



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

10 octobre 2007

#### Réévaluation des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération

### 1. Introduction

Suite à une saisine du Ministre de la santé et des solidarités, la Commission de la transparence réévalue les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération sur la base d'un « état actuel de la science en vue d'une éventuelle admission au remboursement ».

La Commission de la transparence a déjà examiné certains contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération (15 spécialités ont été vues en 2002) dans le cadre de leur inscription en ville et aux collectivités.

Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

- pour l'efficacité : pas de différence entre les oestroprogestatifs de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> générations.
- pour la tolérance :
  - le risque thromboembolique veineux relatif entre les oestroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> et de 2<sup>ème</sup> générations est compris entre 1,5 et 2.
  - pas de différence entre les oestroprogestatifs de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> générations pour le risque artériel.

La Commission avait conclu à un SMR important et à l'absence d'ASMR par rapport aux contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération et émis un avis favorable à l'inscription en ville et aux collectivités.

La Commission avait souhaité revoir les avis rendus dans un délai de 24 mois afin de mieux situer ces spécialités par rapport à leurs alternatives. Il avait été demandé aux firmes de fournir des données permettant d'évaluer la tolérance des oestroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération versus les oestroprogestatifs de 2<sup>ème</sup> génération. Ces données n'ont jamais été fournies.

L'efficacité des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération est bien établie. La principale interrogation liée à la prescription et à l'usage des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération concerne le profil de tolérance. Depuis la dernière évaluation faite par la Commission, de nouvelles données ont été publiées. Elles ne portent que sur la tolérance des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération.

## **2. Les contraceptifs oraux oestroprogestatifs**

Deux types de contraception sont disponibles en France : les contraceptions hormonales et les contraceptions mécaniques. Parmi les contraceptions hormonales, la contraception oestroprogestative est la méthode contraceptive la plus efficace et la plus utilisée dans les pays occidentaux.

La composition des contraceptifs oraux oestroprogestatifs a évolué avec le temps : changement de progestatifs et diminution des doses d'éthinylestradiol. En fonction de cette évolution, les contraceptifs oestroprogestatifs ont ainsi été classés en trois générations.

Les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération contiennent une hormone oestrogénique, l'éthinylestradiol à des doses variables comprises entre 15 et 35 µg et une hormone progestative : le désogestrel, le gestodène ou le norgestimate. Ces progestatifs sont plus puissants et sont utilisés à une dose plus faible, entraînant ainsi moins d'effet androgénique.

Trois associations de principes actifs sont concernées par cette réévaluation :

- Ethinylestradiol/désogestrel
- Ethinylestradiol/gestodène
- Ethinylestradiol/norgestimate (cf annexe 1).

Tous les contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération sont inscrits en ville (taux de remboursement à 65%) et aux collectivités.

Aucun des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération n'est inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

## **3. Méthode de travail**

Contrairement à une réévaluation « classique » où les spécialités à réévaluer sont déjà inscrites sur la liste des spécialités remboursables après avis de la Commission, tous les contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération n'ont pas été examinés antérieurement par la Commission.

Pour un certain nombre de contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération, la Commission ne disposait donc d'aucune information antérieure. Par ailleurs, ces spécialités étant non remboursables, les firmes concernées n'avaient aucune obligation à fournir des données à la HAS dans le cadre de cette réévaluation en vue d'un éventuel remboursement.

Les informations attendues pouvant être qualitativement et quantitativement hétérogènes selon les spécialités, il a été proposé de donner un avis global sur ces spécialités, afin d'aider à la décision d'un éventuel remboursement. Cet avis pourrait, le cas échéant, induire des demandes d'inscription de la part des firmes concernées.

Dans cet objectif, la méthode de travail de la Commission a été adaptée pour permettre une revue la plus exhaustive et globale possible.

Il a été demandé aux firmes d'adresser au Service Evaluation des Médicaments toute information significative qui permettrait d'éclairer l'évaluation du rapport efficacité/effets indésirables des spécialités concernées, leur place dans la stratégie thérapeutique et leurs conditions d'utilisation.

Une recherche bibliographique conduite par les services de la documentation de la Haute Autorité de Santé a également été réalisée (cf. stratégie documentaire en annexe 2).

