



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. ADEPAL - MINIDRIL - TRINORDIOL – Renouvellement d'inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Je demande à M. Lengliné de bien vouloir quitter la salle.

Nous accueillons Jacqueline Conard, sollicitée pour expertiser ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien de nature à la placer en situation de conflit d'intérêts.

(L'expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour et merci de nous avoir rejoints. Nous accueillons Jacqueline Conard pour parler d'ADEPAL, MINIDRIL et TRINORDIOL. Je cède la parole à [REDACTED], chef de projet, pour présenter la situation avant de vous écouter.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons ces trois contraceptions orales, ADEPAL, MINIDRIL et TRINORDIOL, qui sont des contraceptifs oraux de deuxième génération, association d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel. Ils sont indiqués en contraception hormonale orale. La décision de les prescrire doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse ainsi que du risque associé en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés.

MINIDRIL est une pilule monophasique dont chaque plaquette contient 21 comprimés dosés à 30 µg d'éthinylestradiol. ADEPAL est biphasique. Chaque plaquette contient 21 comprimés, dont sept sont dosés à 30 µg et 14 à 40 µg d'éthinylestradiol. Et enfin, TRINORDIOL est triphasique. Chaque plaquette contient 21 comprimés, les six premiers dosés à 30 µg, les cinq suivants à 40 et les 10 derniers à 30 µg d'éthinylestradiol.

La Commission a décidé de procéder à la réévaluation du service médical rendu de ces trois contraceptifs oraux, principalement à l'occasion du renouvellement d'inscription et à la suite de l'avis de l'ANSM, parue en 2017, recommandant, à la suite de l'étude de Weill, de prescrire en première intention les contraceptifs de première génération dosés à 20 µg d'œstrogène.

M^{me} le D^r COMARD.- Je vais faire un rappel sur ces différentes spécialités qui sont toutes les trois des contraceptions hormonales par voie orale.

La contraception orale combinée, c'est la contraception œstroprogestative. Ces trois composés contiennent tous un progestatif de deuxième génération, ce qui est considéré comme un risque plus faible que les troisièmes générations.

L'œstrogène est un œstrogène synthétique, l'éthinylestradiol. C'est l'œstrogène contenu dans la grande majorité des contraceptions actuelles.

Maintenant, il y a de nouvelles contraceptions orales contenant de l'œstrogène naturel, l'estradiol, mais nous avons beaucoup moins d'information sur le risque de thrombose de l'estradiol naturel des contraceptions. Je n'en parlerai pas aujourd'hui.

J'ai mis sur cette diapositive quelque chose que nous devons toujours avoir à l'esprit quand on parle de contraception. C'est : pourquoi nous donnons une contraception ? C'est évident, mais c'est pour éviter des grossesses non désirées.

Si nous regardons quel est le risque vasculaire des contraceptions, le risque veineux et le risque artériel, dans cette cohorte américaine, de plus de 800 000 femmes, la FDA en 2011 a évalué le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de maladie thromboembolique veineuse. Comme vous le voyez, c'est de loin le risque veineux qui est le plus important, avec pratiquement 7 cas pour 10 000 femmes-année, alors que l'infarctus est environ 10 fois moins et les AVC, 0,87. Le risque veineux est vraiment le plus important.

Un petit rappel. De quoi parlons-nous dans toutes ces méta-analyses concernant la contraception ? Comme vous le verrez, c'est important de le rappeler. Sur le risque veineux, la thrombose peut être le plus souvent thrombose veineuse des membres inférieurs ou embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse cérébrale ou d'autres localisations. L'évaluation du risque sous contraception combiné : chez les utilisatrices, le risque est multiplié par trois à quatre, globalement, par rapport aux non-utilisatrices, mais le risque absolu est relativement faible. C'est 8 à 10 cas pour 10 000 femmes-année. C'est effectivement plus que dans la population normale qui ne prend pas de pilule, mais c'est moins que la grossesse. Donc, quand on dit que la contraception, c'est pour éviter des grossesses non désirées, si nous ne donnons pas de contraception ou une contraception inefficace et qu'il y a une grossesse, le risque sera plus important.

Les conséquences sont (vous le savez) l'embolie pulmonaire fatale. On disait en 1998 qu'il y avait environ 0,6 à 1,7 % d'embolie pulmonaire fatale sous contraception. Finalement, ce n'est pas du tout confirmé. Le risque de décès toute cause n'est pas augmenté.

Quelles sont les conséquences ? Il peut y avoir un syndrome post-thrombotique, et une femme ayant une thrombose sous pilule devra avoir ensuite une prévention en cas de grossesse.

Même si le risque est multiplié par trois à quatre sous pilule, le plus souvent, dans plus de 60 à 70 % des cas, une thrombose chez une femme qui prend la pilule est très souvent associée à d'autres facteurs de risque, qui sont parfois l'âge ou une immobilisation par un plâtre, une chirurgie, un long voyage (on dit en avion, mais cela peut être en voiture ou en bus), un antécédent personnel de thrombose, les thrombophilies biologiques (le facteur V Leiden, très fréquent en France, associé à la pilule a un risque multiplié par 15 ou 16) ou un antécédent familial sévère chez un apparenté de premier degré.

