UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : **2013** **THÈSE 2013 TOU3 2105**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

AGNUS Esther

LA CONTRACEPTION HORMONALE : MODE D'ACTION, RISQUES ET ALTERNATIVES

Le 29 novembre 2013

Directrice de thèse : EL HAGE Salomé

JURY

Président :	BAZIARD Geneviève
1er assesseur :	EL HAGE Salomé
2ème assesseur :	MARMOUYET Pierre

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement Madame Salomé El Hage, ma directrice de thèse, qui a spontanément accepté de m'accompagner tout au long de la rédaction de cette thèse. Vos précieux conseils et vos remarques judicieuses m'ont beaucoup aidée. Je souhaite également vous remercier pour le temps que vous m'avez accordé en ce début d'année universitaire, alors que vous aviez par ailleurs de nombreux cours à préparer et à donner.

Je voudrais aussi remercier Madame Geneviève Baziard de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je suis très heureuse que vous m'accompagniez jusqu'au dénouement de mon cursus universitaire.

Ma reconnaissance envers Monsieur Pierre Marmouyet est double. Je souhaite en premier lieu vous remercier d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Je vous remercie vivement de m'avoir accordé du temps durant mes stages dans votre officine et maintenant pour la lecture de ma thèse. Merci également de venir jusqu'à Toulouse pour ma soutenance ! C'est grâce à vous que j'ai découvert la richesse et la beauté du métier de pharmacien d'officine. Vous êtes resté à mes côtés pour mes premiers instants derrière un comptoir, quand j'étais encore hésitante et pleine d'appréhension. Vous avez corrigé avec bienveillance mes erreurs de débutante, et vous m'avez appris la prudence et la rigueur nécessaires pour servir au mieux chaque patient. Vous m'avez surtout appris à placer le patient au cœur de mon attention, à me mettre à son écoute et à sa portée. Merci infiniment pour vos conseils avisés.

Je souhaite par ailleurs grandement remercier ma famille et mes amis de m'avoir soutenu tout au long de la rédaction de ma thèse.

Je voudrais tout d'abord remercier Gaël de sa patience et de son affection. Tu as supporté mon stress et mes sautes d'humeur sans m'en tenir rigueur, tout en étant confiant dans mes capacités à tenir les délais que je m'étais moi-même fixés. Merci pour tes encouragements et ta confiance.

Je tiens également à remercier Aude pour sa bonne humeur et son optimisme. Nous avions le même objectif d'avoir fini nos thèses respectives à la fin du mois d'octobre, et cette dynamique m'a vraiment portée. Tu m'as fait voyager dans l'univers passionnant de David Gradis, négociant juif de Bordeaux à la fin du XVIIIème siècle, et j'espère ne pas t'avoir trop ennuyée avec mes histoires de pilules… Je suis vraiment très chanceuse de pouvoir te compter parmi mes amies.

Je dois un remerciement spécial à chacune de mes trois sœurs, Thècles, Charlotte et Morgane, qui m'ont tour à tour encouragée et réconfortée tout au long de mes études. Mes week-ends bordelais chez vous ont toujours été pour moi une grande source de joie. Vous avez su, chacune à votre manière, apaiser la tension inhabituelle qui m'a habitée ces dernières semaines. Merci !

Je souhaite particulièrement remercier mon père de m'avoir poussée à donner le meilleur de moi-même à l'école puis dans mes études supérieures. Tu m'as donné le goût d'apprendre et de découvrir de nouvelles choses, et tu m'as offert la possibilité de poursuivre mes études en toute sérénité. Tu m'as montré la valeur de la persévérance et du don de soi.

Je voudrais également remercier ma mère pour sa douceur et son écoute inestimables. Tu as toujours été là, présente, t'intéressant à tout ce que je pouvais dire ou faire. Tu m'as entourée de toute ton affection, quelles que soient les circonstances. Tu m'as surtout appris à me mettre au service de chaque personne que je croise, à l'accueillir comme elle est et non pas comme je voudrais qu'elle soit.

Je remercie par ailleurs Christelle pour son amitié et sa constance. Ta prévenance et ta gentillesse sont comme des fils d'or qui ont enrichi le quotidien des six belles années que nous avons partagées. Tu es devenue pour moi comme une sœur.

Bien d'autres personnes m'ont accompagnée depuis le début de mes études. Je pense surtout à Jean-Christophe et Yvan, et à mes amies Myriam, Pascaline et Sylvie. Vous comptez énormément pour moi.

Pour finir, et même si j'aurais dû commencer par là, je rends grâce à Dieu de la vie qu'il m'a donnée. Il a placé sur mon chemin des personnes merveilleuses, vous tous qui m'accordez votre confiance et votre aide. Je mesure pleinement la chance qu'il me donne de vous côtoyer et de vous connaître.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE DES ILLUSTRATIONS **8**

LISTE DES ABREVIATIONS **9**

INTRODUCTION **11**

A. PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL **13**

1. Anatomie **14**

a) Appareil reproducteur féminin interne 14

b) Organes génitaux externes 15

2. Cycle ovarien normal **16**

a) Phase folliculaire 16

b) Ovulation 18

c) Phase lutéale 19

3. Régulation du cycle ovarien **21**

a) Axe hypothalamo-hypophysaire 21

b) Régulation du développement folliculaire et de la synthèse d'œstrogènes 23

c) Pic de LH et ovulation 25

d) Phase lutéale 26

4. Modifications physiologiques dues aux stéroïdes **27**

a) Modifications utérines au cours du cycle menstruel 27

- ❖ Phase proliférative 28
- ❖ Phase sécrétoire 28
- ❖ Phase menstruelle 30

b) Autres effets des hormones sexuelles féminines 31

c) Syndrome pré-menstruel 33

B. CONTRACEPTION HORMONALE 35

1. Historique et prévalence de la régulation des naissances 36

a) Méthodes ancestrales 36

- ❖ Magie et superstition 36
- ❖ Voie orale 36
- ❖ Voie locale 37
- ❖ Allaitement et retrait 38

b) Invention de la « pilule » contraceptive 39

c) Arrivée de la pilule en France et règlementation 40

d) Évolution du choix de la méthode contraceptive en France 43

- ❖ Des années 1970 à nos jours 43
- ❖ À chaque âge sa contraception 44

2. Œstroprogestatifs à visée contraceptive 46

a) Constituants des pilules œstroprogestatives 46

- ❖ Œstrogènes 46
- ❖ Progestatifs 48

b) Classification des œstroprogestatifs oraux 50

- ❖ Contrôle du cycle 50
- ❖ Classification en fonction du progestatif 53

c) Mécanisme d'action, efficacité 54

d) Autres voies d'administration d'œstroprogestatifs 56

- ❖ Anneau vaginal 56
- ❖ Dispositif transdermique contraceptif 57

3. Progestatifs seuls utilisés en contraception 59

a) Pilules faiblement dosées en progestatif, ou « micropilules » 59

- ❖ Indication 59
- ❖ Mécanisme d'action 60
- ❖ Contrôle du cycle et efficacité 60