Les recommandations et rapports d'évaluation sur les contraceptifs oraux publiés depuis 2002 ont été systématiquement recherchés.

Afin d'éclairer au mieux les travaux de la Commission de la transparence, des experts externes ont été consultés.

## **4. Résultats :**

### **4.1. Les sources disponibles**

Les sources de données cliniques disponibles proviennent :

- des données fournies par les laboratoires : des données bibliographiques incluant des revues de la littérature relatives à la contraception, des données relatives à l'activité pro-thrombotique des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération, des études ayant contribué à l'évaluation de l'EMEA en 2001.
- d'une recherche bibliographique conduite par les services de la documentation de la Haute Autorité de Santé

### **4.2. La sélection des études**

Les données cliniques prises en compte pour l'actualisation des données d'efficacité et de tolérance sont les résultats des études cliniques contrôlées et des méta-analyses postérieures à l'évaluation de l'EMEA, publiées depuis la dernière évaluation par la Commission (2002) et réalisées dans le cadre de l'indication de l'AMM (contraception hormonale orale).

Une vérification de la prise en compte exhaustive de l'ensemble des études individuelles dans les méta-analyses disponibles a été réalisée.

### **4.3. Résultats observés en termes d'efficacité contraceptive**

L'efficacité des méthodes contraceptives est fondée sur le calcul de l'indice de Pearl (nombre de grossesses pour 100 années-femmes).

Pour l'ensemble des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération, cet indice varie de 0 à 0,77.

#### **4.3.1. Rappel des conclusions de la Commission de la transparence (avis rendus en 2002)**

Il n'y a pas de différence entre les oestroprogestatifs de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> générations.

#### **4.3.2. Données nouvelles**

Aucune nouvelle donnée relative à l'efficacité des contraceptifs oraux n'a été déposée par les firmes. Par ailleurs, aucune donnée nouvelle relative à l'efficacité des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération n'a été retrouvée dans la littérature.

#### **4.3.3. Indication particulière**

Deux spécialités, TRIAFEMI et TRICILEST, ont l'indication suivante : « contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée. Ce traitement contraceptif ne dispense pas d'un traitement spécifique de l'acné si celui-ci est nécessaire. »

L'AMM de ces spécialités repose sur 2 études comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle ayant démontré un effet anti-acnéique de l'association norgestimate/éthynylestradiol dans le traitement de l'acné.

Il faut souligner que l'effet anti-acnéique est dû à la faible androgénicité des progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération.

Une étude récente<sup>1</sup> a comparé l'efficacité des contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération versus celle des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération chez 34 femmes ayant de l'acné. Une diminution statistiquement significative des lésions acnéiques a été observée dans chaque groupe de traitement mais aucune différence entre les contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> génération n'a été observée. Ce résultat est à interpréter avec précaution car nous ne disposons pas des résultats pour l'ensemble des femmes incluses dans l'étude.

---

<sup>1</sup> Rosen M. et al. A randomized controlled trial of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of acne vulgaris. Am J Obstet Gynecol 2003; 188 : 1158-60

#### **4.4. Résultats observés en termes de tolérance**

##### **4.4.1. Rappel des conclusions de la Commission de la transparence (avis rendus en 2002)**

Les avis antérieurs de la Commission sont fondés uniquement sur les résultats de la réévaluation faite par l'EMEA<sup>2</sup> du rapport bénéfice/risque des contraceptifs oestroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération.

Cette réévaluation de l'EMEA a été conduite depuis fin 1995 jusqu'à mi-septembre 2001 suite aux résultats de trois études épidémiologiques suggérant que l'utilisation des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération était associée à un risque d'accident thromboembolique veineux plus élevé que celui des contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération.

La plupart des données disponibles lors de la réévaluation conduite par l'EMEA concernaient des contraceptifs oraux contenant 30 µg d'éthinylestradiol. Pour les contraceptifs oraux contenant 20 µg d'éthinylestradiol, les données épidémiologiques disponibles sur le risque thromboembolique veineux ne suggéraient pas un risque plus faible que pour les contraceptifs oraux contenant 30 µg d'éthinylestradiol. Ainsi, aucune différence ne pouvait être faite entre les contraceptifs oraux contenant 20 µg ou 30µg d'éthinylestradiol.

Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

##### **Risque thromboembolique veineux**

Une évaluation menée par l'Agence européenne (EMEA) a abouti aux conclusions suivantes :

- Les accidents thromboemboliques veineux sont des effets indésirables rares associés à la prise de tout contraceptif oestroprogestatif. Cependant le risque est faible et le rapport bénéfice/risque est favorable pour l'ensemble des contraceptifs oestroprogestatifs disponibles.
- les femmes qui prennent un contraceptif oestroprogestatif de 3<sup>ème</sup> génération contenant 30 µg d'éthinylestradiol sont exposées à un risque un peu plus important d'accident thromboembolique veineux que les femmes qui prennent un contraceptif oestroprogestatif de 2<sup>ème</sup> génération.
  - \*Pour les contraceptifs contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol et du lévonorgestrel (contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération), l'incidence d'accident thromboembolique veineux est d'environ 20 cas pour 100 000 années-femmes d'utilisation.
  - \*Pour les contraceptifs contenant 30 µg d'éthinylestradiol associé au désogestrel ou au gestodène (contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération), l'incidence est d'environ 30 à 40 cas pour 100 000 années-femmes d'utilisation. Soit 10 à 20 cas supplémentaires pour 100 000 années-femmes d'utilisation (risque relatif de survenue d'un accident thromboembolique veineux compris entre 1,5 et 2).
  - \*Pour les contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération contenant 20 µg d'éthinylestradiol, les données épidémiologiques ne suggèrent pas un risque thromboembolique veineux plus faible que pour les contraceptifs contenant 30 µg d'éthinylestradiol.
- Pour l'ensemble des contraceptifs oestroprogestatifs, le risque thromboembolique veineux est plus élevé durant la première année d'utilisation que par la suite.

##### **Risque artériel**

##### **- Accident vasculaire cérébral :**

Dans son évaluation, l'EMEA conclut qu'aucune différence n'a été mise en évidence entre les progestatifs de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> générations sur le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique.

##### **- Infarctus du myocarde :**

Le risque d'infarctus du myocarde est fortement lié à l'âge : d'une part, il est très faible dans les tranches d'âge concernées par la contraception orale, et d'autre part, dans cette population, les femmes les plus jeunes (15-25 ans) ont un risque inférieur aux femmes plus âgées (35-45 ans). Les facteurs de risque classiques (tabagisme, hypertension, hypercholestérolémie, diabète, obésité) jouent un rôle essentiel.

---

<sup>2</sup> Rapport public d'évaluation du comité des spécialités pharmaceutiques de l'EMEA – Contraceptifs oestroprogestatifs et risque thromboembolique veineux. 28 septembre 2001

Plusieurs études cas-témoins ont été réalisées, dont une publiée depuis l'évaluation menée par l'EMA. Elles comportent des insuffisances méthodologiques (faibles effectifs, facteurs de risque associés, modalités des traitements). D'une façon générale ce type d'étude apporte un faible niveau de preuve.

Selon l'EMA, les résultats de ces études sont contradictoires et ne permettent pas de se prononcer sur une différence éventuelle entre les oestroprogestatifs de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> générations.

#### Profil de tolérance autre que vasculaire

Aucune étude comparant les oestroprogestatifs de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> génération n'a été déposée.

En conclusion :

- le risque thromboembolique veineux relatif entre les oestroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération est compris entre 1,5 et 2.
- on ne peut conclure à une différence entre les oestroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération pour le risque artériel.
- aucune donnée ne permet d'apprécier la tolérance des oestroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération en dehors du risque vasculaire, et donc de les situer versus leurs alternatives, permettant d'identifier les femmes qui en tireraient un avantage particulier.

La Commission avait considéré, qu'en l'absence de données suffisantes, les contraceptifs oestroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération contenant moins de 30 µg d'éthinylestradiol ne pouvaient être distingués des autres contraceptifs oestroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération.

Le norgestimate est considéré en France comme un progestatif de 3<sup>ème</sup> génération. Faute de données suffisantes, il ne peut être distingué des autres progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération. De ce fait, les mises en garde concernant les contraceptifs oestroprogestatifs contenant du norgestimate sont identiques à celles proposées pour les autres contraceptifs oestroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération, contenant du gestodène ou du désogestrel.

