
DABIGATRAN: NOUVELLE CONTRE-INDICATION

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 21/12/12]

L'Agence européenne des médicaments (EMA, via www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500136258.pdf) tout comme la *Food and Drug Administration* (FDA, via www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm) américaine ont récemment décidé que le dabigatran (Pradaxa®) ne peut pas être utilisé chez les personnes porteuses d'une valve cardiaque mécanique; cette contre-indication sera ajoutée au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Le dabigatran est un anticoagulant oral qui agit par inhibition directe de la thrombine (facteur IIa). Ce médicament est enregistré pour la prévention primaire de la thromboembolie veineuse en cas de chirurgie orthopédique programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou, et pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire et des facteurs de risque [voir Folia d'octobre 2011 et mars 2012]. Le dabigatran n'est donc pas indiqué comme anticoagulant en cas de prothèse valvulaire (biologique ou mécanique).

Le RCP de Pradaxa® mentionnait déjà un avertissement indiquant que le dabigatran ne pouvait pas être utilisé chez les personnes

porteuses d'une prothèse valvulaire; cet avertissement a maintenant été renforcé en une contre-indication formelle en cas de prothèse valvulaire. Cette décision fait suite aux résultats de l'étude RE-ALIGN dans laquelle le dabigatran a été comparé à la warfarine chez des personnes porteuses d'une valve cardiaque mécanique. Cette étude a été récemment interrompue prématurément en raison d'une incidence accrue d'accidents thromboemboliques (thrombose valvulaire, AVC et infarctus du myocarde) et d'hémorragies majeures dans le groupe traité par le dabigatran. Le dabigatran n'a pas été étudié chez des personnes porteuses d'une valve cardiaque artificielle biologique et son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Les autres nouveaux anticoagulants oraux, le rivaroxaban et l'apixaban, ne sont pas non plus indiqués comme anticoagulants en cas de prothèse valvulaire. Le RCP du rivaroxaban (Xarelto®) le déconseille chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire, tandis que le RCP de l'apixaban (Eliquis®) n'en fait pas mention. Dans l'état actuel des connaissances, il paraît prudent de ne pas utiliser de nouvel anticoagulant oral chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire.

RISQUE DE THROMBOEMBOLIE VEINEUSE AVEC LES CONTRACEPTIFS ESTROPROGESTATIFS CONTENANT DU DÉSOGESTREL, DE LA DROSPIRÉNONE OU DU GESTODÈNE: AUCUNE RAISON DE PANIQUER?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 16/01/13]

En France, la pilule contraceptive a récemment suscité pas mal d'émoi, et plus particulièrement la pilule de troisième génération (éthinyloestradiol + désogestrel ou

éthinyloestradiol + gestodène) ainsi que la pilule contenant de l'éthinyloestradiol + drospirénone, parfois aussi classée comme "pilule de quatrième génération". Le ministre français

de la Santé a décidé de ne plus rembourser ces contraceptifs, et l'Agence française des médicaments (ANSM) a recommandé à tous les médecins français, lorsque qu'une contraception orale s'avère nécessaire, de prescrire une pilule contraceptive de deuxième génération contenant de l'éthinylestradiol + lévonorgestrel. Cette agitation ne provient pas de nouvelles données scientifiques mais fait suite à une affaire judiciaire. Etant donné que cette problématique suscite également des questions en Belgique, il nous paraît utile de passer brièvement en revue les preuves scientifiques existantes.

- Toutes les associations estroprogestatives sont associées à un risque accru de thromboembolie veineuse; ce risque est le plus prononcé pendant les trois premiers mois d'utilisation. Les estroprogestatifs peuvent également provoquer une augmentation de la pression artérielle, augmentant ainsi légèrement le risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde.
- Les associations estroprogestatives contenant 50 µg d'éthinylestradiol (les contraceptifs dits de première génération) ont un risque plus élevé d'effets indésirables (surtout des effets indésirables cardio-vasculaires et des maladies thromboemboliques veineuses) que les associations estroprogestatives contenant de faibles doses d'estrogènes (< 50 µg d'éthinylestradiol), quel que soit le type de progestatif. Les associations estroprogestatives à faibles doses d'estrogènes (< 50 µg d'éthinylestradiol) sont donc toujours à privilégier. Il n'est pas prouvé que les associations contenant de l'estradiol au lieu d'éthinylestradiol soient associées à un plus faible risque cardio-vasculaire et thromboembolique.
- Les associations estroprogestatives à faibles doses d'estrogènes et contenant comme

progestatif du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate (les contraceptifs de deuxième génération) sont à préférer aux associations estroprogestatives à faibles doses d'estrogènes et contenant comme progestatif du désogestrel ou du gestodène (les contraceptifs de troisième génération). Le risque de thromboembolie veineuse et d'accident vasculaire cérébral est en effet deux fois plus élevé avec les contraceptifs de troisième génération qu'avec les contraceptifs de deuxième génération. Cette augmentation du risque thromboembolique - limitée en chiffres absolus - est connue depuis de nombreuses années. Les avantages suggérés avec les contraceptifs de troisième génération sur les paramètres métaboliques ou sur la qualité de vie n'ont jamais été démontrés d'un point de vue clinique.