Il y a des facteurs de risque liés à la femme qui prend la pilule et des facteurs de risque liés à la contraception notamment à la dose de l'œstrogène ou au type de progestatif.

Nous venons de dire à quoi correspondaient ces trois contraceptions, mais comme vous le voyez ici, le progestatif, dans les trois cas est le lévonorgestrel. Mais pour l'œstrogène, pour MINIDRIL, il y a 30 µg pendant les 21 jours de la prise mensuelle. On dit qu'il est monophasique. L'ADEPAL est biphasique. Comme on vient de le dire, il y a sept jours à 30 µg et 14 jours à 40. Les deux

tiers du temps, il y a une dose un peu plus élevée. Si nous faisons la dose journalière moyenne, c'est 36,6. Le TRINORDIOL, comme son nom l'indique, est un triphasique. Comme vous le voyez, il n'y a que cinq jours à 40 µg. La dose journalière, 32, est proche du MINIDRIL.

De quoi disposons-nous pour juger ces trois contraceptions ? En 2014, il y a eu une revue Cochrane de De Bastos, qui a regardé le risque de thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire : 9 cohortes, 14 études cas témoin. L'incidence chez les non-utilisatrices était de 0,19 à 0,37, donc faible. Si nous regardons le risque relatif contraception versus pas de contraception, c'est 3,5.

Quand on regarde la deuxième ou troisième génération, comme je l'ai dit tout à l'heure, il est maintenant vraiment connu et démontré que les troisièmes générations sont associées à un risque plus élevé quand nous prenons une dose égale d'éthinylestradiol. En 2015, il y a eu les recommandations de l'OMS. Les thromboses veineuses des membres inférieurs et l'embolie pulmonaire étaient les facteurs en cause.

Puis, en 2016, après, la revue Cochrane de De Bastos, il y a eu une cohorte française, à partir des données françaises, et du PMSI en particulier, qui a regardé la première prescription d'une contraception orale et le risque de thrombose. Ce sont surtout des patientes qui ont été hospitalisées. Et dans ce cas, vous voyez que les critères ont été différents. Ils ont regardé l'embolie pulmonaire et en même temps le risque ischémique cérébral et d'infarctus du myocarde.

Je vais aller vite. Le progestatif de troisième génération, à dose égale, 30 µg (là, c'est deuxième génération, 30 µg), le risque est plus élevé. Si nous ne regardons que lévonorgestrel, donc deuxième génération, puisque les trois spécialités dont nous parlons aujourd'hui sont des deuxièmes générations, lévonorgestrel, on voit que 30 µg et 50, le risque est plus élevé avec 50. Mais si nous regardons 30 et 20, il n'y a pas de différence significative dans cette étude. Nous voyons aussi qu'à 20 µg, l'intervalle de confiance était large. Il y avait sans doute beaucoup moins de patients.

Si nous comparons l'étude Cochrane et l'étude de Weill dont nous venons de parler, j'ai mis aussi l'étude hollandaise qui est incluse dans l'étude Cochrane, mais il y a plus de patients dans la Cochrane. Si nous prenons comme référence la dose de 30 µg d'éthinylestradiol et que nous regardons le risque à 50 ou 20 µg, vous voyez qu'à 50 µg, le risque est plus élevé (2,1), mais qu'à 20 µg, le risque est pratiquement le même qu'à 30 µg. Cela veut dire que MINIDRIL a dans cette étude le même risque de thrombose que LEELOO, 20 µg.

Dans l'étude de Weill, les résultats sont différents. C'est seulement l'embolie pulmonaire. Les résultats, si nous prenons 30/40 µg pour la référence, cela veut dire qu'il n'y a pas seulement des monophasiques, ça veut dire qu'il y a biphasique et peut-être triphasique : 1,66 pour 50 µg et plus bas, avec 20 µg. C'était à l'origine des recommandations de l'ANSM de dire qu'il vaut mieux donner 20 µg.

Dans l'étude hollandaise, ils ont comparé monophasiques, donc MINIDRIL, et TRINORDIOL. Il n'y avait aucune différence sur le risque de thrombose. Cette petite augmentation de l'éthinylestradiol cinq jours par mois ne semble pas faire de différence.

Comme je suis biologiste, je n'ai pas résisté à mettre une diapositive sur la biologie. Au début des inhibiteurs, on a remarqué que l'antithrombine diminuait, mais il n'y avait pas de relation directe avec le risque de thrombose. C'est seulement dans les années 2000 que nous nous sommes aperçus que le test de résistance à la protéine s'activait en dehors de la mutation facteur V Leiden, était intéressante et qu'en comparant 20 et 30 µg, il n'y avait pas de différence. Donc, le risque semblait le même.

Pour expliquer les risques des troisièmes et deuxièmes générations, il y a la SHBG qui reflète l'oestrogénicité. Là encore, il n'y a pratiquement pas de différence entre 20 et 30 µg. Nous avons beaucoup moins de résultats avec 30 ou 40 µg.

Donc, à la lecture de ces résultats, la conclusion de la Cochrane était qu'il fallait prescrire 30 µg d'éthinylestradiol/lévonorgestrel, MINIDRIL. Dans les recommandations de l'OMS, il est dit dès le début, que les recommandations concernent des doses d'éthinylestradiol inférieures ou égales à 35. Dans l'étude de Weill, c'est 20 µg lévonorgestrel et le risque veineux et artériel est vu en mêmes temps.

