

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT 2026**LU POUR VOUS****Un deuxième vaccin contre le chikungunya: quoi de neuf?**

Suite à la commercialisation d'un 2e vaccin contre le chikungunya en mai 2026, le Conseil Supérieur de la Santé a révisé son avis à ce sujet. Que signifie l'arrivée de ce 2e vaccin pour la pratique?

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS**Nouveaux dosages**

- eltrombopag 75 mg (Eltrombopag Accord®)
- codéine sirop (Toularynx codeine Forte®)

Modalités de remboursement

- acide ursodéoxycholique (Ursosan®)
- marstacimab (Hympavzi®)
- vaccin pneumococcique conjugué 21-valent (PCV21, Capvaxive®)

Arrêts de commercialisation

- bétaxolol (Betopic®)
- ceftriaxone avec lidocaïne (Rocephine®)
- époétine bêta 250 µg/0,3ml (Mircera®)
- fluticasone poudre inhal. Diskus 100 µg (Flixotide®)
- tiagabine 15 mg (Gabitril®)
- xylométazoline gtts sol. nas. (Otrivine Junior Décongestionnant®)

PHARMACOVIGILANCE**Contraception hormonale + AINS : qu'en est-il du risque thromboembolique veineux ?**

Le risque thromboembolique veineux associé aux contraceptifs estroprogestatifs est bien connu. Les AINS ont aussi été associés à des thromboembolies veineuses (TEV). Alors quel est le risque en cas d'utilisation simultanée d'une contraception hormonale et d'un AINS ? Une étude de cohorte s'est penchée sur la question.

Lu pour vous

Un deuxième vaccin contre le chikungunya: quoi de neuf?

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a révisé son avis au sujet de la vaccination contre le chikungunya, suite à la commercialisation d'un 2e vaccin en mai 2026. Quel est ce nouveau vaccin, qu'est-ce qui a changé dans l'avis du CSS et quelles précautions prendre ? Cet article fait le point.

Messages clés

- Depuis mai 2026, un **vaccin recombinant contre le chikungunya** est disponible. Il existe désormais deux types de vaccins : un vaccin vivant atténué et un vaccin recombinant à pseudo-particules virales. Ces deux vaccins peuvent être prescrits et délivrés en première ligne.
- Des études d'immunogénicité montrent qu'une dose du vaccin recombinant induit un titre d'anticorps suffisamment élevé chez 98% des personnes âgées de 12 à 65 ans et chez 87% des personnes de plus de 65 ans. Le titre d'anticorps reste suffisamment élevé pendant au moins 6 mois après la vaccination.
- Tout comme pour le vaccin vivant atténué, **aucune donnée ne renseigne sur la protection contre des critères d'évaluation cliniques**.
- Dans le cadre de l'utilisation post-commercialisation, des **effets indésirables graves** ont été signalés avec le **vaccin vivant atténué**. Son utilisation est donc conditionnée par une évaluation de son rapport bénéfice/risque chez chaque patient.
- **Le vaccin recombinant** est moins bien documenté **et son profil de sécurité à long terme n'est pas encore suffisamment connu**.
- Le **CSS a révisé son avis** et recommande la vaccination uniquement aux personnes voyageant vers des zones « à haut risque d'infection » (c'est-à-dire les zones en situation d'épidémie). Le CSS précise en outre que la vaccination peut être envisagée en cas de voyage vers des zones « à risque modéré d'infection » (voir [Wanda](#) pour un aperçu des pays concernés).
- En raison du profil de sécurité, **Wanda privilégie le vaccin recombinant** sur son site web.

Chikungunya

Le chikungunya est une infection virale transmise par les moustiques *Aedes*. Suite à la commercialisation du 1^{er} vaccin (vivant) contre le chikungunya en 2025, le tableau clinique et les recommandations en matière de voyages avaient été discutés dans un numéro des Folia: [Folia de juillet 2025](#).

Au cours de l'année écoulée, plusieurs épidémies de chikungunya ont été signalées, surtout en Amérique latine. Pour un aperçu actuel de la situation épidémiologique, veuillez consulter le site web de [Wanda](#). On y trouve aussi un aperçu de la situation [par pays](#).

La prévention du chikungunya consiste en premier lieu à se protéger contre les piqûres de moustiques en journée (répulsifs anti-moustiques ou vêtements adaptés). La vaccination constitue une mesure préventive complémentaire. Même les personnes vaccinées doivent continuer à utiliser des répulsifs pendant la journée.

