



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 février 2026

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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.

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - JAYDESS (CT-21748)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On passe à JAYDESS maintenant.

Une cheffe de projet pour la HAS.- La commission s'est autosaisie pour réévaluer JAYDESS suite à un signal de tolérance. Il s'agit d'un système de diffusion intra-utérin à base de lévonorgestrel. C'est un médicament qui est inscrit en ville et à l'hôpital depuis 2014. Son indication AMM, c'est la contraception pour une durée maximale de trois ans. L'AMM date de 2013. La commission l'avait évalué cette même année en lui attribuant un SMR important, pas d'ASMR dans la stratégie contraceptive et pas d'ISP.

Cette réévaluation fait suite à une alerte de pharmacovigilance diffusée en novembre par l'ANSM, qui confirmait un surrisque de grossesse extra-utérine avec le stérilet hormonal JAYDESS. Cette publication résulte des résultats d'une étude EPI-PHARE qui montre que JAYDESS, qui est le moins dosé des stérilets hormonaux au lévonorgestrel, expose à un risque de grossesse extra-utérine deux à trois fois supérieur à celui des autres stérilets. Ces résultats de l'étude EPI-PHARE confirment des résultats d'une étude suédoise en 2022 et d'une étude danoise en 2023.

Le communiqué de l'ANSM précise que le laboratoire a arrêté la commercialisation de JAYDESS en France depuis novembre 2024, mais il est possible que certains stérilets soient encore disponibles dans les pharmacies de ville jusqu'en février 2027. L'ANSM a établi des recommandations pour les médecins et sages-femmes d'une part, et d'autre part pour les femmes porteuses d'un stérilet. Dans les recommandations destinées aux médecins et sages-femmes, il y a la recommandation forte de ne plus prescrire ou poser JAYDESS. L'ANSM précise que d'autres stérilets au lévonorgestrel présentent un meilleur rapport bénéfice-risque.

Je vous rappelle les deux autres stérilets à base de lévonorgestrel, qui sont MIRENA, dosé à 52 milligrammes, qui a une durée d'efficacité de huit ans, et KYLEENA, dosé à 19,5 milligrammes, avec une durée d'efficacité de cinq ans. Tous les dispositifs au lévonorgestrel ont actuellement une ASMR de niveau V, sachant que MIRENA, quand il avait été inscrit en 1997, avait une ASMR III qui a été abaissée à IV puis à V, suite à des problèmes de tolérance, notamment une majoration du risque de perforation utérine.

Il y a par ailleurs, des stérilets au cuivre qui sont pris en charge, mais qui ont le statut de dispositif médical. Les stérilets au lévonorgestrel sont positionnés en seconde intention après les stérilets au cuivre. À noter qu'il y a une mention dans le RCP de MIRENA et JAYDESS qui précise que ce ne sont pas une méthode contraceptive de première intention pour les femmes nullipares.

Concernant le risque de grossesse extra-utérine, il figure actuellement dans les RCP des stérilets avec la mention qu'il s'agit de taux absolus faibles, mais lorsqu'il y a une grossesse chez une femme qui porte un stérilet, la moitié des grossesses sont susceptibles d'être extra-utérines. Suite à l'étude EPI-PHARE, l'ANSM a saisi l'EMA pour la sensibiliser à ce problème de

grossesse extra-utérine. L'EMA examine le signal. Actuellement, le RCP de JAYDESS n'est pas modifié. Cela va dépendre des conclusions de l'EMA.

Je vais laisser la parole à Muriel.

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT.- Effectivement, on n'est pas dans une pathologie, même si la diapositive HAS s'appelle « pathologie ». C'était juste pour faire un petit rappel du contexte, parce que même moi, ça m'a rafraîchi les idées. En France, le taux de couverture contraceptive est très élevé, avec 97 % des femmes entre 15 et 49 ans qui sont exposées à un risque de grossesse qui ont une contraception. Pourtant, l'enquête périnatale nationale de 2021 montre que 9,1 % des grossesses sont survenues sous contraception, ce qui n'est tout de même pas un chiffre anodin. Effectivement, quand une grossesse survient après un échec de contraception, il y a un plus fort risque relatif de GEU, parce que finalement, la femme qui a le plus fort risque de GEU est celle qui a le plus fort risque de grossesse, c'est celle qui n'a pas de contraception.

