

Communiqué important relatif à la sécurité du médicament

Contraceptifs hormonaux combinés (CHC) : risque accru de thromboembolie veineuse sous CHC avec acétate de chlormadinone/éthinyloestradiol par rapport aux CHC contenant du lévonorgestrel

Novembre 2024

Cher Docteur,

les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché en Suisse des préparations autorisées à base de chlormadinone/éthinyloestradiol souhaitent vous informer, en accord avec Swissmedic, de l'état actuel des données relatives au risque de thromboembolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés contenant du chlormadinone par rapport aux CHC contenant du lévonorgestrel :

Résumé

- ✓ Une méta-analyse de quatre études observationnelles a conclu que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) contenant de l'acétate de chlormadinone (ACM) présentaient un risque jusqu'à deux fois plus élevé (Hazard Ratio ajusté [aHR] 1,25 [intervalle de confiance 95 % 1,12 à 2,14]) de thromboembolies veineuses (TEV) par rapport aux CHC qui contiennent du lévonorgestrel.
- ✓ Sur base de ces résultats, le risque annuel de TEV chez les femmes prenant un CHC contenant de la chlormadinone a été évalué à 6 à 9 sur 10 000 femmes.
- ✓ À titre de comparaison : chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate, le taux d'incidence annuel est de 5 à 7 cas pour 10 000 femmes, et pour les femmes n'utilisant pas de CHC de 2 cas pour 10 000 femmes.
- ✓ Chez la majorité des femmes, le bénéfice lié à l'utilisation des CHC dépasse le risque d'événements indésirables graves. Toutefois, il convient de prendre en considération lors de la prescription des CHC les facteurs de risques individuels réels de chaque patiente relatifs à la TEV ou en ce qui concerne les autres risques liés à une administration d'œstrogène/de gestagène, tout comme le risque de TEV par rapport à n'importe quel autre CHC.
- ✓ Les médecins prescripteurs doivent investiguer les signes potentiels d'une thromboembolie veineuse ou artérielle. Ces symptômes doivent être décrits à la patiente lors de la prescription de CHC. Il convient ici de tenir compte du fait qu'un nombre élevé de thromboembolies n'est pas précédé de signes ou de symptômes manifestes. En outre, les médecins prescripteurs devraient contrôler régulièrement la situation individuelle de la patiente face au risque.
- ✓ En cas de décision d'utiliser un CHC, le médecin prescripteur doit informer intégralement et clairement l'utilisatrice à propos des risques, du comportement à adopter en cas de problème et des mesures de précaution particulières. Une information adaptée de la patiente doit être répétée à chaque examen ou à minima à chaque renouvellement de la prescription.

Informations contextuelles en cas de doutes relatifs à la sécurité

Le risque de survenue d'une TEV (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) a été étudié chez les utilisatrices des différents CHC dans de nombreuses études. Lors de l'analyse globale des données, il est apparu que chaque CHC se distingue l'un de l'autre en ce qui concerne le risque de TEV. Ainsi, les CHC qui contiennent du lévonorgestrel (LNG), du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés à un risque plus faible. Le risque annuel de TEV chez des femmes saines utilisant un CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone est évalué à environ 5 à 7 cas pour 10 000 femmes. Le risque annuel de TEV chez des femmes saines n'utilisant pas de CHC est évalué à environ 2 cas pour 10 000 femmes (voir tableau 1 ci-dessous).

Les données étaient jusqu'à présent insuffisantes pour pouvoir évaluer de manière concluante le risque de TEV sous CHC contenant de la chlormadinone par rapport à d'autres CHC. De nouvelles données sont maintenant disponibles à ce sujet :

Une méta-analyse des études observationnelles a conclu que les CHC qui contiennent de l'acétate de chlormadinone (ACM) sont associés à un risque de TEV supérieur à celui des CHC qui contiennent du LNG.

Les quatre études prises en compte dans la méta-analyse sont de vastes études observationnelles prospectives. Elles incluaient 257 481 femmes qui utilisaient un CHC contenant soit du LNG soit de l'ACM.

La méta-analyse a permis d'obtenir un Hazard Ratio ajusté (aHR) de 1,25 (indice de confiance 95 % 1,12 à 2,14) pour le risque de TEV sous ACM par rapport au LNG. Sur base de ces données, le risque annuel de TEV pour les femmes utilisant un CHC contenant de l'ACM a été évalué à 6 à 9 cas pour 10 000 femmes.

Lorsqu'il est comparé à celui d'une grossesse et de la phase post-partum, le risque de TEV lors de l'utilisation de CHC est inférieur pour toutes les combinaisons d'œstrogène et de gestagène.

