



Information transmise sous l'autorité de la Direction de la Santé du Grand-Duché de Luxembourg

Mai 2024

Communication directe aux professionnels de la santé

Contraceptifs hormonaux combinés (CHC) - acétate de chlormadinone/éthinyloestradiol (Bellina, Bellissima, Helen) : Risque légèrement accru de thromboembolie veineuse chez les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés contenant de l'acétate de chlormadinone et de l'éthinyloestradiol

Cher Professionnel de la Santé,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) et la Division de la pharmacie et des médicaments, la Direction de la Santé du Grand-Duché de Luxembourg, Gedeon Richter Plc., VIATRIS et Ceres Pharma SA souhaitent vous informer de ce qui suit :

Résumé

- L'étude de cohorte rétrospective RIVET-RCS¹ a permis de conclure que les femmes prenant un CHC contenant l'association chlormadinone/éthinyloestradiol (ACM/EE) tel que Bellina, Bellissima et Helen, peuvent être exposées à un risque légèrement accru de thromboembolie veineuse (TEV) par comparaison à celles qui prennent un CHC contenant du lévonorgestrel et de l'éthinyloestradiol (LNG/EE).
- Sur la base de ces résultats, le risque annuel de TEV chez les femmes prenant de l'acétate de chlormadinone en association avec de l'éthinyloestradiol est évalué à 6 à 9 cas de TEV pour 10 000 femmes.
- En comparaison, l'incidence annuelle est de 5 à 7 cas de TEV pour 10 000 femmes utilisant un CHC à faible risque à base de lévonorgestrel, de noréthistérone ou de norgestimate, et de 2 cas de TEV pour 10 000 femmes n'utilisant pas de CHC.
- Chez la plupart des femmes, le bénéfice lié à l'utilisation d'un CHC est supérieur au risque d'effets indésirables graves. Toutefois, la décision de prescrire un CHC devrait tenir compte des facteurs de risque individuels de la femme au moment du traitement, en particulier ceux relatifs à la TEV, ainsi que de la comparaison avec d'autres CHC en ce qui concerne ces risques de TEV.
- Les prescripteurs doivent sensibiliser les femmes aux signes et symptômes de TEV et de thromboembolie artérielle (TEA), décrire ces manifestations lors de la prescription d'un CHC et régulièrement réévaluer les facteurs de risque individuels. Il est rappelé qu'une proportion importante des cas de thromboembolie n'est pas précédée de signes ou symptômes patents.
- La check-liste pour les prescripteurs de CHC et la carte d'information destinée à la patiente doivent être prises en compte durant la consultation avec la patiente.

Informations générales sur la problématique de sécurité des CHC

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) contenant l'association chlormadinone/éthinyloestradiol sont autorisés pour la contraception hormonale.

L'analyse groupée RIVET-RCS est basée sur quatre études de cohorte prospectives et non interventionnelles incluant 257 481 utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant de l'acétate de chlormadinone (ACM) ou du lévonorgestrel (LNG), dont 12 710 femmes exposées à l'ACM 2 mg/EE 30 µg et 18 669 femmes exposées au LNG 0,15 mg/EE 30 µg. Elles étaient suivies respectivement pour un total de 25 457 années-femmes et de 33 710 années-femmes.

¹ Étude de cohorte rétrospective sur le risque de thromboembolie veineuse lors de l'utilisation de contraceptifs oraux combinés contenant de l'acétate de chlormadinone (ACM)/éthinyloestradiol (EE) et du lévonorgestrel (LNG)/éthinyloestradiol (EE)



Étant donné que les études incluses n'ont pas interféré avec le comportement de prescription des prestataires de soins et ont reflété l'utilisation courante des contraceptifs chez plus de 200 000 femmes en âge de procréer d'une vaste région géographique couvrant 12 pays européens ainsi que les États-Unis/le Canada, il a été jugé que ces résultats pouvaient être largement généralisés. Ces données fournissent un aperçu complet du profil de risque des composants ACM 2 mg et LNG 0,15 mg, deux composants de traitements hormonaux combinés à de l'EE 30 µg, et permettent d'estimer le risque de TEV chez ces utilisatrices.