La GEU, ce n'est pas anodin, il faut tout de même bien rappeler que cela amène à des chirurgies d'urgence ou à des traitements par méthotrexate, que cela peut conduire à de l'infertilité, et dans les prises en charge d'urgence, à des transfusions massives, voire un recours à l'ECMO, à la réanimation. Cela reste tout de même une cause de décès, de mortalité maternelle. C'est certes faible, 1,1 % de l'ensemble de la mortalité maternelle, mais c'est tout de même la deuxième cause de décès au premier trimestre de la grossesse, la première cause étant les causes que l'on englobe dans la psychiatrie, avec notamment le suicide.

En pratique courante, il y a eu vraiment une inversion qui s'est amorcée à partir de 2012, c'est ce qu'on appelle la crise de la pilule, avec cette fameuse crise des thromboses. Finalement, depuis 2023, pour la première fois, les DIU, tout-venant, sont devenus la première méthode de contraception en France. Ce n'est pas beaucoup, les lignes viennent de se croiser, mais on a une vraie diminution de la contraception œstroprogestative au profit des DIU. Il est donc légitime de se poser ces questions.

La stratégie thérapeutique pour la contraception n'est pas extrêmement complexe. En première ligne, c'est tout de même largement ce qu'on appelle les méthodes de longue durée, les LARC, avec en première intention le DIU au cuivre et l'implant progestatif, et par voie orale, vaginale ou transcutanée, les œstroprogestatifs. En seconde intention, on a les autres DIU au lévonorgestrel et les progestatifs par voie orale.

Bien sûr, il existe des comparateurs cliniquement pertinents, médicamenteux. Il faudra peut-être qu'on rajoute les non médicamenteux, comme les méthodes barrières que sont les préservatifs. En revanche, je ne mettrai pas la DEPO-PRODASONE dans les comparateurs cliniquement pertinents, parce que c'est vraiment une tout autre indication qui n'a rien à voir avec celui-là.

Sur l'étude qui nous a intéressés, j'en ai fait une lecture probablement plus clinique que méthodologique, parce que je ne suis pas méthodologiste. Ce qui m'a posé problème dans cette étude, ce n'est pas vraiment la quantité d'effets, on va en parler, mais c'est la méthode d'identification des GEU qui a été utilisée. Ils ont repris les codes CCAM du traitement

chirurgical de la GEU ou d'une hospitalisation comme diagnostic principal de la GEU. Or, maintenant, il y a tout de même une partie non négligeable des GEU qui sont identifiées en consultation externe aux urgences et pour qui on va faire une injection de méthotrexate sans hospitalisation. Cette proportion de grossesses, qui représente tout de même 20 à 30 % en France, passe à travers la trappe de ce filtre, elles n'ont pas été identifiées. On est à peu près certain qu'ils ont sous-estimé le taux de GEU dans cette étude. Il y en a un certain nombre qui vont être hospitalisées, même si un traitement médical est porté, soit pour surveillance, soit parce que simplement des structures vont s'organiser pour que toutes les injections de méthotrexate se fassent dans un hôpital de jour, par exemple. Ce n'est vraiment pas le cas de toutes les structures. Cet élément joue de façon importante.

Pourquoi cela pose question ? Parce qu'on pourrait se dire que ce n'est pas grave. Finalement, elles sont peut-être réparties de façon homogène dans les différents groupes de patientes qui portent les stérilets à faible dosage, dosage intermédiaire, dosage fort ou cuivre. Mais la problématique, c'est que la même équipe EPI-PHARE avait fait une étude en 2022 qui montrait que le profil des patientes qui avaient les différents types de DIU était différent. D'ailleurs, dans la dernière étude de 2025, celle dont a parlé la cheffe de projet, il y a une hétérogénéité des groupes de patientes, il y avait donc des biais de confusion possibles parce que le profil des patientes est vraiment différent, notamment l'âge, et la fertilité dépendent de l'âge, le risque de grossesse dépend de l'âge. Ils ont utilisé des scores de propension pour arriver à traiter ce problème de risque de confusion.