Vaccins disponibles

Vaccin vivant atténué

Un vaccin vivant atténué contre le chikungunya a été commercialisé en avril 2025. Selon le RCP de ce vaccin, il est indiqué à partir de l'âge de 12 ans. Les études cliniques ont principalement été menées parmi des sujets âgés de moins de 65 ans. L'efficacité du vaccin repose sur la mesure de la réponse immunitaire. Après une seule dose, environ 99% des sujets ont développé une réponse immunitaire présumée être suffisante pour les protéger contre le chikungunya. Chez les jeunes de 12-17 ans, cette réponse s'est maintenue pendant un minimum de 6 mois après la vaccination. Chez les adultes (à partir de 18 ans), des données indiquent des titres d'anticorps durablement élevés, jusqu'à 3 ans après la vaccination. Il n'existe pas d'étude sur la protection clinique (voir aussi [Folia de juillet 2025](#)).

En mai 2025, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a lancé une réévaluation du vaccin suite aux notifications **d'effets indésirables graves (encéphalite ou symptômes similaires à ceux de l'infection par le chikungunya)** chez des personnes âgées de 62 à 89 ans souffrant de pathologies chroniques sous-jacentes (notamment maladies cardiovasculaires, diabète ou insuffisance rénale). L'EMA recommande d'être particulièrement vigilant quant aux effets indésirables et d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'administrer le vaccin, en particulier chez les patients âgés et fragiles.

En mars 2026, l'EMA met en garde contre le risque de **méningite aseptique** après l'administration du vaccin. Cette mise en garde fait suite à l'analyse d'un cas de méningite aseptique chez un jeune adulte en bonne santé. Les symptômes suivants évoquent une méningite aseptique : confusion, somnolence, fièvre, céphalées et raideur de la nuque.

Vaccin recombinant

Un vaccin recombinant est disponible depuis mai 2026. Ce vaccin est composé de pseudo-particules virales du virus chikungunya, et contient de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant. Selon son RCP, ce vaccin est indiqué à partir de l'âge de 12 ans.

Son efficacité a été évaluée dans deux études d'immunogénicité:

- Dans une étude menée auprès de 3 258 personnes de 12 à 64 ans (âge médian 38 ans), des titres d'anticorps supérieurs au seuil prédéfini ont été détectés chez 98% des personnes vaccinées, 22 jours après l'administration d'une dose du vaccin (contre 1% dans le groupe placebo). Au bout de 6 mois, ce pourcentage était encore de 86%. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le vaccin recombinant étaient: douleur au site d'injection (23,7%), fatigue (19,9%), céphalées (18,0%) et myalgies (17,6%).
- Dans une étude menée auprès de 413 personnes de ≥ 65 ans, une réponse sérologique supérieure au seuil prédéfini a été observée chez 87% des personnes vaccinées, 22 jours après l'administration d'une dose du vaccin (contre 1% dans le groupe placebo). Au bout de 6 mois, ce taux était encore de 76%. Dans ce groupe de patients, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient: myalgies (6%) et fatigue (6%).

Avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé

Le CSS a révisé son avis et recommande de vacciner, avec l'un des deux vaccins contre le chikungunya, les personnes voyageant vers une zone « à haut risque d'infection » (c'est-à-dire une zone en situation d'épidémie active). Le CSS précise que la vaccination peut être « envisagée » en cas de voyage vers une zone « à risque modéré d'infection », en tenant compte d'autres facteurs de risque comme la durée et la fréquence des voyages, et les pathologies sous-jacentes susceptibles d'aggraver les symptômes du chikungunya. Pour un aperçu des pays à haut risque ou à risque modéré d'infection: voir le site web de [Wanda](#). Le CSS recommande également la vaccination au personnel de laboratoire manipulant le virus vivant du chikungunya.

On considère que l'infection par le virus du chikungunya confère une protection à vie; la vaccination est donc inutile chez ces personnes.

Pour les deux vaccins, la vaccination se fait de préférence au moins 14 jours avant le départ. Une seule dose suffit pour les deux vaccins; un rappel de vaccination n'est pas recommandé à l'heure actuelle.

Le vaccin vivant atténué est contre-indiqué chez les femmes enceintes, les femmes qui allaitent et les patients immunodéprimés. En raison du risque d'effets indésirables graves, le CSS précise que l'utilisation du vaccin vivant atténué n'est pas recommandée chez les patients fragiles, les patients présentant des comorbidités non contrôlées et les personnes âgées de plus de 60 ans. Le vaccin recombinant induisant une réponse plus rapide (47% des personnes vaccinées présentaient des titres d'anticorps supérieurs au seuil prédéfini après 7 jours), le CSS recommande le vaccin recombinant en cas de voyage de dernière minute.