L'étude a montré un rapport de risque ajusté (adjusted hazard ratio) de 1,25 (intervalle à confiance à 95% [IC] : 0,72 - 2,14) pour le risque de TEV avec l'association ACM/EE par comparaison à l'association LNG/EE. Cependant, compte tenu de l'IC, un risque deux fois plus élevé n'a pas pu être exclu. Sur la base de ces résultats, le risque annuel de TEV chez les femmes prenant un CHC contenant de la chlormadinone associé à de l'éthinylestradiol est estimé à 6 à 9 cas de TEV pour 10 000 femmes. Le risque annuel de TEV chez les femmes en bonne santé utilisant un CHC contenant de l'éthinylestradiol associé à du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone est estimé à 5 à 7 cas de TEV pour 10 000 femmes par an. Le risque annuel de TEV chez les femmes en bonne santé n'utilisant pas de CHC 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) chez les utilisatrices de différents CHCs. Sur la base de l'ensemble des données, il a été conclu que le risque de TEV diffère légèrement d'un produit à l'autre – les produits à plus faible risque étant ceux contenant les progestatifs lévonorgestrel, noréthistérone et norgestimate.

Le tableau 1 ci-dessous rassemble les meilleures estimations du risque de TEV associé à un certain nombre d'associations d'éthinylestradiol avec un progestatif, comparé au risque associé aux pilules contenant du lévonorgestrel.

Le risque de TEV associé à l'utilisation d'un CHC 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	Estimation de l'incidence (pour 10 000 femmes par année d'utilisation)
Pas enceinte et non-utilisatrice	-	2
Lévonorgestrel	Réf	5-7
Norgestimate / Noréthistérone	1,0	5-7
Nomégestrol (plus Estradiol)	Valeurs similaires aux autres contraceptifs hormonaux combinés, y compris ceux contenant du lévonorgestrel.	
Diénogest (plus Valérate d'estradiol)	Valeurs similaires aux autres contraceptifs hormonaux combinés, y compris ceux contenant du lévonorgestrel.	
Acétate de chlormadinone	1,25	6-9
Diénogest	1,6	8-11
Gestodène / Désogestrel / Drospirénone	1,5-2,0	9-12
Étonorgestrel / Norelgestromine	1,0-2,0	6-12



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 le contraceptif le plus adapté pour chaque femme (voir également la check-liste pour les prescripteurs référencée en annexe). L'utilisation de tout CHC augmente le risque de TEV par rapport à la non-utilisation. Le risque de TEV 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 avec le temps, et le risque individuel encouru par chaque femme doit être réévalué régulièrement. Afin de faciliter un diagnostic plus précoce, il est impératif de demander à toute femme présentant des signes et symptômes de TEV, si elle prend des médicaments ou « *si elle utilise un contraceptif hormonal combiné* ».

Les produits contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. D'autres produits, tels que Bellina, Bellissima ou Helen, peuvent présenter un risque jusqu'à 1,25 fois supérieur. La décision d'utiliser un produit autre que celui présentant le risque de TEV le plus faible ne peut être prise qu'après une discussion avec la patiente afin de s'assurer qu'elle est consciente du risque de TEV associé à l'utilisation de Bellina, Bellissima ou Helen, et qu'elle comprend dans quelle mesure ses propres facteurs de risque actuels peuvent influencer ce risque, et le fait que son risque de TEV est le plus élevé au cours de la première année d'utilisation.

Les RCP et les notices de Bellina, Bellissima et Helen seront mis à jour afin de refléter la compréhension actuelle des éléments de preuve disponibles et de rendre les informations aussi claires que possible.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Bellina, Bellissima ou Helen au : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou à la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé (Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance).

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Bellina, Bellissima ou Helen peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de :

Gedeon Richter Benelux (**Bellina**): Tél. : +32 (0) 456 17 47 28 - e-mail : drugsafety.be@gedeonrichter.eu.

VIATRIS (**Bellissima**) : Tél. : +32 (2) 658 61 00 - e-mail : info.be@viatris.com.

Ceres Pharma (**Helen**) : Tél. : +32 (0)9 296 47 88 - e-mail : drugsafety@ceres-pharma.com.

Demande d'informations complémentaires

Si vous avez des questions ou si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires, veuillez contacter le service d'information médicale de :

Gedeon Richter Benelux (**Bellina**): Tél.: +32 (0)456 17 47 28 - e-mail : medinfo.be@gedeonrichter.eu.

VIATRIS (Bellissima) : Tél. : +32 (2) 658 61 00 - e-mail : info.be@viatris.com.