Ce qu'on ne sait pas, c'est toutes celles qui n'ont pas été comptées, qui n'ont pas été identifiées, parce que ce n'est pas possible par cette méthode, la répartition est-elle homogène à travers tous les groupes ? C'est une vraie question, puisque dans le traitement médical, le choix dépend d'abord et avant tout de critères qui sont liés à la grossesse extra-utérine, douleur, taille, etc., des critères qui ne sont pas liés à la patiente. Mais derrière, il y a tout de même le souhait de la patiente de se faire traiter médicalement ou chirurgicalement. Parce qu'il y a un lourd suivi sur le traitement médical, il y a des consultations à répétition et des prises de sang à répétition qui peuvent durer un certain temps et qui peuvent pousser des patientes à choisir la chirurgie. Inversement, d'autres vont être plutôt hostiles à la chirurgie et avoir plutôt envie d'un traitement qui leur permet d'être à la maison.

Il y a le souhait d'une résolution rapide qui peut dépendre aussi, on voit bien, de l'âge, de son mode de vie, de la façon « j'ai quatre enfants et une GEU, j'ai besoin que ça s'arrête rapidement, je travaille, etc. », à l'inverse, dans d'autres situations, je vais peut-être pouvoir avoir plus le temps. Ça, c'est la vraie question pour moi qu'il y a sur ces données.

La représentation de la population dans cette étude correspond à ce qu'on rencontre en pratique clinique avec les profils qui y sont décrits. On voit très bien ce qui avait été montré en 2022, c'est-à-dire des profils différents des patientes selon le type de DIU. Le DIU au cuivre, comme choix de comparateur, c'était pertinent parce qu'en plus, il ne bloque pas l'ovulation. Théoriquement, en cas d'échec, c'est lui qui devrait avoir le plus de grossesses extra-utérines. Le fait qu'il ait étudié au cours de la première année et finalement pas sur la durée totale de temps de pose des DIU, qui sont différents de l'un à l'autre, trois à cinq ans, c'est logique parce qu'on passe déjà par une identification de pose de DIU par la dispensation. Or on sait déjà qu'il y a une petite déperdition, qu'un certain nombre de stérilets ne seront pas posés : « j'ai

changé d'avis », « j'ai eu peur au moment de la pose », « j'ai eu mal finalement, on ne l'a pas mis », il y a tout un tas de raisons. On sait qu'à un an, il y a déjà 15 % d'abandon et au-delà, on n'a pas de données, on ne saurait pas, si on allait chercher à deux ans ou à trois ans, quelle proportion de femmes avait encore réellement leur stérilet. Ce serait difficile de faire une association.

Sur la quantité d'effets, pour finir, vous voyez que JAYDESS, qui est le plus faiblement dosé, est aussi celui qui a le plus fort taux d'échec, 1,9 %, et que si une grossesse survient, c'est 6,8 %. C'est vrai que dans les RCP, ils sont sévères, ils mettent à peu près 50 % de GEU, mais tout de même très loin de la réalité, c'est surprenant.

Finalement, il y a JAYDESS avec son 6,8 % de GEU, puis derrière, il y a KYLEENA qui est dosé à 19,5 milligrammes et qui se met sur cinq ans. Lui a 4,1 % de GEU s'il y a grossesse. Certes, le risque est majoré sur JAYDESS, mais avec cette question des éventuelles complications invisibles, cette population qui est plus jeune optera-t-elle plus facilement pour une chirurgie ou pour un traitement médical qui nous aura échappé ? C'est la vraie question qui reste en suspens.

Comme l'éligibilité pour le traitement médical est à 25-30 %, on est sûr que le risque de grossesse qui a échappé n'est pas supérieur à ce chiffre, mais de combien, je ne sais pas.

Sur celles qu'on a pu identifier avec une certaine méthode, on sait que sur celles qui sont chirurgicales, c'est à peu près celles-là que l'on a dans la ligne de mire avec la stratégie qui a été choisie, c'est qu'il y a une augmentation de la chirurgie liée à JAYDESS, mais avec ce petit questionnement. De toute façon, il existe des alternatives thérapeutiques beaucoup plus efficaces. En pratique, ce n'est pas un stérilet très prescrit, on peut considérer qu'il n'y a pas de place et que le SMR insuffisant se justifie. Mais il reste tout de même des questions en suspens.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup à toutes les deux. J'ai juste une question pour toi, Muriel. Sais-tu quels arguments avaient les prescripteurs de JAYDESS pour faire ce choix par rapport aux autres, puisque le besoin est tout de même couvert ?

