux 2010-2014 » avril 2010. Accessible http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_actions_AVC_-_17avr2010.pdf

ischémique. Ainsi pour l'embolie pulmonaire on ne connaît ni l'indice de masse corporelle, ni la notion de voyage aérien en long courrier, ni la notion d'un alitement ponctuel, ni les antécédents familiaux de thrombose veineuse. Néanmoins la prise en compte de variables sociales et économiques, de variables écologiques du lieu précis de résidence (indice de défavorisation) est susceptible d'apporter une information indirecte sur ces paramètres. D'autres facteurs sont très partiellement renseignés comme le tabagisme mais il doit être souligné que les femmes exposées à un COC de première ou deuxième génération à partir de nos données indirectes fumaient en proportion plus importante que les femmes exposées à un COC de troisième génération. La population sous COC2G plus défavorisée socialement et économiquement, plus à risque cardiovasculaire devrait théoriquement entraîner une sous-estimation du rapport de risque (G3/G2), si les facteurs de risque étaient insuffisamment pris en compte. Par ailleurs plusieurs auteurs ne retiennent pas le tabagisme comme facteur de risque de l'embolie pulmonaire^{83,84,85}. Concernant un éventuel biais d'indication il est peu plausible d'imaginer que les COC les plus à risque thrombotique seraient prescrits à la population la plus à risque, par exemple avec des antécédents familiaux.

Un autre élément constitue une faiblesse de notre étude. Nous ne connaissons pas la date de début et donc la durée d'utilisation de chaque COC. La période initiale de la prise de COC est marquée par un accroissement du risque^{86,87,88}.

⁸³ Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.

⁸⁴ 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.

⁸⁵ 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 May;75(5):344-54.

⁸⁶ Jick H, Jick SS, Gurewich V, MyersMW, 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.

D'après Lidegaard le risque thromboembolique veineux diminuait avec la durée d'utilisation (tous contraceptifs oraux œstroprogestatifs groupés) avec un rapport des taux d'incidence de 1,5 entre la première année d'utilisation et la période après 4 années d'utilisation. Parce que beaucoup de femmes ont eu une contraception par COC3G non remboursée puis sont passées à une contraception de même type mais remboursée (de l'ordre de 630 000 en 2011⁸⁹), nous ne pouvions prendre en compte ce paramètre essentiel. Sur 4 millions de personnes il existait des personnes qui débutaient et d'autres qui arrêtaient en permanence. Les parts de marché sont restés relativement stables en 2011, le switch se faisant du non remboursé vers le remboursé. Certains surrisques observés (G3 *versus* G2) ont été retrouvé de manière identique pour les femmes en post-partum. Ce dernier élément conforte la validité de nos données car toutes ces femmes avaient, dans ce cas, la même ancienneté de contraception.

La période de suivi courte en moyenne pourrait être considérée comme insuffisante mais ce serait oublier la puissance de notre étude qui portait sur 4,3 millions de femmes. D'ailleurs notre effectif en période-temps (2,96 millions de personnes-année est proche de celui de la cohorte danoise pour les utilisatrices de COC (3,23 millions de personnes-années)⁹⁰.

Nous n'avions pas retenu dans le protocole de groupe témoin non-utilisateur de COC et ce pour deux raisons. Notre objectif était avant tout de comparer la survenue d'évènements d'intérêt entre COC3G et 2G, entre les différents dosages d'EE et entre les différents progestatifs. Nous nous placions dans une optique pragmatique de comparer les COC remboursés entre eux. Le deuxième

⁸⁷ Bloemenkamp KWM, 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

⁸⁸ Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Throgood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996;312:83-

⁸⁹ Données Cnamts estimée à partir du SNIIRAM.

⁹⁰ La cohorte danoise présentait un groupe de non utilisatrice de COC de 7,0 millions de personnes-années

élément était l'existence de COC non remboursés (3^{ème} et 4^{ème} génération) pour lesquels nous n'avions pas d'information sur les personnes concernées. Le groupe témoin aurait été ainsi constitué d'environ 9 millions de non utilisatrices et d'1,5 million d'utilisatrices de COC non remboursés, situation peu satisfaisante sur un plan méthodologique. D'autres part le risque thromboembolique veineux des utilisatrices de COC *versus* non-utilisatrices est très bien documenté dans le littérature internationale avec un risque relatif de 3.

4.3. Mise en perspective

Notre étude confirme de nombreux faits connus dans d'autres pays et rapportés dans la littérature internationale. Cela constitue d'ailleurs un élément complémentaire de validité.

Les COC3G par rapport aux COC2G étaient associés de façon statistiquement significative à une augmentation du risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire d'un facteur 2,04 (IC95% 1,76 ;2,37]. Lidegaard avait estimé le sur-risque thromboembolique veineux pour le désogestrel (G3) à 1,82 (1,49 à 2.22) et le gestodène (G3) à 1,86 (1,59 à 2,18). Ces données convergent avec celles de van Hylckama Vlieg qui estimait le sur-risque à 1,74 pour le désogestrel et 1,62 pour le gestodène⁹¹. Lidegaard montrait que le risque thromboembolique veineux diminuait avec la dose d'œstrogène. *La réduction d'EE de 50 µg à 30-40 µg dans les COC contenant du lévonorgestrel réduisait le risque de 17% (DNS), et pour la noréthistérone de 32% (NS). En outre, la réduction de la dose d'œstrogène 30-40 µg à 20 µg pour les contraceptifs oraux contenant du désogestrel ou du gestodène réduisait le risque thromboembolique veineux de 18% (IC95% 7% à 27%).* Nous retrouvons cette fois une réduction significative entre les dosages 30-40 µg et 20 µg pour l'embolie pulmonaire en ajustant sur l'ensemble des progestatifs, réduction de 27% (IC95% 14 à 39%). Ce résultat essentiel confirme

⁹¹ van Hylckama Vlieg A, 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 Aug 13;339:b2921

la relation dose-réponse entre le dosage d'EE des COC et la maladie thromboembolique dans sa forme la plus sévère, l'embolie pulmonaire. C'est d'ailleurs un argument en faveur de la causalité. Nous montrons également que le lévonorgestrel 20 qui n'avait pas pu être testé par Lidegaard⁹² est significativement moins à risque que le lévonorgestrel 30-40.

Hormonal contraception and VT: Confirmed 2001-12, <u>non-use ref.</u>							
ug EE	NETA	LNG	NGM	DSG	GSD	Drsp	CPA
50	6.2 2.9-13.1	4.0 2.9-6.9	6.8 3.2-14.4	6.1 ← Vaginal ring 4.6-8.0			na
30-40	2.3 1.2-4.5	3.3 2.9-3.9	3.7 3.1-4.3	6.7 5.8-7.7	6.6 6.0-7.2	6.3 5.5-7.2	6.3 5.2-7.6
20	na	na	na	5.3 4.7-6.0	5.2 4.6-5.9	6.6 4.9-8.9	na
E2V/dienogest		4.7		2.0-11.3			
POP	0.9	0.5-1.7		1.1	0.6-1.9		
Lng-IUS	0.6		0.5-0.8				

Lidegaard 2013 update

Figure 4 Diapositive de la présentation de Lidegaard⁹³

NETA : noréthistérone ; LNG : lévonorgestrel ; NMG norgestimate ; DSG désogestrel ; GSD gestodène ; Drsp Drospirenone ; CPA Acétate de cyprostérone
RR exprimé par rapport aux non-utilisatrices

Dans l'étude MEGA control⁹⁴ ce point n'avait pu être montré, probablement par manque de puissance, même si les auteurs dans leurs articles suggéraient tout comme Dunn le rédacteur de l'éditorial du BMJ⁹⁵, l'utilisation de lévonorgestrel avec une faible dose d'EE.

⁹² Pilule non commercialisée au Danemark durant la période de la cohorte danoise.

⁹³ Communication orale. Øjvind Lidegaard First global conference in contraception, reproductive and sexual health Copenhagen, May 24, 2013

⁹⁴ van Hylckama Vlieg A, 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 Aug 13;339:b2921. doi: 10.1136/bmj.b2921.

⁹⁵ Dunn N Oral contraceptives and venous thromboembolism. BMJ. 2009 Aug 13;339:b3164. doi: 10.1136/bmj.b3164.

Un autre point important est la constatation d'une différence significative pour le risque d'infarctus en faveur des dosages d'EE à 20µg par rapport au dosage 30-40 µg RRa = 0,61 (C95% : 0,36 à 0,98). Nous confirmons la tendance observée par Lidegaard en obtenant un résultat statistiquement significatif.

Cependant nous ne produisons pas d'information sur les produits non remboursables (certains COC de 3^{ème} génération, COC 4^{ème} génération). Toutefois la communication scientifique en mai 2013 au congrès de Copenhague semble montrer que les 4^{èmes} générations seraient au mieux à un niveau de risque intermédiaire entre les 2^{èmes} et 3^{èmes} génération⁹⁶.

4.4. Implications pour la santé publique

Cette étude montre à nouveau que la France a la chance de s'être dotée et de disposer grâce au SNIIRAM et au PMSI de bases de données puissantes et exhaustives à l'échelle d'un pays de 65 millions d'habitants. Ces données associées à une bonne connaissance de la production et du contenu de l'information tant dans le domaine ambulatoire (données d'assurance maladie SNIIRAM) qu'hospitalier (PMSI) permettent d'expertiser dans des délais courts des alertes ou suspicions d'effets indésirables médicamenteux^{97,98,99,100}. Les

⁹⁶ Communication orale. Øjvind Lidegaard First global conference in contraception, reproductive and sexual health Copenhagen, May 24, 2013. Thromboembolic complications in users of estradiolvalerate/dienogest oral contraceptives. <http://www.lidegaard.dk/Slides/OC%20epidem/PP-VTE%2013-05-23%20Qlaira.pdf>

Information reprise dans Le monde daté du 3 juin 2013. Les pilules avec un œstrogène naturel ne sont pas sans risques http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/06/03/les-pilules-avec-un-œstrogene-naturel-ne-sont-pas-sans-risques_3423073_1650684.html

⁹⁷ Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D, Ricordeau P, Montastruc JL, Allemand H. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Dec;19(12):1256-62.

⁹⁸ Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012 Jul;55(7):1953-62.

⁹⁹ Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, Gin H, Le Jeune C, Pariente A, Droz C, Moore N. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia.* 2012 Mar;55(3):644-53.

méthodes d'analyses sont confrontées à certaines limites qui pourraient être surmontées par le chaînage opérationnel avec les bases des causes médicales de décès¹⁰¹, celles des revenus des ménages, celles des médicaments prescrits et non remboursables et celles des dossiers médicaux comportant l'indice de masse corporelle et les addictions comme le tabagisme.

Cette étude a permis de calculer, dans la population de femmes résidant en France, les risques relatifs et absolus d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné remboursé par l'assurance maladie selon le progestatif utilisé et la dose d'éthinylestradiol. Ces données vont permettre d'estimer la part attribuable des diverses complications à chaque produit. Mais surtout en mesurant avec une plus grande précision les risques thromboemboliques veineux et artériels des COC, de l'ordre de 60 pour 100 000 personnes-années en condition réelle d'utilisation en France, d'optimiser la stratégie collective et individuelle de la prescription de contraception orale.

Au total nos résultats montraient que les progestatifs d'ancienne génération comme le lévonorgestrel (COC2G)¹⁰², combinés à 20 µg d'éthinylestradiol, étaient associés à un moindre risque thromboembolique veineux et artériel. Cette association de 100 µg de lévonogestrel et 20 µg d'éthinylestradiol est commercialisée et remboursée en France depuis avril 2010 .