Pour le risque artériel, comme je l'ai dit, il est nettement inférieur au risque veineux. Il y a une revue Cochrane aussi pour le risque artériel, et comme nous le voyons ici, le risque global, alors que pour le risque veineux, c'est 3,5 ou un peu plus, là, c'est 1,6. Le risque d'accident ischémique cérébral et d'infarctus est le même : 1,6 et 1,7.

Le risque artériel est le même pour les progestatifs de deuxième et troisième génération, donc, à la différence du risque veineux si nous regardons le risque de l'éthinylestradiol, cela a été comparé entre 20 µg et 50, mais entre-deux, nous n'avons pas le 30, comme MINIDRIL.

Dans l'étude de Weill, les accidents artériels sont séparés. La conclusion est qu'il y a moins de thromboses artérielles quand on diminue la dose d'éthinylestradiol, mais là encore, c'est encore 30/40, et on ne sait pas très bien si ce sont des bi ou triphasés.

En conclusion nous pouvons dire que c'est démontré : les contraceptions hormonales combinées augmentent le risque de thrombose de façon significative, mais le risque absolu est faible en l'absence de facteur de risque associé.

Le risque artériel est nettement plus faible que le risque veineux, et il faut bien dire qu'il dépend essentiellement des facteurs de risque associés : hypertension, tabac (surtout après 35 ans), migraine. Les contre-indications doivent être respectées, mais apparemment, le risque des contraceptions est moins élevé en fonction des progestatifs oraux.

Le risque veineux dépend de la dose d'éthinylestradiol et du type de progestatif, mais les facteurs associés doivent être pris en compte. Justement, dans l'étude de Weill, montrant une

diminution du risque avec 20 µg, seul l'âge a été pris comme facteur de risque, les antécédents familiaux, l'obésité n'ont pas été pris en compte.

Nous pouvons dire que MINIDRIL, ADEPAL, et TRINORDIOL contiennent du lévonorgestrel (c'est le bon progestatif), une dose d'éthinylestradiol inférieure à 40 µg, ce qui est recommandé.

Si on les sépare, le MINIDRIL, qui contient 30 µg, a été la pilule de référence dans de nombreuses études comparées avec 50. Elle est recommandée par la Cochrane et les recommandations de l'OMS, dans la mesure où il y a 30 µg ou moins de 35.

Dans les associations multiphasiques, comme ADEPAL biphasique ou TRINORDIOL triphasique, nous avons un peu moins de renseignements. Il est admis que la dose d'éthinylestradiol a un impact sur le risque veineux. Comme nous l'avons tout à l'heure, le TRINORDIOL est triphasique. Il a moins de 35 µg. Le risque thrombose et la biologie semblent voisins du MINIDRIL monophasique.

ADEPAL, c'est là où nous avons le plus de mal à nous faire une opinion. C'est une biphasique. Les deux tiers du temps, il y a 40 µg. La dose moyenne est supérieure à 35. Le risque veineux n'a pas été comparé, au moins dans les études récentes, à 30 µg.

Sur la diminution du risque d'embolie pulmonaire de l'étude de Weill a été prise uniquement l'embolie pulmonaire sans la thrombose veineuse profonde. Dans une revue récente de Dragoman, qui a participé aux recommandations de l'OMS, elle regrette le fait de ne pas prendre les thromboses veineuses profondes des membres avec ou sans embolie pulmonaire, parce qu'il faut bien dire que dans la vraie vie, comme on dit, une femme sous pilule a beaucoup plus souvent une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs qu'une embolie pulmonaire. Donc, le bénéfice attendu par un contraceptif contenant le lévonorgestrel et une dose d'éthinylestradiol de 20 µg, ce qui est aussi la question posée quand vous posez la question des trois : est-ce qu'il y a un service rendu ? Est-ce qu'il y a un bénéfice ? Est-ce qu'on doit les rembourser ? Finalement, le bénéfice des 30 µg reste présent malgré une petite, peut-être, différence avec les 20 µg. Mais là, je crois qu'il faut aussi parler aux gynécologues. Comme je ne suis pas du tout gynécologue, je ne vous ai parlé que des thromboses, mais les gynécologues ne donnent pas indifféremment à des patientes une pilule à 20 µg, ce qui est en principe la recommandation de première intention. Mais un certain nombre de gynécologues donnent 30 µg pour des questions de saignement ou de tolérance générale. Donc, pour le MINIDRIL et 30 µg, on ne voit pas pourquoi on le jetterait à cause de l'existence des pilules à 20 µg. Par contre, pour les deux autres, c'est un peu moins net. ADEPAL a une dose d'éthinylestradiol intermédiaire mais plus proche de 50 alors que le TRINORDIOL, triphasique, est proche de MINIDRIL et les anomalies biologiques sont similaires.

Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour ce compte rendu remarquablement documenté, très prudent dans ses conclusions. C'est très instructif. Ce rappel à la biologie me plaît bien. L'évaluation de la biologie et de l'impact des pilules sur la biologie est tout à fait intéressante.