#### 4.4.2. Analyse des nouvelles données depuis la dernière évaluation par la Commission

Depuis la dernière évaluation des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération par la Commission de la transparence, de nouvelles données de tolérance ont été publiées. Il s'agit de deux méta-analyses<sup>3,4</sup> et de l'étude RATIO<sup>5</sup>.

##### 4.4.2.1. Méta-analyse de Kemmeren

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer la tolérance des contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération versus celle des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération. Cette méta-analyse a inclus un total de 7 études (n=1890) : études cas-témoins et études de cohorte.

Le critère principal de jugement a été le risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux.

Une recherche exhaustive des essais à inclure n'a pas été réalisée. Un biais de publication ne peut donc être exclu.

Un modèle à effet aléatoire a été utilisé et une analyse de sensibilité a été réalisée.

##### Résultat sur le critère principal :

L'Odds Ratio (contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération versus ceux de 2<sup>ème</sup> génération) de survenue d'un accident thromboembolique veineux a été de 1,7 (IC 95% [1,4 ; 2,0]).

<sup>3</sup> Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ 2001; 323 (7305): 1-9.

<sup>4</sup> Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (7): 3863-3870

<sup>5</sup> Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der GY, Rosendaal FR, Algra A. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. Stroke 2002; 33 (5): 1202-1208.

Cet Odds Ratio est de 3,1 (IC 95% [2,0 ; 4,6]) chez les femmes ayant pris un contraceptif de 3<sup>ème</sup> génération pour la première fois, de 2,5 (IC 95% [1,6 ; 4,1]) chez les utilisatrices à court terme et de 2 (IC 95% [1,4 ; 2,7]) chez les utilisatrices au long cours.

Une analyse spécifique prévue a priori en fonction du progestatif de 2<sup>ème</sup> génération (levonorgestrel) ou de 3<sup>ème</sup> génération (gestodène ou désogestrel) a été réalisée.

L'Odds Ratio (gestodène versus levonorgestrel) de survenue d'un accident thromboembolique veineux est de 1,5 (IC 95% [1,2 ; 2,4]).

L'Odds Ratio (désogestrel versus levonorgestrel) de survenue d'un accident thromboembolique veineux est de 1,7 (IC 95% [1,2 ; 2,6]).

On ne dispose pas de données comparant les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération entre eux.

Les auteurs concluent que les contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération sont associés à une augmentation de survenue d'accidents thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération.

#### 4.4.2.2. Méta-analyse de Baillargeon

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer la tolérance cardio-vasculaire à long terme des contraceptifs oraux dosés à moins de 50 µg d'éthinylestradiol.

Cette méta-analyse a inclus un total de 14 études cas-témoins.

La recherche des essais à inclure n'a pas été exhaustive. Un biais de publication ne peut donc être exclu.

Les résultats du test d'hétérogénéité ne sont pas disponibles. Une analyse de sensibilité a été réalisée.

Le critère principal de jugement était composite : survenue d'un AVC ou d'un infarctus du myocarde.

#### Résultat sur le critère principal :

L'Odds Ratio (utilisatrice d'une contraception orale versus non utilisatrice) de survenue d'un infarctus du myocarde est de 1,84 (IC 95% [1,38 ; 2,44]).

L'Odds Ratio (utilisatrice d'une contraception orale versus non utilisatrice) de survenue d'un AVC ischémique est de 2,12 (IC 95% [1,56 ; 2,56]).

L'Odds Ratio (utilisatrice d'une contraception orale versus non utilisatrice) de survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC ischémique est de 2,01 (IC 95% [1,63 ; 2,48]).

Une analyse supplémentaire, prévue a priori, en fonction du type de progestatif (2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération) a été réalisée.

Une augmentation du risque de survenue d'un infarctus du myocarde (RR = 1,85, IC 95% [1,03 ; 3,32]) ou d'AVC ischémiques (RR= 2,54, IC 95% [1,96 ; 3,28]) a été observée avec les contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération.

Avec les contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération, seule une augmentation du risque de survenue d'AVC ischémique a été observée (RR = 2,03, IC 95% [1,15 ; 3,57]).