* * *

¹⁰⁰ Fagot JP, Blotière PO, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins?: A French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):294-301. doi: 10.2337/dc12-0506. Epub 2012 Sep 10.

¹⁰¹ Lamarche-Vadel A, Weill A, Blotière PO, Moty-Monnereau C, Jouglà E, Rey G. Appariement du PMSI-MCO aux Causes médicales de décès via le Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (Sniiram), 2008-2009, France. Communication orale au colloque « Système d'information hospitalier et Epidémiologie » organisé par l'Association des épidémiologistes de langue française (Adelf) et l'association Évaluation, management, organisation, information, santé (Emois). Dijon, 12 et 13 mars 2012. Publié dans la *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 60S (2012) S4 A1-1.

¹⁰² la noréthistérone 35 a aussi obtenu de bons résultats

Figures et tableaux

Figure 1. Diagramme d'inclusion de la population de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » - données SNIIRAM juillet 2010 à décembre 2011 page 28

Figure 2 Taux de la population de femmes résidentes 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 page 47

Figure 3 Taux de la population de femmes incluses dans l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC G1/G2 et G3 - COC remboursé entre juillet 2010 et décembre 2011) page 47

Figure 4 Diapositive de la présentation de Lidegaard : Communication orale. First global conference in contraception, reproductive and sexual health Copenhagen, May 24, 2013 page 109

Tableau I : Description de la population de femmes de l'étude « *COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel* » selon les différences caractéristiques précédant l'entrée dans la cohorte page 46

Tableau II : Description de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le progestatif et le dosage d'éthinylestradiol– données SNIIRAM juillet 2010 à décembre 2011 page 48

Tableau III : Description de la sous-population de femmes du groupe G1/G2 de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon les différences caractéristiques précédant l'entrée dans la cohorte– données SNIIRAM juillet 2010 à décembre 2011 page 49

Tableau IV : description de la sous-population de femmes du groupe G3 de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon les différences caractéristiques précédant l'entrée dans la cohorte - juillet 2010 à décembre 2011 - données SNIIRAM – PMSI page 50

Tableau V : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » - données SNIIRAM – PMSI page 53

Tableau VI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou

d'accident artériel » selon le type de COC (2ème génération vs 3ème génération)- - données SNIIRAM – PMSI page 54

Tableau VII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le dosage d'éthinylestradiol (EE) et le progestatif (2ème génération vs 3ème génération)- - données SNIIRAM – PMSI page 55

Tableau VIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif et le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM – PMSI page 56

Tableau IX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif après stratification sur le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM – PMSI page 57

Tableau X : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon la génération de progestatif et le dosage d'éthinylestradiol (EE) après stratification sur la classe d'âge) - données SNIIRAM – PMSI page 58

Tableau XI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident vasculaire cérébral ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » - données SNIIRAM – PMSI page 61

Tableau XII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » - - données SNIIRAM – PMSI page 62

Tableau XIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » - données SNIIRAM – PMSI page 65

Tableau XIV : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident vasculaire ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2ème génération vs 3ème génération)- - données SNIIRAM – PMSI page 64

Tableau XV : Taux d'incidence et risque relatif ajusté accident vasculaire cérébral ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie

pulmonaire ou d'accident artériel » selon le dosage d'EE et le progestatif (2ème génération vs 3ème génération)- - données SNIIRAM – PMSI page 65

Tableau XVI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2ème génération vs 3ème génération)- - données SNIIRAM – PMSI page 66

Tableau XVII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le dosage d'EE et le progestatif (2ème génération vs 3ème génération)- données SNIIRAM – PMSI page 67

Tableau XVIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2ème génération vs 3ème génération)- - données SNIIRAM – PMSI page 68

Tableau XIX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le dosage d'EE et le progestatif (2ème génération vs 3ème génération)- - données SNIIRAM – PMSI page 69

Tableau XX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident vasculaire ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif et le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM – PMSI page 70

Tableau XXI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif et le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM – PMSI page 71

Tableau XXII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif et le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM – PMSI page 72

Tableau XXIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident vasculaire ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif après stratification sur le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM – PMSI page 73

Tableau XXIV : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif après stratification sur le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM – PMSI page 74

Tableau XXV : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel (AVCi, IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif après stratification sur le dosage d'éthinylestradiol (EE) - données SNIIRAM – PMSI page 75

Tableau XXVI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté AVC ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon la génération de progestatif et le dosage d'EE après stratification sur la classe d'âge- données SNIIRAM – PMSI page 76

Tableau XXVII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon la génération de progestatif et le dosage d'EE après stratification sur la classe d'âge- données SNIIRAM – PMSI page 77

Tableau XXVIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon la génération de progestatif et le dosage d'EE après stratification sur la classe d'âge- données SNIIRAM – PMSI page 78

Tableau XXIX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVC/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2ème génération vs 3ème génération) - - données SNIIRAM – PMSI page 80

Tableau XXX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVC/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2ème génération vs 3ème génération) - données SNIIRAM – PMSI page 81

Tableau XXXI : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVCi/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le dosage d'EE et le progestatif (2ème génération vs 3ème génération)- - données SNIIRAM – PMSI page 82

Tableau XXXII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVC/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif et le dosage d'EE - données SNIIRAM – PMSI page 83

Tableau XXXIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVC/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de progestatif après stratification sur le dosage d'EE - données SNIIRAM – PMSI page 84

Tableau XXXIV : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'évènement composite (EP/AVC/IM) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon la génération de progestatif et le dosage d'EE après stratification sur la classe d'âge - - données SNIIRAM – PMSI page 85

Tableaux XXXV à XXXVII : mortalité intrahospitalière et à 30 jours : effectif et taux de décès après embolie pulmonaire, infarctus ou AVC ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC - - - données SNIIRAM – PMSI page 86

Tableau XXXVIII: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire et de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (comparaison switch G2/G3 vs G3/G2) - données SNIIRAM – PMSI page 89

Tableau XXXIX: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (comparaison switch G2/G3 vs G3/G2) - données SNIIRAM – PMSI page 90

Tableaux XXXX et XXXXI: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire et d'accident artériel de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2ème génération vs 3ème génération) en situation de post-partum - - données SNIIRAM – PMSI page 91

Tableau XXXXII: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'« embolie pulmonaire confirmée » (1) de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC- - données SNIIRAM – PMSI page 92

Tableau XXXXIII: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC (2ème génération vs 3ème génération)- - données SNIIRAM – PMSI – définition de l'embolie pulmonaire sur le seul critère DP ou DR - - données SNIIRAM – PMSI page 93

Tableau XXXXIV: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC - analyse avec un arrêt du suivi au maximum 6 mois après l'entrée dans la cohorte - données SNIIRAM – PMSI

page 94

Tableau XXXXV: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC - arrêt du suivi au maximum 6 mois après l'entrée dans la cohorte - données SNIIRAM – PMSI

page 95

Tableau XXXXVI: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'AVC ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC - [hors code I64] données SNIIRAM – PMSI

page 96

Tableau XXXXVII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire et d'accident artériel ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC - sous-groupe des femmes n'ayant pas eu d'acte par un gynécologue libéral - données SNIIRAM – PMSI - Stratification des analyses selon le suivi par un gynécologue libéral-

page 97

Tableau: XXXXVIII : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC – sous-groupe des femmes n'ayant pas eu d'acte par un gynécologue libéral) - données SNIIRAM – PMSI. Stratification des analyses selon le suivi par un gynécologue libéral

page 98

Tableau XXXXIX : Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC – Sous-groupe des femmes ayant eu un acte par un gynécologue libéral - - données SNIIRAM – PMSI. Stratification des analyses selon le suivi par un gynécologue libéral

page 99

Tableau L: Taux d'incidence et risque relatif ajusté d'accident artériel ischémique de la population de femmes de l'étude « COC et risque d'embolie pulmonaire ou d'accident artériel » selon le type de COC – sous-groupe des femmes ayant eu un acte par un gynécologue libéral - - données SNIIRAM – PMSI

page 100

Annexe 1 liste des COC remboursées par l'assurance maladie (période 2010 et 2011)

Code CIP	Libellé (nom commercial)	Libellé classe ATC affinée	génération	Debut rembt
3254913	TRIELLA CPR 21	NORETHISTERONE ET ETHINYLESTRADIOL	1	30/06/1984
3254936	TRIELLA CPR 63	NORETHISTERONE ET ETHINYLESTRADIOL	1	30/06/1984
3184064	ADEPAL CPR 21	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	04/06/1976
3184087	ADEPAL CPR 63	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	04/06/1976
3770000	AMARANCE CPR 63 Gé	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	17/04/2009
3588413	DAILY CPR GE 21	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	12/06/2002
3588436	DAILY CPR GE 63	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	12/06/2002
2240837	ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 30 MCG CPR 21	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	10/10/2012
2240843	ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 30 MCG CPR 63	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	10/10/2012
3899975	EVANECIA Gé CPR 21	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	10/02/2009
3899981	EVANECIA Gé CPR 63	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	10/02/2009
3847926	LEELOO 0,1 MG/0,02 MG Gé CPR 21	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	14/04/2010
3847932	LEELOO 0,1 MG/0,02 MG Gé CPR 63	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	14/04/2010
3910234	LOVAVULO 20 MCG/100 MCG Gé CPR 21	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	06/11/2010
3910808	LOVAVULO 20 MCG/100 MCG Gé CPR 63	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	06/11/2010
3567316	LUDEAL CPR GE 21	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	10/01/2002
3567322	LUDEAL CPR GE 63	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	10/01/2002
3182390	MINIDRIL CPR 21	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	14/01/1976
3182409	MINIDRIL CPR 63	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	14/01/1976
3918106	PACILIA Gé CPR 21	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	02/04/2009
3918112	PACILIA Gé CPR 63	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	02/04/2009
3099619	STEDIRIL CPR 21	NORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	14/02/1975
3099625	STEDIRIL CPR 63	NORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	01/06/1975
3280709	TRINORDIOL CPR 21	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	20/12/1991
3280715	TRINORDIOL CPR 63	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	20/12/1991
4911336	ZIKIALE 30 MCG/150 MCG Gé CPR 21	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	29/09/2010
4911342	ZIKIALE 30 MCG/150 MCG Gé CPR 63	LEVONORGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	2	29/09/2010
3759613	CARLIN 75 MCG/20 MCG Gé CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3759636	CARLIN 75 MCG/20 MCG Gé CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3759547	CARLIN 75 MCG/30 MCG Gé CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3759553	CARLIN 75 MCG/30 MCG Gé CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3972057	DESOBEL 150 MCG/20 MCG Gé CPR 21	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	22/01/2010
3972063	DESOBEL 150 MCG/20 MCG Gé CPR 63	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	22/01/2010
3972123	DESOBEL 150 MCG/30 MCG Gé CPR 21	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	22/01/2010
3972146	DESOBEL 150 MCG/30 MCG Gé CPR 63	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	22/01/2010
3586621	DESOGESTREL ETHINYL BIOGARAN 150/20 CPR 21	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	10/03/2010
3586638	DESOGESTREL ETHINYL BIOGARAN 150/20 CPR 63	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	10/03/2010
3586644	DESOGESTREL ETHINYL BIOGARAN 150/30 CPR 21	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	10/03/2010
3586650	DESOGESTREL ETHINYL BIOGARAN 150/30 CPR 63	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	10/03/2010
3972086	DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL ELKA 150 MCG/20 MCG CPR 21	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3972092	DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL ELKA 150 MCG/20 MCG CPR 63	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3972198	DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL ELKA 150 MCG/30 MCG CPR 21	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3972206	DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL ELKA 150 MCG/30 MCG CPR 63	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3503718	DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL QUILL 150 MCG/20 MCG CPR 21	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3503724	DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL QUILL 150 MCG/20 MCG CPR 63	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3503776	DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL QUILL 150 MCG/30 MCG CPR 21	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3503782	DESOGESTREL ETHINYLESTRADIOL QUILL 150 MCG/30 MCG CPR 63	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	25/12/2010
3759642	EFEZIAL 75 MCG/20 MCG Gé CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	11/11/2010
3759659	EFEZIAL 75 MCG/20 MCG Gé CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	11/11/2010