Commentaires du CBIP

Les données disponibles actuellement pour ces deux vaccins **ne renseignent pas sur leur protection contre des critères d'évaluation cliniques**; leur profil d'efficacité repose uniquement sur des données d'immunogénicité.

Pour le **vaccin vivant atténué**, des problèmes de sécurité ont été signalés en phase post-commercialisation, ce qui incite à la prudence, en particulier chez les patients âgés. La Revue Prescrire estime que la **rapport bénéfice/risque** de ce vaccin est **défavorable** chez toutes les personnes. Wanda recommande d'éviter le vaccin vivant atténué chez les patients âgés ou les patients qui présentent des comorbidités. Si la vaccination est envisagée dans l'une de ces catégories, le patient doit être orienté vers une clinique de voyage expérimentée.

Pour le vaccin recombinant, les données disponibles sont plus limitées. Des données post-commercialisation sont nécessaires pour mieux documenter son profil de sécurité.

Pour les deux vaccins, des études supplémentaires avec des critères d'évaluation cliniques sont nécessaires et la protection à long terme reste incertaine. Avec le vaccin vivant atténué, une réponse immunitaire a été constatée jusqu'à au moins 3 ans après la

vaccination chez les adultes, et jusqu'à au moins 6 mois chez les adolescents. Pour le vaccin recombinant, les données disponibles se limitent à une période de 6 mois post-vaccination, pour toutes les catégories d'âge.

En raison du profil de sécurité, le site web de Wanda privilégie le vaccin recombinant chez toutes les personnes.

Noms des spécialités concernées:

Vaccin vivant atténué: Ixchiq® (voir [Répertoire](#))

Vaccin recombinant: Vimkunya® (voir [Répertoire](#))

Sources

World Health Organization: [Fact sheet Chikungunya](#) (last update 14/04/2025) Rheumatology 2015;54:736742

Wanda voor artsen: [Chikungunya](#) (last update 19/05/2026)

European Medicines Agency: [EPAR Ixchiq®](#)

European Medicines Agency – News – [EMA starts review of Ixchiq \(live attenuated chikungunya vaccine\)](#) (last update 7/05/2025)

European Medicines Agency – News – [Ixchiq: temporary restriction on vaccinating people 65 years and older to be lifted](#) (last update 11/07/2025)

European Medicines Agency: [EPAR Vimkunya®](#)

European Medicines Agency – News – [New Chikungunya vaccine for adolescents from 12 and adults](#) (last update 31/01/2025)

European Medicines Agency – News – [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 9 – 12 March 2026](#) (last update 13/03/2026)

CSS. Vaccination against Chikungunya (2026). Avis CSS 9905, publié le 19/03/2026. Sur le [site web du CSS](#)

CBIP Folia: [Chikungunya: doit-on vacciner le voyageur se rendant en zone d'épidémie?](#) Publié en juillet 2025.

Tindale, L.C., Richardson, J.S., Anderson, D.M. et al. (2025). Chikungunya virus virus-like particle vaccine safety and immunogenicity in adults older than 65 years: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet (2025 Jan 1). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00372-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00372-1).

Richardson, J.S., Anderson, D.M., Mendy, J. et al. (2025). Chikungunya virus virus-like particle vaccine safety and immunogenicity in adolescents and adults in the USA: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet (2025 Jan 1). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00345-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00345-9).

Nouveautés médicaments août 2026**Nouveaux dosages**

- eltrombopag 75 mg (Eltrombopag Accord®) : certaines formes de thrombopénies
- codéine sirop (Toularynx codéine Forte®) : toux sèche persistante

Modalités de remboursement

- acide ursodéoxycholique (Ursosan®): calculs biliaires et cholangite biliaire primitive
- marstacimab (Hypavzi®) : prophylaxie des hémorragies
- vaccin pneumococcique conjugué 21-valent (Capvaxive®) : immunisation contre l'infection à pneumocoques

Arrêts de commercialisation

- bétaxolol (Betopic®)
- ceftriaxone avec lidocaïne (Rocephine®)
- époétine bêta 250 µg/0,3ml (Mircera®)
- fluticasone poudre inhal. Diskus 100 µg (Flixotide®)
- tiagabine 15 mg (Gabitril®)
- xylométazoline gtts sol. nas. (Otrivine Junior Décongestionnant®)

: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques *Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

: contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min/1,73m²).

: contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m²), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 24 juillet 2026. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de septembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 28 août 2026.

Nouveaux dosages**eltrombopag 75 mg (Eltrombopag Accord®)**

L'eltrombopag (Eltrombopag Accord®, voie orale, usage hospitalier) est désormais commercialisé à un nouveau dosage de 75 mg qui s'ajoute aux dosages existants de 25 et 50 mg. Ce nouveau dosage correspond à la dose maximale proposée chez l'adulte. Il a pour indications le traitement de la thrombopénie immunologique primaire réfractaire chez les adultes et enfants à partir de l'âge d'un an ainsi que le traitement de la thrombopénie chez l'adulte ayant une infection chronique avec le virus de l'hépatite C (synthèse du RCP).¹

Coût : 834€ pour 28 comprimés de 75 mg, remboursé en catégorie (situation au 24 juillet 2026).

codéine sirop (Toularynx codeine Forte®)

La codéine en sirop est désormais disponible au dosage de 8,53 mg/5ml (Toularynx codeine Forte®, voie orale). Ce dosage s'ajoute aux dosages de 3,83 mg/5ml et 10 mg/5ml existants. La codéine en sirop a pour indication le traitement de la toux sèche, persistante et incommodante chez l'enfant de plus de 12 ans et chez l'adulte (synthèse du RCP).¹

L'efficacité des antitussifs en cas de toux sèche n'a pas été suffisamment étayée, tant chez les enfants que chez les adultes, voir [4.2.1. Antitussifs](#). De plus, la prise de codéine expose à des risques de somnolence, sédation et usage abusif ainsi qu'à un risque de dépression respiratoire en cas de surdosage.

Coût : 17,74€, non remboursé (situation au 24 juillet 2026).

Modalités de remboursement

acide ursodéoxycholique (Ursosan®)

L'acide ursodéoxycholique (Ursosan®, voie orale) est désormais remboursé en catégorie . Il a pour indications la dissolution des calculs biliaires cholestéroliques et le traitement symptomatique de la cholangite biliaire primitive, voir [3.3.1. Acide ursodéoxycholique](#).

Coût : 41,38€, remboursé en catégorie (situation au 24 juillet 2026).

marstacimab (Hympavzi®)

Le marstacimab (Hympavzi®, injection sous-cutanée) est désormais remboursé en catégorie . Cet anticorps monoclonal a pour indication la prophylaxie hémorragies chez les patients âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg et atteints d'hémophilie A ou B sévères (synthèse du RCP).¹

Coût : 7198,74€, remboursé en catégorie , voir [conditions et remboursement](#) (situation au 24 juillet 2026).

vaccin pneumococcique conjugué 21-valent (PCV21, Capvaxive®)

Le vaccin pneumococcique conjugué 21-valent (PCV21, Capvaxive®, injection intramusculaire) est désormais remboursé en catégorie chez les **adultes > 65 ans** n'ayant pas été vaccinés auparavant contre l'infection à pneumocoques ou ayant été vaccinés uniquement avec le PPV23 il y a plus de 5 ans. Pour bénéficier du remboursement, le patient doit être âgé de 65 ans et plus et présenter une ou plusieurs comorbidités (voir [conditions et remboursement](#)). La mention "régime du tiers payant applicable" sur la prescription est suffisante pour obtenir le remboursement.

Pour plus d'informations sur les recommandations vaccinales, voir le [Folia de mars 2026](#).

Coût : 67,78€ pour 1 injection, remboursé en catégorie , voir [conditions et remboursement](#) (situation au 24 juillet 2026).

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le [site de l'AFMPS-Pharmastatut](#).

bétaxolol (Betopic®)

Le bétaxolol (Betopic®), un β -bloquant, n'est plus commercialisé. Il avait pour indications le traitement du glaucome à angle ouvert et/ou l'hypertension oculaire.

Dans le traitement du glaucome à angle ouvert, les β -bloquants et les analogues de prostaglandines sont les traitements les plus utilisés parce qu'ils bénéficient d'un plus long recul d'utilisation, voir [16.4. Médicaments antiglaucomateux](#).

Comme alternatives au bétaxolol, deux autres β -bloquants sont disponibles: le cartéolol et le timolol, voir [16.4.2. Bêta-bloquants](#).

ceftriaxone avec lidocaïne (Rocephine®)

La ceftriaxone avec lidocaïne (Rocephine®) n'est plus commercialisée. La ceftriaxone a pour indication le traitement de diverses infections urogénitales, voir [11.1.1.2.3. Troisième génération](#). La ceftriaxone avec lidocaïne était utilisée dans le traitement des IST à gonocoque en première ligne de soins. La lidocaïne contenue dans le solvant permettait de diminuer la douleur due à l'injection intramusculaire (très douloureuse).