Ceres Pharma (Helen) : Tél. : +32 (0)9 296 47 70 - e-mail: infomed@ceres-pharma.com.

Salutations cordiales,

Isabelle De
Walsche
(Signature)

Digitally signed by
Isabelle De Walsche
(Signature)
Date: 2024.05.07 10:18:21
+02'00'

Isabelle De Walsche
Managing Director
Gedeon Richter Benelux

DocuSigned by:

4AACBD1ACAA45E...
5/15/2024

Bram Van Peteghem
Region Director
Ceres Pharma Benelux

Vincent
Fusshoeller-
M566716

Vincent Fusshoeller
Pharmacovigilance Lead BELU
VIATRIS

Digitally signed by Vincent
Fusshoeller-M566716
Date: 2024.05.13 11:56:21 +02'00'



Annexes

- Check-liste pour les prescripteurs
- Carte d'information des patientes
- Précédente DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) diffusée localement : « Contraceptifs hormonaux combinés : nécessité d'être conscient des différences entre les produits face au risque de thromboembolie, de l'importance des facteurs de risque individuels, et de rester attentif aux signes et symptômes »

Annexe 1

CHECK-LISTE POUR LES PRESCRIPTEURS - CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS

Veillez utiliser cette check-liste conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) lors de toute consultation relative à l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (CHC).

- L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) est associée à un risque thromboembolique important (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).
- Le risque thromboembolique associé aux CHC est plus élevé :
 - au cours de la première année d'utilisation ;
 - lors de la reprise de l'utilisation après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Les CHC contenant de l'éthinylestradiol en association avec du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont considérés comme ceux qui présentent le risque thromboembolique veineux (TEV) le plus faible.
- Le risque encouru par une patiente dépend également de son risque thromboembolique intrinsèque. La décision d'utiliser un CHC doit par conséquent prendre en compte les contre-indications et les facteurs de risques de la femme, en particulier ceux liés au risque thromboembolique (voir les cadres ci-dessous ainsi que le RCP).
- Le choix d'utiliser tout CHC autre que l'un de ceux présentant le plus faible risque de TEV doit être fait uniquement en concertation avec la femme pour s'assurer qu'elle comprend:
 - le risque thromboembolique associé à ce CHC ;
 - les conséquences de tout facteur de risque intrinsèque sur son risque de thrombose ;
 - la nécessité de rester attentive aux signes et symptômes de thrombose.

Si vous cochez une ou plusieurs cases de cette section, ne prescrivez pas de CHC.

La femme a-t-elle :

Y	des antécédents personnels ou un événement actuel de thromboembolie, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire ou un angor ?
Y	un trouble connu de la coagulation sanguine?
Y	des antécédents de migraine avec aura ?
Y	un diabète sucré avec complications vasculaires ?
Y	une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique ≥ 160 mm Hg ou une pression diastolique ≥ 100 mm Hg ?
Y	une hyperlipidémie importante ?
Y	une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée prévue ? Si tel est le cas, <u>suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.</u>

Si vous cochez une ou plusieurs cases de cette section, vérifiez avec la femme la pertinence de l'utilisation d'un CHC

Y	Présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m ² ?
Y	A-t-elle plus de 35 ans ?
Y	Fume-t-elle ? Si la femme fume et est âgée de plus de 35 ans, <u>il est impératif de lui conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.</u>
Y	Présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mm Hg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mm Hg ?
Y	A-t-elle un parent proche ayant présenté un événement thromboembolique (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
Y	La femme ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
Y	A-t-elle des migraines ?

Y	Présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
Y	Est-elle diabétique ?
Y	A-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
Y	Est-elle sur le point de faire un long voyage aérien (> 4 heures) ou effectue-t-elle des trajets quotidiens de plus de 4 heures ?
Y	Présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple, cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
Y	Utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple, corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?

La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause l'utilisation d'un CHC.

Il faut garder en mémoire que les facteurs de risques de la patiente peuvent évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser cette check-liste à chaque consultation.

Veuillez vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle utilise un contraceptif hormonal combiné si elle :

- doit subir une intervention chirurgicale ;
- doit subir une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre) ;
- Dans ces situations, il est recommandé de discuter de la possibilité d'utiliser une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.

Veuillez également informer votre patiente que le risque de caillot sanguin est accru si elle :

- fait des trajets prolongés (> 4 heures) ;
- développe toute contre-indication ou tout facteur de risque relatifs aux contraceptifs combinés ;
- a accouché au cours des semaines précédentes.
- Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive aux signes et symptômes de thromboembolie.