Cnamts – DSES – DESP – COC et risque d'embolie pulmonaire et d'accident artériel – 26 juin 2013

3759688	EFEZIAL 75 MCG/30 MCG G6 CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	11/11/2010
3759694	EFEZIAL 75 MCG/30 MCG G6 CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	11/11/2010
3773441	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 75 MCG/20 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	19/10/2011
3773458	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 75 MCG/20 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	19/10/2011
3773702	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 75 MCG/30 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	19/10/2011
3773719	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL ARROW 75 MCG/30 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	19/10/2011
3746438	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 MCG/20 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	15/12/2010
3746444	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 MCG/20 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	15/12/2010
3746450	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 MCG/30 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	15/12/2010
3746467	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL BIOGARAN 75 MCG/30 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	15/12/2010
3793550	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 MCG/20 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	29/09/2011
3793515	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 75 MCG/30 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	29/09/2011
3773464	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 MCG/20 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	06/04/2011
3773470	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 MCG/20 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	06/04/2011
3773688	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 MCG/30 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	06/04/2011
3773694	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 75 MCG/30 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	06/04/2011
3759665	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 MCG/20 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	10/12/2011
3759671	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 MCG/20 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	10/12/2011
3759702	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 MCG/30 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	10/12/2011
3759719	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 75 MCG/30 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	10/12/2011
3807246	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 MCG/20 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	17/03/2011
3807252	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 MCG/20 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	17/03/2011
3807200	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 MCG/30 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	17/03/2011
3807217	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 75 MCG/30 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	17/03/2011
3773665	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL WINTHROP 75 MCG/20 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	30/12/2011
3773671	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL WINTHROP 75 MCG/20 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	30/12/2011
3773725	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL WINTHROP 75 MCG/30 MCG CPR 21	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	30/12/2011
3773731	GESTODENE/ETHINYLESTRADIOL WINTHROP 75 MCG/30 MCG CPR 63	GESTODENE, ETHINYLESTRADIOL	3	30/12/2011
3385383	VARNOLINE CONTINU CPR 28	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	08/09/2009
3385408	VARNOLINE CONTINU CPR 84	DESOGESTREL, ETHINYLESTRADIOL	3	08/09/2009

Annexe 2 Actes de chirurgie du membre inférieur, petit bassin ou gynécologique entraînant une sortie de la cohorte

code acte CCAM	libellé de l'acte
JJCA001	Salpingonéostomie ou fimbrioplastie, par laparotomie
JJCA002	Suture de déchirure du ligament large, par laparotomie
JJCA003	Anastomose tubotubaire unilatérale ou bilatérale, par laparotomie
JJCC001	Salpingonéostomie ou fimbrioplastie, par cœlioscopie
JJCC002	Microperforations unilatérales ou bilatérales de l'ovaire, par pélyscopie [culdoscopie] [cœlioscopie transvaginale]
JJCC003	Microperforations unilatérales ou bilatérales de l'ovaire, par cœlioscopie
JJCC004	Anastomose tubotubaire unilatérale ou bilatérale, par cœlioscopie
JJEA001	Détorsion de l'annexe, par laparotomie
JJEA002	Transposition bilatérale de l'ovaire, par laparotomie
JJEA003	Transposition unilatérale de l'ovaire, par laparotomie
JJEC001	Détorsion de l'annexe, par cœlioscopie
JJEC002	Transposition bilatérale de l'ovaire, par cœlioscopie
JJEC003	Transposition unilatérale de l'ovaire, par cœlioscopie
JJFA002	Résection partielle de l'ovaire, par laparotomie
JJFA003	Ovariectomie unilatérale, par laparotomie
JJFA004	Salpingoovariectomie [Annexectomie], par laparotomie
JJFA005	Ovariectomie bilatérale, par laparotomie
JJFA006	Exérèse de reliquat embryonnaire du ligament large, par laparotomie
JJFA007	Salpingectomie totale, par laparotomie
JJFA008	Kystectomie ovarienne, par laparotomie
JJFA010	Kystectomie ovarienne transpariétale, par laparotomie avec préparation par cœlioscopie
JJFA050	Salpingoovariectomie [Annexectomie], par abord vaginal
JJFC002	Exérèse de reliquat embryonnaire du ligament large, par cœlioscopie
JJFC003	Kystectomie ovarienne intrapéritonéale, par cœlioscopie
JJFC004	Résection partielle de l'ovaire, par cœlioscopie
JJFC006	Salpingectomie totale, par cœlioscopie
JJFC008	Ovariectomie unilatérale, par cœlioscopie
JJFC009	Ovariectomie bilatérale, par cœlioscopie
JJFC010	Salpingoovariectomie [Annexectomie], par cœlioscopie
JJJA001	Évacuation de collection de l'annexe ou du ligament large, par laparotomie
JJJC001	Évacuation de collection de l'annexe ou du ligament large, par cœlioscopie
JJLE001	Cathétérisme rétrograde unilatéral ou bilatéral de la trompe utérine, par hystéroscopie
JJLJ002	Cathétérisme rétrograde unilatéral ou bilatéral de la trompe utérine, par voie vaginale avec guidage échographique
JJPA003	Interruption unilatérale ou bilatérale de la perméabilité des trompes utérines, par laparotomie
JJPA004	Interruption unilatérale ou bilatérale de la perméabilité des trompes utérines, par abord vaginal
JJPC003	Interruption unilatérale ou bilatérale de la perméabilité des trompes utérines, par cœlioscopie
JJPC004	Interruption unilatérale ou bilatérale de la perméabilité des trompes utérines, par pélyscopie [culdoscopie] [cœlioscopie transvaginale]
JJPE001	Interruption unilatérale ou bilatérale de la perméabilité des trompes utérines par insertion de dispositif intratubaire, par hystéroscopie
JKBA002	Cerclage de l'isthme utérin par laparotomie, en dehors de la grossesse
JKCA001	Hystérorraphie, par laparotomie
JKCD001	Suture de plaie du col de l'utérus
JKDA001	Hystéropexie postérieure [Promontofixation] avec cervicocystopexie directe au ligament pectinéal [de Cooper], par laparotomie
JKDA002	Hystéropexie postérieure [Promontofixation] avec cervicocystopexie indirecte au ligament pectinéal [de Cooper], par laparotomie
JKDA003	Hystéropexie postérieure [Promontofixation], par laparotomie
JKDA042	Hystéropexie antérieure, par laparotomie
JKDC001	Hystéropexie postérieure [Promontofixation], par cœlioscopie
JKDC015	Hystéropexie antérieure, par coelioscopie
JKFA001	Hystérectomie subtotala avec annexectomie unilatérale ou bilatérale et suspension postérieure du col de l'utérus [colposuspension], par laparotomie

JKFA002	Hystérectomie totale avec colpopérinéorrhaphies antérieure et postérieure, par abord vaginal
JKFA003	Exérèse d'un hémiovéris malformé [Hémihystérectomie], par laparotomie
JKFA004	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale et suspension postérieure du dôme du vagin, par laparotomie
JKFA005	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par abord vaginal
JKFA006	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par cœlioscopie et par abord vaginal
JKFA007	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale et colpopérinéorrhaphies antérieure et postérieure, par abord vaginal
JKFA008	Trachélectomie [Cervicectomie] [Amputation du col de l'utérus], par abord vaginal
JKFA009	Trachélectomie sur col restant de l'utérus, par laparotomie
JKFA011	Trachélectomie sur col restant de l'utérus, par abord vaginal
JKFA012	Hystérectomie subtotale avec suspension postérieure du col de l'utérus [colposuspension] et cervicocystopexie indirecte au ligament pectinéal [de Cooper], par laparotomie
JKFA013	Hystérectomie totale avec suspension postérieure du dôme du vagin, par laparotomie
JKFA014	Hystérectomie subtotale avec suspension postérieure du col de l'utérus [colposuspension], par laparotomie
JKFA015	Hystérectomie totale, par laparotomie
JKFA016	Myomectomie unique de l'utérus, par laparotomie
JKFA018	Hystérectomie totale, par cœlioscopie et par abord vaginal
JKFA019	Colpotrachélectomie [Colpocervicectomie] élargie aux paramètres, par laparotomie
JKFA020	Colpohystérectomie totale élargie aux paramètres, par cœlioscopie et par abord vaginal
JKFA021	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale et colpopérinéorrhaphie antérieure ou postérieure, par abord vaginal
JKFA022	Myomectomie multiple de l'utérus, par laparotomie
JKFA023	Colpohystérectomie totale élargie aux paramètres, par abord vaginal
JKFA024	Hystérectomie subtotale, par laparotomie
JKFA025	Hystérectomie totale avec colpopérinéorrhaphie antérieure ou postérieure, par abord vaginal
JKFA026	Hystérectomie totale, par abord vaginal
JKFA027	Colpohystérectomie totale élargie aux paramètres, par laparotomie
JKFA028	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par laparotomie
JKFA029	Hystérectomie subtotale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, suspension postérieure du col de l'utérus [colposuspension] et cervicocystopexie indirecte au ligament pectinéal [de Cooper], par laparotomie
JKFA030	Colpotrachélectomie [Colpocervicectomie] élargie aux paramètres, par abord vaginal
JKFA031	Conisation du col de l'utérus
JKFA032	Hystérectomie subtotale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par laparotomie
JKFA033	Myomectomie de l'utérus, par abord vaginal
JKFC001	Myomectomie de l'utérus avec hystérotomie, par cœlioscopie
JKFC002	Hystérectomie subtotale, par cœlioscopie
JKFC003	Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par cœlioscopie
JKFC004	Myomectomie de l'utérus sans hystérotomie, par cœlioscopie
JKFC005	Hystérectomie totale, par cœlioscopie
JKFC006	Hystérectomie subtotale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par cœlioscopie
JKFD001	Exérèse de lésion pédiculée de l'utérus accouchée par le col, par voie vaginale
JKFD002	Exérèse de lésion du col de l'utérus, par voie vaginale
JKFE001	Exérèse de polype de l'utérus, par hystéroscopie
JKFE002	Résection de myome de l'utérus, par hystéroscopie
JKFE003	Exérèse de lésion du col de l'utérus, par colposcopie
JKGA001	Ablation d'un dispositif intra-utérin, par laparotomie
JKGC001	Ablation d'un dispositif intra-utérin, par cœlioscopie
JKGD001	Ablation d'un dispositif intra-utérin par un matériel intra-utérin de préhension, par voie vaginale
JKGD002	Curetage de la cavité de l'utérus à visée thérapeutique
JKGD004	Ablation d'un dispositif intra-utérin, par voie vaginale
JKGE001	Ablation d'un dispositif intra-utérin, par hystéroscopie
JKGE002	Ablation de corps étranger de l'utérus, par hystéroscopie
JKKD001	Changement d'un dispositif intra-utérin
JKLD001	Pose d'un dispositif intra-utérin
JKMA001	Hystéroplastie, par laparotomie
JKMD001	Stomatoplastie du col de l'utérus
JKND001	Destruction de la muqueuse utérine par thermocontact, par voie vaginale
JKND002	Destruction de lésion du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, du périnée et de la région périanale, avec laser
JKND003	Destruction de lésion du col de l'utérus par colposcopie, avec laser