D'autres spécialités de ceftriaxone sont disponibles comme alternatives, mais elles ne contiennent pas de lidocaïne. Selon les RCPs de ces spécialités, il est possible d'utiliser de la lidocaïne comme solvant, pour usage intramusculaire uniquement.^{1,2} La ceftriaxone avec lidocaïne se présentait sous forme d'un flacon unique d'1g. Les alternatives aux dosages d'1g ne sont disponibles que sous forme de 10 flacons ce qui augmente les contraintes pratiques (de logistique et de remboursement) en médecine générale ainsi que le coût quand seule une dose d'1g unique est nécessaire.

époétine bêta 250 µg/0,3ml (Mircera®)

L'époétine bêta (Mircera®) au dosage de 250 µg/0,3ml n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez les adultes et chez les enfants à partir de 3 mois.

D'autres dosages d'époétine bêta sont disponibles, voir [2.3.1.1. Epoétines](#).

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'insuffisance rénale.

fluticasone poudre inhal. Diskus 100 µg (Flixotide®)

La fluticasone en poudre pour inhalation Diskus (Flixotide®) au dosage de 100 µg n'est plus commercialisée. Elle a pour indications le traitement de fond de l'asthme et de la bronchopneumopathie obstructive chronique. La forme Diskus est encore disponible aux dosages de 250 µg et 500 µg. Des dosages de 250 µg et 50 µg sont également disponibles en aérosols doseurs. Ce dernier pourrait être une alternative au dosage de 100 µg, voir [4.1.4.1. Aérosol ou poudre](#).

tiagabine 15 mg (Gabitril®)

La tiagabine au dosage de 5 mg n'est plus commercialisée depuis juin 2026. Comme mentionné dans les [Nouveautés médicaments de juin 2026](#), la disponibilité des dosages de 10 mg et 15 mg était temporaire. Le dosage de 15 mg n'est désormais plus commercialisé. Seul le dosage de 10 mg est encore temporairement disponible. Si une alternative de traitement est recherchée, elle doit se faire en concertation avec le spécialiste.

xyломétazoline gtts sol. nas. (Otrivine Junior Décongestionnant®)

La xyломétazoline en gouttes nasales pour les enfants (Otrivine Junior Décongestionnant®) n'est plus commercialisée. Elle avait pour indication le traitement de courte durée de la congestion nasale chez les enfants de 2 à 12 ans. En raison d'un rapport bénéfice-risque défavorable, les vasoconstricteurs par voie nasale sont à éviter chez les enfants, voir [17.3.2.2. Vasoconstricteurs par voie nasale](#).

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources spécifiques

eltrombopag 75 mg

1. Eltrombopag Accord®. Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 4 août 2026.

codéine sirop

1. Toularynx Codeine Forte®. Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 4 août 2026.

marstacimab

1. Hymfavzi®. Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 24 juillet 2026.

ceftriaxone

1. Ceftriaxone Fresenius Kabi®. Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 5 août 2026.

2. Ceftriaxone Kalceks®. Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 5 août 2026.

Contraception hormonale + AINS : qu'en est-il du risque thromboembolique veineux ?

Le risque de thromboembolie veineuse (TEV) associé aux contraceptifs estroprogestatifs est bien connu. Les AINS ont eux aussi été associés à des TEV, mais le lien de causalité reste incertain. Jusqu'à présent, aucune donnée n'était disponible concernant le risque thromboembolique lié à l'utilisation *simultanée* d'une contraception hormonale et d'un AINS. Il s'agit pourtant d'une question de recherche pertinente compte tenu de la fréquence de cette association chez les jeunes femmes et de la gravité des TEV. Une étude de cohorte danoise à l'échelle nationale s'est penchée sur la question.