Les auteurs concluent que les contraceptifs oraux augmentent significativement le risque de survenue d'événements artériels cardiaques et vasculaires. La prise de contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération est associée à une augmentation significative du risque d'AVC ischémiques alors que les contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération sont associés à une augmentation significative du risque de survenue d'AVC ischémiques et d'infarctus du myocarde.

#### 4.4.2.3. Etude RATIO

Il s'agit d'une étude cas-témoins, multicentrique ayant évalué l'impact d'un traitement contraceptif sur le risque de survenue d'AVC ischémique chez 1 128 femmes âgées de 18 à 49 ans, parmi lesquelles 203 avaient eu un premier AVC et 925 n'avaient pas d'antécédents de maladies vasculaires.

Une contraception orale oestroprogestative était utilisée chez 450 femmes (225 utilisaient un contraceptif de 2<sup>ème</sup> génération, 142 un contraceptif de 3<sup>ème</sup> génération), 669 femmes n'avaient pas de contraception.

L'Odds Ratio (utilisatrice d'une contraception orale versus non utilisatrice) de survenue d'un AVC ischémique est de 2,3 (IC 95% [1,6 ; 3,3]).

Ce risque augmente avec l'âge. L'Odds Ratio (utilisatrice d'une contraception orale versus non utilisatrice) de survenue d'un AVC ischémique est de :

- 1,3 (IC 95% [0,5 ; 3,3]) chez les patientes âgées de 18 à 29 ans
- 2,3 (IC 95% [1,2 ; 4,3]) chez les patientes âgées de 30 à 39 ans
- 2,6 (IC 95% [1,6 ; 4,2]) chez les patientes âgées de 40 à 49 ans.

Une analyse supplémentaire, prévue a priori, en fonction du type de progestatif (2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération) a été réalisée.

Une augmentation du risque de survenue d'AVC ischémiques a été observée avec les contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération (OR contraceptif 2<sup>ème</sup> génération versus aucun contraceptif = 2,4, IC 95% [1,6 ; 3,7]).

Une augmentation du risque de survenue d'AVC ischémiques a été observée avec les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération (OR contraceptif 3<sup>ème</sup> génération versus aucun contraceptif = 2,0, IC 95% [1,2 ; 3,5]).

Aucune différence en termes de survenue d'AVC n'a été observée entre les contraceptifs de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> génération. L'Odds Ratio (contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération versus 2<sup>ème</sup> génération) de survenue d'un AVC ischémique est de 1,0 (IC 95% [0,6 ; 1,8]).

Les auteurs concluent que le risque de survenue d'un AVC est identique quel que soit le contraceptif oral utilisé (de 2<sup>ème</sup> ou de 3<sup>ème</sup> génération).

#### 4.5. Conclusion

La Commission a été saisie par le Ministre de la santé et des solidarités pour réévaluer les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération en vue d'une éventuelle admission au remboursement.

La Commission avait déjà examiné en 2002 un certain nombre de spécialités et son évaluation était fondée sur les résultats de la réévaluation récente du rapport bénéfice/risque des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération par l'EMA. Il avait été souligné que la prise de contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération était associée à un risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux. Aucune différence entre les contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération et de 3<sup>ème</sup> génération en termes de risque artériel n'avait été mise en évidence.

Depuis cette réévaluation, on ne dispose d'aucune données nouvelles relatives à l'efficacité ; seules de nouvelles données de tolérance ont été publiées. Ces données confirment que les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération sont associés à une augmentation de survenue d'accidents thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération. En termes de tolérance artérielle, dans l'étude RATIO, aucune différence entre les contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations n'a été observée sur le risque de survenue d'un AVC. Mais une méta-analyse ayant évalué la tolérance cardio-vasculaire à long terme suggère que les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération seraient associés à une augmentation du risque d'AVC.

Aucune donnée ne permet de différencier les différents progestatifs des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération entre eux.

Les études incluses dans les méta-analyses et l'étude RATIO sont observationnelles. Les résultats sont donc à interpréter avec précaution compte tenu des biais potentiels liés à ce type d'étude (biais de sélection, d'indication, de confusion, d'évaluation et/ou de mesure, de mémorisation). Le niveau de preuve des résultats reste par conséquent peu élevé, et les seules conclusions possibles sont de nature exploratoire.

