

## **Communication importante concernant la sécurité d'emploi des CHC**

**Contraceptifs hormonaux combinés (CHC): risque accru de thromboembolie veineuse associé à l'utilisation de CHC à base de diénogest/éthinyloestradiol (Valette, Jeanine) en comparaison avec les CHC contenant du lévonorgestrel - données limitées concernant les CHC à base de diénogest/valérate d'estradiol (Qlaira)**

Octobre 2019

Docteur,

Bayer (Schweiz) AG et Berlis AG vous informent, en accord avec Swissmedic, des données actuelles concernant le risque de thromboembolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) contenant du diénogest en comparaison avec les CHC qui contiennent du lévonorgestrel.

### ***Résumé***

- **Diénogest/éthinyloestradiol (DNG/EE) – Valette, Jeanine**

Une méta-analyse de quatre études observationnelles a permis de conclure que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) à base de DNG/EE sont associés à un risque de thromboembolie veineuse (TEV) jusqu'à deux fois plus élevé (hazard ratio ajusté (HRa) de 1.57 (intervalle de confiance à 95 % [IC]: 1.07 à 2.30)) par rapport aux CHC contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol (LNG/EE).

Sur la base de ces résultats, le risque annuel de TEV chez les femmes qui utilisent l'association DNG/EE est évalué à 8 à 11 cas de TEV pour 10 000 femmes.

En comparaison: chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du LNG, de la noréthistérone ou du norgestimate, le taux annuel d'incidence est de 5 à 7 TEV pour 10 000 femmes; chez les non-utilisatrices de CHC, il est de 2 cas de TEV pour 10 000 femmes.

- **Diénogest/valérate d'estradiol (DNG/VE) - Qlaira**

Des données limitées provenant d'une étude prospective suggèrent que le risque de TEV associé à l'utilisation de contraceptifs à base de DNG/VE pourrait être du même ordre de grandeur que le risque de TEV associé aux autres CHC, notamment les CHC contenant du LNG. On ignore toutefois, si les CHC à base de DNG/VE font partie des CHC associés au risque de TEV le plus faible.

- **Le bénéfice lié à l'utilisation d'un CHC est supérieur au risque d'effets indésirables graves pour la majorité des femmes. La prescription d'un CHC doit cependant être effectuée en tenant compte des facteurs de risque de TEV actuels de chaque patiente ou des autres risques associés à une prise d'estroprogestatif, mais aussi du risque de TEV en comparaison avec les autres CHC.**
- **Lors de la prescription de CHC, les médecins prescripteurs doivent informer les patientes des signes potentiels d'une thromboembolie veineuse ou artérielle et leur décrire les symptômes. En outre, les médecins prescripteurs doivent régulièrement rechercher les risques de chaque patiente.**
- **La décision d'utiliser un CHC implique que le médecin prescripteur fournisse aux patientes de manière transparente toutes les explications requises sur les risques, la conduite à tenir en cas de survenue de problèmes et les précautions particulières à prendre. L'information des patientes doit être réitérée lors de chaque consultation ou au moins à chaque nouvelle**

**prescription.**

### ***Informations contextuelles sur les problèmes de sécurité des CHC***

Le risque de survenue de TEV (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) a été évalué chez des utilisatrices prenant différents CHC dans le cadre de nombreuses études. L'ensemble des données permet de conclure que certains CHC se différencient des autres en termes de risque de TEV: les CHC qui contiennent du lévonorgestrel (LNG), du norgestimate ou de la noréthistérone en association avec l'éthinylestradiol (EE) sont associés au risque le plus faible. Le risque annuel de TEV chez les femmes en bonne santé qui utilisent un CHC contenant de l'EE associé au LNG, au norgestimate ou à la noréthistérone est évalué à 5 à 7 cas pour 10 000 femmes. Le risque annuel de TEV chez les femmes en bonne santé qui n'utilisent pas de CHC est évalué à 2 cas pour 10 000 femmes (voir tableau 1 ci-dessous).

Jusqu'ici, les données étaient insuffisantes pour pouvoir évaluer de manière concluante le risque de TEV associé à l'utilisation de CHC contenant du diénogest en comparaison avec les autres CHC. De nouvelles données à ce sujet sont désormais disponibles.