b) Progestatifs utilisés à fortes doses 62

- ❖ Contraception d'urgence au lévonorgestrel 62
- ❖ Utilisation hors-AMM des dérivés de la progestérone 64

c) Autres voies d'administration de progestatifs à visée contraceptive 65

- ❖ Progestatif par voie injectable 65
- ❖ Implant contraceptif 66

C. RISQUES ET BENEFICES DE LA CONTRACEPTION HORMONALE 68

1. Contraception et cancer **68**

a) Cancer du sein 68

b) Cancers de l'appareil génital féminin 70

- ❖ Cancer du col utérin 70
- ❖ Cancer de l'endomètre 71
- ❖ Cancer épithélial de l'ovaire 72

c) Cancers de la sphère digestive 73

- ❖ Tumeurs bénignes et cancer du foie 73
- ❖ Cancer colorectal 74

d) Conclusion 75

2. Accidents cardio-vasculaires et pilule **76**

a) Maladie thromboembolique 76

- ❖ Historique 76
- ❖ Mécanismes 79
- ❖ Conclusion 81

b) Accidents cardio-artériels 82

- ❖ Influence de la pilule 82
- ❖ Facteurs de risque cardiovasculaire 84
- ❖ Conclusion 87

3. Autres effets secondaires associés à la prise de la pilule **88**

a) Interactions médicamenteuses 88

- ❖ Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 88
- ❖ Effets des contraceptifs oraux sur les concentrations d'autres médicaments 90

b) Retour à la fertilité après la pilule 92

c) Autres effets de la pilule 95

- ❖ Effets secondaires de type androgénique 95
- ❖ Ménorragies et métrorragies 97

4. Conclusion **99**

D. ALTERNATIVES ANTICONCEPTIONNELLES 100

1. Dispositifs intra-utérins 101

a) Présentation 101

❖ Description 101

❖ Indications 104

❖ Pose 105

b) Mécanismes d'action 106

c) Risques de la contraception intra-utérine 108

❖ Effets secondaires 108

❖ Complications potentielles 109

d) Conclusion 111

2. Contraception locale 112

a) Contraception vaginale 112

❖ Diaphragmes et capes cervicales 112

❖ Spermicides 113

❖ Préservatifs féminins 114

b) Préservatif masculin 115

❖ Description 115

❖ Efficacité en contraception 116

❖ Législation 118

c) Conclusion 120

3. Méthodes de contraception dites « naturelles » 121

a) Méthode Ogino-Knaus : calcul de la période fertile 121

b) Méthode Billings : observation de la glaire cervicale 122

c) Méthode dite « des températures » 124

d) Conclusion 126

CONCLUSION 128

BIBLIOGRAPHIE 130

ANNEXES 140

Annexe 1 : Brochure d'information 2013 : « choisir sa contraception » 140

Annexe 2 : Contre-indications des contraceptions œstroprogestatives et progestatives pures 141

Annexe 3 : Contre-indications des dispositifs intra-utérins 143

Annexe 4 : Efficacité comparée des différentes méthodes contraceptives d'après l'OMS 145

SOMMAIRE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 *– Appareil reproducteur féminin (4).* *15*

Figure 2 *- Profils hormonaux au cours du cycle menstruel (5).* *23*

Figure 3 *- Variations de l'épaisseur de l'endomètre au cours du cycle.* *27*

Figure 4 – *Évolution des méthodes de contraception utilisées en France de 1978 à 2010. (36)* *43*

Figure 5 *- Méthodes de contraception utilisées en France en 2010 selon l'âge des femmes. (36)* *44*

Figure 6 *- Structure chimique comparative du 17β-estradiol et de l'éthinylestradiol. (38)* *46*

Figure 7 *– Structure chimique du valérate d'estradiol* *47*

Figure 8 *– Structure chimique des dérivés de la 19-nortestostérone.* *48*

Figure 9 *– Structure chimique des progestatifs dérivés de la progestérone.* *50*

Tableau 1 *– Classification des contraceptifs oraux en fonction du nombre de phases et de leur dosage (d'après la liste fournie par l'ANSM, version du 11 février 2013).* *52*

Tableau 2 *– Risque de thrombose veineuse associé aux différents types de progestatifs couramment utilisés en contraception orale (79).* *78*

Figure 10 *– Cascade de coagulation.* *79*

Tableau 3 – *Risques relatifs d'infarctus du myocarde et d'AVC parmi les utilisatrices d'une contraception hormonale*, comparés aux non-utilisatrices (89).* *83*

Tableau 4 – *Médicaments et composés affectant le métabolisme des contraceptifs oraux (97).* *90*

Tableau 5 *– Médicaments dont la clairance est modifiée par les contraceptifs oraux (97).* *91*

Tableau 6 – *Caractéristiques des femmes incluses dans l'étude EURAS-OC ayant arrêté leur contraception orale afin de tomber enceintes (103).* *93*

Figure 11 – *Comparaison des taux de grossesses après l'arrêt de la pilule (103) et en utilisant les méthodes naturelles (105).* *94*

Tableau 7 *– Dispositifs intra-utérins disponibles en France en 2013 (43).* *102*

Figure 12 – *Différentes formes de dispositifs intra-utérins au cuivre.* *102*

Figure 13 *- Dispositif intra-utérin Mirena®* *103*

Tableau 8 – *Principales vérifications effectuées sur les préservatifs masculins (128).* *118*

Tableau 9 – *Exemple d'évolution des caractéristiques de la glaire cervicale (136).* *123*