Au terme de l'analyse de l'ensemble des données nouvelles, il n'existe aucun argument scientifique de niveau de preuve suffisant permettant de démontrer pour les contraceptifs oraux de troisième génération un meilleur profil de tolérance en termes de survenue d'AVC ischémiques ou d'infarctus du myocarde par rapport aux contraceptifs oraux de deuxième génération. Enfin, il semble exister un surcroît de risque thromboembolique veineux sous contraceptifs oraux de troisième génération en comparaison aux contraceptifs oraux de deuxième génération. Ce surcroît avait été précédemment souligné par la Commission. Aucune différence entre les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération n'est observée, le risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux étant augmenté quelque soit le progestatif de 3<sup>ème</sup> génération<sup>6</sup>.

Seule une étude prospective, comparative, de très large échelle permettrait de mettre en évidence des différences pertinentes entre les deux générations de contraceptifs.

#### **4.6. Données d'utilisation**<sup>7</sup>

Chez les jeunes femmes, l'usage de la pilule est très répandu puisque près de 82% des femmes âgées de 20 à 24 ans l'utilisent (54% utilisent des contraceptifs de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération, 28% des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération). En revanche, cette utilisation diminue à partir de 35 ans au profit du stérilet.

En 2002, il y a eu 2 822 310 prescriptions de contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération, soit 30,4% des prescriptions totales de contraceptifs.

En 2006, il y a eu 2 555 032 prescriptions de contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération, soit 27,5% des prescriptions totales de contraceptifs.

En 2006, les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération ont représenté 35,3% des prescriptions d'oestroprogestatifs par des gynécologues libéraux et 22,2% des prescriptions d'oestroprogestatifs par des médecins généralistes.

#### **4.7. Avis d'expert**

Au vu des données, les experts ont considéré que les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération étaient associés à une augmentation du risque de survenue d'accident thromboembolique veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération. Sur le plan artériel, il existe une augmentation du risque d'AVC ischémique. Il n'existe pas de données scientifiques qui permettent de juger d'un meilleur profil de tolérance des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération.

Les accidents thromboemboliques veineux sont des effets indésirables rares associés à la prise de tout contraceptif oestroprogestatif. Pour l'ensemble des contraceptifs oestroprogestatifs, le risque thromboembolique veineux est plus élevé durant la première année d'utilisation.

Selon les experts, les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération ne peuvent être recommandés aux nouvelles utilisatrices en 1<sup>ère</sup> intention.

---

<sup>6</sup> Le norgestimate est un progestatif de 3<sup>ème</sup> génération peu évalué. Une étude a montré que l'Odds Ratio (norgestimate versus levonorgestrel) de survenue d'un accident thromboembolique veineux est de 1,1 (IC 95% [0,8 ; 1,6]). Jick S. et al. Risk of non fatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception* 73 (2006) 566-570

<sup>7</sup> Etude Thalès. Etude de la prévalence des moyens de contraception en médecine générale et en gynécologie libérale. Années 2002 à 2006

Par ailleurs, la prescription des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération doit être précédée d'un interrogatoire rigoureux afin de déterminer avec précision l'existence de facteurs de risque thromboemboliques associés ou de contre-indications.

En pratique, les patientes sous contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération se plaignent souvent de symptômes médicalement peu graves mais gênants (prise de poids, mastodynies, lourdeur des membres inférieurs) qui les amènent à arrêter leur contraception. Ces symptômes disparaissent ou s'améliorent souvent par une diminution de la dose d'éthinylestradiol ou par le passage à un contraceptif oral de 3<sup>ème</sup> génération.

Les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération sont moins androgéniques que les progestatifs de 2<sup>ème</sup> génération, favorisant ainsi un « climat » oestrogénique. De ce fait, les contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération peuvent être utilisés dans le cadre d'un visée anti-acnéique. Il est à noter que seules deux spécialités, TRIAFEMI et TRICILEST, sont indiquées chez la femme ayant une acné légère à modérée. Mais ce traitement contraceptif ne dispense d'un traitement spécifique de l'acné car, selon certains experts, l'acné n'est pas améliorée mais aucune aggravation n'est observée sous traitement contraceptif de 3<sup>ème</sup> génération.

