

Sint-Denijs-Westrem, 27 janvier 2022

**Information transmise sous l'autorité de la Direction
de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments**

Communication directe aux professionnels de la santé

Contraceptif hormonal combiné (CHC) – diénogest/éthinyloestradiol (Louise) : Il y a lieu d'être attentif au risque légèrement accru de thrombo embolie veineuse (TEV) chez les femmes qui utilisent un CHC à base de diénogest/éthinyloestradiol par comparaison aux utilisatrices de CHC à base de lévonorgestrel/éthinyloestradiol dont le risque est plus faible

Cher Docteur,
Madame, Monsieur Le Pharmacien,

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA : European Medicines Agency) et la Direction de la santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, au Luxembourg, Ceres Pharma S.A. souhaite vous informer des éléments de preuve les plus récents concernant le risque de thrombo embolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices du contraceptif hormonal combiné (CHC) Louise :

Résumé

- Une méta-analyse de quatre études observationnelles a conclu que les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) qui contiennent du diénogest et de l'éthinylestradiol (DNG/EE) sont associés à un risque légèrement accru de thrombo embolie veineuse (TEV) par rapport aux CHCs qui contiennent du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol (LNG/EE).
- Sur la base de ces résultats, le risque annuel de TEV chez les femmes qui prennent l'association de diénogest et d'éthinylestradiol est estimé à 8-11 cas de TEV pour 10 000 femmes.
- Ces chiffres doivent être mis en regard d'une incidence annuelle de 5-7 cas de TEV sur 10 000 femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate et de 2 cas de TEV pour 10 000 femmes qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal combiné.
- Chez la plupart des femmes, les bénéfices découlant de l'utilisation d'un CHC l'emportent sur le risque d'effets indésirables graves. Néanmoins, la décision de prescrire un CHC doit être prise en tenant compte des facteurs de risque individuels actuels de la femme, en particulier ceux associés à la TEV, ainsi que du niveau de

risque de TEV en comparaison aux autres CHCs.

- **Les prescripteurs doivent conscientiser les femmes sur les signes et symptômes de TEV et de thrombo embolie artérielle (TEA), en les leur décrivant lors de la prescription d'un CHC. En outre, les prescripteurs doivent régulièrement réévaluer les facteurs de risque individuels de chaque patiente.**

Informations générales sur la problématique de sécurité des CHC

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) qui contiennent l'association diénogest/éthinyilestradiol sont autorisés pour la contraception hormonale orale et le traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés, chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

Une récente méta-analyse de quatre études observationnelles a montré que les CHCs qui contiennent du diénogest/éthinyilestradiol étaient associés à un risque légèrement accru de TEV par rapport aux CHCs qui contiennent du lévonorgestrel/éthinyilestradiol.

Les quatre études incluses dans la méta-analyse étaient des études observationnelles prospectives, contrôlées, de grande ampleur, qui avaient suivi une série de cohortes. Au total, l'analyse avait inclus les données issues de 228 122 utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Les participantes européennes de ces études avaient utilisé des contraceptifs à base de diénogest/éthinyilestradiol (DNG/EE) ou de lévonorgestrel/éthinyilestradiol (LNG/EE) (uniquement des contraceptifs contenant 30 µg d'éthinylestradiol) pendant 38 708 années-femmes et 45 359 années-femmes, respectivement.

La méta-analyse a généré un Hazard Ratio (HR) ajusté de 1,57 (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 1,07 – 2,30) pour le risque de TEV - lié à la prise de l'association diénogest/éthinyilestradiol en comparaison avec l'association lévonorgestrel/éthinyilestradiol. Sur la base de ces résultats, le risque annuel de TEV chez les femmes qui prennent l'association diénogest/éthinyilestradiol est estimé à 8-11 cas de TEV pour 10 000 femmes. Le risque annuel de TEV chez les femmes en bonne santé qui utilisent un contraceptif hormonal combiné contenant l'association lévonorgestrel/éthinyilestradiol, du norgestimate ou de la noréthistérone est estimé à 5-7 cas de TEV pour 10 000 femmes par an. Le risque annuel de TEV chez les femmes en bonne santé qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal combiné est estimé à 2 cas de TEV pour 10 000 femmes par an (voir tableau 1 ci-dessous).

