

Contraceptifs oraux et interactions médicamenteuses

mythe ou réalité ?

par Jocelyn Bérubé

- Sophie prend de la rifampicine pour soigner une tuberculose pulmonaire.
- Marie-Pierre est épileptique et prend du Tegretol®.
- Aurélie termine un traitement de Biaxin® contre une sinusite.

Elles prennent toutes les trois des contraceptifs oraux. Sont-elles protégées contre une grossesse non planifiée ?

LE CONTRACEPTIF ORAL est l'une des méthodes de contraception les plus utilisées au Canada¹. Son taux d'échec théorique est très bas, soit 0,1 pour 100 femmes-année. Le taux d'échec réel est par contre beaucoup plus élevé. Jusqu'à 5 % des femmes auront une grossesse non planifiée dans la première année d'utilisation des contraceptifs oraux (CO)². Les oublis et une prise irrégulière sont les causes les plus importantes d'échecs contraceptifs. Toutefois, les interactions médicamenteuses sont certainement responsables d'un nombre non négligeable de grossesses non planifiées². L'effet contraceptif des CO est surtout assuré par les progestatifs, mais il est potentialisé par les œstrogènes. L'importance de l'interaction médicamenteuse sera donc fonction de son effet sur la biodisponibilité d'une ou des deux hormones en cause.

Anticonvulsivants

Le risque de malformation congénitale est d'environ 4 à 6 % chez les femmes qui prennent des anticonvulsivants³. On recommande à ces dernières d'utiliser un moyen contraceptif efficace. Les CO constituent un choix intéressant, car ils diminuent la fréquence des crises convulsives en main-

tenant une certaine stabilité hormonale.

Cependant, certains anticonvulsivants créent une induction enzymatique (cytochrome P 450) qui diminue la biodisponibilité de l'œstrogène et de la progestérone contenus dans les CO. Les taux sériques de progestérone libre seraient diminués de façon importante en raison d'une augmentation du taux de SHBG (protéines porteuses des stéroïdes sexuels), alors que le taux d'éthinylœstradiol (EE) serait réduit d'environ 40 % à la suite de l'induction enzymatique³. Ces taux sont toutefois soumis à des variations individuelles importantes, et il n'y a pas eu suffisamment d'essais cliniques probants pour établir clairement les répercussions réelles de ce phénomène sur l'efficacité des CO. Les anticonvulsivants incriminés sont la carbamazépine (Tegretol®), la phénytoïne, (Dilantin®), le phénobarbital, la primidone (Mysoline®), et possiblement l'éthosuximide (Zarontin®)^{3,4}.

Si une patiente prend l'un de ces anticonvulsivants, on choisira un CO monophasique contenant de 30 à 35 µg d'EE

Le Depo-Provera® constitue une excellente solution de rechange lorsque des anticonvulsivants créent une interaction médicamenteuse, car il diminue souvent la fréquence des crises convulsives, la progestérone ayant un effet stabilisateur sur le système nerveux central.

R E P È R E

Le Dr Jocelyn Bérubé, M. Sc., omnipraticien, est responsable de la clinique de planification des naissances du Centre hospitalier régional de Rimouski et médecin-conseil à la Direction de la santé publique, de la planification et de l'évaluation de la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Bas-Saint-Laurent.

et on raccourcira la période d'arrêt à quatre jours pour augmenter son efficacité. La prise de CO en continu est préférable pour éviter les crises convulsives en période d'interruption. Lorsqu'une période d'arrêt est nécessaire, elle devrait aussi être de quatre jours⁸. Il est également souhaitable de choisir un progestatif qui n'est pas soumis à la recirculation entérohépatique (noréthindrone, lévonorgestrel) ou ayant une plus grande affinité avec les récepteurs de la progestérone (lévonorgestrel, désogestrel)⁷. La Min-Ovral® et le Marvelon® sont d'excellents choix. Mais s'il provoquent des effets secondaires, les autres formules monophasiques peuvent être employées. Si des saignements irréguliers surviennent ou persistent, on pourra augmenter la dose d'EE à 50 µg^{1*}. Le Depo-Provera® constitue une excellente solution de rechange, car il diminue souvent la fréquence des crises convulsives, la progestérone ayant un effet stabilisateur sur le système nerveux central⁴. À cause de leur faible teneur hormonale, le Norplant® et le Micronor® (minipilule) ne doivent pas être utilisés par les patientes qui prennent des anticonvulsivants créant une induction enzymatique⁸.