Messages clés

- L'étude de cohorte danoise nationale montre que la contraception hormonale (en particulier les contraceptifs à haut risque et à risque modéré) et les AINS, **pris séparément**, augmentent le risque thromboembolique veineux (TEV). Pour la contraception hormonale, ce résultat est conforme aux attentes. Pour les AINS, il s'agit d'un signal important, déjà évoqué dans d'autres publications.
- **L'utilisation simultanée d'une contraception hormonale et d'un AINS** majorait le risque de TEV, surtout en cas d'utilisation de contraceptifs à haut risque. Par rapport à l'utilisation des contraceptifs à haut risque seuls, l'association contraceptifs à haut risque + AINS a entraîné un risque 11 fois plus élevé, avec 23 événements supplémentaires pour 100 000 femmes au cours de la première semaine d'utilisation de l'AINS. Cette augmentation du risque est considérée comme « **synergique** » : elle est supérieure à la simple somme des risques associés respectivement aux AINS et à la contraception hormonale.
- **Conclusion du CBIP** : lorsque l'on aborde le risque limité, mais réel, des TEV chez les femmes utilisant une contraception hormonale, il convient de mentionner que la prise simultanée d'un AINS peut encore accroître ce risque. Cette augmentation du risque est surtout marquée chez les femmes utilisant une contraception à haut risque, et est potentiellement plus importante pour le diclofénac que pour les autres AINS. Il est important d'informer les femmes des symptômes cliniques qui doivent les inciter à consulter rapidement un médecin.

En quoi cette étude est-elle importante?

Le risque de thromboembolie veineuse (TEV) associé aux contraceptifs estroprogestatifs (pilule combinée, patch transdermique, anneau vaginal) est bien connu. Ce risque dépend de la teneur en estrogènes (risque le plus élevé avec les préparations contenant $\geq 50 \mu\text{g}$ d'éthinylestradiol, qui ne sont plus disponibles en Belgique) et du type de progestatif. Dans le Répertoire 6.2.1., nous indiquons que « le risque est plus élevé avec les associations contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest, par rapport au lévonogestrel ou au norgestimate ». Certaines données montrent un risque similaire ou plus élevé avec les voies d'administration transdermiques et vaginales. Pour la chloromadinone et le nomégestrol, ce risque reste incertain (voir également Folia décembre 2020).

Les AINS ont également été associés à un risque de TEV (notamment dans une méta-analyse de 2015). Il n'est pas certain qu'il s'agisse d'un lien de causalité, car la plupart des données proviennent d'études observationnelles, pour lesquelles on ne peut exclure la présence de biais et de facteurs de confusion résiduels.¹⁻³

Il n'existait jusqu'à présent aucune donnée concernant le risque de TEV en cas d'utilisation *simultanée* d'une contraception hormonale et d'AINS. Il s'agit pourtant d'une question de recherche pertinente, compte tenu de la fréquence de cette association chez les jeunes femmes et de la gravité des TEV. L'étude de cohorte danoise à l'échelle nationale évoquée ici avait pour objectif principal d'évaluer le risque de TEV en cas d'utilisation simultanée de contraceptifs hormonaux et d'AINS.²

Protocole de l'étude

Étude de cohorte rétrospective nationale danoise (1996-2017) menée auprès de femmes âgées de 15 à 49 ans ($n = \pm 2$ millions) sans antécédents de thromboembolie.

529 704 femmes utilisant une contraception hormonale ont retiré en pharmacie, sur ordonnance d'un médecin, un AINS au cours de la période d'étude. Ces femmes ont été considérées dans l'étude comme des utilisatrices simultanées.

La contraception hormonale a été classée en fonction du risque de TEV :

- **Risque élevé** : associations œstro-progestatives (comprimés, patchs transdermiques, anneau vaginal) contenant comme progestatif

le désogestrel, le gestodène, la drospirénone, la cyprotérone, l'étonogestrel ou la norelgestromine, ou contenant $\geq 50 \mu\text{g}$ d'éthinylestradiol (qui n'est plus commercialisé en Belgique).

- **Risque modéré** : toutes les autres associations œstro-progestatives (c'est-à-dire contenant comme progestatif le lévonorgestrel, le norgestimate, la noréthistérone, le diénogest (mais voir « + plus d'infos ») ou le nomégestrol), injection de médroxyprogestérone (pilule injectable).

Dans cette étude, les associations contenant du diénogest sont classées parmi les contraceptifs à risque modéré. Dans le Répertoire, en revanche, nous classons ces associations parmi les contraceptifs à haut risque: au vu des incidences mentionnées dans [Folia de décembre 2020](#), cela semble justifié.

- **Risque faible ou nul** : progestatif oral, implant, DIU contenant du lévonorgestrel.

Critère d'évaluation : premier diagnostic d'un événement thromboembolique veineux (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde des membres inférieurs).

Des ajustements ont été effectués pour tenir compte de divers facteurs : âge, année civile, niveau d'éducation, hypertension, diabète, syndrome des ovaires polykystiques, endométriose, migraine, maladies systémiques du tissu conjonctif et polyarthropathie inflammatoire.