JKND004	Destruction de lésion du col de l'utérus par colposcopie, sans laser
JKNE001	Abrasion de la muqueuse de l'utérus [Endométréctomie], par hystérocopie
JKPC001	Section et/ou destruction de synéchies de l'utérus, par hystérocopie avec guidage cœlioscopique
JKPD001	Libération d'une sténose récente et totale du col de l'utérus
JKPD002	Section et/ou destruction de synéchies de l'utérus, par voie vaginale
JKPE001	Section ou résection de cloison utérine, par hystérocopie
JKPE002	Section et/ou destruction de synéchies de l'utérus, par hystérocopie
JKPJ001	Section et/ou destruction de synéchies de l'utérus, par hystérocopie avec guidage échographique
JKPJ002	Section ou résection de cloison utérine, par voie vaginale avec guidage échographique
JLCA001	Colpopérinéorrhaphie postérieure, avec réfection du canal et du muscle sphincter externe de l'anus
JLCA002	Colpopérinéorrhaphie postérieure, avec réfection du muscle sphincter externe de l'anus
JLCA003	Colpopérinéorrhaphie antérieure et postérieure avec trachélectomie
JLCA004	Colpopérinéorrhaphie postérieure
JLCA005	Colpopérinéorrhaphie antérieure et postérieure
JLCA006	Anastomose utérovaginale ou vaginovaginale, pour malformation utérovaginale
JLCA007	Colpopérinéorrhaphie antérieure
JLCA008	Suture de plaie du vagin
JLCA009	Colpopérinéorrhaphie postérieure, avec résection d'élytrocèle par abord vaginal
JLDA001	Suspension du dôme du vagin [Promontofixation du dôme vaginal], par laparotomie
JLDA002	Suspension du dôme du vagin [Promontofixation du dôme vaginal], par abord vaginal
JLDA003	Suspension du dôme du vagin [Promontofixation du dôme vaginal], avec cervicocystopexie directe par bandelette infra-urétrale, par laparotomie
JLDA004	Suspension du dôme du vagin [Promontofixation du dôme vaginal], avec cervicocystopexie indirecte au ligament pectinéal [de Cooper], par laparotomie
JLDC015	Suspension du dôme du vagin [Promontofixation du dôme vaginal], par cœlioscopie
JLFA001	Excision de diaphragme du vagin
JLFA002	Exérèse de lésion du vagin
JLFA003	Colpectomie subtotal ou totale, par laparotomie
JLFA004	Colpectomie subtotal ou totale, par abord vaginal
JLFD001	Hyménectomie ou hyménotomie
JLFD002	Résection de cloison longitudinale du vagin
JLJA002	Évacuation de collection paravaginale, par colpotomie latérale
JLJB001	Évacuation de collection de la paroi du vagin ou de la vulve, par voie transvaginale ou transcutanée
JLJD001	Drainage d'un hématocolpos ou d'un hydrocolpos
JLMA001	Création d'un néovagin par clivage intervésicorectal, par laparotomie et par abord périnéal
JLMA002	Création d'un néovagin par clivage intervésicorectal, par abord périnéal
JLMA003	Création d'un néovagin par clivage intervésicorectal, par cœlioscopie et par abord périnéal
JLMA004	Création d'un néovagin par transplantation intestinale, par laparotomie
JLMA005	Création d'un néovagin par pose de dispositif de traction progressive, par laparotomie
JLMC001	Création d'un néovagin par pose de dispositif de traction progressive, par cœlioscopie
JLMD001	Réparation de l'hymen
JLND001	Destruction de lésion du vagin, sans laser
JLPA001	Incisions radiées de diaphragme du vagin
JLSD001	Fermeture du vagin
JMCA005	Suture de plaie de la vulve
JMCA006	Suture de plaie de la vulve et de l'anus, sans suture du muscle sphincter externe de l'anus
JMFA001	Exérèse de la glande vestibulaire majeure [de Bartholin]
JMFA002	Exérèse de lésion vulvopérinéale
JMFA003	Vulvectomie partielle sans curage lymphonodal
JMFA004	Vulvectomie totale avec curage lymphonodal inguinal et iliaque bilatéral
JMFA005	Vulvectomie totale avec curage lymphonodal inguinal unilatéral
JMFA006	Amputation du clitoris [Clitoridectomie]
JMFA007	Vulvectomie totale sans curage lymphonodal
JMFA008	Vulvectomie partielle avec curage lymphonodal inguinal unilatéral
JMFA009	Vulvectomie totale avec curage lymphonodal inguinal bilatéral
JMFA010	Vulvectomie totale avec curage lymphonodal inguinal et iliaque unilatéral
JMMA002	Vulvopérinéoplastie
JMMA005	Nymphoplastie de réduction
JMPA001	Incision de la glande vestibulaire majeure [de Bartholin]
JMPA002	Périnéotomie médiane sans lambeau cutané périnéal, pour élargissement de l'orifice du vagin

JMPA004	Périnéotomie médiane avec lambeau cutané périnéal
JMPA005	Incision de collection vulvopérinéale
NACA001	Ostéosynthèse unifocale de fracture ou de fracture-luxation de la ceinture pelvienne [du bassin], à foyer ouvert
NACA002	Ostéosynthèse plurifocale de fracture ou de fracture-luxation de la ceinture pelvienne [du bassin], à foyer ouvert
NACA003	Ostéosynthèse de fracture de l'acétabulum, par abord antérieur
NACA004	Ostéosynthèse de fracture des colonnes antérieure et postérieure de l'acétabulum, par un ou deux abords
NACA005	Ostéosynthèse de fracture de l'acétabulum, par abord postérieur
NACB001	Ostéosynthèse de fracture ou de fracture-luxation de la ceinture pelvienne [du bassin], à foyer fermé
NAEP001	Réduction orthopédique progressive de fracture et/ou de luxation de la ceinture pelvienne [du bassin], par traction continue ou suspension
NAEP002	Réduction orthopédique extemporanée de fracture et/ou de luxation de la ceinture pelvienne [du bassin]
NAFA001	Réséction "en bloc" de l'os coxal ou du fémur avec arthrectomie monobloc de hanche
NAFA002	Exérèse partielle de l'os coxal sans interruption de la continuité, par abord direct
NAFA003	Réséction complète "en bloc" partielle ou totale d'un os coxal [hémibassin] emportant l'acétabulum
NAFA004	Réséction partielle de l'aile iliaque ou du cadre obturateur n'interrompant pas la continuité de l'anneau pelvien
NAFA006	Réséction complète "en bloc" de l'aile iliaque ou du cadre obturateur interrompant la continuité de l'anneau pelvien
NAGA001	Ablation de matériel d'ostéosynthèse de l'acétabulum ou de l'os coxal, par abord direct
NAGA002	Évidement de l'os coxal avec comblement, par abord direct
NAGA003	Évidement de l'os coxal sans comblement, par abord direct
NAMA002	Reconstruction de l'os coxal [hémibassin] après réséction de la zone acétabulaire, sans prothèse coxale
NAPA001	Ostéotomie supraacétabulaire de l'os coxal par une section, avec ostéotomie du fémur
NAPA002	Ostéotomie extraacétabulaire de l'os coxal par plusieurs sections, avec capsuloplastie
NAPA003	Ostéotomie supraacétabulaire de l'os coxal par une section, avec ostéoplastie supraacétabulaire par butée
NAPA004	Ostéotomie supraacétabulaire de l'os coxal par une section
NAPA005	Ostéotomie supraacétabulaire de l'os coxal par une section, avec capsuloplastie
NAPA006	Ostéotomie périacétabulaire de l'os coxal
NAPA007	Ostéotomie extraacétabulaire de l'os coxal par plusieurs sections
NAPA008	Ostéotomie extraacétabulaire de l'os coxal par plusieurs sections, avec ostéotomie du fémur
NBAA001	Allongement osseux progressif du fémur ou du tibia par système interne, avec allongement tendineux
NBAA003	Allongement osseux progressif du fémur ou du tibia par système interne, sans allongement tendineux
NBAA004	Allongement osseux progressif du fémur ou du tibia par système externe, avec allongement tendineux
NBAA005	Allongement osseux progressif du fémur ou du tibia par système externe, sans allongement tendineux
NBAA006	Allongement osseux extemporané du fémur, avec autogreffe osseuse
NBCA001	Ostéosynthèse de fracture complexe de la patelle, à foyer ouvert
NBCA002	Ostéosynthèse de fracture simple de la patelle, à foyer ouvert
NBCA003	Ostéosynthèse de fracture complexe supracondyloire et intercondyloire du fémur, à foyer ouvert
NBCA004	Ostéosynthèse du grand trochanter pour pseudarthrose
NBCA005	Ostéosynthèse de fracture intracapsulaire du col [transcervicale] du fémur, de décollement épiphysaire ou d'épiphysiolyse de l'extrémité proximale du fémur
NBCA006	Ostéosynthèse de fracture infratrochantérienne ou trochantérodiaphysaire du fémur
NBCA007	Ostéosynthèse de fracture de la diaphyse du fémur, à foyer ouvert
NBCA008	Ostéosynthèse de fracture du grand trochanter
NBCA009	Ostéosynthèse de fractures homolatérales du col et de la diaphyse du fémur
NBCA010	Ostéosynthèse de fracture extracapsulaire du col du fémur
NBCA011	Ostéosynthèse préventive du fémur pour lésion ostéolytique, à foyer ouvert
NBCA012	Ostéosynthèse de fracture parcellaire de la tête du fémur, par arthrotomie
NBCA013	Ostéosynthèse de fracture d'un condyle fémoral, à foyer ouvert
NBCA014	Ostéosynthèse de fracture supracondyloire extraarticulaire du fémur, à foyer ouvert
NBCA015	Ostéosynthèse de fracture simple supracondyloire et intercondyloire du fémur, à foyer ouvert
NBCB001	Ostéosynthèse de fracture de la diaphyse du fémur par fixateur externe ou broche, à foyer fermé
NBCB002	Ostéosynthèse de fracture de la diaphyse du fémur par matériel centromédullaire sans verrouillage distal, à foyer fermé
NBCB003	Perforation, forage, ou injection intraosseuse au niveau de la tête du fémur, par voie transcutanée
NBCB004	Ostéosynthèse de fracture de la diaphyse du fémur par matériel centromédullaire avec verrouillage distal, à foyer fermé
NBCB005	Ostéosynthèse préventive du fémur pour lésion ostéolytique, à foyer fermé
NBCB006	Ostéosynthèse de fracture ou de décollement épiphysaire de l'extrémité distale du fémur, à foyer fermé
NBDA004	Épiphysiodèse au genou, par un abord direct
NBDA013	Épiphysiodèse au genou, par plusieurs abords directs
NBEB001	Réduction orthopédique progressive de fracture du fémur, par traction continue transosseuse
NBEP001	Réduction orthopédique progressive de fracture du fémur, par traction continue collée