De nombreuses études ont évalué le risque de TEV (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) parmi les utilisatrices de différents CHCs. Sur la base de l'ensemble des données, il est conclu que le risque de TEV diffère légèrement d'un produit à l'autre, les produits associés au risque le plus faible étant ceux qui contiennent les progestatifs lévonorgestrel, noréthistérone et norgestimate.

Les meilleures estimations du risque de TEV associé à un certain nombre d'associations d'éthinylestradiol/progestatif en comparaison au risque associé aux pilules contenant du lévonorgestrel sont illustrées dans le tableau 1.

Le risque de TEV associé à l'utilisation d'un CHC quel qu'il soit est inférieur à celui lié à la grossesse et à la période post-partum.

Tableau 1 : Risque de TEV associé aux contraceptifs hormonaux combinés (les nouvelles données sont mentionnées en gras)

Progestatif contenu dans le CHC (associé à l'éthinylestradiol, sauf mention contraire)	Risque relatif vs lévonorgestrel	Incidence estimée (pour 10 000 femmes par année d'utilisation)
Non-utilisatrice et pas enceinte	-	2
Lévonorgestrel	Réf.	5-7
Norgestimate / Noréthistérone	1,0	5-7
Diénogest	1,6	8-11
Gestodène / Désogestrel / Drospirénone	1,5-2,0	9-12
Étonogestrel / Norelgestromine	1,0-2,0	6-12
Chlormadinone / Acétate de nomégestrol (E2)	Encore à confirmer	Encore à confirmer

E2 – estradiol

Les prescripteurs doivent avoir connaissance des informations actuelles contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et des recommandations cliniques en vigueur au moment de déterminer avec chaque femme le contraceptif le plus adapté. L'utilisation de tout CHC augmente le risque de TEV par rapport à l'absence d'utilisation. Le risque est le plus élevé durant la première année d'utilisation de tout CHC, ou lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus. Le risque de TEV est également plus élevé en présence de facteurs de risque intrinsèques. Les facteurs de risque de TEV évoluent au fil du temps, et le risque individuel encouru par chaque femme doit être réévalué régulièrement. Afin de faciliter un diagnostic précoce, il est impératif de demander à toute femme présentant des signes et symptômes si elle prend des médicaments ou « si elle utilise un contraceptif hormonal combiné ». Il est essentiel garder à l'esprit qu'une proportion significative des thrombo embolies n'est pas précédée de signes ou symptômes manifestes.

Les CHCs contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Les autres produits, tels que Louise, peuvent présenter un risque jusqu'à 1,6 fois plus élevé. La décision d'utiliser un CHC autre que ceux associés au risque de TEV le plus faible ne peut être prise qu'après en avoir discuté avec la patiente afin de s'assurer qu'elle est consciente du risque de TEV lié à l'utilisation de Louise, et qu'elle comprend comment ses propres facteurs de risque actuels peuvent influencer ce risque, et le fait que son risque de TEV est le plus élevé pendant la première année d'utilisation.

Le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) et la notice de Louise ont été actualisés afin de refléter la compréhension actuelle des éléments de preuve disponibles et de clarifier au mieux ces informations.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Louise à :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
E-mail : crpv@chru-nancy.fr
Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Tél. : (+352) 247-85592

Lien pour le formulaire :

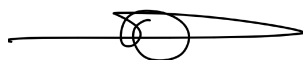
<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Les effets indésirables liés à l'utilisation de Louise peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Ceres Pharma S.A. par tél. au 09/296 47 70 ou par e-mail à drugsafety@ceres-pharma.com.

Demande d'informations complémentaires

Si vous avez d'autres questions ou si vous souhaitez obtenir un complément d'information, veuillez contacter le service d'information médicale de Ceres Pharma S.A. (09/296 47 70) ou infomed@ceres-pharma.com).

Cordialement,

A handwritten signature in black ink, consisting of a horizontal line followed by a stylized loop and a long horizontal stroke.

Orphee Van Driessche
EU QPPV

Les symboles indiquant les dénominations commerciales (®, ™) ne sont pas affichés dans ce document. Dès lors, l'occurrence de dénominations de produits non assorties de ces symboles ne signifie pas que ces dénominations ne sont pas protégées.