

# Comprendre les mécanismes d'interactions médicamenteuses pour mieux gérer la contraception

*Contraception and medical interactions?*

G. Plu-Bureau\*, B. Raccach-Tebeka\*\*



G. Plu-Bureau



B. Raccach-Tebeka

La grossesse non planifiée est redoutée par les femmes ce d'autant qu'elles souffrent d'une pathologie chronique. En effet, la grossesse doit être préparée à la fois pour la mère, mais aussi pour l'enfant en devenir. Les interactions médicamenteuses constituent l'un des risques importants d'échec de la contraception d'où la possibilité d'une grossesse non désirée. Il est donc en théorie facile d'anticiper ce risque, mais cela nécessite une bonne connaissance des différents mécanismes d'interactions et des médicaments susceptibles d'interagir avec les hormones. Ces interactions sont encore insuffisamment prises en charge, comme le montre une étude française très récente [1]. Si la liste des médicaments impliqués ne peut en être exhaustive, des sites ou des thésaurus régulièrement mis à jour sont disponibles et facilement accessibles.

## Mécanismes d'interactions

Les interactions surviennent lorsque 2 médicaments sont administrés conjointement [2, 3]. Il existe plusieurs mécanismes d'interactions où le foie joue un rôle central. Il s'agit soit d'interactions pharmacodynamiques, soit d'interactions pharmacocinétiques. Pour ce dernier type de mécanisme, le lieu de l'interaction peut survenir à différentes étapes : rarement au niveau de l'absorption digestive, mais principalement au niveau du métabolisme hépatique via le système des cytochromes, en particu-

lier le cytochrome P450. Le mécanisme peut alors être inducteur avec accélération du métabolisme diminuant ainsi l'efficacité d'un des 2 médicaments ou inhibiteur avec ralentissement du métabolisme augmentant potentiellement les effets indésirables d'un des 2 médicaments.

## Interactions pharmacodynamiques

Ce type d'interactions est rare : il aboutit à l'addition de 2 mêmes effets indésirables des médicaments conjointement administrés. Dans son excellente revue, effectuée pour les recommandations du CNGOF sur la contraception [2], Annie Jonville-Bera cite ainsi plusieurs exemples :

- l'administration conjointe d'une contraception estroprogestative et de certains traitements anti-rétroviraux pouvant augmenter leur hépatotoxicité respective ;
- l'administration conjointe d'une contraception contenant de la drospirénone (qu'elle soit associée à un estrogène ou administrée seule) et d'un traitement hyperkalémiant pouvant conduire à des troubles ioniques et potentiellement à des troubles du rythme ;
- l'administration conjointe d'une contraception estroprogestative et de thérapeutiques augmentant le risque d'accidents thromboemboliques veineux. Cette situation n'est pas si rare dans le contexte notamment d'utilisation de neuroleptiques (rispéridone, quétiapine, par exemple) [4].

\* Service de gynécologie chirurgicale, unité de gynécologie médicale, hôpital Cochin-Port-Royal, Paris.

\*\* Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Robert-Debré, Paris.

## Points forts<sup>++</sup>

- » Prendre en compte le risque de diminution de l'efficacité contraceptive lié à une interaction médicamenteuse et ce quels que soient la voie d'administration et le type de molécules utilisées pour la contraception.
- » Attention aux médicaments qui diminuent l'absorption : importance du décalage de 2 heures entre les prises des 2 molécules.
- » Si traitement inducteur enzymatique : préférer une méthode non hormonale ou le DIU au lévonorgestrel.
- » Si traitement inhibiteur : attention aux contraceptions estroprogestatives fortement dosées en éthinyloestradiol.
- » Choisir la bonne contraception d'urgence selon les éventuelles autres molécules utilisées.

### Interactions pharmacocinétiques

Ce type d'interactions, le plus connu, est le plus redouté en raison du risque de grossesse non désirée. Plusieurs niveaux peuvent être concernés :

- au niveau de l'absorption comme dans le cas de troubles digestifs ou de chirurgie bariatrique, certains médicaments diminuent l'absorption de contraceptions utilisées par voie orale. Citons, par exemple, l'utilisation de pansements gastriques (diosmectite) ou de charbon. La prise du comprimé contraceptif doit alors être décalée de 2 heures [2];
- au niveau du métabolisme : 2 mécanismes peuvent être impliqués, l'induction ou l'inhibition métaboliques. La voie principale de métabolisation des hormones passe par le système des cytochromes P450, en particulier le CYP3A4 [3].

#### ◆ Effet inducteur

La combinaison de l'utilisation d'une contraception hormonale et d'un médicament inducteur enzymatique entraîne une moindre efficacité contraceptive. Le niveau d'induction enzymatique dépend des différentes molécules et de leur posologie. Ainsi, la molécule estrogénique et la molécule progestative peuvent être impliquées de façon variable. Par ailleurs, le délai du mécanisme d'induction peut dépendre de la molécule et persister lors du cycle suivant l'arrêt du médicament. Presque toutes les voies d'administration de la contraception hormonale (orale, transdermique, vaginale, sous-cutanée, intramusculaire) sont soumises à ce type d'interactions de façon identique. Les principales molécules entraînant ces mécanismes inducteurs enzymatiques sont certaines thérapeutiques antiépileptiques (barbituriques, carbamazépine, topiramate, etc.), certains antibiotiques (rifampicine, par exemple), le millepertuis, certains anti-rétroviraux [5-7]. Ces molécules vont donc diminuer l'efficacité de la contraception hormonale.