Figure 14 – *Courbe de températures au cours d'un cycle menstruel (5).* *124*

LISTE DES ABRÉVIATIONS

µg	Microgramme
17α-OHP	17α-hydroxyprogestérone
17β-HSD	17β-hydroxysteroid deshydrogenase
ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
AVC	Accident vasculaire cérébral
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CYP	Cytochrome
DIU	Dispositif intra-utérin
EE	Ethinylestradiol
EGF	Epidermal growth factor, ou facteur de croissance épidermique
EURAS-CO	Étude européenne de surveillance active de la contraception orale
FDA	Food and drug administration, ou agence américaine des produits alimentaires et des médicaments
FGF	Fibroblast growth factor, ou facteur de croissance des fibroblastes
FSH	Follicle stimulating hormone, ou hormone folliculo-stimulante
GnRH	Gonadotrophine releasing hormone, ou hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
HAS	Haute autorité de santé
hCG	Hormone chorionique gonadotrope
HLD	High density lipoprotein, ou lipoprotéine de haute densité
HPV	Human papillomavirus, ou papillomavirus humain
IC	Indice de confiance
IGF-1 et IGF-2	Insulin-like growth factor (type 1 and type 2), ou facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 et de type 2
IGFBP-2	IGF-binding protein 2, ou protéine de liaison à l'IGF de type 2
IL-1β	Interleukine de type 1β
ISRS	Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine
IST	Infections sexuellement transmissibles
IVG	Interruption volontaire de grossesse
LDL	Low density lipoprotéine, ou lipoprotéine de basse densité
LH	Luteinizing hormone, ou hormone lutéinisante
mg	Milligramme
mm	Millimètre

MMP	Métalloprotéases
NO	Monoxyde d'azote
ø	Diamètre
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PEP	Protéine endométriale associée à la progestérone
PGE2	Prostaglandine E2
PGF2	Prostaglandine F2
PR-A et PR-B	Récepteur à la progestérone de type A et de type B
RR	Risque relatif
SHBG	Sex hormone binding globulin, ou globuline se liant aux hormones sexuelles
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor, ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
TGF-β	Transforming growth factor β, ou facteur de croissance de différenciation β
TNF-α	Tumor necrosis factor α, ou facteur de nécrose tumorale α
VEGF	Vascular endothelial growth factor, ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	Very low density lipoprotein, ou lipoprotéine de très basse densité

INTRODUCTION

Le recours à un moyen de contraception moderne est, depuis plus d'un demi-siècle, devenu un réflexe pour la plupart des couples souhaitant vivre leur sexualité sans pour autant vouloir accueillir un enfant dans l'immédiat. Le combat mené par les féministes de l'après-guerre a atteint son objectif : la grossesse n'est plus une fatalité mais un choix délibéré. C'est en tout cas le message véhiculé dans nos sociétés occidentales.

La contraception est donc maintenant un droit, après avoir été un rêve, presque une utopie, pour d'innombrables générations de femmes. Pourtant, la réalité n'est pas toujours aussi idyllique. Si l'accès à la contraception s'est largement étendu, aussi bien pour les jeunes filles mineures que pour les femmes plus âgées, les résultats ne sont pas toujours à la hauteur des espérances. Le nombre d'interruptions volontaires de grossesse reste très élevé, puisqu'aujourd'hui en France, environ une grossesse sur cinq est interrompue avant son terme. D'autre part, la délivrance des moyens de contraception dite « d'urgence », et en particulier de la « pilule du lendemain » (Norlevo® et génériques), ne cesse d'augmenter. Ces échecs de contraception sont souvent dus à une défaillance de la méthode de contraception choisie (oubli de la pilule, rupture du préservatif), mais aussi parfois à une absence de contraception dans des situations pourtant à risque.

Le pourcentage de femmes poursuivant leur méthode contraceptive après un an d'utilisation est très variable selon la méthode choisie. Ainsi, ce taux varie de 42 % à 53 % pour les méthodes locales et naturelles, est de 56 % pour les contraceptifs injectables, de 68 % pour la pilule et varie de 78 à 84 % pour les dispositifs intra-utérins et l'implant progestatif (voir *annexe 4 : efficacité comparée des différentes méthodes contraceptives d'après l'OMS*). Ces taux montrent bien que de nombreuses femmes changent régulièrement de méthodes contraceptives, alors que chaque technique demande un temps plus ou moins long d'adaptation pour être à la fois bien tolérée et efficace. Chaque période de transition est donc une période à plus fort risque d'échec. Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que les méthodes ayant une longue durée d'action, et qui sont, en conséquence, moins contraignantes au quotidien, sont mieux acceptées.

Plusieurs éléments entrent en compte dans le choix d'une méthode contraceptive. L'enjeu primordial est évidemment l'efficacité de cette dernière et le degré de protection qu'elle offre pour éviter une grossesse non désirée. Les autres facteurs sont : sa tolérance

(fréquence et importance des effets indésirables), sa simplicité d'utilisation, sa simplicité d'accès (en vente libre, sur prescription), son prix et enfin les maladies graves qu'elle pourrait favoriser. La récente polémique concernant le risque thromboembolique des pilules de troisième et quatrième a particulièrement mis en avant ce dernier critère de décision. Cette élévation du risque thromboembolique, pourtant connue depuis la mise sur le marché de la toute première pilule dans les années 1960, est brusquement sortie de l'ombre. Elle a entraîné une vague médiatique qui a poussé les autorités sanitaires à rappeler que ces pilules ne devaient pas être prescrites en première intention. Les femmes se sont tout à coup rendu compte que la pilule, qu'elles prenaient sans y réfléchir chaque jour, pouvait avoir des conséquences néfastes pour leur santé. Cette prise de conscience, qui a malheureusement pu entraîner un arrêt anarchique et prématuré de la contraception, mais aussi un changement de pilule alors même que celle utilisée jusqu'alors était bien tolérée, a aussi souvent permis une véritable réflexion sur la contraception adaptée à chacune.

Le pharmacien est, dans ce contexte, un interlocuteur privilégié pour discuter avec les patientes, les informer à la fois des bénéfices attendus pour chaque type de contraception mais aussi de ses risques, et enfin les conseiller. La patiente peut alors choisir en toute sérénité la méthode contraceptive qui lui convient, en accord avec son médecin.

La première étape, pour bien comprendre comment fonctionnent les différentes méthodes de contraception actuellement disponibles, est de connaître le déroulement naturel du cycle menstruel féminin. Ce cycle a de multiples de retentissements sur la physiologie de la femme, à la fois au niveau de son corps et de sa psychologie. Par la suite, nous nous intéresserons à la contraception hormonale dans son ensemble : comment elle est apparue, mais aussi comment elle est utilisée, sa composition, son mode d'action et ses différentes formes galéniques. Nous nous pencherons alors plus spécifiquement sur son influence sur l'apparition de cancers, de maladies cardiovasculaires et des autres effets secondaires qu'elle peut engendrer. Pour finir, nous passerons en revue les autres méthodes contraceptives qui existent, et en particulier les dispositifs intra-utérins, la contraception locale et les méthodes naturelles.

A. PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL

Le cycle menstruel peut être défini comme une période au cours de laquelle le corps de la femme se prépare à l'éventuelle survenue d'une grossesse. La durée d'un cycle varie d'une femme à l'autre, et varie physiologiquement au cours de la vie d'une même femme. Durant les premiers mois suivant la puberté, les cycles sont souvent anovulatoires et ne suivent pas de rythme fixe. Peu à peu cependant, la durée des cycles se stabilise et se raccourcit pour atteindre en moyenne 28 jours, plus ou moins 3 jours (1). Le premier jour du saignement menstruel, ou menstruations, correspond au premier jour du cycle.

On peut distinguer deux principales phases au cours d'un cycle menstruel. Il commence par la phase folliculaire qui a une durée variable de 11 à 17 jours en moyenne. Au terme de ce délai, l'ovulation, c'est-à-dire la libération d'un ovule fécondable par le follicule, a lieu. Le cycle se poursuit alors par la phase lutéale, qui a une durée fixe de 14 jours. L'ensemble des événements se déroulant tout au long d'un cycle est finement régulé par les sécrétions hormonales ovariennes, qui sont elles-mêmes sous le contrôle de l'hypothalamus et de l'hypophyse. La variation des taux plasmatiques de ces hormones engendrent des modifications cycliques du corps féminin, et en particulier de l'utérus.

1. Anatomie

a) Appareil reproducteur féminin interne

L'appareil reproducteur féminin interne (*voir figure 1*) comprend les deux ovaires, les deux trompes de Fallope (ou oviductes), l'utérus, le col utérin et le vagin (2). Les ovaires sont des organes en forme d'amande situés dans la cavité pelvienne supérieure. Ils sont le siège de la production de l'ovocyte et de la synthèse des hormones stéroïdiennes sexuelles.

Les trompes de Fallope sont des conduits reliant chaque ovaire à l'utérus. Elles permettent le passage des spermatozoïdes de l'utérus à l'ovaire dans leur course pour rejoindre l'ovocyte, puis la descente de l'œuf fécondé vers la muqueuse utérine où il va s'implanter. Leurs extrémités ne sont pas directement attachées aux ovaires mais s'ouvrent à leur proximité, dans la cavité abdominale. L'ouverture de chaque trompe porte de longues projections digitiformes, les franges, tapissées d'un endothélium cilié. Les extrémités opposées des trompes de Fallope s'ancrent sur l'utérus et s'abouchent directement dans sa cavité.

L'utérus est un organe musculaire creux, à parois épaisses, situé entre la vessie et le rectum. Cet organe se compose de trois tuniques : la séreuse sur sa partie extérieure, le myomètre composé d'une musculature lisse et qui constitue la partie la plus épaisse de la paroi, et l'endomètre dans sa partie interne (3). C'est en son sein que le fœtus se développe pendant la grossesse. En desquamant en l'absence de fécondation, l'endomètre est la source du saignement menstruel. Une petite ouverture du col aboutit au vagin, le conduit qui relie l'utérus à l'extérieur.

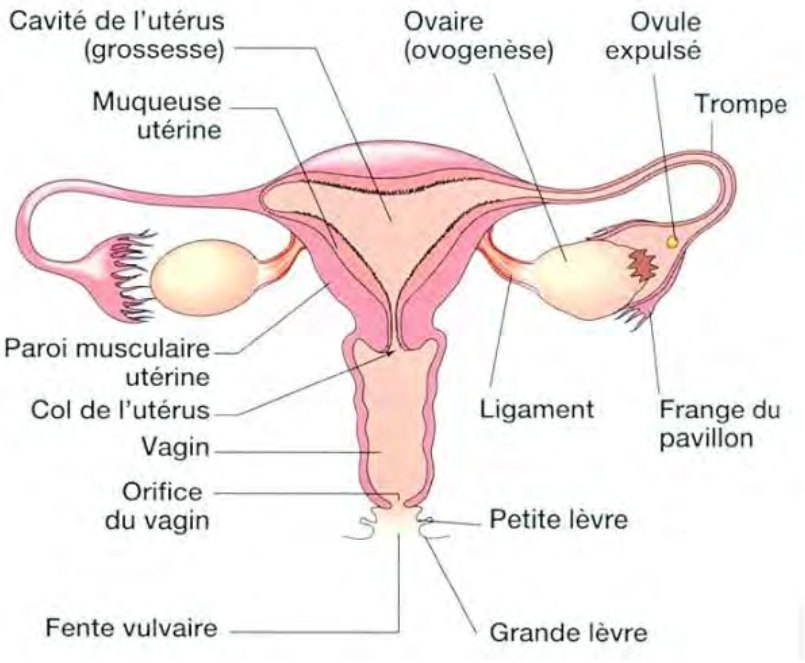


Figure 1 *– Appareil reproducteur féminin (4).*

b) Organes génitaux externes

Les organes génitaux externes féminins, ou vulve, comprennent le mont de Vénus, les grandes lèvres, les petites lèvres, le clitoris, le vestibule du vagin et les glandes vestibulaires (2). Le mont de Vénus est une proéminence graisseuse arrondie surplombant la réunion des os pubiens. Les grandes lèvres correspondent à deux replis cutanés proéminents qui forment les rebords externes de la vulve. Les petites lèvres sont quant à elles de petits replis muqueux situés entre les grandes lèvres. Elles entourent les orifices urétral (méat urinaire) et vaginal. Elles cernent une zone appelée vestibule, dans laquelle les glandes sébacées et de lubrification évacuent leurs sécrétions.

L'ouverture vaginale est située en arrière de l'urètre. Recouvrant en partie l'orifice vaginal, on trouve un fin repli de membrane muqueuse, l'hymen. Le clitoris, homologue féminin du pénis, est une structure érectile localisée en avant de la vulve. Il est caractérisé par sa sensibilité due à sa grande richesse en terminaisons nerveuses.

2. Cycle ovarien normal

Le cycle ovarien peut donc être divisé en deux phases. La phase folliculaire pendant la première partie du cycle permet la croissance du follicule jusqu'à l'expulsion de l'ovocyte lors de l'ovulation aux alentours du 14ème jour. La deuxième phase, de la fin de l'ovulation au début des règles, correspond à la phase lutéale.

a) Phase folliculaire

La formation des ovocytes débute bien avant la puberté, puisqu'un nouveau-né féminin est déjà doté de l'intégralité de son capital de cellules germinales (2). Sur les 2 à 4 millions d'ovocytes contenus par les ovaires à la naissance, appelés ovocytes de premier ordre, seuls 400 environ parviendront jusqu'au stade ultime de l'ovulation. Tous les autres dégénèrent à un moment donné de leur développement, et le stock est épuisé lorsque la femme atteint l'âge d'environ 50 ans, ce qui se traduit par la ménopause.