- **Diénogest/éthinylestradiol (DNG/EE)**

Une méta-analyse de quatre études observationnelles a permis de conclure que les CHC contenant du diénogest et de l'éthinylestradiol sont associés à un risque accru de TEV en comparaison avec les CHC qui contiennent du LNG et de l'EE.

Les quatre études prises en compte dans la méta-analyse étaient de vastes études observationnelles contrôlées, prospectives (INAS-OC, INAS-SCORE, LASS et TASC), lors desquelles plusieurs cohortes avaient été observées. Au total, l'analyse comprenait les données de 228 122 utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Les participantes aux études européennes avaient utilisé des contraceptifs à base de DNG/EE ou de LNG/EE (uniquement des contraceptifs contenant 30 µg d'EE) respectivement pendant 38 708 années-femmes et 45 359 années-femmes.

D'après la méta-analyse, le hazard ratio ajusté (HRa) du risque de TEV lié à la prise de l'association DNG/EE en comparaison avec l'association LNG/EE était de 1.57 (intervalle de confiance à 95 % [IC]: 1.07-2.30). Sur la base de ces données, le risque annuel de TEV pour les femmes qui prennent des contraceptifs contenant l'association DNG/EE est évalué à 8 à 11 cas de TEV pour 10 000 femmes.

- **Diénogest/valérate d'estradiol (DNG/VE)**

Le risque de TEV associé à la prise de contraceptifs à base de DNG/VE en comparaison avec d'autres CHC a été évalué dans le cadre d'une étude de cohorte prospective, contrôlée, non interventionnelle (INAS-SCORE).

Au total, 50 203 nouvelles utilisatrices de CHC (première utilisation, changement de contraceptif, réutilisation après interruption) ont été incluses. Les participantes aux études européennes avaient utilisé des contraceptifs à base de DNG/VE, de LNG/EE ou d'autres CHC (y compris à base de LNG/EE) respectivement pendant 15 484 années-femmes, 10 275 années-femmes et 54 404 années-femmes. Au sein du groupe des CHC, les contraceptifs contenant l'association LNG/EE ont été évalués séparément, la puissance de l'étude étant toutefois insuffisante pour effectuer une comparaison des sous-groupes DNG/VE et LNG/EE.

Les HRa du risque de TEV lié à la prise de l'association DNG/VE comparé à l'ensemble de tous les autres CHC (y compris les contraceptifs à base de LNG/EE) et du risque de TEV lié à la prise de l'association DNG/VE comparé à l'association LNG/EE étaient respectivement de 0.4 (IC à 95 %: 0.2 à 0.9) et de 0.4 (IC à 95 %: 0.2 à 1.1). Dans le cadre de cette étude, le risque absolu de TEV lié aux CHC contenant l'association LNG/EE a toutefois été évalué à 8 à 9 cas pour 10 000 années-femmes. Ce risque est donc plus élevé que celui qui est indiqué dans les informations sur les médicaments pour des CHC de ce type (5 à 7 cas pour 10 000).

Les évaluations du risque de TEV associé à la prise de différents contraceptifs estroprogestatifs en comparaison avec le risque lié à l'utilisation de CHC contenant l'association LNG/EE figurent dans le tableau 1.

Comparé à une grossesse ou à la phase puerpérale, le risque de TEV lié à l'utilisation de CHC pour toutes les associations estroprogestatives est plus faible.

**Tableau 1:** Évaluation du risque de TEV observé dans le cadre de plusieurs études portant sur des CHC (les nouveaux éléments d'information sont en italique):

<b>Progestatif contenu dans le CHC / composante estrogénique</b>	<b>Évaluation du risque relatif en comparaison avec le lévonorgestrel</b> (Fourchette des points estimés ou valeur unique)	<b>Évaluation du taux d'incidence pour 10 000 femmes et par année d'utilisation</b>
Pas de prise de CHC	-	2 (chez les femmes n'utilisant pas de CHC et qui ne sont pas enceintes)
Lévonorgestrel / EE	Valeur de référence	5 à 7
Norgestimate / EE Noréthistérone / EE	1.0	5 à 7
<i>Diénogest / EE</i>	<i>1.6<sup>1</sup></i>	<i>8 à 11</i>
Gestodène / EE Désogestrel / EE Drospirénone / EE	1.5 à 2.0	9 à 12
Étonogestrel / EE Norelgestromine / EE	1.0 à 2.0	6 à 12
<i>Diénogest / VE</i>	<i>Données limitées<sup>2</sup></i>	<i>Données limitées<sup>2</sup></i>
Chlormadinone / EE	Encore à confirmer <sup>3</sup>	Encore à confirmer <sup>3</sup>
Acétate de nomégestrol / E2	Encore à confirmer <sup>3</sup>	Encore à confirmer <sup>3</sup>