À l'inverse, certains médicaments vont voir leur efficacité diminuée par l'utilisation conjointe d'une contraception hormonale. C'est le cas de la lamotrigine dont la concentration plasmatique est réduite de plus de 50 % par la contraception estroprogestative [8, 9]. Il existe donc un risque accru de récurrence des crises d'épilepsie. L'adaptation des doses de

lamotrigine est ainsi indispensable, en concertation avec le neurologue prescripteur si une contraception estroprogestative est envisagée.

Dans tous ces cas, le choix contraceptif peut s'orienter vers un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre non soumis à ce type d'interactions, ou vers un DIU contenant du lévonorgestrel du fait de l'action principalement locale du progestatif.

#### ◆ Effet inhibiteur

Ce mécanisme va induire une augmentation des concentrations hormonales par ralentissement du métabolisme hépatique. Si la concentration en estrogènes (éthinyloestradiol ou estradiol) est élevée, le risque thromboembolique veineux pourrait alors être impacté. Si de rares médicaments sont impliqués dans ce mécanisme d'interactions (certains anti-inflammatoires, antifongiques azolés ou antiviraux), c'est l'utilisation excessive de jus de pamplemousse qui est probablement la plus connue. Enfin, l'atorvastatine pourrait augmenter la concentration en hormones (essentiellement progestatif). Cet impact a en théorie peu d'importance en pratique clinique si une contraception microprogestative est utilisée. Dans ce contexte de dyslipidémie, la contraception estroprogestative est le plus souvent contre-indiquée.

### Cas particulier de la contraception d'urgence

La contraception d'urgence dans le contexte de l'utilisation de thérapeutiques inductrices enzymatiques a fait l'objet de recommandations par l'ANSM (2018) et par le CNGOF (2018) [2]. Trois contraceptions d'urgence sont actuellement disponibles : le lévonorgestrel 1,5 mg, l'acétate d'ulipristal 30 mg et le DIU au cuivre. Plusieurs situations cliniques ont été plus spécifiquement abordées, notamment dans les dernières recommandations :

- si un médicament inducteur enzymatique est en cours ou a été pris dans le mois précédent : la méthode non hormonale (DIU au cuivre) doit être proposée en 1<sup>re</sup> intention. Si cette option ne peut être utilisée ou n'est pas souhaitée, il est recommandé de doubler la dose de lévonorgestrel ;

## Mots-clés

Contraception hormonale combinée  
Progestatif  
Interaction  
Pharmacologie  
Grossesse non désirée  
Contraception estroprogestative

### Highlights

» Take into account the risk of reduced contraceptive efficacy by drug interaction, regardless of the route of administration and the type of molecules used for contraception.

» Beware of drugs that reduce digestive absorption: importance of the two hours lag between the two molecules.

» If enzyme-inducing treatment: prefer a non-hormonal method or the IUD-levonorgestrel.

» If inhibitory treatment: beware of combined contraceptives with high dose of ethinyl-estradiol.

» Choose the right emergency contraception according to other molecules used.

### Keywords

Combined hormonal contraceptive  
Progestin  
Interaction  
Pharmacology  
Unplanned pregnancy

# DOSSIER

## Quoi de neuf en contraception ?

Comprendre les mécanismes d'interactions médicamenteuses pour mieux gérer la contraception