Chaque ovocyte est inséré dans une enveloppe de protection appelée follicule, qui lui permet de croître et de se développer. Durant leur premier stade de développement, les follicules sont appelés « follicules primordiaux ». Ils sont constitués d'un ovocyte de premier ordre entouré d'une couche unique de cellules appelées cellules de la granulosa. Ces follicules primordiaux restent quiescents jusqu'au début de la puberté, où ils amorcent progressivement leur développement. Ce phénomène s'appelle le recrutement. Il a lieu tout au long de la vie de la femme jusqu'à la ménopause, indépendamment du cycle menstruel. La transformation d'un follicule primordial en follicule primaire puis secondaire s'effectue en plusieurs mois, sans stimulation nécessaire de la FSH (*follicle stimulating hormone*) ni de la LH (*luteinizing hormone*) (5). Une période supplémentaire de 71 jours conduit le follicule secondaire jusqu'au stade pré-antral puis antral précoce. Ces follicules mesurent à ce moment-là entre 2 et 5 mm et sont visibles en échographie. Pour environ 500 follicules primordiaux débutant leur développement, seule une dizaine d'entre eux parvient jusqu'au stade antral précoce.

Durant cette période, les cellules de la granulosa prolifèrent et deviennent cuboïdes. Elles se différencient et s'organisent en plusieurs couches concentriques : la thèque se situe au niveau de la couche externe du follicule, autour des cellules de la granulosa à proprement parlé, qui sont elles-mêmes séparées de l'ovocyte par la membrane pellucide. L'ovocyte augmente de taille tout au long de ce processus mais demeure bloqué en prophase de première division méiotique. Peu à peu, un espace rempli de liquide sécrété par les cellules de la granulosa apparaît pour former l'antrum.

Au début de chaque cycle menstruel, de 10 à 25 de ces follicules pré-antraux et antraux précoces commencent à se développer en follicules antraux plus volumineux. C'est à partir de ce pool qu'est sélectionné le follicule ovulatoire dominant, appelé follicule de De Graaf (5). La thèque, richement vascularisée, se différencie en deux couches, l'une interne où s'établit la stéroïdogenèse, l'autre externe formée de cellules fusiformes en continuité avec le stroma avoisinant. Les cellules de la granulosa sécrètent des œstrogènes grâce à un système enzymatique (aromatase) permettant l'aromatisation des androgènes fournis par la thèque. L'aromatase est sous la dépendance de la FSH, ce qui explique qu'à ce stade la sécrétion d'estradiol soit encore faible. En effet, les cellules de la granulosa ne portent encore qu'un petit nombre de récepteurs à la FSH. C'est seulement au stade antral qu'apparaissent réellement les récepteurs à la FSH, et le follicule sélectionné est donc celui dont les cellules de la granulosa acquièrent le plus rapidement le plus grand nombre de récepteurs à la FSH. Cette sélection se fait généralement à la fin de la première semaine.

Au-delà, l'estradiol et la FSH agissent en synergie pour augmenter à la fois le nombre de cellules de la granulosa et le nombre de récepteurs à la FSH, conduisant le follicule sélectionné à augmenter de taille sous l'effet de la multiplication cellulaire et de l'accumulation de liquide dans l'antrum. L'augmentation du nombre de récepteurs à la FSH et de leur affinité, et la vascularisation périfolliculaire importante dans le follicule sélectionné permettent d'expliquer sa croissance ultérieure malgré la baisse de 50% de la sécrétion de FSH. Cette chute de la sécrétion de FSH, liée à la sécrétion d'inhibine et d'estradiol par le follicule en croissance, entraîne l'arrêt du développement des autres follicules. Ce processus dégénératif est appelé atrésie. C'est un exemple de mort cellulaire programmée ou apoptose. Les ovocytes contenus dans ces follicules en dégénérescence meurent également.

L'ovocyte sélectionné augmente de taille en deux phases, d'abord rapide jusqu'à la formation de l'antrum, puis plus lente jusqu'à l'ovulation. Sa taille passe de 30-35 µm à 120 µm. Sa croissance est directement liée au nombre de cellules de la granulosa qui l'entourent, ces dernières ayant un rôle à la fois protecteur et métabolique pour l'ovocyte. Par exemple, les cellules de la granulosa augmentent le taux de glutathion ovocytaire, nécessaire à la décondensation du sperme, la formation du pronucléus mâle, la protection de l'ovocyte contre le stress oxydatif et l'apoptose, et qui permet plus tard l'obtention d'embryons au stade blastocyste (5). De plus, les cellules de la granulosa interviennent dans le métabolisme du glucose en fournissant à l'ovocyte le pyruvate nécessaire à sa maturation. La maturation ovocytaire, cytoplasmique et nucléaire, est sous la dépendance de multiples facteurs de croissance (EGF, FGF, IGF-1, TGF-β, Kit ligand, inhibine et activine).

b) Ovulation

Lorsque le follicule de De Graaf est mature, les couches de cellules de la granulosa qui entourent l'ovocyte forment un monticule qui fait saillie dans l'antrum et est appelé *cumulus oophorus*. Sous l'influence du pic de LH, aux alentours du 14ème jour du cycle, le cumulus se sépare de la paroi du follicule et flotte librement dans le liquide antral. L'ovocyte quitte alors la phase d'arrêt méiotique et achève sa première division méiotique pour devenir un ovocyte de deuxième ordre. À ce stade-là, le follicule est très volumineux (diamètre de 1,5 cm environ) et fait saillie à la surface de l'ovaire (2).

Sous l'effet du pic de LH, les différentes couches de la thèque se rompent par action d'enzymes protéolytiques (plasmine). De plus, des phénomènes contractiles dans la région de la thèque externe apparaissent, sous la dépendance du système nerveux autonome. Le follicule de De Graaf s'ouvre alors et libère l'ovocyte fécondable en périphérie de l'ovaire, en direction de la trompe de Fallope.

c) Phase lutéale

Après expulsion du liquide antral et de l'ovule par le follicule de De Graaf, celui-ci s'affaisse autour de l'antrum et se transforme rapidement. La distinction entre cellules de la granulosa et de la thèque s'estompe, et ces cellules prennent toutes le nom de cellules lutéales (5). Ces dernières sont envahies par les vaisseaux sanguins, s'hypertrophient et deviennent essentiellement sécrétoires.