NBEP002	Réduction orthopédique extemporanée de fracture-décollement de l'épiphyse distale du fémur
NBFA001	Exérèse partielle du fémur sans interruption de la continuité, par abord direct
NBFA002	Résection segmentaire du fémur avec ostéosynthèse, pour pseudarthrose congénitale
NBFA003	Résection partielle d'une extrémité et/ou de la diaphyse du fémur sans interruption de la continuité osseuse
NBFA004	Résection de la tête et du col du fémur sans interposition capsulaire ou aponévrotique
NBFA005	Patellectomie partielle, par abord direct
NBFA006	Résection segmentaire du fémur avec ostéosynthèse et transfert axial progressif d'un fragment osseux, pour pseudarthrose congénitale
NBFA007	Résection "en bloc" d'une extrémité et/ou de la diaphyse du fémur
NBFA008	Résection de la tête et du col du fémur avec interposition capsulaire et/ou aponévrotique
NBFA009	Patellectomie totale, par abord direct
NBGA001	Évidement de l'extrémité distale du fémur et/ou de l'extrémité proximale du tibia en présence d'un cartilage épiphysaire actif avec comblement, par abord direct
NBGA002	Évidement du fémur sans comblement, par abord direct
NBGA003	Évidement de l'extrémité proximale du fémur en présence d'un cartilage épiphysaire actif sans comblement, par abord direct
NBGA004	Évidement de l'extrémité distale du fémur et/ou de l'extrémité proximale du tibia en présence d'un cartilage épiphysaire actif sans comblement, par abord direct
NBGA005	Évidement de l'extrémité proximale du fémur en présence d'un cartilage épiphysaire actif avec comblement, par abord direct
NBGA006	Évidement du fémur avec comblement, par abord direct
NBGA007	Ablation de matériel d'ostéosynthèse du fémur, par abord direct
NBGA010	Désépiphysiodèse centrale ou périphérique au fémur ou au tibia, avec ostéotomie
NBGA015	Désépiphysiodèse au fémur ou au tibia
NBMA001	Reconstruction du fémur par greffe ou matériau inerte non prothétique, après résection "en bloc" d'une extrémité et/ou de la diaphyse
NBMA002	Patelloplastie modelante ostéocondrale [Résection arthroplastique de la rotule]
NBMA003	Reconstruction du fémur par greffe ou matériau inerte non prothétique, après résection partielle d'une extrémité et/ou de la diaphyse
NBPA001	Ostéotomie simple bilatérale de la diaphyse du fémur et du tibia
NBPA002	Ostéotomie simple unilatérale de la diaphyse du fémur, avec arthrodèse du couple de torsion du pied [talocalcanéenne et médiotarsienne] et correction de vices architecturaux du pied
NBPA003	Ostéotomie simple unilatérale de la diaphyse du fémur
NBPA004	Ostéotomie simple unilatérale de la diaphyse du fémur et du tibia
NBPA005	Décortication du fémur avec ostéosynthèse pour pseudarthrose
NBPA006	Ostéotomie bilatérale de valgisation-translation du col du fémur pour dysplasie congénitale
NBPA007	Ostéotomie simple bilatérale de la diaphyse du fémur
NBPA008	Ostéotomie simple bilatérale de la diaphyse du fémur et du tibia, avec arthrodèse du couple de torsion du pied [talocalcanéenne et médiotarsienne] et correction de vices architecturaux
NBPA009	Ostéotomie de dérotation de l'extrémité distale du fémur ou de l'extrémité proximale du tibia, avec abord vasculaire ou nerveux préalable
NBPA010	Ostéotomie complexe de l'extrémité distale du fémur
NBPA011	Ostéotomie complexe de la diaphyse du fémur
NBPA012	Ostéotomie simple bilatérale de la diaphyse du fémur, avec arthrodèse du couple de torsion du pied [talocalcanéenne et médiotarsienne] et correction de vices architecturaux du pied
NBPA013	Ostéotomie basicervicale du fémur
NBPA014	Ostéotomie du grand trochanter
NBPA015	Ostéotomie simple unilatérale de la diaphyse du fémur et du tibia, avec arthrodèse du couple de torsion du pied [talocalcanéenne et médiotarsienne] et correction de vices architecturaux
NBPA016	Décortication du fémur pour pseudarthrose
NBPA017	Ostéotomie simple de l'extrémité distale du fémur
NBPA018	Ostéotomie unilatérale de valgisation-translation du col du fémur pour dysplasie congénitale
NBPA019	Ostéotomie intraarticulaire du col du fémur
NBPA020	Ostéotomie intertrochantérienne ou infratrochantérienne du fémur
NCCA001	Ostéosynthèse de fracture ou de décollement épiphysaire de l'extrémité distale du tibia ou des 2 os de la jambe par fixateur externe
NCCA002	Ostéosynthèse de fracture de la diaphyse du tibia, à foyer ouvert
NCCA003	Ostéosynthèse de fracture de l'éminence intercondyloire du tibia [des tubercules intercondylaires] [des épines tibiales], par arthrotomie
NCCA004	Ostéosynthèse de fracture complexe du pilon tibial, à foyer ouvert
NCCA005	Ostéosynthèse de fracture ou de décollement épiphysaire de la malléole médiale [tibiale], à foyer ouvert
NCCA006	Ostéosynthèse de fracture extraarticulaire de l'extrémité proximale du tibia, à foyer ouvert
NCCA007	Ostéosynthèse de fracture articulaire simple unicondyloire du tibia, à foyer ouvert
NCCA008	Ostéosynthèse de fracture simple du pilon tibial, à foyer ouvert
NCCA009	Ostéosynthèse préventive d'un os ou des 2 os de la jambe pour lésion ostéolytique, à foyer ouvert
NCCA010	Ostéosynthèse de fracture de la diaphyse du tibia par fixateur externe
NCCA011	Ostéosynthèse de fracture ou de décollement épiphysaire supramalléolaire du tibia, à foyer ouvert

NCCA012	Ostéosynthèse de fracture de l'extrémité distale de la fibula, à foyer ouvert
NCCA013	Ostéosynthèse de fracture complexe du pilon tibial par fixateur externe
NCCA014	Ostéosynthèse de fracture de la diaphyse de la fibula, à foyer ouvert
NCCA015	Ostéosynthèse de fracture triplane de l'extrémité distale du tibia, à foyer ouvert
NCCA016	Ostéosynthèse de fracture bimalléolaire simple, à foyer ouvert
NCCA017	Ostéosynthèse de fracture bimalléolaire complexe, à foyer ouvert
NCCA018	Ostéosynthèse de fracture articulaire complexe de l'extrémité proximale du tibia, à foyer ouvert
NCCA019	Ostéosynthèse de fracture ou de décollement épiphysaire supramalléolaire des 2 os de la jambe, à foyer ouvert
NCCB001	Ostéosynthèse de fracture ou de décollement épiphysaire de l'extrémité distale du tibia ou des 2 os de la jambe par broche ou par vis et par fixateur externe, à foyer fermé
NCCB002	Ostéosynthèse de fracture ou de décollement épiphysaire de l'extrémité proximale du tibia ou des 2 os de la jambe, à foyer fermé
NCCB003	Ostéosynthèse préventive d'un os ou des 2 os de la jambe pour lésion ostéolytique, à foyer fermé
NCCB004	Ostéosynthèse de fracture de la diaphyse du tibia par matériel centromédullaire sans verrouillage distal, à foyer fermé
NCCB005	Ostéosynthèse de fracture ou de décollement épiphysaire de l'extrémité distale d'un os ou des 2 os de la jambe par broche ou par vis, à foyer fermé
NCCB006	Ostéosynthèse de fracture de la diaphyse du tibia par matériel centromédullaire avec verrouillage distal, à foyer fermé
NCCB007	Ostéosynthèse de fracture ou de décollement épiphysaire de l'extrémité distale du tibia par clou transplantaire
NCCC001	Ostéosynthèse de fracture de l'éminence intercondyloïde du tibia [des tubercules intercondyloïdes] [des épines tibiales], par arthroscopie
NCEA001	Greffe osseuse intertibiofibulaire, par abord direct
NCEP001	Réduction orthopédique progressive de fracture d'une extrémité et/ou de la diaphyse du tibia ou des 2 os de la jambe, par traction continue
NCEP002	Réduction orthopédique extemporanée de fracture d'une extrémité et/ou de la diaphyse du tibia ou des 2 os de la jambe
NCFA001	Réséction "en bloc" de l'extrémité proximale des 2 os de la jambe
NCFA002	Exérèse partielle du tibia et/ou de la fibula sans interruption de la continuité, par abords multiples
NCFA003	Exérèse d'exostose intertibiofibulaire proximale, par abord direct
NCFA004	Réséction segmentaire du tibia et/ou de la fibula avec ostéosynthèse, pour pseudarthrose congénitale
NCFA005	Réséction partielle d'une extrémité et/ou de la diaphyse du tibia sans interruption de la continuité osseuse
NCFA006	Exérèse partielle du tibia et/ou de la fibula sans interruption de la continuité, par abord unique
NCFA007	Réséction segmentaire du tibia et/ou de la fibula avec ostéosynthèse et transfert axial progressif d'un fragment osseux, pour pseudarthrose congénitale
NCFA008	Réséction "en bloc" d'une extrémité et/ou de la diaphyse du tibia
NCFA009	Réséction "en bloc" d'une extrémité et/ou de la diaphyse de la fibula
NCGA001	Évidement du tibia et/ou de la fibula sans comblement, par abord direct
NCGA002	Évidement du tibia et/ou de la fibula avec comblement, par abord direct
NCMA001	Reconstruction du tibia par greffe ou matériau inerte non prothétique, après réséction "en bloc" d'une extrémité et/ou de la diaphyse
NCMA002	Reconstruction du tibia par greffe ou matériau inerte non prothétique, après réséction partielle d'une extrémité et/ou de la diaphyse
NCPA001	Ostéotomie de la tubérosité du tibia [tubérosité tibiale antérieure] ou mobilisation du ligament patellaire [tendon rotulien] pour recentrage de la patelle, par arthrotomie
NCPA002	Ostéotomie de la tubérosité du tibia [tubérosité tibiale antérieure] ou mobilisation du ligament patellaire [tendon rotulien] avec capsulo-myo-ténoplastie pour recentrage de la patelle, par arthrotomie
NCPA003	Ostéotomie de la tubérosité du tibia [tubérosité tibiale antérieure] ou mobilisation du ligament patellaire [tendon rotulien] avec ostéotomie de la surface patellaire [trochlée] du fémur pour recentrage de la patelle, par arthrotomie
NCPA004	Ostéotomie simple unilatérale de la diaphyse du tibia, avec arthrodèse du couple de torsion du pied [talocalcanéenne et médiotarsienne] et correction de vices architecturaux
NCPA005	Ostéotomie simple de l'extrémité proximale du tibia avec reconstruction du ligament croisé antérieur
NCPA006	Ostéotomie supramalléolaire du tibia ou de l'arrière-pied, avec allongement et/ou transfert de tendon
NCPA007	Ostéotomie de la fibula
NCPA008	Décortication de la diaphyse du tibia et/ou de la fibula avec ostéosynthèse, pour pseudarthrose
NCPA009	Ostéotomie supramalléolaire du tibia
NCPA010	Décortication de la diaphyse du tibia et/ou de la fibula pour pseudarthrose
NCPA011	Ostéotomie simple bilatérale de la diaphyse du tibia
NCPA012	Ostéotomie simple bilatérale de la diaphyse du tibia, avec arthrodèse du couple de torsion du pied [talocalcanéenne et médiotarsienne] et correction de vices architecturaux
NCPA013	Ostéotomie simple unilatérale de la diaphyse du tibia
NCPA014	Ostéotomie complexe de l'extrémité proximale du tibia
NCPA015	Ostéotomie simple de l'extrémité proximale du tibia
NCPA016	Ostéotomie complexe de la diaphyse du tibia
NDAA001	Allongement osseux extemporané à l'avant-pied, avec autogreffe osseuse
NDAA002	Allongement osseux progressif au pied, par système externe
NDCA001	Ostéosynthèse de fracture simple ou de fracture-luxation du calcanéus, à foyer ouvert
NDCA002	Ostéosynthèse de fracture d'un métatarsien ou d'une phalange d'orteil, à foyer ouvert
NDCA003	Ostéosynthèse de fractures de plusieurs os de l'avant-pied, à foyer ouvert