## **5. Stratégie thérapeutique**

Selon les recommandations pour la pratique clinique élaborées par l'Afssaps, l'ANAES et l'INPES<sup>8</sup>, toute méthode contraceptive doit être simple, efficace, bien tolérée et réversible. On considère actuellement que l'efficacité contraceptive des différents types de contraceptifs oestroprogestatifs donnés au long cours est équivalente.

Avant la prescription d'une contraception oestroprogestative, il importe de rechercher systématiquement des facteurs de risque thromboembolique artériel ou veineux et de prendre en compte les contre-indications et précautions d'emploi. Le choix de l'oestroprogestatif est fonction du « climat hormonal » de la femme, de son âge, de la survenue d'un avortement ou d'un accouchement récent et de ses antécédents personnels et familiaux.

La contraception oestroprogestative est l'une des méthodes de 1<sup>ère</sup> intention, pour les femmes ne présentant pas de facteur de risque particulier (cardio-vasculaire, cancéreux, hépatique, etc.). Il s'agit d'une méthode efficace dans son emploi courant et très efficace lorsqu'elle est employée de manière optimale. De nouvelles formes d'administration (timbre et anneau vaginal libérant des oestroprogestatifs) ont fait la preuve de leur efficacité et peuvent constituer des alternatives, notamment pour des femmes sujettes à des problèmes d'observance.

Aucune donnée ne permet, en termes d'efficacité contraceptive et de contrôle du cycle, de privilégier la prescription d'un type particulier de pilule oestroprogestative (selon sa génération ou son caractère mono-, bi-, ou triphasique). La notion de « climat hormonal » est difficile à apprécier et varie en fonction de la réceptivité de chaque femme, ce qui peut conduire à des adaptations de la prescription en fonction de la tolérance individuelle à la pilule testée.

Toutes les générations de contraceptifs oestroprogestatifs sont associées à une augmentation du risque d'accident thrombo-embolique (niveau de preuve 3)<sup>9</sup>.

---

<sup>8</sup> Recommandations pour la pratique clinique Afssaps-ANAES-INPES : Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Décembre 2004

<sup>9</sup> Grade des recommandations :

- niveau 1 : preuve scientifique établie (essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées)
- niveau 2 : présomption scientifique (essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte)
- niveau 3 : faible niveau de preuve (études cas-témoins)
- niveau 4 : faible niveau de preuve (études comparatives comportant des biais importants, études rétrospectives, séries de cas)

Le risque artériel augmente avec l'âge : à partir de 35 ans, le rapport bénéfice/risque de cette contraception devra être réévalué régulièrement. A cet âge, le tabagisme constitue le facteur essentiel de risque vasculaire.

Après 45 ans, les oestroprogestatifs ne sont pas conseillés en raison de l'accroissement des risques vasculaires et métaboliques, on conseille donc une contraception mécanique.

Les données de la littérature rapportent une augmentation potentielle du risque de certains cancers, notamment du sein et du col utérin (niveau de preuve 2)<sup>10</sup>. Ces cancers restent relativement peu fréquents dans les tranches d'âge les plus jeunes mais augmentent avec l'âge.

A contrario, il convient de souligner que cette même littérature met en évidence des effets bénéfiques potentiels de la contraception oestroprogestative orale sur la survenue du cancer de l'endomètre (niveau de preuve 2), du cancer de l'ovaire (niveau de preuve 2), du cancer colorectal (niveau de preuve 2)<sup>11</sup>. Le recul est insuffisant pour ce qui est des dispositifs médicaux libérant des oestroprogestatifs (timbre et anneau vaginal).

Une étude de cohorte récente<sup>12</sup> suggère que la contraception orale ne serait pas associée à un risque global accru de cancer et entraînerait une réduction du risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire notamment. En revanche, chez les utilisatrices au long cours (8 ans et plus), les risques seraient accrus pour les cancers du col de l'utérus, du système nerveux central et de l'hypophyse.

Les principales contre-indications des méthodes contraceptives oestroprogestatives sont d'ordre cardio-vasculaire, carcinologique et hépatique.