Par ailleurs, l'acide valproïque (Depakene®), la vigabatrine (Sabril®), la gabapentine (Neurontin^{MC}) et la lamotrigine (Lamictal®) ne déclenchent pas le métabolisme hépatique du cytochrome P 450 et n'augmentent pas de façon notable le taux de SHBG. Ils n'affectent donc pas l'efficacité des CO^{3,5,6}. On privilégiera une formule monophasique à faible dose avec une période d'arrêt qui pourra être raccourcie à quatre jours, ou encore la prise en continu afin de diminuer le risque de crises convulsives.

* Les seules formules contenant 50 µg d'œstrogènes encore sur le marché sont Ovral®, Ortho® 1/50 et Norinyl 1/50^{MD}. Toutefois, ces deux derniers produits contiennent du mestranol, qui doit d'abord être converti en EE pour être actif. Les études indiquent que 30 % du mestranol est perdu lors de la conversion, et que par conséquent, les CO contenant 50 µg de mestranol sont similaires aux formules contenant 35 µg d'EE⁷.

Rifampicine et antifongiques

Rifampicine

La rifampicine crée également une induction enzymatique (cytochrome P 450) qui accélère le métabolisme de l'œstrogène et de la progestérone contenus dans les CO, diminuant ainsi leur efficacité. Lorsqu'une patiente prend de la rifampicine, cette induction enzymatique est si importante que même un traitement d'à peine quelques jours (deux) nécessite une protection supplémentaire qui devra être maintenue jusqu'à quatre semaines après qu'elle aura arrêté de prendre le médicament^{2,9}.

Si la patiente prend de la rifampicine pour une période prolongée, le stérilet ou le Depo-Provera® sont les meilleures méthodes contraceptives². S'il faut prescrire des contraceptifs oraux, on choisira une formule contenant 50 µg d'EE* avec prise en continu^{2,8}. Si une période d'arrêt est nécessaire, elle devrait être de quatre jours.

Antifongiques

L'induction enzymatique provoquée par la griséofulvine est moins importante que celle que crée la rifampicine. Ce médicament est plus rarement prescrit et a été progressivement remplacé par d'autres antifongiques comme le kétoconazole (Nizoral®), l'itraconazole (Sporanox®), le fluconazole (Diflucan^{MC}) et le chlorhydrate de terbinafine (Lamisil®). Ces derniers contrecarrent peu (effet non significatif) ou pas l'action des CO. Le Diflucan^{MC} et le Nizoral® potentialiseraient même leur effet⁸⁻¹⁰. S'il faut quand même prescrire de la griséofulvine, on recommandera une méthode contraceptive supplémentaire pour la durée du traitement et jusqu'à sept jours après que la patiente aura arrêté de prendre le médicament. Si la patiente doit en prendre pour une longue période (> 6 semaines), on prescrira un CO contenant 50 µg d'EE* avec une période d'arrêt raccourcie à quatre jours ou une prise en continu avec

L'acide valproïque (Depakene®), la vigabatrine (Sabril®), la gabapentine (Neurontin^{MC}) et la lamotrigine (Lamictal®) ne déclenchent pas le métabolisme hépatique du cytochrome P 450 et n'augmentent pas de façon notable le taux de SHBG. Ils n'affectent donc pas l'efficacité des CO.

Lorsqu'une patiente prend de la rifampicine, l'induction enzymatique est si importante que même un traitement d'à peine quelques jours (deux) nécessite une protection supplémentaire qui devra être maintenue jusqu'à quatre semaines après qu'elle aura arrêté de prendre le médicament.

une période d'arrêt également raccourcie à quatre jours, si cela est nécessaire⁸.