Approximativement 30% des cellules du corps jaune sont des cellules sécrétoires stéroïdogènes (6). Les petites cellules lutéales dérivent probablement des cellules de la thèque interne et produisent des androgènes et de la 17α-hydroxyprogestérone (17α-OHP). Les grandes cellules lutéales dérivent probablement, quant à elles, des cellules de la granulosa et sécrètent à la fois de la progestérone et de l'œstradiol à partir des précurseurs androgéniques.

La structure glandulaire ainsi formée est appelée corps jaune. Sa principale fonction est de sécréter des œstrogènes, de la progestérone et de l'inhibine sous l'effet de la LH.

Le corps jaune mature est également constitué d'environ 30 à 40 % de cellules endothéliales. Les cellules endothéliales vasculaires connaissent en effet une intense période de prolifération au début de la phase lutéale, sous l'influence de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), ce qui permet la mise en place d'un riche réseau capillaire. Cette vascularisation est essentielle à l'approvisionnement du corps jaune en gonadotrophines et en substrats d'origine plasmatique comme les lipoprotéines nécessaires à la production de progestérone. Elle permet également la diffusion, dans la circulation générale, des produits du corps jaune, principalement les hormones stéroïdiennes.

En cas de non-fécondation de l'ovule, le corps jaune a une durée de vie limitée d'environ 14 jours. On observe alors une extravasation de sang dans sa partie centrale, une diminution de la circulation sanguine, une lipolyse cellulaire et un envahissement par le tissu conjonctif du corps jaune. C'est l'arrêt de son activité sécrétoire qui induit la chute hormonale et l'apparition des règles. Le corps jaune devient un corps blanc (*corpus albicans*) parfois visible à la surface de l'ovaire.

Si une grossesse débute, l'embryon sécrète en grande quantité une hormone appelée *human Chorionic Gonadotrophine* (hCG) qui maintient l'activité sécrétoire du corps jaune pendant 3 mois. À l'issue de ce délai, le corps jaune régresse au profit du placenta qui continuera à produire l'estradiol et la progestérone nécessaires au bon déroulement de la croissance du fœtus.

3. Régulation du cycle ovarien

Le cycle ovarien est finement contrôlé par un système hormonal mettant en jeu des hormones à la fois peptidiques (GnRH, LH, FSH, inhibine) et stéroïdiennes (œstrogènes et progestérone).

a) Axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypophyse, ou glande pituitaire, se localise dans une poche (la selle turcique) de l'os sphénoïde, à la base de l'encéphale, juste sous l'hypothalamus (7). L'hypophyse est reliée à l'infundibulum, ou tige pituitaire, qui contient des fibres nerveuses et de petits vaisseaux sanguins. Elle est formée de deux lobes adjacents appelés anté-hypophyse, ou adénohypophyse, et post-hypophyse, ou neurohypophyse. Contrairement aux connexions neuronales directes situées entre l'hypothalamus et la post-hypophyse, il n'y a pas de connexion nerveuse majeure entre l'hypothalamus et l'anté-hypophyse. Toutefois, on observe une connexion vasculaire inhabituelle. La jonction entre l'hypothalamus et l'infundibulum est appelée éminence médiane. Les capillaires de l'éminence médiane se recombinent pour former les vaisseaux portes hypothalamo-hypophysaires. Ces derniers constituent une voie locale pour que le sang s'écoule directement de l'hypothalamus vers les cellules de l'anté-hypophyse.

Les hormones hypothalamiques qui régulent la fonction de l'anté-hypophyse sont appelées hormones hypophysiotropes. Parmi ces hormones, la GnRH, ou *Gonadotropin-Releasing Hormone*, est la seule à avoir une action sur les gonades par le biais de deux hormones antéhypophysaires : la LH, ou *Luteinizing Hormone*, et la FSH, ou *Follicle-Stimulating Hormone*. La LH et la FSH sont couramment appelées hormones gonadotropes ou « gonadotrophines ».

La GnRH est sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus. La fréquence et l'amplitude de la pulsatilité de GnRH varient en fonction du statut hormonal et de la phase du cycle chez la femme (8). Une fréquence lente (1 pulse toutes les 3-4 heures) agit de façon préférentielle sur la FSH. Une fréquence rapide des pulses (1 à 2 par heure) stimule

la sécrétion de LH. Une administration continue inhibe la libération des deux gonadotrophines.

De nombreux neuromédiateurs et neuropeptides participent à la régulation des hormones gonadotropes. Ils agissent soit sur les cellules hypophysaires, soit indirectement en modulant l'activité des neurones à GnRH. Parmi les facteurs stimulants, dont la libération est contrôlée par l'œstradiol, on peut citer l'oxyde nitrique (NO), les catécholamines, le glutamate ou encore la neurotensine. Les facteurs inhibiteurs, quant à eux, interviennent surtout dans l'inhibition de l'axe gonadotrope en réponse au stress. Un stress important survenant durant la phase folliculaire peut ainsi arrêter provisoirement le déroulement du cycle menstruel. Le jeûne et la dénutrition, par inhibition de la libération de leptine, suspendent également le fonctionnement de l'axe gonadotrope et donc les capacités de reproduction.

Cependant, les stéroïdes sexuels et l'inhibine sont les principaux responsables du rétrocontrôle de l'axe gonadotrope, à la fois au niveau hypophysaire et hypothalamique. L'inhibine est une glycoprotéine sécrétée par les cellules de la granulosa et de la thèque (5). Sa concentration plasmatique augmente en phase folliculaire tardive, reste élevée en phase lutéale, puis diminue avec la dégénérescence du corps jaune. Elle inhibe spécifiquement, au niveau de l'anté-hypophyse, la sécrétion de la FSH. L'œstradiol, chez la femme, exerce successivement un rétrocontrôle négatif et positif au cours du cycle. La progestérone a seulement un effet inhibiteur.