NDCA004	Ostéosynthèse de fracture complexe du calcanéus, à foyer ouvert
NDCA005	Ostéosynthèse de fracture du corps ou du col du talus, à foyer ouvert
NDCA006	Ostéosynthèse de fracture des os du médiopied, à foyer ouvert
NDCB001	Ostéosynthèse de fracture du talus ou des os du médiopied, à foyer fermé
NDCB002	Ostéosynthèse de fractures de plusieurs os de l'avant-pied, à foyer fermé
NDCB003	Ostéosynthèse de fracture d'un métatarsien ou d'une phalange d'orteil, à foyer fermé
NDCB004	Ostéosynthèse de fracture du calcanéus, à foyer fermé
NDDA001	Fixation de fragment ostéochondral de la trochlée du talus, par arthrotomie
NDDC001	Fixation de fragment ostéochondral de la trochlée du talus, par arthroscopie
NDEA002	Réimplantation du premier orteil
NDEP001	Réduction orthopédique de fracture et/ou de luxation de l'avant-pied
NDFA001	Talectomie avec arthrodèse tibiotarsienne
NDFA002	Exérèse partielle d'os du pied sans interruption de la continuité, par abord direct
NDFA003	Talectomie avec création de néarthrose tibio-pédieuse
NDFA004	Réséction de synostose de l'arrière-pied ou du médiopied, par abord direct
NDFA005	Réséction d'une exostose infra-unguéale d'un orteil
NDFA006	Réséction "en bloc" d'un ou plusieurs os du tarse et/ou du métatars
NDFA007	Exérèse d'un os sésamoïde du pied
NDFA008	Tarsectomie postérieure ou ostéotomie de l'arrière-pied, avec ostéotomie supramalléolaire
NDFA009	Tarsectomie postérieure ou ostéotomie de l'arrière-pied, avec ostéotomie supramalléolaire, avec allongement et/ou transfert de tendon
NDFA010	Tarsectomie antérieure ou ostéotomie extra-articulaire de l'arrière-pied ou du médiopied
NDGA001	Évidement d'un os du pied sans comblement, par abord direct
NDGA002	Évidement d'un os du pied avec comblement, par abord direct
NDGA003	Ablation de matériel d'ostéosynthèse du pied, à foyer ouvert
NDMA001	Reconstruction osseuse du métatars ou des orteils par greffe ou matériau inerte non prothétique, après réséction segmentaire
NDPA001	Ostéotomie du premier métatarsien
NDPA002	Ostéotomie du métatarsien et de la phalange proximale du premier rayon du pied, avec libération mobilisatrice de l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil et ostéotomie d'un métatarsien latéral
NDPA003	Ostéotomie du calcanéus ou du talus
NDPA004	Ostéotomie d'un métatarsien latéral ou d'une phalange d'orteil, sur un rayon du pied
NDPA005	Ostéotomie de l'os cunéiforme médial, du métatarsien et de la phalange proximale du premier rayon du pied, avec libération mobilisatrice de l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil
NDPA006	Ostéotomie du calcanéus avec désinsertion des muscles de la plante du pied
NDPA007	Ostéotomie de l'os cunéiforme médial et du premier métatarsien, avec libération mobilisatrice de l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil
NDPA008	Ostéotomie du premier métatarsien, avec libération mobilisatrice de l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil
NDPA009	Ostéotomie de la phalange proximale et libération mobilisatrice de l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil
NDPA010	Ostéotomie tibiotarsienne intra-articulaire
NDPA011	Ostéotomie du métatarsien et de la phalange proximale du premier rayon du pied, avec libération mobilisatrice de l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil
NDPA012	Ostéotomie de l'os cunéiforme médial, avec libération mobilisatrice de l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil
NDPA013	Ostéotomie du métatarsien et de la phalange proximale du premier rayon du pied, avec libération mobilisatrice de l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil et ostéotomie de plusieurs métatarsiens latéraux
NDPA014	Ostéotomie d'un métatarsien latéral, avec libération de l'articulation métatarsophalangienne
NEDA001	Arthrodèse coxofémorale, par arthrotomie
NEDA002	Stabilisation d'une prothèse totale de l'articulation coxofémorale par pose de butée supra-acétabulaire en matériau inerte, abaissement du grand trochanter et/ou changement de la tête ou du col amovible
NEDA003	Arthrodèse sacro-iliaque, par arthrotomie
NEEA001	Réduction d'une luxation traumatique de l'articulation coxofémorale, par arthrotomie
NEEA002	Réduction d'une luxation de prothèse de l'articulation coxofémorale, par arthrotomie
NEEA003	Réduction d'une luxation traumatique de l'articulation coxofémorale avec ostéosynthèse de fracture de la tête du fémur, par arthrotomie
NEEA004	Réduction d'une hanche instable non traumatique, par arthrotomie
NEEP001	Réduction orthopédique progressive d'une hanche instable non traumatique par traction, après l'âge de 12 mois
NEEP002	Réduction orthopédique d'une luxation de prothèse de l'articulation coxofémorale
NEEP003	Réduction orthopédique progressive d'une hanche instable non traumatique par traction, avant l'âge de 12 mois
NEEP004	Réduction orthopédique d'une luxation traumatique de l'articulation coxofémorale, avec contention par appareillage rigide pelvipédieux
NEEP005	Réduction orthopédique d'une luxation traumatique de l'articulation coxofémorale, avec fracture ou décollement épiphysaire de la tête du fémur
NEEP006	Réduction orthopédique progressive d'une hanche instable non traumatique par harnais
NEEP007	Réduction orthopédique d'une luxation traumatique de l'articulation coxofémorale, avec pose de traction continue

NEFA001	Résection de l'articulation coxofémorale avec coaptation trochantéro-iliaque ou fémoro-iliaque
NEFA002	Résection étendue de l'articulation sacro-iliaque
NEFA003	Synovectomie coxofémorale, par arthrotomie par 2 abord dont un abord postérieur
NEFA004	Synovectomie coxofémorale, par arthrotomie par un abord
NEFC001	Synovectomie coxofémorale, par arthroscopie
NEGA001	Ablation d'une prothèse totale de hanche avec reconstruction osseuse de l'acétabulum et/ou du fémur
NEGA002	Ablation d'une prothèse totale de hanche
NEGA003	Ablation d'une prothèse totale de hanche avec coaptation trochantéro-iliaque
NEGA004	Ablation de l'insert intermédiaire d'une prothèse de l'articulation coxofémorale, avec pose d'une pièce acétabulaire
NEGA005	Ablation d'une prothèse fémorale cervicocéphalique
NEJA001	Nettoyage de l'articulation coxofémorale, par arthrotomie
NEJA002	Évacuation de collection de l'articulation coxofémorale, par arthrotomie
NEJA003	Évacuation de collection ou synovectomie de l'articulation sacro-iliaque, par arthrotomie
NEJA004	Évacuation de collection périprothétique de l'articulation coxofémorale, par arthrotomie
NEJB001	Évacuation de collection de l'articulation coxofémorale, par voie transcutanée
NEJC001	Nettoyage de l'articulation coxofémorale, par arthroscopie
NEKA001	Changement des pièces acétabulaire et fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction par greffes compactées sans ostéosynthèse
NEKA002	Changement de la pièce acétabulaire ou fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction osseuse de l'acétabulum ou du fémur
NEKA003	Changement des pièces acétabulaire et fémorale d'une prothèse totale de hanche, sans reconstruction osseuse
NEKA004	Changement de l'insert acétabulaire d'une prothèse totale de hanche
NEKA005	Changement de la pièce acétabulaire ou fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec ostéosynthèse de l'acétabulum ou du fémur
NEKA006	Changement des pièces acétabulaire et fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction et ostéosynthèse de l'acétabulum et/ou du fémur
NEKA007	Changement de la pièce acétabulaire ou fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction osseuse par greffes compactées sans ostéosynthèse
NEKA008	Changement des pièces acétabulaire et fémorale d'une prothèse totale de hanche, avec reconstruction ou ostéosynthèse de l'acétabulum ou du fémur
NEKA009	Changement de la pièce acétabulaire ou fémorale d'une prothèse totale de hanche, sans reconstruction osseuse
NEKA010	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale, avec renfort métallique acétabulaire et reconstruction fémorale par greffe
NEKA011	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse fémorale cervicocéphalique et cupule mobile
NEKA012	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale, avec reconstruction acétabulaire ou fémorale par greffe
NEKA013	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale après arthrodèse coxofémorale
NEKA014	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale, avec renfort métallique acétabulaire
NEKA015	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale après ostéosynthèse, ostéotomie ou prothèse cervicocéphalique du fémur
NEKA016	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale, avec ostéotomie de la diaphyse du fémur
NEKA017	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale, avec abaissement de la tête du fémur dans le paléoacétabulum [paléocotyle]
NEKA018	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse fémorale cervicocéphalique
NEKA019	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale après arthrodèse coxofémorale, avec renfort métallique acétabulaire
NEKA020	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale
NEKA021	Remplacement de l'articulation coxofémorale par prothèse totale, avec abaissement de la tête du fémur dans le paléoacétabulum [paléocotyle] et ostéotomie de réaxation ou d'alignement du fémur
NEKA022	Changement d'une prothèse fémorale cervicocéphalique pour une prothèse totale de hanche
NELA001	Repose d'une prothèse totale de l'articulation coxofémorale, avec reconstruction osseuse
NELA002	Repose d'une prothèse totale de l'articulation coxofémorale, sans reconstruction osseuse
NELA003	Pose d'une pièce acétabulaire chez un patient porteur d'une prothèse fémorale cervicocéphalique homolatérale
NEMA003	Ostéoplastie supraacétabulaire de l'os coxal par butée, avec ostéotomie extraarticulaire de l'extrémité proximale du fémur
NEMA011	Reconstruction de l'articulation coxofémorale par prothèse massive ou sur mesure, après perte de substance segmentaire au niveau de la hanche ou de l'os coxal
NEMA013	Reconstruction osseuse de la hanche après résection "en bloc" de l'os coxal [hémibassin], avec fixation du fémur à l'os coxal
NEMA017	Ostéoplastie supraacétabulaire de l'os coxal par butée, avec ostéotomie du grand trochanter
NEMA018	Arthroplastie coxofémorale par cupule fémorale
NEMA019	Reconstruction de l'articulation sacro-iliaque après perte de substance osseuse segmentaire avec arthrodèse, par abord direct
NEMA020	Acétabuloplastie avec ostéotomie du fémur
NEMA021	Ostéoplastie supraacétabulaire de l'os coxal par butée, ou acétabuloplastie
NEPA001	Libération mobilisatrice de l'articulation coxofémorale, par arthrotomie
NEQC001	Exploration de l'articulation coxofémorale, par arthroscopie
NFCA001	Suture ou réinsertion du ligament croisé antérieur du genou, par arthrotomie
NFCA002	Suture ou réinsertion de la capsule articulaire du genou, par abord direct
NFCA003	Suture ou réinsertion des ligaments croisés et d'élément capsuloligamentaire périarticulaire du genou, par arthrotomie
NFCA004	Suture ou réinsertion du ligament croisé antérieur et d'élément capsuloligamentaire périarticulaire du genou, par arthrotomie
NFCA005	Suture ou réinsertion du ligament croisé postérieur et d'élément capsuloligamentaire périarticulaire du genou, par arthrotomie