Veuillez **conseiller à votre patiente de vous informer** en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus.

Veuillez encourager vivement vos patientes à lire la notice qui figure dans l'emballage de chaque CHC, y compris la description des symptômes associés à la formation de caillots sanguins, auxquels elles doivent rester attentives.

Notification des effets indésirables

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

Belgique :

Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage Humain (CBPH) - La fmsps. La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée au CBPH par la poste à l'adresse afmps- CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – B-1060 Bruxelles, par fax au numéro +32 2 552 33 01, ou encore par email à : adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de pharmacovigilance de la firme concernée.

Luxembourg :

Centre Regional de Pharmacovigilance de Lorraine - Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie - Hôpital Central, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CO 60034, F-54035 Nancy cedex, par fax au numéro +33 3 83 32 33 44 ou par email à crpv@chu-nancy.fr

ou

à la Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi, Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, par fax au numéro +352 2479 5615 ou par téléphone au numéro +352 2478 5593.

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LES CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINES ET LE RISQUE DE CAILLOTS SANGUINS

Tous les contraceptifs hormonaux combinés augmentent le risque de développer un caillot sanguin. Le risque global de caillot sanguin associé aux contraceptifs hormonaux combinés est faible mais les caillots peuvent avoir des conséquences graves et, dans de très rares cas, entraîner la mort.

Il est très important que vous reconnaissiez les situations dans lesquelles vous pourriez présenter un risque plus élevé de développer un caillot sanguin, les signes et symptômes auxquels vous devez rester attentive, et les mesures que vous devez prendre.

Dans quelles situations le risque de développer un caillot sanguin est-il le plus élevé ?

- Au cours de la première année d'utilisation du contraceptif hormonal combiné (et également si vous recommencez à l'utiliser après une interruption de 4 semaines ou plus) ;
- Si vous êtes en surpoids important ;
- Si vous avez plus de 35 ans ;
- Si l'un des membres de votre famille a développé un caillot sanguin à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ;
- Si vous avez accouché au cours des semaines précédentes ;

Si vous fumez et avez plus de 35 ans, il vous est fortement recommandé d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale.



Vous devez consulter un médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Une douleur sévère ou un gonflement affectant l'une de vos jambes, pouvant s'accompagner d'une sensibilité, d'une sensation de chaleur ou d'un changement de la couleur de la peau : pâleur, rougeur ou bleuissement. Vous présentez peut-être une **thrombose veineuse profonde**.
- Un essoufflement soudain inexpliqué ou une respiration rapide ; une forte douleur dans la poitrine pouvant s'intensifier en cas de respiration profonde ; une toux soudaine sans cause évidente (pouvant produire du sang). Vous présentez peut-être une complication grave suite à une thrombose veineuse profonde, appelée **embolie pulmonaire**. Cela se produit lorsque le caillot sanguin se déplace de la jambe au poumon.
- Une douleur dans la poitrine, souvent aiguë, mais parfois seulement une gêne, une oppression ou une sensation de poids dans la poitrine, une gêne dans la poitrine irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, accompagnée d'une sensation de lourdeur associée à une indigestion ou une suffocation, des sueurs, des nausées, des vomissements ou des sensations vertigineuses. Vous faites peut-être une **crise cardiaque**.
- Une faiblesse ou un engourdissement du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un côté du corps ; des troubles de l'élocution ou de la compréhension ; une confusion soudaine ; une perte de vision soudaine ou une vision trouble ; de fortes céphalées/migraines plus intenses que d'habitude. Vous présentez peut-être un **accident vasculaire cérébral**.

Restez attentive aux symptômes associés à un caillot sanguin, en particulier :

- si vous venez de subir une intervention chirurgicale ;
- si vous êtes restée immobilisée pendant longtemps (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si vous avez une jambe dans le plâtre) ;
- si vous faites un long trajet (plus d'environ 4 heures).

Pensez à informer votre médecin, infirmier /ère ou chirurgien que vous utilisez un contraceptif hormonal combiné :

- si vous devez ou venez de subir une intervention chirurgicale ;
- à chaque fois qu'un professionnel de santé vous demande si vous prenez un médicament.