À cause de leur faible dose hormonale, le Micronor[®] et le Norplant[®] sont inefficaces avec la rifampicine et la griséofulvine^{4,8}. La prudence est également de mise avec le Lamisil[®] et le Sporanox[®] à cause d'une possibilité d'interaction qui pourrait être suffisante chez certaines femmes pour affecter l'efficacité de ces deux méthodes contraceptives⁹⁻¹¹. Le Depo-Provera[®], quant à lui, peut être utilisé en toute sécurité.

Antibiotiques

La seule interaction médicamenteuse prouvée entre les CO et les antibiotiques est l'interaction avec la rifampicine. Pour ce qui est des autres antibiotiques à large spectre, peu de données scientifiques viennent étayer les observations empiriques d'interaction avec les CO. On trouve bien dans la littérature internationale plusieurs comptes rendus d'études confirmant que cette interaction existe, mais il s'agit surtout de petites études comportant beaucoup de biais. C'est pourquoi il est difficile de trouver un consensus sur la conduite à tenir face à la prise concomitante de CO et d'antibiotiques^{2,10}.

L'EE est excrété dans la bile sous forme conjuguée inactive et non absorbable. L'activité enzymatique de la flore intestinale déconjugue les métabolites et libère l'EE pour qu'il soit réabsorbé par le petit intestin. Les antibiotiques peuvent détruire la flore intestinale responsable de la déconjugaison de ces métabolites. La concentration plasmatique d'EE peut alors être diminuée, affectant ainsi l'efficacité des CO. Cette altération du cycle entérohépatique est toutefois temporaire, puisqu'une résistance bactérienne s'installe entre 5 et 14 jours après le début de la prise d'un antibiotique, ce qui élimine l'interaction médicamenteuse^{2,7,8,12}.

Cet effet de l'antibiotique sur le cycle entérohépatique a été bien établi dans les études sur des animaux, mais son influence réelle sur l'efficacité des CO n'a pas été mise en évidence chez l'humain^{2,7,13}. Si interaction il y a, elle ne serait importante que chez un faible pourcentage de femmes. Seules de 1 à 3 % des femmes

ENCADRÉ

Médicaments dont la biodisponibilité peut être modifiée par les CO^{6,7,14}

Partie A

Médicaments	Conduite à tenir
Analgésiques	
Acétaminophène*	De plus fortes doses peuvent être nécessaires.
Aspirine†	Idem
Morphine†	Idem
Mépididine‡	De plus faibles doses peuvent être nécessaires.
Antidépresseurs‡	
Imipramine	Diminuer la dose d'environ 30 %.
Benzodiazépines‡	
Alprazolam	De plus faibles doses peuvent être nécessaires.
Chlordiazépoxide	Idem
Diazépam	Idem
Lorazépam	Idem
Nitrazépam	Idem
Oxazépam	Idem
Triazolam	Idem
Témazépam	De plus fortes doses peuvent être nécessaires.
Autres benzodiazépines	De plus faibles doses peuvent être nécessaires.
Bronchodilatateurs*	
Aminophylline	Réduire la dose de départ de 30 %.
Théophylline	Idem
Corticostéroïdes*	
Hydrocortisone	De plus faibles doses peuvent être nécessaires.
Prednisolone	Idem
Hypotenseurs‡	
Métoprolol	De plus faibles doses peuvent être nécessaires.
Propranolol	Idem

Partie B

Vitamine C*	La concentration sérique peut être diminuée. La vitamine C peut aussi augmenter les taux sériques d'EE, mais les conséquences cliniques de cette interaction n'ont pas été évaluées.
Acide folique‡	La concentration sérique peut être diminuée.
Vitamine B6‡	Idem
Millepertuis (St. John's Wort)‡	Possibilité de diminution de l'efficacité des CO, mais il n'y a pas eu d'étude probante pour confirmer l'interaction.