NFCA006	Suture ou réinsertion du ligament croisé postérieur du genou, par arthrotomie
NFCC001	Suture ou réinsertion du ligament croisé postérieur du genou, par arthroscopie
NFCC002	Suture ou réinsertion du ligament croisé antérieur du genou, par arthroscopie
NFDA002	Arthrodèse fémorotibiale, par arthrotomie
NFDA003	Arthrodèse fibulotibiale proximale, par arthrotomie
NFDA009	Fixation de fragment ostéochondral intraarticulaire du genou, par arthrotomie
NFDC001	Fixation de fragment ostéochondral intraarticulaire du genou, par arthroscopie
NFEA001	Réinsertion ou suture des 2 ménisques du genou, par arthrotomie
NFEA002	Réinsertion ou suture d'un ménisque du genou, par arthrotomie
NFEC001	Réinsertion ou suture des 2 ménisques du genou, par arthroscopie
NFEC002	Réinsertion ou suture d'un ménisque du genou, par arthroscopie
NFEP001	Réduction orthopédique d'une luxation de la patelle
NFEP002	Réduction orthopédique d'une luxation ou d'une luxation-fracture de l'articulation fémorotibiale
NFFA001	Méniscectomies latérale et médiale du genou, par arthrotomie
NFFA002	Synovectomie du genou, par arthrotomie antérieure et par arthrotomie postérieure sans changement de position du patient
NFFA003	Méniscectomie latérale ou médiale du genou, par arthrotomie
NFFA004	Synovectomie antérieure du genou, par arthrotomie
NFFA005	Synovectomie antérieure du genou par arthroscopie avec synovectomie postérieure par arthrotomie, sans changement de position
NFFA006	Synovectomie du genou, par arthrotomie antérieure et par arthrotomie postérieure avec changement de position du patient
NFFC001	Synovectomie du genou, par arthroscopie antérieure et par arthroscopie postérieure
NFFC002	Synovectomie antérieure du genou, par arthroscopie
NFFC003	Méniscectomies latérale et médiale du genou, par arthroscopie
NFFC004	Méniscectomie latérale ou médiale du genou, par arthroscopie
NFGA001	Ablation d'une prothèse du genou avec arthrodèse
NFGA002	Ablation d'une prothèse du genou
NFJA001	Nettoyage de l'articulation du genou, par arthrotomie
NFJA002	Évacuation de collection de l'articulation du genou, par arthrotomie
NFJC001	Nettoyage de l'articulation du genou, par arthroscopie
NFJC002	Évacuation de collection de l'articulation du genou, par arthroscopie
NFKA001	Changement d'une prothèse tricompartmentaire du genou, sans reconstruction osseuse
NFKA002	Changement d'une prothèse tricompartmentaire du genou, avec reconstruction osseuse
NFKA003	Changement d'une prothèse unicompartmentaire du genou
NFKA004	Changement de l'insert d'une prothèse unicompartmentaire ou tricompartmentaire du genou
NFKA005	Changement d'une prothèse unicompartmentaire du genou pour une prothèse tricompartmentaire
NFKA006	Remplacement de l'articulation du genou par prothèse unicompartmentaire fémorotibiale ou fémoropatellaire
NFKA007	Remplacement de l'articulation du genou par prothèse tricompartmentaire sur une déformation inférieure ou égale à 10° dans le plan frontal
NFKA008	Remplacement de l'articulation du genou par prothèse tricompartmentaire sur une déformation supérieure à 10° dans le plan frontal
NFKA009	Remplacement de l'articulation du genou par prothèse à charnière fixe ou rotatoire
NFLA001	Repose d'une prothèse articulaire du genou, avec reconstruction osseuse
NFLA002	Repose d'une prothèse articulaire du genou, sans reconstruction osseuse
NFMA002	Plastie ligamentaire extraarticulaire latérale du genou avec le fascia lata, par abord direct
NFMA004	Reconstruction du ligament croisé antérieur du genou par autogreffe, par arthrotomie
NFMA005	Capsulo-myo-ténoplastie du genou pour recentrage de la patelle, par arthrotomie
NFMA006	Reconstruction de l'articulation du genou par prothèse massive ou sur mesure, après perte de substance segmentaire
NFMA008	Reconstruction itérative du ligament croisé postérieur du genou par ligament synthétique, par arthrotomie
NFMA010	Reconstruction du ligament croisé postérieur du genou par autogreffe sans renforcement synthétique, par arthrotomie
NFMA011	Reconstruction des ligaments croisés du genou, par arthrotomie
NFMA013	Reconstruction osseuse du genou après perte de substance segmentaire, avec arthrodèse et ostéosynthèse
NFMC001	Reconstruction des ligaments croisés du genou, par arthroscopie
NFMC002	Reconstruction du ligament croisé postérieur du genou par autogreffe sans renforcement synthétique, par arthroscopie
NFMC003	Reconstruction du ligament croisé antérieur du genou par autogreffe, par arthroscopie
NFMC005	Reconstruction itérative du ligament croisé postérieur du genou par ligament synthétique, par arthroscopie
NFMP001	Confection d'une contention souple du genou
NFMP002	Confection d'une attelle de posture ou de mobilisation du genou
NFPA001	Libération mobilisatrice de l'articulation du genou, par arthrotomie
NFPA002	Section du rétinaculum patellaire latéral [aileron rotulien externe], par arthrotomie
NFPA003	Libération mobilisatrice de l'articulation du genou par arthroscopie ou arthrotomie, avec libération complète du quadriceps
NFPA004	Section du rétinaculum patellaire latéral [aileron rotulien externe] avec ostéotomie de la surface patellaire [trochlée] du fémur, par arthrotomie

NFPC001	Section du rétinaculum patellaire latéral [aileron rotulien externe], par arthroscopie
NFPC002	Libération mobilisatrice de l'articulation du genou, par arthroscopie
NFQC001	Exploration de l'articulation du genou, par arthroscopie
NFRP001	Mobilisation de l'articulation du genou à visée thérapeutique, sous anesthésie générale ou locorégionale
NGCA001	Suture ou reconstruction de l'appareil capsuloligamentaire de l'articulation tibiotalienne et/ou de l'articulation talocalcanéenne, par abord direct
NGDA001	Arthrodèse tibio-talo-calcanéenne, par arthrotomie
NGDA002	Arthrodèse tibiotalienne, par arthrotomie
NGDA003	Arthrod�ses tibio-talo-calcanéenne et médiotarsienne, par arthrotomie
NGDA004	Arthrorise tibiotalienne ou talocalcanéenne, par abord direct
NGDC001	Arthrodèse tibiotalienne, par arthroscopie
NGEA001	Réduction d'une luxation de l'articulation tibiotalienne, talocalcanéenne et/ou médiotarsienne, par arthrotomie
NGEP001	Réduction orthopédique d'une luxation tibiotalienne ou d'une luxation-fracture du tarse
NGFA001	Résection "en bloc" de l'articulation de la cheville [Arthrectomie monobloc de la cheville]
NGFA002	Exérèse d'un kyste synovial ou d'une bourse séreuse de la cheville ou du pied, par abord direct
NGGA001	Ablation d'une prothèse tibiotalienne
NGGA002	Ablation d'une prothèse tibiotalienne avec arthrodèse
NGJA001	Nettoyage de l'articulation tibiotalienne, par arthrotomie
NGJA002	évacuation de collection de l'articulation tibiotalienne ou d'une articulation du pied, par arthrotomie
NGJC001	Nettoyage de l'articulation tibiotalienne, par arthroscopie
NGJC002	évacuation de collection de l'articulation tibiotalienne ou d'une articulation du pied, par arthroscopie
NGKA001	Remplacement de l'articulation tibiotalienne par prothèse
NGMA001	Reconstruction de l'articulation de la cheville avec arthrodèse, après perte de substance segmentaire
NGMP001	Confection d'une contention souple de la cheville et/ou du pied, ou confection d'une semelle plâtrée
NGMP002	Confection d'une attelle de posture ou de mobilisation de la cheville
NGPA001	Libération mobilisatrice de l'articulation tibiotalienne et/ou synovectomie tibiotalienne avec allongement et/ou transfert de plusieurs tendons, par abord direct
NGPA002	Libération mobilisatrice de l'articulation tibiotalienne et/ou synovectomie tibiotalienne, par arthrotomie
NGPA003	Libération mobilisatrice de l'articulation tibiotalienne et/ou synovectomie tibiotalienne avec allongement du tendon calcanéen [d'Achille], par abord direct
NGPC001	Libération mobilisatrice de l'articulation tibiotalienne et/ou synovectomie tibiotalienne, par arthroscopie
NGQC001	Exploration de l'articulation de la cheville, par arthroscopie
NGRP001	Mobilisation de l'articulation de la cheville à visée thérapeutique, sous anesthésie générale ou locorégionale
NHDA001	Arthrodèse de la première articulation métatarsophalangienne, avec résection des têtes des métatarsiens latéraux
NHDA002	Arthrodèse de l'articulation interphalangienne du premier orteil, par arthrotomie
NHDA003	Arthrodèse du couple de torsion du pied [talocalcanéenne et médiotarsienne] avec correction de vices architecturaux, par abord direct
NHDA004	Arthrodèse de la première articulation métatarsophalangienne, par arthrotomie
NHDA005	Arthrodèse de plusieurs articulations tarsom�tarsiennes, par arthrotomie
NHDA006	Arthrodèse d'un interligne du m�diotarse, par arthrotomie
NHDA007	Arthrodèse d'une articulation tarsom�tarsienne, par arthrotomie
NHDA008	Arthrodèse complète du m�diotarse, par arthrotomie
NHDA009	Arthrodèse du couple de torsion du pied [talocalcanéenne et médiotarsienne], par abord direct
NHDA010	Arthrodèse du couple de torsion du pied [talocalcanéenne et médiotarsienne] avec transfert tendineux, par abord direct
NHDA011	Arthrodèse talocalcanéenne [subtalienne], par arthrotomie
NHFA001	Synovectomie articulaire de l'avant-pied
NHKA001	Remplacement de l'articulation métatarsophalangienne par prothèse sur un rayon du pied
NHMA001	Arthroplastie métatarsophalangienne par résection de la tête m�tarsienne sur plusieurs rayons latéraux du pied
NHMA002	Arthroplastie par résection de l'articulation ou arthrodèse interphalangienne d'un orteil latéral
NHMA003	Arthroplastie métatarsophalangienne par résection de la tête m�tarsienne sur un rayon latéral du pied
NHMA006	Arthroplastie métatarsophalangienne par résection des deux versants de l'articulation avec résection d'ostéophytes, sur le premier rayon du pied
NHMA007	Arthroplastie métatarsophalangienne par résection d'un versant de l'articulation, sur le premier rayon du pied
NHMA008	Reconstruction de l'appareil capsuloligamentaire de l'articulation médiotarsienne
NHPA001	Libération mobilisatrice d'une articulation métatarsophalangienne, sur un rayon latéral du pied
NHPA002	Libération mobilisatrice de l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil avec transfert tendineux ou syndesmopexie
NHPA003	Libération mobilisatrice de l'articulation métatarsophalangienne du premier orteil pour correction d'hallux varus
NHPA004	Libération mobilisatrice des articulations tarsom�tarsiennes sur 5 rayons du pied
NHPA005	Libération mobilisatrice des articulations tarsom�tarsiennes avec arthrorise talocalcanéenne
NHPA006	Libération mobilisatrice de l'articulation métatarsophalangienne du cinquième rayon, avec transfert et/ou allongement de tendon, ostéotomie du m�tarsien et/ou syndactylisation
NHRP001	Manipulation de pied pour déformation congénitale, avec confection d'un appareil rigide externe de réduction progressive