Résultats en bref

Au cours de la période de suivi d'une durée médiane de 10 ans, 8 710 cas de TEV ont été recensés, dont 31 % d'embolies pulmonaires et 69 % de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs.

58 % des femmes utilisaient une contraception hormonale présentant un « risque élevé » de TEV, 23 % une contraception hormonale présentant un « risque modéré » et 19 % une contraception hormonale présentant un « risque faible ».

Les utilisatrices simultanées ont obtenu en moyenne 2 ordonnances d'AINS. Les ordonnances délivrées concernaient surtout l'ibuprofène (60 %), le diclofénac (20 %) et le naproxène (6 %). Dans 98 % des cas, il s'agissait d'une boîte contenant au maximum 30 comprimés, ce qui correspond à une utilisation de relativement courte durée.

Risque de TEV par rapport au groupe témoin, exprimé sous forme de *rapport d'incidence (IRR) ajusté* :

- **Contraception hormonale par rapport à l'absence d'AINS + absence de contraception hormonale** :
 - contraception à haut risque : risque x 4,1 (IC à 95 % : 3,9 à 4,3);
 - contraception à risque modéré : risque x 3,0 (IC à 95 % : 2,8 à 3,2);
 - contraception à risque faible ou sans risque : risque x 1,1 (IC à 95 % : 1,0 à 1,2).
- **AINS par rapport à l'absence d'AINS + absence de contraception hormonale** : risque x 7,2 (IC à 95 % : 6,0 à 8,5). L'IRR ajusté était le plus élevé pour le diclofénac (risque x 12,0).
- **Contraception hormonale + AINS par rapport à la contraception seule** :
 - **contraception à haut risque + AINS** : risque x 11,0 (IC à 95 % : 9,6 à 12,6);
 - **contraception à risque modéré + AINS** : risque x 7,9 (IC à 95 % : 5,9 à 10,6);
 - **contraception à risque faible/sans risque + AINS** : risque x 4,5 (IC à 95 % : 2,6 à 8,1).

Les chercheurs ont estimé le **nombre d'événements supplémentaires pour 100 000 femmes au cours de la première semaine de prise d'AINS** comme suit:

- 4 événements supplémentaires (IC à 95 % : 3 à 5) pour les AINS par rapport à l'absence d'AINS + l'absence de contraception hormonale.
- 23 événements supplémentaires (IC à 95 % : 19 à 27) pour la contraception à haut risque + AINS par rapport à la contraception seule.
- 11 événements supplémentaires (IC à 95 % : 7 à 15) pour la contraception à risque moyen + AINS par rapport à la contraception seule.
- 3 événements supplémentaires (IC à 95 % : 0 à 5) pour la contraception à faible risque ou sans risque + AINS par rapport à la contraception seule.

Une analyse de sensibilité a montré, dans le sous-groupe des « femmes en bonne santé »*, une augmentation encore plus importante du risque de TEV avec la prise d'AINS seuls (par rapport à l'absence d'utilisation) et avec une contraception à haut risque/à risque modéré + AINS (par rapport à la contraception seule).

* Les « femmes en bonne santé » ont été définies comme des femmes sans antécédents de : maladies cardiovasculaires, diabète, maladie hépatique, maladie rénale chronique, endométriose, syndrome des ovaires polykystiques, migraine, troubles musculo-squelettiques, cancer, thrombophilie, prise d'anticoagulants, troubles thyroïdiens, prise d'acide tranexamique, hystérectomie, ovariectomie bilatérale, hormonothérapie ou traitement de la fertilité.

Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, ce qui ne permet pas d'exclure tout biais ou facteur de confusion résiduel. La correction des effets du tabagisme et de l'IMC, deux facteurs de risque connus de TEV, a été rendue difficile car ces informations faisaient défaut pour la majeure partie de la période de suivi des participantes. De plus, nous ne savons pas si les femmes qui ont retiré l'AINS prescrit en pharmacie l'ont effectivement pris. Les données relatives à l'achat d'AINS en vente libre (c'est-à-dire sans ordonnance) n'étaient pas disponibles dans la base de données danoise, mais – sur la base d'études antérieures – les auteurs affirment que cela n'influence guère les résultats des études portant sur le lien entre la prise d'AINS et les effets sur la santé.