Votre conclusion, c'est que le risque, nous le connaissons : autant 50 µg sortent du spectre, autant, pour les autres, c'est beaucoup plus nuancé, même s'il faut prendre en compte ce dosage. Il faudra en tenir compte dans nos conclusions.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci d'avoir insisté sur tous les cofacteurs qui peuvent intervenir dans la survenue de complications de thromboses veineuses profondes en particulier.

À ce sujet, étant donné la fréquence des anomalies génétiques de la coagulation quand nous nous mettons à les chercher, quel est le conseil en ce qui concerne la détermination de ces anomalies avant de prescrire une pilule ?

M^{me} le D^r CONARD.- C'est une question qui est très souvent posée. La première réponse, c'est : ne pas rechercher systématiquement de thrombophilie avant toute prise de pilule, en revanche, interroger les patients à la recherche d'antécédents familiaux, en particulier familiaux de premier degré, les parents, les frères et les sœurs. Si c'est une patiente très jeune, on va jusqu'au deuxième degré, les oncles et tantes. Quand nous avons des antécédents de thrombose familiale de premier degré avant 50 ans, en particulier, il est recommandé de rechercher une thrombophilie. Qu'est-ce que l'on recherche ? On pourrait dire que l'on recherche ce qui est le plus fréquent : le facteur V Leiden ou la mutation du facteur II. Mais il y a trois autres déficits en inhibiteur qui sont beaucoup moins fréquents, mais le déficit en antithrombine a un risque très élevé de thrombose. Soit l'enquête familiale dit qu'il faut rechercher une thrombophilie et nous dosons les trois inhibiteurs antithrombine, protéine C, le facteur V Leiden et le facteur II, soit on ne fait rien. Tu as demandé la fréquence. Effectivement, le facteur V Leiden, en France, dans la région centrale, ici par exemple, la fréquence dans la population générale, c'est 5 %. Je dis cela aux étudiants, puisque facteur V, 5 %, c'est facile à se souvenir. Si nous regardons les femmes qui ont déjà fait une thrombose, il y en a 18 à 20 % qui ont le facteur V Leiden, donc cela vaut le coup de rechercher, alors que chez les Asiatiques et les Africaines, il n'y a pas de facteur V Leiden et pas de mutation de facteur II. Nous savons pourquoi, mais je ne vais pas vous le raconter.

Donc, nous faisons les cinq dosages ou recherches de mutation. S'il y en a une qui est positive, nous ne donnons pas d'œstroprogestatif, quelle que soit la dose d'éthinylestradiol ou même d'estradiol et quelle que soit le progestatif et quelle que soit la voie d'administration. On ne donne pas la pilule, mais on ne donne pas non plus le patch ou l'anneau vaginal. Le risque de l'éthinylestradiol est le même par voie orale ou non orale. Il est tellement puissant que c'est pareil.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu as insisté sur le fait qu'il faut faire l'interrogatoire et s'arrêter à l'interrogatoire s'il est négatif.

M^{me} le D^r CONARD.- Oui. On s'arrête à l'interrogatoire pour savoir si nous faisons des tests biologiques. Mais en regardant la patiente, si elle a un BMI à 35, il vaut mieux en tenir compte. Les autres facteurs de risque : si c'est une hôtesse de l'air ou quelqu'un qui voyage beaucoup, un banquier qui va toutes les semaines à Hong Kong (il sera en première classe, mais les thromboses existent en dehors de la classe économique). Il faut interroger et tenir compte de

tous les facteurs de risque. Comme tu le dis, si la recherche biologique est négative, mais que l'interrogatoire... Si nous avons vu que la sœur est morte (j'exagère) d'une embolie pulmonaire sous pilule, bien qu'il n'y ait rien dans le sang, on va être un peu... Dans les recommandations de l'OMS, la recommandation 3, c'est quand nous avons l'impression que le risque est supérieur au bénéfice.

Comme nous sommes à la Transparence, actuellement, nous disons qu'il ne faut pas de recherche systématique, mais nous avons fait une étude récente montrant que le facteur V Leiden est surtout un facteur de risque quand nous prenons une troisième génération. Nous disons qu'il faut prendre une deuxième génération. S'il n'y a aucune histoire, ce n'est pas la peine de chercher une thrombophilie. Si cela ne va pas, qu'il y a de l'acné, que l'on veut donner une troisième génération, il faut peut-être rechercher le facteur.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais un commentaire et une question. Je vais commencer par la question. Le sujet du jour, c'est de renouveler trois des pilules. Il me semble que le risque veineux de l'ADEPAL semble un peu plus élevé que les deux autres.

M^{me} le D^r CONARD.- Effectivement, après avoir revu toutes les publications, ce n'est pas démontré que le risque est plus élevé. Il y a un peu plus d'anomalies de la coagulation mais pas beaucoup. Ce n'est pas très net. Mais la dose d'éthinylestradiol, finalement, est quand même plus proche des 50 que les autres.

M. le D^r KOUZAN.- C'est pourquoi je me demandais si on pouvait mettre les trois dans le même sac ou s'il ne fallait pas différencier l'ADEPAL.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous verrons dans la discussion, mais à question précise, réponse précise. Il y a un problème de principe et ensuite de preuve clinique.