EE: éthinylestradiol; VE: valérate d'estradiol; E2: estradiol

1 Données provenant d'une méta-analyse; intervalle de confiance à 95 %: 1.0 à 2.3.

2 Des données limitées issues d'une étude prospective suggèrent que le risque de TEV lié à la prise de l'association diénogest/VE pourrait être du même ordre de grandeur que celui qui est associé aux autres CHC, y compris les CHC contenant du LNG. On ignore toutefois, si les CHC à base de diénogest/VE font partie des CHC associés au risque de TEV le plus faible.

3 Afin de pouvoir recueillir des données révélatrices du risque associé à la prise de ces CHC, d'autres études doivent être réalisées.

### ***Mesures et instructions à observer/recommandations à l'intention des professionnels de santé***

L'utilisation de tout CHC augmente le risque de TEV par rapport à une non-utilisation. Le risque de TEV est le plus élevé la première année d'utilisation du CHC ou après une réutilisation (après une interruption d'au moins 4 semaines). Le risque de TEV augmente également en présence de facteurs de risque intrinsèques. Les facteurs de risque de TEV évoluant au fil du temps, le risque de chaque patiente doit être réévalué à intervalles réguliers. Afin de permettre un diagnostic précoce, les femmes qui consultent en raison de symptômes de TEV doivent être interrogées afin de savoir si elles utilisent un CHC. Il est à noter qu'un nombre considérable de thromboses veineuses profondes sont asymptomatiques et se manifestent éventuellement seulement lors de l'apparition de complications graves (telles qu'une embolie pulmonaire).

Les CHC qui contiennent du LNG, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Les CHC à base de DNG/EE peuvent être associés à un risque de TEV jusqu'à deux fois plus élevé. Les données épidémiologiques concernant l'association DNG/VE suggèrent que le risque de TEV pourrait être du même ordre de grandeur que les autres CHC y compris les CHC contenant du LNG. On ignore toutefois, si les CHC à base de DNG/VE font partie des CHC associés au risque de TEV le plus faible.

Les médecins prescripteurs doivent connaître les versions actualisées des informations sur le médicament et les directives thérapeutiques actuelles lorsqu'ils s'entretiennent avec une patiente afin de déterminer quelle méthode de contraception est la plus adaptée à son cas.

La décision de prendre un CHC qui ne fait pas partie de ceux qui sont associés au plus faible risque de TEV doit être prise uniquement après un entretien avec la patiente, lors duquel il faut s'assurer qu'elle est consciente du risque de TEV et qu'elle comprend comment elle peut, le cas échéant, influencer sur ses facteurs de risque personnels et que le risque de TEV est le plus élevé la première année d'utilisation du CHC.

Les informations sur les médicaments des CHC contenant l'association DNG/EE (Valette, Jeanine) et l'association DNG/VE (Qlaira) ont été modifiées en conséquence sur la base de ces nouveaux éléments d'information. Les versions actualisées des informations sur les médicaments sont publiées sur le site: [www.swissmedicin.ch](http://www.swissmedicin.ch).

### ***Annnonce des effets indésirables***

Pour le signalement de tout effet indésirable d'un médicament (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser le système électronique EIViS, qui est l'outil de déclaration d'effets indésirables. Toutes les informations nécessaires sont disponibles sous [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)

### ***Interlocuteurs***

Si vous avez des questions ou si vous souhaitez des informations complémentaires, veuillez vous adresser à:

Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zurich, 044 465 81 11, [endocrin.medinfo@bayer.ch](mailto:endocrin.medinfo@bayer.ch).

Berlis AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich, 044 465 84 44, [info@berlis.ch](mailto:info@berlis.ch).

Cordiales salutations,

**Bayer (Schweiz) AG et Berlis AG**