Tableau 1 : risque de TEV estimé issu de plusieurs études de l'utilisation de CHC (*nouvelle information en italique*) :

Gestagène/œstrogène dans le CHC	Risque relatif estimé par rapport au lévonorgestrel (fourchette d'estimation ou valeur)	Taux d'incidence estimé pour 10 000 femmes et année d'utilisation
Pas de CHC	-	2 (chez les utilisatrices non enceintes)
Lévonorgestrel/EE	Référence	5 à 7
Norgestimate/EE Noréthistérone/E	1,0	5 à 7
<i>Acétate de chlormadinone/EE</i>	1,25 ¹	6 à 9
Diénogest/EE	1,6 ²	8 à 11
Gestodène/EE Désogestrel/EE <u>Drospirénone/E</u>	1,5 à 2,0	9 à 12
Étonogestrel/EE Norelgestromine/E	1,0 à 2,0	6 à 12
Diénogest/EV	Données limitées ³	Données limitées ³
Acétate de nomégestrol/E2	À confirmer ⁴	À confirmer ⁴

EE : éthinylestradiol ; EV : estradiolvalérat ; E2 : estradiol

¹ Données issues d'une méta-analyse ; indice de confiance 95 % 1,12 à 2,14

² Données issues d'une méta-analyse ; indice de confiance 95 % 1,0 à 2,3.

³ Selon des données limitées d'une étude prospective, le risque de TEV sous diénogest/EV serait du même ordre de grandeur que celui des autres CHC, y compris les CHC contenant du lévonorgestrel.

Il n'est en revanche pas déterminé si le diénogest/EV fait partie des CHC présentant le risque le plus faible de TEV.

⁴ Des études supplémentaires doivent être réalisées pour obtenir des données plus significatives pour déterminer le risque que représente ce CHC.

Mesures et instructions/recommandations à destination des spécialistes

L'utilisation de tous les CHC augmente le risque de TEV par rapport à la non-utilisation. Le risque de TEV est le plus élevé au cours de la première année d'utilisation d'un CHC ou lors d'une reprise de l'utilisation (après un arrêt d'utilisation de 4 semaines minimum). De même, le risque de TEV augmente en la présence de facteurs de risque intrinsèques. Les facteurs de risque de TEV évoluent au cours du temps, c'est pourquoi il convient de réévaluer régulièrement le risque individuel d'une patiente. Pour permettre un diagnostic précoce, toutes les femmes se présentant avec les symptômes correspondants doivent être interrogées sur leur utilisation éventuelle de CHC. Il convient de garder à l'esprit qu'un nombre important de thromboses veineuses profondes sont asymptomatiques et ne se manifestent dans certains cas que par des complications graves (une embolie pulmonaire par exemple).

Les médecins prescripteurs doivent connaître les informations actuelles sur le médicament et les directives actuelles de traitement lorsqu'une patiente leur demande quelle méthode de contraception est la mieux adaptée pour elle.

La décision d'utiliser un CHC faisant partie de ceux ne présentant pas le risque de TEV le plus faible doit uniquement être prise après discussion avec la patiente au cours de laquelle il convient de vérifier qu'elle a conscience et comprend le risque de TEV, comment ses facteurs de risques individuels influencent ce risque et le fait que son risque de TEV est le plus élevé pendant la première année d'utilisation. Les informations relatives au médicament des CHC contenant de la chlormadinone ont été adaptées selon ces nouvelles conclusions. Les informations actualisées relatives au médicament sont publiées à l'adresse www.swissmedicinfo.ch.

Signalement des événements indésirables

Swissmedic recommande d'utiliser pour le signalement des événements indésirables (EI) le portail de signalement développé à cet effet Electronic Vigilance System (EIViS). Toutes les informations nécessaires sont disponibles à l'adresse www.swissmedic.ch.

Coordonnées des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché :

pour toute question ou information complémentaire, veuillez-vous adresser à :

<i>Médicament</i>	<i>Titulaire de</i>	<i>No de téléphone</i>	<i>E-mail</i>
Belara (No d'autorisation : 55887) Belarina (No d'autorisation : 58766)	Gedeon Richter (Suisse) AG	+41 (0) 41 747 21 91	Signalement des EI : drugsafety.ch@gedeonrichter.eu Questions médicales : medinfo.ch@gedeonrichter.eu
Madinette (No d'autorisation : 61334)	Dermapharm AG	+41 (0) 41 785 63 40	Signalement des EI et questions médicales : drugsafety.ch@dermapharm.com
Gerti Gynial (No d'autorisation : 66300)	Gynial AG	+41 (0) 41 780 60 00	Signalement des EI : pv@drehm.at Questions médicales : gm@gynial.com
Neogyn (No d'autorisation : 66301)	Labatec Pharma SA	+ 41 22 785 95 00	Signalement des EI et questions médicales : drugsafety@labatec.com
Tyarena (No d'autorisation : 62333)	Mepha Pharma AG	0800 00 55 88	Signalement des EI : pharmacovigilance@tevapharma.ch

			Questions médicales : medizinschweiz@mepha.ch
Ladonna (No d'autorisation : 59492)	Sandoz Pharmaceuticals AG	+41 61 547 03 00	Signalement des EI : adverse.event.switzerland@sandoz.com Questions médicales : medwiss.switzerland@sandoz.com
Éthinylestradiol Acétate de chlormadinone Stada, comprimés pelliculés (no d'autorisation 62934) Sara, comprimés pelliculés (no d'autorisation 68898)	Spirig HealthCare AG Industriestrasse 30 4622 Egerkingen	Informations médicales/signaleme nt des EI : Tél. +41 62 388 85 88	Informations médicales/signalement des EI : pharmacovigilance@spirig-healthcare.ch