

## Données sur le risque thromboembolique veineux lié à l'utilisation de Diane 35

Le risque thromboembolique veineux lié à l'utilisation de Diane 35 a été clairement identifié. Ce risque a fait l'objet de mises en garde figurant dans l'information de l'Autorisation de Mise sur le Marché destinée aux professionnels de santé ainsi que dans la notice destinée aux utilisatrices de Diane 35.

### Les données de la base nationale de pharmacovigilance

Au 7 août 2015, 347 cas d'événements thromboemboliques associés à la prise de Diane 35 et ses génériques ont été enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) depuis 1987, date de l'autorisation de mise sur le marché de Diane 35 en France. Sur ces 347 cas, 331 concernent des effets indésirables thrombotiques veineux et des cas d'embolie pulmonaire et 12 des effets indésirables thrombotiques de type artériel. La localisation de la thrombose n'a pas été déterminée dans quatre cas.

La spécialité Diane 35 était impliquée dans 281 cas (81 %), les 66 autres cas concernant des génériques (Holgymé, Lumalia, Minerva, Cyprotérone acétate / Ethinylestradiol générique).

**Les diagnostics** rapportés ou évoqués pour ces 347 cas sont :

- 175 cas d'embolie pulmonaire avec ou sans thrombose veineuse profonde rapportée
- 146 cas de thrombose veineuse profonde (cérébrale, rétinienne, cave, mésentérique, iliaque, poplitée)
- 17 cas de thrombose superficielle (phlébite) ou non renseignés
- 9 cas de thrombose artérielle ou mixte

**Les indications** du traitement ne sont rapportées que dans 158 cas et font apparaître une utilisation majoritaire pour contraception et dans l'acné.

Pour les femmes dont l'âge a été renseigné, **l'âge médian** au moment de la survenue de l'effet est de 23 ans ; 74 femmes sont âgées de 18 ans ou moins et 37 femmes de 40 ans et au-delà.

**Le délai de survenue de l'événement**, précisé pour 246 des 347 cas, est dans 59 % des cas inférieur ou égal à 1 an.

**La présence de facteurs de risque** est retrouvée chez 219 femmes (63 %) qui ont au moins un facteur de risque clinique et/ou biologique.

**Évolution des événements thromboemboliques veineux** : Les évolutions rapportées pour les 347 cas notifiés sont les suivantes :

- guérison sans séquelle dans 190 cas (55 %)
- guérison avec séquelle dans 73 cas (21 %)
- inconnues dans 11 cas (3,1 %)
- décès dans 10 cas (2,8 %) dont 5 par embolie pulmonaire et 5 par thrombose cérébrale

## Motifs de prescription

Le motif de prescription en fonction de la spécialité médicale (IMS-EPPM) sur la période décembre 2013-novembre 2014 est présenté dans le tableau suivant :

	<b>Acné</b>	<b>Contraception</b>
<b>Dermatologues</b>	100%	-
<b>Généralistes</b>	39%	59%
<b>Gynécologues</b>	18%	78%

L'EPPM (Etude permanente des prescriptions médicales) est un échantillon représentatif d'un panel tournant de plus de 835 médecins dont 400 généralistes et 13 spécialités médicales. Les données sont extrapolées à l'ensemble de la population médicale.

### En résumé

Parmi les 347 femmes qui ont présenté des effets indésirables thromboemboliques veineux, 74 femmes avaient 18 ans ou moins (20,6%). En général, quand l'indication était présente (158 cas sur 347), la majorité des prescriptions concernait une contraception..

La majorité des effets indésirables rapportés sont des embolies pulmonaires avec ou sans thrombose veineuse profonde (175 cas sur 347) sachant que ces effets indésirables sont listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit dans la partie effets indésirables. Dans 59 % des cas le délai de survenue par rapport à la date d'initiation du traitement est inférieur à 1 an.

Concernant les effets indésirables thromboemboliques, on compte 219 cas sur 347 cas (63%) pour lesquels au moins un facteur de risque est retrouvé.

### Les données de littérature

Lidegaard<sup>[1]</sup> a publié en 2011 des [données observationnelles](#) portant sur une cohorte danoise suivie de 1995 à 2009 où 1,2 millions de femmes ont été suivies pendant 8 ans.

Il en ressort que :

- chez les femmes ne prenant ni Diane 35, ni une contraception orale le risque d'événement thromboembolique veineux (ETV) est de 3,7 cas pour 10 000 femmes suivies pendant 1 an ;
- chez les femmes recevant Diane 35<sup>[2]</sup> ce risque est multiplié par 4 : risque relatif = 4,10 [3,37-4,99].

Globalement, les ETV se répartissent de la façon suivante :

- 63,6% de thromboses veineuses profondes

- 26,2% d'embolies pulmonaires
- 10,2% d'autres thromboses veineuses (thrombose veineuse cérébrale, portale, cave, rénale et non spécifiée dans 6,6% des cas).

-----

[1] Øjvind Lidegaard et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423 doi: 10.1136/bmj.d6423

[2] Pour mémoire, ce risque est doublé chez les femmes recevant une pilule de 2<sup>ème</sup> génération (risque relatif de 1,57 à 2,56 [0,84-2,92], en fonction de la pilule utilisée ; il est multiplié par quatre (risque relatif de 4,21 à 4,47 [3,63-5,11] en fonction de la pilule utilisée) chez les femmes recevant une pilule de 3-4<sup>ème</sup> génération.