- Le risque de thromboembolie veineuse avec les associations estroprogestatives contenant de l'acétate de cyprotérone (un antiandrogène utilisé dans l'acné) ou de la drospirénone, est comparable à celui des contraceptifs contenant du désogestrel ou du gestodène.
- La possibilité d'un risque thromboembolique accru avec les associations estroprogestatives contenant un progestatif plus récent (chlormadinone, diénogest, nomégestrol) n'est pas établie.
- Le risque thromboembolique avec les estroprogestatifs à usage transdermique ou vaginal est comparable à celui des contraceptifs de troisième génération.

Le groupe de travail "Pharmacovigilance" de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a réalisé une étude de la littérature en 2011-2012 sur le risque de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives à usage oral. Les risques absolus suivants ont été calculés, ils sont exprimés en nombre d'accidents

thromboemboliques veineux sur 100.000 femmes par an:

- 5-10 sur 100.000 femmes non enceintes ne prenant pas d'associations estroprogestatives;
- 20 sur 100.000 utilisatrices d'associations estroprogestatives contenant du lévonorgestrel (contraceptifs de deuxième génération);
- 40 sur 100.000 utilisatrices d'associations estroprogestatives contenant du désogestrel ou du gestodène (contraceptifs de troisième génération), ou de la drospirénone;
- 60 sur 100.000 femmes enceintes.

Le groupe de travail concluait que le rapport bénéfiques/risques des estroprogestatifs oraux, quelle que soit leur composition, est quand même positif, à condition que les contre-indications et les mesures de précaution décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) soient respectées.

En résumé, le point de vue adopté dans le Répertoire et les Folia reste le même : lorsqu'une contraception hormonale est souhaitée et en l'absence de contre-indication, une association estroprogestative monophasique contenant une faible dose d'éthinylestradiol et un progestatif de deuxième génération (lévonorgestrel, noréthistérone ou norgestimate) constitue le premier choix chez la plupart des femmes. Lorsque les associations estroprogestatives sont contre-indiquées, p. ex. en présence de facteurs de risque ou d'antécédents de thromboembolie veineuse, un progestatif à faibles doses par voie orale en monothérapie (minipilule) ou sous forme de dispositif intra-utérin constitue le meilleur choix lorsqu'une contraception hormonale est souhaitée.

Estroprogestatifs oraux à usage contraceptif: spécialités disponibles (situation au 15 janvier 2013).

Première génération	Monophasique: Microgynon 50
Deuxième génération	Contenant du lévonorgestrel: <ul style="list-style-type: none"> • Monophasique: Eleonor, Lowette, Microgynon 20, Microgynon 30, Nora-30, Noranelle, Stediril-30 • Triphasique: Triaselle, Trigynon, Trinordiol
	Contenant de la noréthistérone: <ul style="list-style-type: none"> • Monophasique: Ovysmen • Triphasique: Trinovum
	Contenant du norgestimate: monophasique: Cilest
Troisième génération	Contenant du désogestrel: <ul style="list-style-type: none"> • Monophasique: Deso 20, Deso 30, Marvelon, Mercilon • Biphasique: Gracial
	Contenant du gestodène: <ul style="list-style-type: none"> • Monophasique: Femodene, Gestodelle, Gestofeme, Harmonet, Liosanne, Meliane, Minulet, Mirelle • Triphasique: Tri-Minulet, Triodene
Autres	Contenant de la drospirénone (dits de "quatrième génération"): Monophasique: Annabelle, Annais, Armunia 20, Armunia 30, Drospibel, Rhonya 20, Rhonya 30, Yasmin, Yasminelle, Yaz
	Contenant de la chlormadinone: monophasique: Helen
	Contenant du nomégestrol: monophasique: Zoely
	Contenant du diénogest: séquentielle: Qlaira
	Contenant de la cyprotérone: monophasique: Claudia, Daphne, Diane, Elisamylan, Gratiella