M^{me} le D^r CONARD.- Pour la triphasique, TRINORDIOL, on a une étude hollandaise que montre que le risque est pareil, 30 ou 40/30.

M. LE PRÉSIDENT.- ADEPAL ne se distingue pas des autres au plan clinique ?

M^{me} le D^r CONARD.- En fait, on devrait le savoir parce qu'ADEPAL était sur le marché avant les autres. Mais il y avait moins d'études bien faites, donc on ne sait pas.

M. le P^r NIAUDET.- Quelle est la justification d'avoir des pilules monophasiques, biphasiques, triphasiques ? Est-ce un problème d'efficacité de la contraception, d'hémorragie, de saignement ?

M^{me} le D^r CONARD.- Malheureusement, je suis incompetente pour répondre à cette question. Effectivement, les gynécologues, quelquefois, préfèrent la triphasique.

M. le P^r NIAUDET.- Y a-t-il une justification ?

M^{me} le D^r CONARD.- Je ne peux pas dire de façon précise pourquoi. Il faudrait interroger les gynécologues. Par contre, je continue à voir des patients, il n'y a pratiquement plus de femmes qui ont l'ADEPAL. Cela semble être beaucoup moins prescrit.

Par contre, le TRINORDIOL qui a 40 µg au milieu du cycle, cela a peut-être un avantage pour les saignements. Je ne saurais pas dire.

M. le P^r NIAUDET.- Sur les pilules de troisième génération, chez les femmes qui ont de l'âge, il faudrait faire des tests biologiques de facteur de thrombophilie chez toutes ?

M^{me} le D^r CONARD.- Ce n'est pas encore dans la routine.

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce dans des recommandations ?

M^{me} le D^r CONARD.- Ce n'est pas encore une recommandation pure, mais c'est plutôt une précaution. Maintenant, les gynécologues que nous connaissons, qui passent d'une deuxième à une troisième génération, nous leur conseillons de chercher le facteur V Leiden avant de donner la troisième génération.

M. le P^r NIAUDET.- Uniquement le Leiden. C'est un peu étonnant. Il y a tous les facteurs de risque.

M^{me} le D^r CONARD.- C'est un peu étonnant, oui et non. L'antithrombine, c'est un cas pour 5000 femmes normales (qui ne prennent pas de pilule, qui ne sont pas enceintes). Le facteur V Leiden, c'est 5 %. J'ai bien la notion que le facteur V Leiden est un risque modéré, globalement. Mais on s'aperçoit qu'avec les contraceptifs de troisième génération, il n'y a pas une addition mais une surestimation. Mais ce n'est pas démontré.

M. le P^r DAUBERT.- J'ai une question sur le marché de la pilule contraceptive en France. Connaissons-nous la part de ces œstroprogestatifs de seconde génération, MINIDRIL, ADEPAL et TRINORDIOL sur l'ensemble des prescriptions des pilules en France ? Ce taux va-t-il en diminuant dans le temps ?

[REDACTED] pour la HAS.- J'ai regardé la répartition des contraceptifs et de leurs génériques dans la base IMS récemment. Pour MINIDRIL en cumul mobile annuel, on avait 996 222 prescriptions (en prescription, pas en vente) ; pour ADEPAL et génériques, on avait 390 776 ; pour TRINORDIOL, 1 108 806 ; et pour LEELOO qui est à 20 µg, on avait 2 979 409 (LEELOO et les autres génériques de LAURETTE, puisque ce sont tous des génériques de LAURETTE). Donc pour MINIDRIL, ADEPAL et TRINORDIOL, ensemble, on avait 2 495 804 prescriptions et pour les 20 µg, on avait 2 979 409.

Ce sont des deuxième générations (20 µg-lévonorgestrel, 30 µg-lévonorgestrel ou 30/40 et lévonorgestrel). Je n'ai pas regardé les troisième générations.

M. le D^r BLONDON.- Concernant les contraceptifs oraux de deuxième et troisième générations, quelle est la pertinence de calculer la dose journalière moyenne ? En d'autres termes, est-ce que le risque thrombotique n'est pas, lors de la prise de la dose maximum, soit 40 µg ? Comme corollaire à cette question, sur quoi est fondé le seuil de l'OMS de 35 µg ?

M^{me} le D^r CONARD.- Le seuil de l'OMS de 35 µg au moins, c'est en regardant les différentes études de la méta-analyse faite pour les recommandations de 2015 et celle d'après... non, pas celle d'après. Elles montraient que c'était beaucoup de 30 µg et très peu de 40 µg, genre ADEPAL, pendant deux tiers du temps.

Mais je suis d'accord avec vous, c'est un peu vulgairement à la louche. Ce n'est pas très précis.

Votre première question était au sujet des troisièmes et deuxièmes générations ?

M. le D^r BLONDON.- Finalement, le risque thrombotique (c'est une question, je suis néophyte) existe lors de la dose maximum. Finalement, est-ce que cela a un sens de calculer une dose journalière sur la période ?

M^{me} le D^r CONARD.- Pour répondre à cette question, il faudrait savoir si celles qui ont thrombosé sous pilule multiphasique avaient des thromboses plutôt dans la période de 40 ou de 30. À ma connaissance, je ne sais pas.