Pour plus d'informations, veuillez lire la notice (dans l'emballage) ou consulter le site de l'afmps : www.afmps.be, rubrique « Notice et RCP d'un médicament ».
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable lié à l'utilisation d'un contraceptif hormonal, veuillez en parler à votre médecin ou votre pharmacien.
Vous pouvez également notifier les effets indésirables directement via le système national de notification :

- Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Veille, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles (site internet: www.afmps.be; e-mail: patientinfo@fagg-afmps.be)
- Luxembourg : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Allée Marconi - Villa Louvigny - L-2120 Luxembourg (site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>)



Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.

Mise à jour de décembre 2021 – Depuis la distribution initiale de cette DHPC en date du 27 Janvier 2014, de nouvelles données sont disponibles sur le risque de thrombo-embolie associé aux contraceptifs hormonaux combinés (CHCs) pour le **dienogest**.

D'après les données d'une méta-analyse, le risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) par année d'utilisation chez les femmes qui prennent du dienogest/éthinyloestradiol (DNG/EE) est estimé à **8 – 11 cas de TEV pour 10 000 femmes**. Pour de plus amples informations, nous renvoyons à [la DHPC qui a été distribuée pour les CHCs contenant du DNG/EE](#).

Le tableau ci-dessous remplace le tableau 1 joint à la DHPC datée du 27 janvier 2014 et fournit les informations les plus récentes sur le risque de TEV lié à l'utilisation des CHCs :

Tableau 1 : Risque de TEV associé aux contraceptifs hormonaux combinés

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

E2 – estradiol

En outre, depuis 2014, de nouveaux contraceptifs hormonaux combinés sont disponibles sur le marché belge. Étant donné que les informations de sécurité contenues dans la présente DHPC s'appliquent autant à ces nouveaux contraceptifs hormonaux combinés, cette DHPC est également reliée à ces nouveaux produits.

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation des CHCs à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS www.afmps.be. La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation des CHCs peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance des titulaires d'autorisation de mise sur le marché concernés.

Information transmise sous l'autorité de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

27 janvier 2014

Communication directe aux professionnels de la santé

Contraceptifs hormonaux combinés :

Il y a lieu d'être conscient des différences entre les produits face au risque de thromboembolie, de l'importance des facteurs de risque individuels, et de rester attentif aux signes et symptômes

Cher Docteur,
Madame, Monsieur le Pharmacien,

Ce courrier a pour objet de vous informer des résultats d'une réévaluation menée à l'échelle européenne et des derniers éléments de preuve relatifs au risque de thromboembolie associé à certains contraceptifs hormonaux combinés (CHC)¹. Ce courrier s'adresse à tous les prescripteurs de contraceptifs et à tous les professionnels de la santé susceptibles d'être confrontés à un cas de thromboembolie induite par un CHC. L'information qu'elle contient a été approuvée par l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency), les titulaires des autorisations de mise sur le marché et l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps).

Résumé

- Cette réévaluation a confirmé les connaissances antérieures selon lesquelles le risque de thromboembolie veineuse (TEV) associé à tous les CHC faiblement dosés (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol) est faible.
- Les différences observées entre les CHC concernant le risque de TEV sont bien documentées et dépendent du type de progestatif qu'ils contiennent. Selon les données actuellement disponibles les CHC contenant les progestatifs lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate, sont ceux qui comportent le risque de TEV le plus faible (cf. tableau 1 ci-dessous).
- Au moment de prescrire un CHC, une attention particulière doit être portée aux facteurs de risque individuels actuels de chaque femme, en particulier ceux relatifs à la TEV, et aux différences entre les produits face au risque de TEV.
- Une femme n'ayant présenté aucun problème durant l'utilisation d'un CHC, ne doit pas l'arrêter.
- Aucun élément de preuve n'a permis d'établir des différences en ce qui concerne le risque de thromboembolie artérielle (TEA) associé aux CHC faiblement dosés (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol).
- Chez la plupart des femmes, les bénéfices associés à l'utilisation des CHC sont nettement supérieurs au risque d'effets indésirables graves. L'attention doit désormais être portée en priorité aux facteurs de risque individuels de chaque femme et à la nécessité de procéder régulièrement à leur réévaluation, ainsi qu'à la prise de conscience des signes et symptômes de TEV et de TEA, qui doivent être expliqués aux femmes lors de la prescription d'un CHC.
- La possibilité d'une thromboembolie induite par un CHC doit toujours être prise en compte, face à une femme en présentant des symptômes.
- Des documents d'information complémentaires sont mis en place pour faciliter les consultations, notamment une check-liste destinée aux prescripteurs, énumérant les points à vérifier avec les femmes afin de s'assurer de la pertinence du CHC. Une carte décrivant les principaux signes et symptômes de TEV et TEA afin d'y sensibiliser les femmes est également disponible.