NHRP002	Mobilisation d'articulation du pied à visée thérapeutique, sous anesthésie générale ou locorégionale
NHRP003	Manipulation de pied bot varus équin ou de pied convexe, avec confection d'un appareil rigide externe de réduction progressive
NJAA001	Allongement de plusieurs tendons de l'arrière-pied, par abord direct
NJAA002	Allongement et/ou transfert de tendon sans capsulotomie pour correction d'attitude vicieuse du genou, par abord direct
NJAA003	Allongement d'un tendon de l'arrière-pied, par abord direct
NJAA004	Allongement et/ou transfert de plusieurs tendons avec capsulotomie pour correction d'attitude vicieuse du genou, par abord direct
NJBA001	Raccourcissement du ligament patellaire [tendon rotulien], avec section ou allongement du muscle droit fémoral
NJBA002	Raccourcissement du ligament patellaire [tendon rotulien]
NJCA001	Suture d'un tendon de l'arrière-pied, par abord direct
NJEA001	Transfert du psoas à travers ou en avant de l'aile iliaque, avec ostéotomie de l'os coxal et du fémur
NJEA002	Réinsertion et/ou suture du tendon du muscle quadriceps fémoral
NJEA003	Réinsertion du tendon calcanéen [d'Achille], par abord direct
NJEA004	Transfert du psoas à travers ou en avant de l'aile iliaque, avec ostéotomie de l'os coxal ou du fémur
NJEA005	Alignement d'une camptodactylie d'orteil par libération des tissus mous
NJEA006	Transfert tendineux et/ou ténodèse pour rétablissement de l'éversion ou de l'inversion du pied
NJEA007	Réinsertion et/ou suture du ligament patellaire [tendon rotulien]
NJEA008	Transfert tendineux pour rétablissement de l'extension du premier orteil
NJEA009	Transfert tendineux et/ou ténodèse pour rétablissement de la flexion dorsale de la cheville
NJEA010	Transfert tendineux pour rétablissement de la fonction intrinsèque du premier orteil et/ou des orteils latéraux
NJEA011	Transfert tendineux et/ou ténodèse pour rétablissement de la flexion plantaire de la cheville
NJEA012	Transfert du psoas à travers ou en avant de l'aile iliaque
NJFA001	Résection d'ostéome paraarticulaire coxofémoral antérieur, postérieur ou médial
NJFA003	Résection des tissus mous pour hypertrophie et gigantisme du pied
NJFA004	Résection des tissus mous avec résection osseuse pour hypertrophie et gigantisme du pied avec dysplasie
NJFA005	Ténosynovectomie de plusieurs tendons de l'arrière-pied
NJFA006	Exérèse d'un fragment osseux supratrochantérien
NJFA008	Exérèse d'un hygroma du genou, par abord direct
NJFA009	Résection d'ostéome paraarticulaire coxofémoral antérieur et postérieur
NJMA001	Reconstruction de l'appareil extenseur du genou par autogreffe ostéotendineuse prélevée sur le genou controlatéral
NJMA002	Reconstruction de l'appareil extenseur du genou par autogreffe ostéotendineuse prélevée sur le genou homolatéral
NJMA003	Autoplastie d'un tendon de l'arrière-pied, par abord direct
NJMA004	Reconstruction du rétinaculum des muscles fibulaires [gaine des tendons péroniers] par plastie capsuloligamentaire, périostée et/ou osseuse
NJMA005	Correction progressive d'une déformation du pied par fixateur externe
NJMA006	Correction progressive d'une déformation du pied par fixateur externe, avec libération des tissus mous
NJMA007	Correction progressive d'une déformation du genou par fixateur externe
NJMB001	Réparation d'une rupture du tendon calcanéen [d'Achille], par voie transcutanée
NJPA001	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction bilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, avec ostéotomie simple de la diaphyse du fémur et du tibia, par abord direct
NJPA002	Libération des tissus mous de la cheville ou de l'arrière-pied avec capsulotomie, par abord postérieur
NJPA003	Section ou allongement de tendon pour correction d'attitude vicieuse de la hanche, par plusieurs abords
NJPA004	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction unilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, avec arthrodèse du couple de torsion du pied et correction de vices architecturaux, par abord direct
NJPA005	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction unilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, avec ostéotomie simple de la diaphyse du fémur, par abord direct
NJPA006	Aponévrotomie et désinsertion musculaire à la plante du pied [Libération plantaire] avec ostéotomie du métatarse
NJPA007	Aponévrotomie ou aponévrectomie plantaire, ou désinsertion de l'aponévrose plantaire
NJPA008	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction bilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, avec arthrodèse du couple de torsion du pied et correction de vices architecturaux, par abord direct
NJPA009	Libération des tissus mous de la cheville ou de l'arrière-pied et du médiopied avec capsulotomie, par abord postérieur, abord médial et abord latéral
NJPA010	Libérations antérieure et postérieure de la cheville et du pied, pour pied convexe
NJPA011	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction unilatérale d'attitude vicieuse de la hanche et du genou, avec raccourcissement du ligament patellaire, par abord direct
NJPA012	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction bilatérale d'attitude vicieuse de la hanche et du genou, avec arthrodèse du couple de torsion du pied et correction de vices architecturaux, par abord direct
NJPA013	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction bilatérale d'attitude vicieuse de la hanche et du genou, par abord direct
NJPA014	Aponévrotomie intramusculaire pour allongement du muscle triceps sural, par abord direct
NJPA015	Aponévrotomie et désinsertion musculaire à la plante du pied [Libération plantaire]

NJPA016	Incisions axiales [Peignage] du ligament patellaire [tendon rotulien], avec plastie autologue
NJPA017	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction unilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, avec ostéotomie simple de la diaphyse du fémur et du tibia, par abord direct
NJPA018	Libération, incisions axiales ou ténosynovectomie d'un tendon de l'arrière-pied
NJPA019	Libération des tissus mous de la cheville ou de l'arrière-pied avec capsulotomie, par abord postérieur et par abord médial
NJPA020	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction bilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, avec ostéotomie simple de la diaphyse du fémur, par abord direct
NJPA021	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction unilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, avec raccourcissement du ligament patellaire, par abord direct
NJPA022	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction bilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, par abord direct
NJPA023	Libération antérieure de la cheville et du pied, pour pied convexe
NJPA024	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction unilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, par abord direct
NJPA025	Section ou allongement d'un tendon de muscle extenseur ou de muscle fléchisseur des orteils à l'avant-pied
NJPA026	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction bilatérale d'attitude vicieuse de la hanche et du genou, avec raccourcissement du ligament patellaire, par abord direct
NJPA027	Libération des tissus mous de la cheville ou de l'arrière-pied et du médiopied avec capsulotomie et ostéotomie du tarse ou du métatarse, par abord postérieur, abord médial et abord latéral
NJPA028	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction bilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, avec raccourcissement du ligament patellaire, par abord direct
NJPA029	Section ou allongement de plusieurs tendons pour correction d'attitude vicieuse du pied
NJPA030	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction unilatérale d'attitude vicieuse de la hanche et du genou, par abord direct
NJPA031	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction unilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, avec ostéotomie simple de la diaphyse du fémur, arthrodèse du couple de torsion du pied et correction de vices architecturaux, p
NJPA032	Incisions axiales [Peignage] du ligament patellaire [tendon rotulien], sans plastie
NJPA033	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction bilatérale d'attitude vicieuse de la hanche, du genou et du pied, avec ostéotomie simple de la diaphyse du fémur, arthrodèse du couple de torsion du pied et correction de vices architecturaux, pa
NJPA034	Section ou allongement des tendons du muscle psoas et d'autre muscle pour correction d'attitude vicieuse de la hanche, par abord unique
NJPA035	Section ou allongement de tendon pour correction d'attitude vicieuse de la hanche, par abord unique
NJPA036	Section, allongement ou transfert tendineux pour correction unilatérale d'attitude vicieuse de la hanche et du genou, avec arthrodèse du couple de torsion du pied et correction de vices architecturaux, par abord direct
NJPB001	Section de tendon pour correction d'attitude vicieuse de la hanche, par voie transcutanée
NZEA001	Repositionnement du pied pour agénésie du tibia
NZEA002	Réimplantation du membre inférieur sectionné à la jambe
NZEA003	Transplantation du pied à la cuisse avec conservation des pédicules vasculonerveux
NZEA004	Repositionnement du pied pour agénésie de la fibula
NZEA006	Réimplantation du membre inférieur sectionné à la cuisse
NZEA007	Réimplantation du pied
NZEB001	Traction continue transosseuse du membre inférieur, pour lésion non traumatique
NZEP001	Traction continue cutanée du membre inférieur d'une durée égale ou supérieure à 7 jours, pour lésion non traumatique
NZEP002	Traction continue cutanée du membre inférieur d'une durée inférieure à 7 jours, pour lésion non traumatique
NZFA001	Désarticulation de la hanche
NZFA002	Amputation transtibiale
NZFA003	Désarticulation du genou
NZFA004	Amputation ou désarticulation de plusieurs orteils
NZFA005	Amputation ou désarticulation au médiopied ou à l'avant-pied, sans stabilisation de l'arrière-pied
NZFA006	Désarticulation ou amputation du membre inférieur à travers l'os coxal, l'articulation sacro-iliaque ou le sacrum
NZFA007	Amputation transfémorale
NZFA008	Désarticulation ou amputation interilioabdominale
NZFA009	Amputation ou désarticulation à la cheville ou à l'arrière-pied
NZFA010	Amputation ou désarticulation d'un orteil
NZFA011	Amputation d'un orteil surnuméraire, avec reconstruction articulaire
NZFA012	Amputation d'un orteil surnuméraire, sans reconstruction articulaire
NZFA013	Amputation ou désarticulation du médiopied ou de l'avant-pied, avec stabilisation de l'arrière-pied
NZMA001	Reconstruction et réalignement du premier rayon du pied pour malformation
NZMA002	Reconstruction de l'avant-pied pour malformation de type pied en fourche
NZMP003	Confection d'un appareil rigide d'immobilisation de la jambe, de la cheville et/ou du pied ne prenant pas le genou

NZMP006	Confection d'un appareil rigide fémorocrural [fémorojambier] ou fémoropédieux pour immobilisation initiale de fracture du membre inférieur, sans réduction
NZMP007	Confection d'un appareil rigide d'immobilisation du membre inférieur prenant le genou
NZMP008	Confection d'un appareil rigide pelvicrural [pelvijambier] ou pelvipédieux pour immobilisation initiale de fracture du membre inférieur, sans réduction
NZMP012	Confection d'un appareil rigide pelvicrural [pelvijambier] ou pelvipédieux d'immobilisation du membre inférieur
NZMP014	Confection d'un appareil rigide cruropédieux [jambopédieux] pour immobilisation initiale de fracture du membre inférieur, sans réduction
QDPA001	Séparation d'une syndactylie des orteils par plastie cutanée d'une ou plusieurs commissures
ZEMP002	Confection d'un appareil rigide d'immobilisation pelvibifémoral, pelvibicrural [pelvijambier] ou pelvibipédieux
ZEMP009	Confection d'un appareil rigide d'immobilisation solidaire bifémorocrural [bifémorojambier] ou bifémoropédieux