* Interaction démontrée par les données scientifiques.

† Interaction probable selon les données scientifiques.

‡ Interaction présumée selon les données scientifiques.

La partie A a été traduite et adaptée de *Modern Oral Contraception: Update from the Contraception Report*: 151.

subiraient un échec contraceptif à cause de cette interaction^{2,10,13}. Un grand nombre des échecs contraceptifs liés à la prise d'antibiotiques seraient plutôt dus aux vomissements et à la diarrhée que ces derniers ont provoqués^{2,10}.

Cependant, nous n'avons aucun moyen de dépister les femmes à risque. La biodisponibilité des hormones contraceptives est naturellement plus basse chez certaines femmes, et elles sont donc théoriquement plus vulnérables aux conséquences des oublis, de la prise irrégulière et des interactions médicamenteuses. La résistance bactérienne pourrait également ne pas émerger chez toutes les femmes². Les femmes qui encourent le plus de risques pourraient être celles qui commencent à avoir des saignements intermenstruels lors de la prise d'un antibiotique et celles qui sont déjà devenues enceintes alors qu'elles prenaient des CO¹⁰. Par ailleurs, aucune donnée ne vient confirmer que les CO aux plus faibles doses augmentent l'importance de l'interaction, même si cela semble théoriquement plausible¹³.

Tous les antibiotiques doivent être considérés de la même façon, car il n'y a pas suffisamment de données scientifiques montrant qu'ils n'entraînent pas d'interaction, à l'exception du triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®, Septra®). En effet, cet antibiotique provoque une augmentation importante de la concentration plasmatique de l'EE contenu dans les CO, ce qui peut être dû à l'inhibition de son hydroxylation par sa composante sulfonamide^{2,9,10}. Eu égard à ces données théoriques, il pourrait être l'antibiotique de choix pour une femme qui prend des CO⁹. Par ailleurs, les données actuelles sur les quinolones semblent très rassurantes. L'absence d'interaction semble établie, et aucun cas d'échec contraceptif lié à cette interaction n'a été signalé¹⁵. Elles seraient donc également un choix à considérer.

Bien que l'incidence des interactions importantes soit faible, plusieurs femmes peuvent être atteintes, car le nombre

d'utilisatrices de CO est élevé^{10,13}. Les conséquences d'une grossesse non planifiée étant importantes, la plupart des auteurs préconisent une approche prudente. Ils recommandent d'informer toutes les femmes qu'il est possible que les CO soient moins efficaces lorsqu'elles prennent un antibiotique^{2,8,10,12}. Si la patiente prend un antibiotique pour une courte période, on pourrait lui recommander d'utiliser une protection supplémentaire pendant les sept premiers jours du traitement et les sept jours qui suivent (maximum deux semaines). Si elle prend les antibiotiques dans la dernière semaine de comprimés actifs, elle devra alors commencer immédiatement un nouveau distributeur^{2,10}.

Si elle prend des antibiotiques pour une longue période (de la tétracycline pour le traitement de l'acné, par exemple), une protection supplémentaire pendant les deux premières semaines du traitement sera suffisante pour qu'émerge une résistance bactérienne qui restaurera l'efficacité de la pilule contraceptive. À l'inverse, si elle prend déjà des antibiotiques depuis plus de deux semaines, elle pourra commencer à prendre les CO sans qu'il soit nécessaire d'utiliser une protection supplémentaire^{2,10,12}.

L'efficacité du Micronor®, du Norplant® et du Depo-Provera® n'est pas affectée par les antibiotiques. En effet, les progestatifs contenus dans ces contraceptifs sont actifs dans leur forme originale sans qu'il soit nécessaire de recourir à la recirculation entérohépatique⁸⁻¹⁰. ☞

Date de réception : 21 août 2001.

Date d'acceptation : 1^{er} septembre 2001.

Mots clés : antiépileptique, antibiotique, antifongique, interactions médicamenteuses, contraceptifs oraux.