Selon un commentaire publié dans l'*ACP Journal Club*, un biais de confusion par indication ne peut pas non plus être exclu : l'association entre la prise d'AINS et les TEV pourrait résulter de l'affection sous-jacente pour laquelle l'AINS a été utilisé (par exemple, la douleur liée à une affection inflammatoire qui, en soi, augmente le risque de TEV).⁴

Commentaire du CBIP

La thromboembolie veineuse est un effet indésirable rare, mais potentiellement très grave, voire mortel, associé à **certains contraceptifs hormonaux**. Cette étude menée auprès de femmes en âge de procréer montre également une **augmentation de l'incidence des TEV liée à la prise d'AINS**. L'augmentation du risque avec les AINS était plus importante que celle observée dans la méta-analyse de 2015.¹ Cela pourrait s'expliquer par le faible risque de base des femmes participant à l'étude discutée ici. La mise en évidence d'un lien entre la prise d'AINS et le risque de TEV constitue un signal important. Des recherches supplémentaires sur la causalité et le mécanisme restent nécessaires.

L'un des principaux résultats de cette étude est l'**augmentation de l'incidence des TEV en cas d'utilisation simultanée d'une contraception hormonale et d'un AINS, surtout avec les contraceptifs à haut risque**. Cette augmentation du risque est considérée comme « **synergique** » : elle est supérieure à la simple somme des risques liés respectivement aux AINS et à la contraception hormonale pris séparément.

Selon l'étude, le risque absolu de TEV au cours de la première semaine suivant le début du traitement par AINS reste faible, même chez les femmes utilisant des contraceptifs à haut risque (23 événements supplémentaires pour 100 000 femmes). L'augmentation du risque est toutefois **significative au niveau de la population**, étant donné que les jeunes femmes utilisent souvent simultanément des AINS et des contraceptifs hormonaux.³

Malgré les limites de l'étude, sa portée nationale et l'augmentation manifeste du risque de TEV justifient qu'une certaine prudence soit de mise en cas d'utilisation simultanée d'une contraception hormonale et d'un AINS.^{4,5} L'auteur de l'éditorial correspondant³ conclut qu'il vaut mieux envisager une alternative aux AINS pour le traitement de la douleur chez les femmes utilisant une contraception hormonale. Lorsqu'un AINS est nécessaire, l'auteur estime qu'il vaut mieux opter pour un AINS autre que le diclofénac. Chez toutes les femmes, une contraception à risque faible ou nul telle que stérilet au cuivre ou au lévonorgestrel, implant, progestatif oral est préférable (voir Répertoire 6.2. Contraception). C'est d'autant plus important si on sait que la femme utilise des AINS³

Conclusion: lorsque l'on aborde le risque limité, mais réel, de TEV chez les femmes utilisant une contraception hormonale, il convient de mentionner que la prise concomitante d'AINS peut encore accroître ce risque. Cette augmentation du risque est la plus marquée chez les femmes utilisant une contraception à haut risque, et elle est potentiellement plus importante avec le diclofénac qu'avec d'autres AINS. Il est important d'informer les femmes des symptômes cliniques qui doivent les inciter à consulter rapidement un médecin.

Noms des spécialités concernées:

- Contraceptifs:
 - Estroprogestatifs oraux à usage contraceptif: voir le [Répertoire](#)
 - Estroprogestatifs transdermiques à usage contraceptif: voir le [Répertoire](#)
 - Estroprogestatifs vaginaux à usage contraceptif: voir le [Répertoire](#)
 - Progestatifs à usage contraceptif: voir le [Répertoire](#)
 - Dispositifs intra-utérins (DIU): voir le [Répertoire](#)
- AINS (usage systémique): voir le [Répertoire](#)

Sources

1. Ungprasert P et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2015;54:736742 (doi:10.1093/rheumatology/keu408).
2. Meaidi A, Mascolo A, Sessa M et al. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. *BMJ* 2023;382:e074450 (doi:10.1136/bmj-2022-074450).
3. Schmidt M. Editorial. NSAIDs, hormonal contraception, and venous thromboembolism. A harmful drug interaction that deserves more attention. *BMJ* 2023;382:p1990 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1990>).
4. Parks A.L. en Stevens S.M.. NSAIDs and hormonal contraceptives are linked to VTE in women with no previous thrombotic disease. *ACP Journal club in Annals of Internal Medicine* 2023;172 (doi:10.7326/J23-0099).
5. The College of Sexual & Reproductive Healthcare (CoSRH). FSRH CEU Statement: Response to new study by Meaidi et al (2023) Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. Cliquez [ici](#). Pour le “full statement” (pdf), cliquez [ici](#)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.