M. le D^r BIRGE.- J'ai quelques remarques et quelques questions.

La remarque que je partage : je suis généraliste, c'est avant tout les généralistes qui prescrivent la pilule et pas seulement les gynécologues. Nous sommes d'accord. C'est un problème de langage.

Ensuite, la vraie question sur laquelle il faut trancher, c'est : est-ce que nous différencions ? Je ne pense pas qu'il faille différencier les trois. Mais est-ce qu'il faut différencier, dans le SMR, ces trois-là et les pilules à 20 µg, qui ont un meilleur bénéfice/risque (LEELOO) ?

M^{me} le D^r CONARD.- Faut-il distinguer 20 µg des autres ? J'ai essayé de regarder. C'est difficile. Mon impression, c'est que 20 µg + lévonorgestrel, c'est un tout petit peu moins thrombogène que 30 µg + lévonorgestrel. Il n'y a pas beaucoup de différence, mais il me semble que les gynécologues continuent... C'est important, car si une femme n'est pas à l'aise avec sa pilule, disons, si elle a des saignements qui ne lui plaisent pas, peu importe, elle va arrêter la contraception. Si elle arrête la contraception et qu'elle est enceinte, le risque sera plus élevé. Ce n'est peut-être pas une bonne idée.

Donc, il me semble quand même que garder (on a déjà 20 µg) le 30 µg, les gynécologues sont assez attachés à cela. J'ai fait partie d'autres institutions sur la contraception dans le monde. Je crois d'ailleurs que les 30 µg, genre MINIDRIL, sont encore en vente et remboursés dans beaucoup de pays et même les triphasiques.

M. le D^r BIRGE.- Le choix n'est pas de dérembourser. Elles ont leur intérêt. Le problème est de valoriser, autrement dit de proposer un SMR important à LEELOO et un SMR plus faible, modéré... Nous en débattons.

Il me semble que les bilans de thrombophilie ne sont pas remboursés et coûtent cher.

M^{me} le D^r CONARD.- Si !

M. le D^r BIRGE.- Si on fait l'ensemble du bilan ?

M^{me} le D^r CONARD.- les trois déficits et les deux mutations, qui n'étaient pas remboursés jusqu'en 2013, sont maintenant remboursés. Par contre, si vous ajoutez l'homocystéine ou la MTHFR, ce n'est pas remboursé. Je ne suis pas contre, car ce ne sont pas des facteurs de risque importants.

M. le D^r BIRGE.- La contre-indication de la pilule chez les patientes de moins de 35 ans ayant des migraines avec aura (c'est fréquent même si c'est plus rare que les migraines sans aura), c'est une contre-indication qui est dans la recommandation, qui est dans votre texte, qui est documenté, mais (je n'ai pas vérifié) qui n'était pas dans le RCP donc pas le Vidal. C'est vraiment dommageable. Les prescripteurs ne sont pas au courant. Dans l'avis final, il faudrait valoriser cette contre-indication.

M^{me} le D^r CONARD.- Vous avez tout à fait raison, migraine avec aura, on ne doit pas continuer une pilule œstroprogestative. Chez une patiente qui a une migraine avec aura, il faut passer au progestatif seul. C'est sûr.

M^{me} le D^r GARNIER.- Cela rejoint un peu mais pas tout à fait la question de Jacques. Sur la stratégie thérapeutique, j'ai une interrogation pas par rapport au service médical ou une amélioration. L'ANSM recommande les 20 µg en éthynylestradiol, mais je suppose qu'elle recommande, quel que soit le progestatif associé. Devrions-nous suivre les recommandations de la même façon, sachant que comme vous l'avez dit, les gynécologues préfèrent des fois prescrire selon la patiente une pilule ayant un peu plus d'éthynylestradiol pour certaines patientes ? Étant donné que ce sont des médicaments influencés par le métabolisme, en association avec d'autres médicaments, ils préfèrent adapter, en fonction de la patiente et des facteurs de risque, la pilule à prescrire.

Devons-nous rester dans cette précaution de privilégier d'abord le 20 µg avant d'envisager éventuellement du 30 ?

M^{me} le D^r CONARD.- C'est difficile de répondre. La recommandation des 20 µg, c'était surtout après l'étude de Weill. Cela n'a pas été repris dans les autres recommandations européennes ou américaines. On a dit qu'il fallait privilégier 30 µg ou moins, donc, cela peut être 30. C'est un peu difficile de dire : est-ce qu'il faut changer ? Quand on a donné 20 µg d'éthynylestradiol et un progestatif de deuxième génération, si la jeune femme ne va pas, a de l'acné, de l'hirsutisme, etc., si on veut passer à une troisième génération, sur les troisièmes générations, il y a aussi des

20 µg. Il vaut mieux commencer par 20 µg. Alors que sur 20 et 30 µg + lévonorgestrel, nous avons du mal à montrer une différence, avec les troisièmes générations, il y a une différence entre 20 et 30. Il vaut mieux donner 20 que 30.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est très clair. Merci pour ces précisions qui vont nous aider, notamment sur la stratégie thérapeutique. C'est important. Nous allons nous pencher sur ce point. Merci. Nous allons disserter entre nous.

(L'expert quitte la séance.)