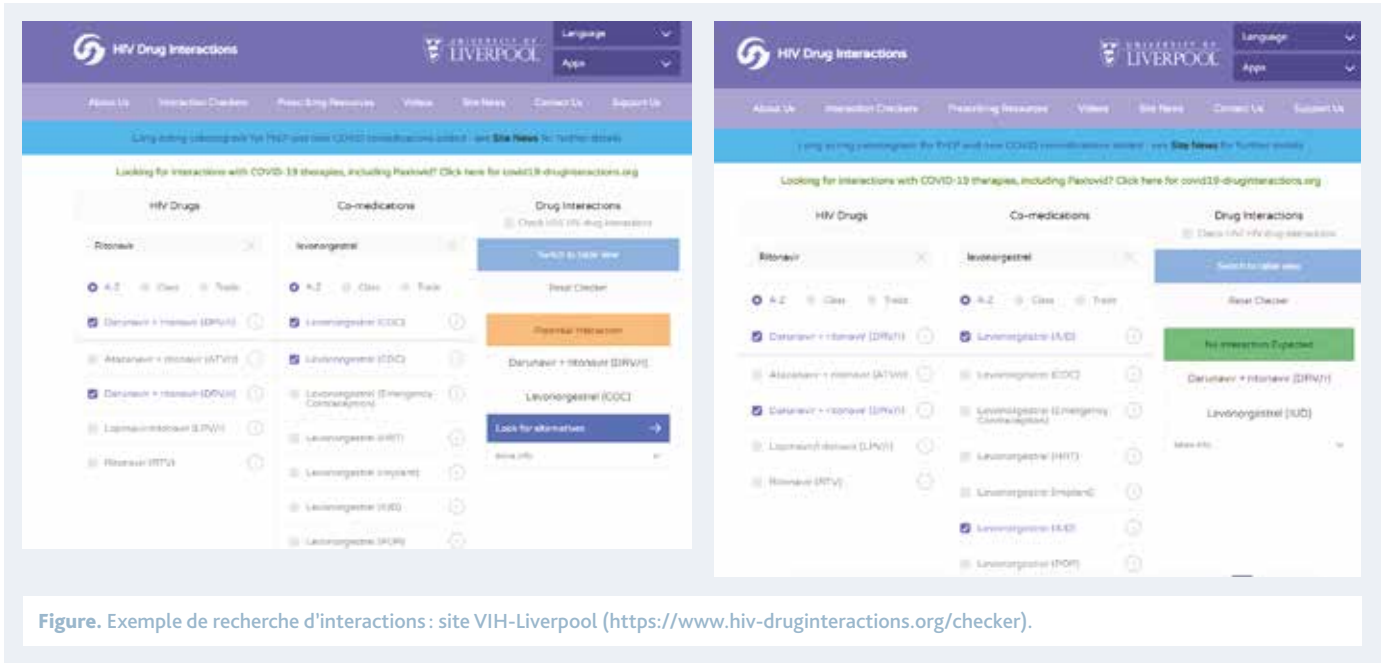


Figure. Exemple de recherche d'interactions : site VIH-Liverpool (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>).

- si une contraception hormonale est en cours ou envisagée après l'utilisation d'une contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser le lévonorgestrel (plutôt que l'acétate d'ulipristal) (accord professionnel);
- si une contraception hormonale est envisagée après l'utilisation d'acétate d'ulipristal, une contraception additionnelle mécanique pendant les 12 jours suivant la prise de l'ulipristal est recommandée en raison de l'effet inhibiteur sur le récepteur de la progestérone [10].

### En pratique : où trouver l'information facilement ?

Trois outils sont à notre disposition pour rechercher l'information sur le type d'interactions potentielles lors de l'utilisation d'une contraception hormonale conjointement avec un autre médicament. Le Vidal est un outil facilement accessible, l'information y est certes complète, mais parfois difficile à synthétiser. Deux autres outils plus pragmatiques sont disponibles :

- le thésaurus de l'ANSM mis à jour régulièrement. Il suffit de le télécharger grâce au lien web

<https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-thesaurus-referentiel-national-des-interactions-medicamenteuses-20102020.pdf> et de rechercher les différentes molécules utilisées;

- le site VIH Liverpool : ce site (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>) très interactif est, de notre point de vue, le plus facile à utiliser (figure). Il suffit d'entrer les 2 médicaments employés conjointement et le résultat de la présence ou de l'absence d'interactions s'affiche immédiatement. Le site propose aussi les alternatives contraceptives dans le contexte analysé. Malheureusement, à ce jour, les thérapeutiques analysables concernent uniquement le VIH.

### Conclusion

La compréhension des divers mécanismes d'interactions permet facilement d'appréhender la meilleure contraception à utiliser dans les différents contextes cliniques. Grâce au large choix contraceptif, il est possible de répondre au souhait des patientes. Certaines situations cliniques nécessitent la concertation avec les autres spécialistes en charge des pathologies de la patiente. ■

G. Plu-Bureau et B. Raccach-Tebeka déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

### Références bibliographiques

1. Gosset A et al. Interactions between antiepileptic medications and contraception: a study about the knowledge of patients and their specialist physicians. *Epilepsy Behav* 2022;129:108627.
2. Bernier M, Jonville-Bera AP. Interactions avec les contraceptifs. *RPC Contraception CNGOF. Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46(12):786-91.
3. Sun H et al. Drug-Drug interaction studies with oral contraceptives: pharmacokinetic/pharmacodynamic and study design considerations. *J Clin Pharmacol* 2020;60(Suppl. 2):S49-S62.
4. Parker C et al. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010;341:c4245.
5. King A, Gerard EE. Contraception, fecundity, and pregnancy in women with epilepsy: an update on recent literature. *Curr Opin Neurol* 2022;35(2):161-8.

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

### Références bibliographiques (suite)

6. Blode H et al. Evaluation of the effects of rifampicin, ketoconazole and erythromycin on the steady-state pharmacokinetics of the components of a novel oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest in healthy postmenopausal women. *Contraception* 2012;86(4):337-44.

7. Simmons KB et al. Drug interactions between non-rifampicin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(1):88-97.

8. Sabers A et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61(4):570-1.

9. King A et al. Contraceptive vaginal ring reduces lamotrigine levels. *Epilepsy Behav* 2020;111:107162.

10. Brache V et al. A prospective, randomized, pharmacodynamic study of quick-starting a desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception. *Hum Reprod* 2015;30(12):2785-93.