Bien que la pratique ait réservé son usage en 2<sup>ème</sup> intention pour les femmes qui présentent certaines contre-indications (notamment cardio-vasculaires), la contraception progestative est à classer, de même que les oestroprogestatifs, au rang des méthodes efficaces dans leur emploi courant et très efficaces en utilisation optimale.

Le DIU, dispositif intra-utérin, est une autre méthode contraceptive de 1<sup>ère</sup> intention.

Ainsi, les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération sont des traitements efficaces au même titre que les autres méthodes contraceptives. Cependant, compte tenu de leur profil de tolérance, leur prescription ne doit se faire qu'après prise en compte des contre-indications et des facteurs de risque associés.

---

<sup>10</sup> À titre indicatif, la survenue des cancers du sein varie de 0,2/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 138/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans ; l'augmentation du risque liée à l'utilisation en cours d'une pilule oestroprogestative est de l'ordre de 25%. La survenue des cancers du col utérin varie de 0,1/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 20/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans ; l'augmentation du risque de cancer cervical liée à l'utilisation d'une pilule oestroprogestative est de l'ordre de 50% après 5 à 9 ans d'utilisation. Pour le cancer du foie, considéré comme exceptionnel (<1/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans), le risque après 5 ans d'utilisation est multiplié par un facteur de l'ordre de 2 relativement aux non-utilisatrices.

<sup>11</sup> À titre indicatif, les cancers de l'endomètre sont rares (< 5/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans) et la réduction du risque lié à l'utilisation en cours d'une pilule oestroprogestative est de l'ordre de 66 % 5 ans après l'arrêt. La survenue des cancers de l'ovaire varie de 1/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 9/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans et la réduction du risque liée à l'utilisation d'une pilule oestroprogestative est de l'ordre de 30 % dans les 5 à 20 ans après l'arrêt. La survenue des cancers colorectaux varie de 0,2/100 000 femmes par an entre 15 et 19 ans à 12/100 000 femmes par an entre 40 et 44 ans et la réduction du risque est de l'ordre de 15 à 20 %.

<sup>12</sup> Hannaford PC. Cancer risk among users of oral contraceptives : cohort data from the Royal College of general Practitioner's oral contraception study. BMJ. Sept 2007

## **6. Conclusion et recommandations de la Commission**

### **6.1. Service médical rendu**

Les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive.

Au vu des nouvelles données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération reste important.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ou non.

Les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération sont des traitements de deuxième intention. (avis d'experts)

Le service médical rendu est important.

### **6.2. Amélioration du service médical rendu**

Compte tenu de l'augmentation du risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique associée aux contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération, de l'absence d'étude prospective comparative permettant d'évaluer le bénéfice apporté par les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération versus les contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération, la Commission de la transparence considère que les contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération.

## **Annexe 1 : liste des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération (\*spécialités vues en 2002 par la Commission)**

- Spécialités à base de désogestrel/éthynylestradiol et leurs génériques :

CYCLEANE 20\*  
CYCLEANE 30\*  
MERCILON\*  
VARNOLINE\*  
VARNOLINE CONTINU\*  
MIRLETTE 30µg/150 µg\*  
MIRLETTE 20µg/150 µg\*

- Spécialités à base de gestodène/éthynylestradiol et leurs génériques:

HARMONET\*  
MINESSE\*  
MINULET\*  
TRIMINULET\*  
MELIANE\*  
MELODIA\*  
MONEVA\*  
PHAEVA\*

- Spécialités à base de norgestimate/éthynylestradiol :

CILEST\*  
TRICILEST  
EFFIPREV\*  
TRIAFEMI

## **Annexe 2 : stratégie de recherche documentaire de la HAS**

### 1. Sources d'information

#### Bases de données bibliographiques automatisées

Medline (National library of medicine, États-Unis);  
Pascal (CNRS-INIST, France).

#### Autres sources

Cochrane Library (Grande-Bretagne) ;  
National Guideline Clearinghouse (États-Unis);  
HTA Database (International network of agencies for health technology assessment - INAHTA) ;  
Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;  
BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes) ;  
Internet : moteurs de recherche.

### 2. Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie d'interrogation de Medline et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou types d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».