Cela va nous permettre (j'en parlais avec Mathilde) de préciser un certain nombre de choses dans la stratégie thérapeutique. Je vous cède la parole.

M. Le P^r GUILLOT.- Ce qui me paraît important dans ce qu'elle a dit, c'est le début. En fait, le groupe comparateur est logique. On prend la femme qui prend une pilule versus celle qui n'en prend pas. Mais le groupe comparateur, c'est versus le risque de grossesse. C'est celui qu'il faut prendre en compte. Bien sûr, que l'on prenne les précautions, cela me paraît logique et légitime, mais je pense que ces produits gardent évidemment une efficacité en prévention d'une grossesse avec un risque par rapport à celui de la grossesse non désirée. C'est incontestable.

Après, j'ai du mal sur le 34,6 et le 38,2, à savoir si c'est une grosse différence. Je pense que l'on ne sera jamais. Le diagnostic de thrombose ne fait pas au jour où la thrombose se constitue. Il sera impossible de savoir si cela a bien été pendant le pic œstrogénique que la thrombose s'est constituée.

Il faut garder les produits avec un SVR important en suivant les recommandations de bonnes pratiques, qui malheureusement ne sont pas toujours bien suivies, sur l'interrogatoire, les facteurs de risque, etc.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour les remarques auxquelles j'adhère et qu'il faut préciser.

M^{me} SIMONIN.- J'ai une question sur l'efficacité. C'est un contraceptif. À 20 mg, est-ce moins efficace au niveau de l'action contraceptive ? J'ai une question sur les facteurs de risque, notamment le risque tabagique que l'on n'a pas évoqué. On a parlé des facteurs externes. Mais, dans les études, ce n'est pas forcément pris en compte, donc cela forme un biais sur les inclusions dans les études.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair. Sans le quantifier, elle nous a bien dit que c'était un facteur de risque associé dont il fallait tenir compte. On le dit aux jeunes femmes, mais après...

[REDACTED], pour la HAS.- Sur l'efficacité, nous n'avons pas vraiment d'étude comparative entre 20 et 30 µg. Nous pouvons dire que le délai de prise raccourcit. Par rapport au 50, nous avons plus de possibilités de délai d'oubli. Concernant l'efficacité, je n'ai pas d'étude comparative sur le taux de grossesses.

M. le D^r BLONDON.- Un élément qui est fourni dans le dossier est l'étude de cohorte faite en France (de mémoire) sur plus de deux millions de patients, montrant des risques relatifs très différents entre 20 µg et plus de 20 µg : un risque relatif de 0,75 à 20 µg par rapport à plus pour l'embolie pulmonaire, 0,28 pour l'infarctus du myocarde. Ces éléments doivent participer de la discussion.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est ce que disait M^{me} Conard. Dans ces groupes, il y a 20 µg d'une part et 30 à 49 µg d'autre part. Dans cette étude et dans les autres méta-analyses, on ne peut pas différencier MINIDRIL qui est à 30 µg pendant toute la plaquette des autres qui ont 30 et 40 µg, puisque tout est mis dans le même paquet.

M. LE PRÉSIDENT.- Des deux autres, nous sommes d'accord, mais isoler les 20, c'est clair. Il y a les 50, le bloc des trois et les 20.

M. le P^r NIAUDET.- Quand vous dites que nous n'avons pas de données sur l'efficacité comparative en termes d'effet contraceptif entre 20 et 30, c'est quand même très perturbant. Par ailleurs, je trouve que nous manquons vraiment de l'avis des gynécologues pour prendre parti et décider. Nous avons eu essentiellement l'effet thrombogène, mais sur la pratique courante et l'effet contraceptif, pourquoi avoir du triphasique plutôt que du monophasique ? Nous n'avons pas de réponse. J'ai beaucoup de mal à me prononcer.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons des données d'efficacité contraceptive. Ce sont les indices de Pearl. Ils sont très bas avec toutes les pilules. Nous n'avons pas d'étude comparative entre une pilule de 20 et une pilule de 30 (ou de petites études que je n'ai pas dans le dossier). Les indices de Pearl sont dans le RCP.

M. LE PRÉSIDENT.- L'évaluation d'aujourd'hui, c'est le risque.

M. le D^r KOUZAN.- J'étais perturbé par le fait que dans une diapositive, je crois que le risque thrombogène d'ADEPAL qui est à 40 pendant la moitié du cycle est un peu supérieur aux deux autres. Ai-je mal lu ?

M. le P^r CLANET.- Elle l'a dit.

M. le D^r KOUZAN.- Elle l'a dit. Tout cela est dans le sillage un peu lointain de l'épisode des contraceptifs de troisième génération, qui avaient introduits il y a quelques années et promus de manière forte. Il y a eu un peu ce qui s'est joué quand l'industrie a sorti les inhibiteurs de Cox où on voulait garder un effet en améliorant la tolérance gastrique et finalement, on s'est rendu compte que c'était un déséquilibre thrombogène. C'est ce qui s'est passé avec les pilules de troisième génération. Le risque thrombogène dépend du dosage de l'éthinylestradiol et du progestatif dedans. Il y a clairement une courbe dose/réponse qui n'est probablement pas linéaire mais avec une sigmoïde. Je me demande si le 40 mg pendant la moitié du cycle et sur le plan thrombogène du même ordre de grandeur que les deux autres pilules.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison, mais sur le plan clinique, elle a dit qu'elle ne pouvait pas les différencier. Elle n'avait pas de résultat.