Bibliographie

1. Fisher WA, Borditsky R, Bridges ML. L'étude canadienne sur la

S'il existe une interaction médicamenteuse avec les antibiotiques, elle ne serait importante que chez un faible pourcentage de femmes. Un grand nombre des échecs contraceptifs liés à la prise d'antibiotiques seraient plutôt dus aux vomissements et à la diarrhée que ces derniers ont provoqués.

Les conséquences d'une grossesse non planifiée étant importantes, la plupart des auteurs préconisent une approche prudente. Ils recommandent d'informer toutes les femmes qu'il est possible que les CO soient moins efficaces lorsqu'elles prennent un antibiotique. Si la patiente prend un antibiotique pour une courte période, on pourrait lui recommander d'utiliser une protection supplémentaire pendant les sept premiers jours du traitement et les sept jours qui suivent (maximum deux semaines).

S U M M A R Y

Few drug interactions may affect oral contraceptives. Drug interactions can significantly decrease oral contraceptive efficiency. However, the only well-documented interaction is with rifampicin. Some antiepileptic drugs can also cause enzymatic induction, thus affecting contraceptive efficiency. Finally, many case reports have been published on antibiotics and oral contraceptives. This interaction is significant in a very small percentage of women. Nevertheless, because women at risk are not easily identifiable, medical literature recommends caution.

Key words: antiepileptic medication, broad-spectrum antibiotic, anti-fungal/antibacterial medication, drug interactions, oral contraceptives.

1. contraception de 1998. *Can J Hum Sexuality* 1999, section 2; 8 (3): 167-74.
2. Weaver K, Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and combined oral contraceptive pill: A literature review. *Contraception* 1999; 59: 71-8.
3. Krauss GL, et al. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996; 46: 1534-40.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Oral contraception. Dans : *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6^e éd. Philadelphie : Lippincott, Williams & Wilkins, 1999 : 867-945.
5. Mallory DF. Treatments for epilepsy: Three new anticonvulsants. *Can J CME* 1997; 9 (11) : 83-90.
6. Back DJ, Orme MLE. Pharmacokinetic drug interaction with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18 (6) : 472-84.
7. Guillebaud J. Oral contraception – The combined oral contraceptive and the estrogen-free hormonal contraception. Dans : *Contraception: Your Question Answered*. 2^e éd. Singapore Longman Publishers, 1996 : 93-292.
8. Wallach M, Grimes DA. OC Progestins. Dans : *Modern Oral Contraception: Update from the Contraceptive Report*. Totowa, NJ : EMRON, 2000 ; section 1.5 : 15-27.
9. Zhanel GG, et al. Antibiotic and oral contraceptive drug interactions: is there a need for concern? *Can J Infect Dis* 1999; 10 (6) : 429-33.
10. Weisberg E. Interactions between oral contraceptives and antifungals/antibacterials: is contraceptive failure the result? *Clin Pharmacokinet* 1999; 36 (5) : 309-13.
11. Acog Committee on Practice Bulletins. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Acog Practice Bulletin* juillet 2000 ; 18 : 14 pages.
12. International Planned Parenthood Federation. Déclaration de l'IMPF sur la contraception orale stéroïdienne. *Bulletin médical de l'IPPF* 1998 ; 32 (6) : 1-6.
13. Helms SE, et al. Oral contraceptive failure rates and oral antibiotics. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 365 : 705-10.
14. American Health Consultants. Does St. John's Wort decrease OC efficacy? *Contraceptive Technology Update* 2000 ; 22 (2) : 15-7.
15. Stockley IH. Oral contraceptives + antibiotics. Dans : *Drug Interactions*. 5^e éd. Londres : Pharmaceutical Press, 1999 : 429.



FMOQ – Formation continue

La santé des femmes (reprise)

14 et 15 mars 2002, Palais des Congrès, Montréal

L'enfant dans son milieu

18 et 19 avril 2002, Radisson Hôtel Gouverneur, Québec

Renseignements : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499