b) Régulation du développement folliculaire et de la synthèse d'œstrogènes

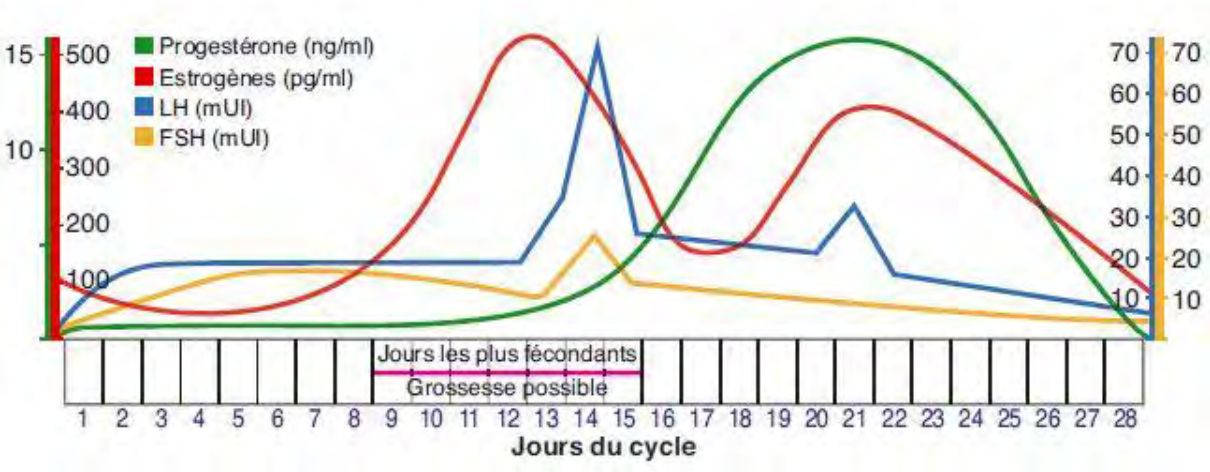


Figure 2 - *Profils hormonaux au cours du cycle menstruel (5).*

Au début du cycle menstruel, tous les taux plasmatiques des hormones sexuelles sont bas. La dégénérescence du corps jaune a fait chuter les taux d'œstrogènes, de progestérone et d'inhibine. Le rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe gonadotrope par ces hormones pendant la phase lutéale est levé. Les taux plasmatiques en LH et en FSH augmentent progressivement pendant la phase folliculaire précoce et moyenne.

La libération de FSH stimule le recrutement et le développement de plusieurs follicules pré-antraux et antraux précoces dans l'ovaire (2). La FSH agit sur les cellules de la granulosa qui sont les seules à porter les récepteurs adéquats à sa fixation à ce moment-là. Elle permet la multiplication de ces cellules et stimule leur sécrétion d'œstrogènes. La FSH stimule également l'augmentation de taille de l'antrum. Les œstrogènes ont des fonctions paracrines/autocrines dans le follicule où ils accélèrent la prolifération des cellules de la granulosa, renforçant l'action de la FSH et d'autres facteurs de croissance comme l'IGF-2 (*insulin-like growth factor*).

Les cellules de la granulosa ont besoin du concours des cellules de la thèque pour synthétiser les œstrogènes. En effet, ce sont ces dernières qui possèdent les enzymes nécessaires à la formation des androgènes, précurseurs des œstrogènes. La LH stimule les cellules thécales, et induit non seulement leur prolifération mais, de plus, leur permet de

synthétiser des androgènes, principalement de l'androstènedione, à partir de cholestérol. Ce cholestérol peut être produit directement dans la cellule à partir de molécules d'acétate, mais est plus généralement importé de la circulation sanguine sous forme de lipoprotéine de faible densité (LDL). Après la diffusion des androgènes des cellules thécales aux cellules de la granulosa, ils sont convertis en œstrogènes par une aromatase.

À la fin de la première semaine du cycle, un follicule devient dominant. Ses cellules de la granulosa sont plus sensibles à la FSH que celles des autres follicules ayant commencé à se développer car elles portent un plus grand nombre de récepteurs à cette gonadotrophine. De plus, des récepteurs à la LH commencent également à apparaître sur ces cellules de la granulosa alors qu'elles n'en présentaient pas jusque là. Ce follicule dominant sécrète désormais de plus en plus d'œstrogènes. La concentration locale puis plasmatique en œstrogènes augmente. Ils exercent maintenant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines. Dans le même temps, la concentration plasmatique en inhibine augmente au fur et à mesure de la prolifération des cellules de la granulosa et de la thèque. Œstrogènes et inhibine agissent ainsi de concert sur l'hypothalamus et l'anté-hypophyse pour diminuer fortement la sécrétion de FSH (9). La concentration en LH baisse également légèrement. Les follicules non dominants, dont les cellules de la granulosa ont moins de récepteurs à la FSH et pas de récepteurs à la LH, ne sont plus suffisamment stimulés et commencent à dégénérer.

Ainsi, grâce à l'action régulatrice des gonadotrophines, des œstrogènes et de l'inhibine, le follicule dominant demeure le seul encore en cours de maturation à partir du début de la deuxième semaine.

c) Pic de LH et ovulation

Durant la phase folliculaire tardive, le follicule dominant produit de plus en plus d'œstrogènes et leur concentration plasmatique augmente de façon exponentielle. Alors qu'à des concentrations plasmatiques relativement faibles, comme c'est le cas au cours des phases folliculaires précoce et moyenne, les œstrogènes ont un effet inhibiteur sur la sécrétion des gonadotrophines, l'augmentation de ces concentrations lève au contraire l'inhibition. La libération de GnRH par l'hypothalamus est stimulée et la sensibilité à la GnRH des mécanismes de sécrétion de LH par l'anté-hypophyse est augmentée. Il s'agit d'un phénomène de rétrocontrôle positif des œstrogènes en faveur de la libération de gonadotrophines. Cela aboutit à la sécrétion de grandes quantités de LH et de FSH.

Ce pic de LH est le principal facteur déclenchant l'ovulation. Les cellules de la granulosa du follicule dominant, ou follicule de De Graaf, ont acquis un grand nombre de récepteurs à la LH durant la deuxième semaine du cycle. Elles sont donc très sensibles à l'arrivée massive de LH et engagent toute une série d'événements dans le follicule. L'ovocyte de premier ordre achève sa première division méiotique et fait l'objet de modifications cytoplasmiques qui préparent l'ovule à une éventuelle nidation en cas de fécondation.

Concernant la sécrétion des hormones stéroïdiennes, les cellules de la granulosa commencent à sécréter de la progestérone mais diminuent leur sécrétion d'œstrogènes. La majeure partie de la sécrétion de progestérone est concentrée à ce moment-là dans le liquide de l'antrum, une petite partie seulement (1/1000) diffuse vers le plasma où elle peut être détectée avant l'ovulation (5). La taille de l'antrum et le débit sanguin vers le follicule augmentent notablement.

Finalement, toute une cascade pro-inflammatoire est déclenchée (interleukines, prostaglandines). Cela entraîne la rupture du follicule environ 36 heures après la survenue du pic de LH (10). L'ovule, entouré de cellules de la granulosa, flotte librement à la surface de l'ovaire, prêt à être fécondé.

d) Phase lutéale

Le pic de LH stimule également les réactions qui font évoluer le reste de la granulosa et les cellules thécales du follicule rompu en corps jaune. Ce phénomène est appelé la lutéinisation du follicule.