M. le D^r VANIER.- J'ai du mal à me positionner, notamment avec la comparaison au risque thrombotique associé à la grossesse, parce que le problème, c'est que nous comparons d'une part un médicament qui va potentiellement être proposé pendant des années et d'autre part des événements plus ponctuels qui n'arriveront pas forcément. Pour répondre à la question de la bonne balance bénéfice/risque, il faudrait des risques cumulés vie entière, il faudrait avoir une cohorte de femmes exposées et une cohorte de femmes non exposées et comparer les événements entre les deux. Ce n'est pas ce que l'on a.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un peu compliqué.

M. le D^r VANIER.- Oui. Je n'ai pas dit que cela pourrait se faire.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu parles du principe. Pour conclure, nous pouvons aborder les éléments en termes de stratégie qu'il va falloir préciser, voire ajouter. C'est un bloc des trois. Il n'y a pas de preuve pour sortir ADEPAL. Mais nous sommes aussi d'accord sur le fait que c'est en deuxième intention. En première intention, il faut maintenir 20 µg.

La notion de facteur de risque associé, je ne sais pas si nous pouvons la préciser suffisamment, mais ce sera indiqué.

La contre-indication aura et migraine, je pense que cela figure... C'est la précaution d'emploi qui est dans le RCP. D'accord. Ce sont les notions. Mais nous pouvons le noter quand même.

Puis, il y avait quand même un point intéressant sur les antécédents familiaux. Je ne sais pas si cela vaut la peine dans la stratégie thérapeutique. Il serait intéressant d'avoir une enquête familiale pour préjuger du risque accru de problème vasculaire.

M. le D^r KOUZAN.- J'ajoute totalement cela. En ce qui concerne l'embolie pulmonaire standard, les risques biologiques purs sont très discutés actuellement. On ne préconise pas du tout de faire des dosages biologiques, pour la raison suivante : conceptuellement, on pense que le facteur de risque est surtout lié à l'âge. Actuellement, quand on fait un dosage sans trouver de facteur de risque biologique, c'est simplement parce qu'on n'a pas encore identifié le facteur de risque en question. Concernant l'embolie pulmonaire standard (sans parler de la pilule qui n'est pas mon domaine de compétence), le fait d'avoir un Leiden est plus anxiogène et contre-productif de le faire doser. Par contre, si dans une famille, il y a des antécédents, qu'il y ait une anomalie biologique ou pas, cela doit être pris en compte de façon extrêmement importante.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons le préciser dans la stratégie, pour reprendre les grands points. On vous soumettra cela pour l'adoption.

M. le D^r KOUZAN.- Sur la stratégie, je suis non spécialiste, mais j'avais été très « interpellé » par l'épisode des contraceptifs. C'est un peu l'illustration que dans un phénomène biologique, ce

n'est pas seulement une courbe avec asymptote mais une courbe en cloche, et quand on va trop loin quelque part, il peut y avoir des effets contre-productifs.

À cette occasion, il était dit dans la presse que la France on était un pays du « tout pilule », comme nous sommes du « tout nucléaire ». Dans la stratégie, y a-t-il un mot sur le fait que les autres moyens contraceptifs, notamment le stérilet, doivent être envisagés, sachant que le stérilet chez la nullipare, le stérilet n'est pas une hérésie, etc. ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il est noté que chez la femme en âge de procréer, le choix d'une contraception doit prendre en compte ses souhaits, l'évolution de sa situation personnelle, etc. Le choix est au regard de plusieurs éléments. C'est écrit.

Pour préciser le risque, ce sera un positionnement en deuxième intention. Vous recommandez un interrogatoire systématique avant toute instauration de traitement sur les antécédents familiaux de thrombose, tout particulièrement parent, frère et sœur avec thrombose qui sera parue avant 50 ans, et que la recherche de thrombophilie doit être réalisée en fonction des résultats de cet interrogatoire et l'existence de facteur de risque type IMC...

Nous pouvons résumer ainsi vos positions.

En rappel, vous rappelez qu'en cas de migraine avec aura, conformément au RCP, les progestatifs seuls doivent être considérés.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est déjà précisé.

M^{me} le D^r GARNIER.- Je suis gênée de parler de première et deuxième intention. Si nous nous calons sur ce qu'a dit M^{me} Conard, c'était plus préférentiellement, car cela laisse le choix au praticien pour avoir prescrire d'emblée du 30 µg s'il estime que sa patiente est plus à risque d'oubli.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'ANSM recommande de privilégier en première intention des pilules qui contiennent du lévonorgestrel en association avec la plus faible dose d'œstrogène. En conséquence, les autres sont en deuxième intention.

[REDACTED], pour la HAS.- Sur la prescription de la pilule, ce n'est pas un problème. On peut essayer trois mois et changer. Si cela ne va pas, s'il y a une aménorrhée ou des spotting, on passe à 30.

M^{me} LE PRÉSIDENT.- Nous passons au vote. Le SMR était important. Êtes-vous d'accord pour maintenir le SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 20 voix

SMR modéré : 1 voix