Informations complémentaires de sécurité et recommandations

De nombreuses études ont évalué le risque de TEV (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) chez les utilisatrices de différents CHC. Sur la base de la totalité des données, il a été conclu que le risque de TEV diffère d'un produit à l'autre, les produits associés au plus faible risque étant ceux contenant les progestatifs lévonorgestrel, noréthistérone et norgestimate. Actuellement, les données relatives à certains produits ne suffisent pas pour définir le risque encouru par rapport à l'utilisation de produits à risque plus faible.

Le tableau 1 rassemble les meilleures estimations du risque de TEV associé à un certain nombre d'associations d'éthinylestradiol avec un progestatif, comparé au risque associé aux pilules contenant du lévonorgestrel.

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

¹ Les contraceptifs hormonaux combinés contenant de l'éthinylestradiol ou de l'estradiol associé à de la chlormadinone, du désogestrel, du diénogest, de la drospirénone, de l'étonogestrel, du gestodène, du nomégestrol, de la norelgestromine ou du norgestimate.

Tableau 1 : Risque de TEV associé aux contraceptifs hormonaux combinés

Progestatif contenu dans le CHC (associé à l'éthinylestradiol, sauf mention contraire)	Risque relatif vs. lévonorgestrel	Estimation de l'incidence (pour 10 000 femmes par année d'utilisation)
Non enceinte et non utilisatrice	-	2
Lévonorgestrel	1,0	5-7
Norgestimate / Noréthistérone	1,0	5-7
Gestodène / Désogestrel / Osirénone	1,5-2,0	9-12
Étonogestrel / Norelgestromine	1,0-2,0	6-12
Chlormadinone / Diénogest/ Acétate de nomégestrol (E2)	A confirmer¹	A confirmer¹

E2 – estradiol

¹ D'autres études sont en cours ou planifiées pour récolter suffisamment de données pour estimer le risque pour ces produits.

Les prescripteurs doivent avoir connaissance des informations relatives aux produits et des recommandations cliniques en vigueur au moment de déterminer avec chaque femme le contraceptif le plus adapté. Le risque de TEV est maximal 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 avec le temps, et le risque 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 nécessaire de garder à l'esprit qu'une part importante des thromboembolies ne sont pas précédées de signes ou symptômes patents.

Il est connu que l'utilisation de CHC accroît aussi le risque de TEA (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), mais les informations disponibles ne suffisent pas à établir les variations de ce risque entre les différents produits.

La décision relative au choix du produit à utiliser doit être prise uniquement en concertation avec la femme, après avoir discuté notamment du risque de TEV associé aux différents produits, de l'influence potentielle de ses facteurs de risque actuels sur le risque de TEV et de TEA, et de ses préférences.

Une check-liste pour la prescription est mise à disposition afin de guider cette conversation. Une carte destinée aux femmes est également fournie. Les deux documents seront disponibles sur le site internet suivant:

http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/pharmacovigilance/dhpc_s_-_direct_healthcare_professional_communications/

Les Résumés des Caractéristiques du produit (RCP) et les notices seront mis à jour afin de refléter la compréhension actuelle des éléments de preuve disponibles et de rendre ces informations aussi claires que possible. Nous avons également saisi cette opportunité pour mettre à jour les taux de TEV de référence afin de refléter les éléments de preuve actuels. L'augmentation des taux de TEV est probablement consécutive à des améliorations dans le diagnostic et la notification des cas de TEV et à un accroissement de l'obésité au cours du temps.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de ces médicaments au Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage Humain (CBPH) et l'afmps. La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible dans le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée au CBPH par la poste à l'adresse afmps – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles par fax au numéro 02/524.80.01, ou encore par email à : adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de pharmacovigilance de la firme concernée (voir Annexe).

Demande d'informations complémentaires

Pour plus d'informations, veuillez contacter les titulaires des autorisations de mise sur le marché mentionnées dans les informations relatives aux produits (RCP et notice).

Sincères salutations,

Information transmise sous l'autorité de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé en collaboration avec les titulaires d'autorisation.