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT. - Oui, JAYDESS a été positionné dès le départ par l'industriel comme ça, c'était pour relancer les poses de DIU chez la nullipare. En France, on avait une forte culture « pas de grossesse, pas de stérilet ». Ça commence à évoluer. Alors que dans d'autres pays, on posait les stérilets existants. L'argument, ça a été de dire, on va faire un stérilet moins dosé et en le faisant moins dosé, le dispositif est plus court, plus petit, fait moins mal à mettre, etc. L'argument était celui-là.

M. Le Pr COCHAT, Président. - D'accord. OK, c'est clair. Avez-vous des questions supplémentaires ? Francis.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT. - J'avais une petite question, il y a encore un peu d'écho. On a les pourcentages de GEU. Qu'est-ce que cela donne en chiffres absolus par rapport au nombre de DIU mis en place ? Par exemple, c'est un risque de GEU sur combien ?

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT. - Ce chiffre n'est pas donné, mais c'est vrai qu'on a une problématique. En risque relatif, évidemment, ça paraît très élevé. Mais finalement,

comme JAYDESS qui est à 13,5 milligrammes, c'est le moins posé des DIU. Aujourd'hui, ça représente 8 % des DIU posés. En chiffres absolus, c'est ce que je disais dans la présentation, c'est que les femmes qui ont le risque absolu le plus élevé d'avoir une GEU, c'est celles qui n'ont pas de contraception. Finalement, les 4,1 % de KYLEENA, par exemple, qui est beaucoup plus posé, je crois qu'on est proche des 30 %, on aura bien plus en chiffres absolus de GEU avec KYLEENA qu'avec JAYDESS.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Non, ce que je voulais dire, c'est rapporté au nombre de poses de DIU.

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT.- On n'a pas ces chiffres.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Est-ce 1 pour 100, 1 pour 1 000, 1 pour 10 000 ?

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT.- Je reprends le papier que j'ai par là. Ils nous ont exprimé les chiffres sous cette forme. Sous la forme de *hazard ratio*, le DIU au cuivre, comme référence, avec JAYDESS, le plus faiblement dosé, on sera à 2,89 après prise en compte de ces facteurs de confusion. Avec le 19,5 milligrammes, on sera à 1,37 mais je n'ai pas le chiffre que vous souhaitez.

Par contre, ce qui est intéressant, c'est qu'on voit que le 52 milligrammes va protéger par rapport au DIU au cuivre. Quand on dit qu'il y a des alternatives tout de même plus efficaces, après, ce n'est pas la même population. Les effets secondaires, autre type de prise de poids, par exemple, ne sont pas les mêmes non plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Eric.

M. Le Pr BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.- On est d'accord que les modes de recueil du pourcentage de GEU ont été strictement identiques pour toutes les lignes.

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT.- La méthode a été identique pour tous les DIU, mais ce qu'on voit, c'est qu'il y a un impact du profil patient sur le choix, l'acceptation d'un traitement médical ou d'un traitement chirurgical pour celles qui sont éligibles au traitement médical. C'est pour cela que cela pose question. Si on a une population, par exemple, qui est beaucoup plus encline à choisir la chirurgie, on va les avoir plus repérées. De façon très caricaturale, par exemple, si les jeunes femmes, parce que c'est tout de même elles qui ont JAYDESS, il y a beaucoup plus de nullipares, il y a beaucoup plus de femmes de moins de 20 ans, si ces jeunes femmes sont plus enclines à dire : « non, je veux de la chirurgie parce que franchement, le suivi, revenir alors que j'ai 16 ans, que je suis au lycée, toutes les semaines, 5., ou deux fois par semaine pour des dosages, des surveillances, c'est compliqué... », elles auraient pu choisir plus facilement la chirurgie, par exemple qu'une femme qui a le profil de 52 milligrammes, qui est souvent une femme de plus de 40 ans, qui a, encore une fois, un mode de vie différent et une vision de sa santé différente, etc. C'est ça, la question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, on va s'arrêter là. Désolé Étienne. Le Bureau propose un SMRI, comme suggéré par Muriel. Je vous laisse voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour SMR Insuffisant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est bien qu'on ait pu avoir une réaction de la CT sur ce médicament et les problèmes qu'il pose.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On peut adopter sur table l'avis ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument.

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