Le corps jaune se comporte comme une glande endocrine temporaire et sécrète de grandes quantités de progestérone, d'œstrogènes et d'inhibine. L'action conjointe de ces trois hormones exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, vraisemblablement en supprimant la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus (2). La progestérone empêche également tout pic de LH au cours de la première moitié de la phase lutéale, malgré les fortes concentrations d'œstrogènes caractérisant ce stade. Les concentrations en gonadotrophines au cours de la phase lutéale sont donc extrêmement faibles.

Les cellules de la granulosa lutéinisées portent encore de nombreux récepteurs à la LH. Cette hormone, malgré sa faible concentration plasmatique, est essentielle au développement et au maintien du corps jaune durant la phase lutéale. La régression du corps jaune en fin de cycle n'est pas due à une trop faible sécrétion de LH mais à une ample réduction de la sensibilité de ses récepteurs à la LH au bout de 13 à 14 jours (6). En absence de sécrétion d'hCG par l'embryon, en cas de grossesse, qui maintiendrait l'activité du corps jaune pendant plusieurs semaines supplémentaires, ce dernier dégénère. Cela entraîne une chute importante des concentrations plasmatiques en hormones stéroïdiennes.

De plus, des cellules immunitaires, des macrophages et des lymphocytes T sont retrouvées dans le tissu lutéal. La sécrétion d'IL-1β et de TNF-α par les macrophages permet la régulation de la synthèse des hormones stéroïdiennes. Des études *in vitro* ont montré que ces cytokines diminuent la production de progestérone par les cellules lutéinisées de la granulosa (11,12). Il est probable que ces cytokines jouent un rôle dans la lutéolyse, rendant possible le début d'un nouveau cycle.

4. Modifications physiologiques dues aux stéroïdes

a) Modifications utérines au cours du cycle menstruel

La muqueuse utérine évolue tout au long du cycle menstruel sous l'influence des hormones sexuelles stéroïdiennes et de différents facteurs de croissance (*voir figure 3*). On peut distinguer trois principales phases. Tout d'abord, la période de saignements, généralement appelée « règles » ou « menstruations », correspond à la phase menstruelle. Il s'agit du seul signe visible du cycle menstruel au niveau clinique. Cette phase dure la plupart du temps entre 3 et 5 jours. Le premier jour des règles est considéré comme le début du cycle menstruel. Durant l'intervalle entre deux périodes de menstruations, on peut distinguer la phase proliférative, de la fin des règles à l'ovulation, et la phase sécrétoire, de l'ovulation au début des règles suivantes.

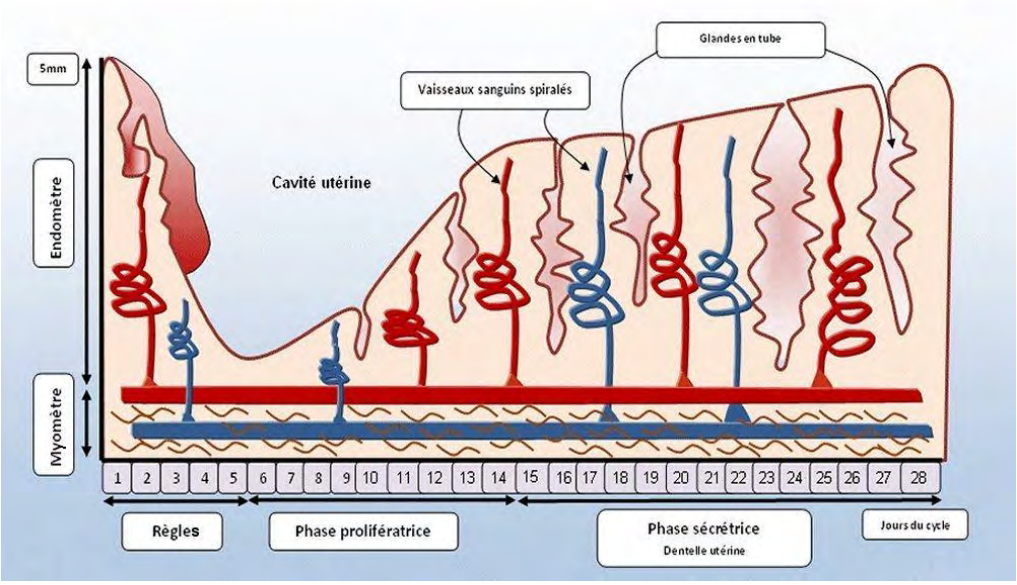


Figure 3 *- Variations de l'épaisseur de l'endomètre au cours du cycle.*

http://raymond.rodriguez1.free.fr/Documents/Organisme-A/Sexualite/uterus7S.jpg
consulté le 10/09/13

❖ Phase proliférative

Cette phase est sous l'influence des œstrogènes sécrétés par le follicule en cours de maturation. Ils agissent à la fois sur l'endomètre et le myomètre pour préparer l'utérus à recevoir un éventuel embryon.

Au niveau de la muqueuse utérine, les cellules stromales subissent de nombreuses mitoses et l'épithélium superficiel étend sa surface (3). Les tubes glandulaires se multiplient, s'allongent, mais restent droits. Un liquide aqueux facilitant la progression des gamètes est sécrété. L'activité contractile du myomètre utérin, qui est un muscle lisse, est stimulée par les œstrogènes et favorise également l'ascension des spermatozoïdes (13).

Des facteurs de croissance comme le VEGF (v*ascular endothelial growth factor*), dont les taux sont élevés dès la fin de la phase menstruelle et au début de la phase proliférative (14), permettent une différenciation capillaire intense. Les artérioles spiralées s'élargissent progressivement.

De plus, les œstrogènes stimulent l'expression des récepteurs à la progestérone sur les cellules endométriales. Ainsi, ces dernières sont prêtes à répondre à la progestérone dès le début de la phase sécrétoire.

❖ Phase sécrétoire

La phase sécrétoire débute après l'ovulation, et est concomitante de la phase lutéale. À ce moment-là, le corps jaune nouvellement formé commence à sécréter de grandes quantités de progestérone. Cette dernière agit sur l'utérus pour finir de le préparer à l'éventuelle implantation d'un embryon et à la nidation.

La progestérone inhibe les contractions myométriales afin de permettre à l'œuf fécondé, quand il arrive dans l'utérus, de ne pas être éliminé et de pouvoir s'implanter. La quiescence utérine est maintenue par la progestérone pendant toute la grossesse, s'il y a lieu. Elle est essentielle pour éviter un avortement ou un accouchement prématuré.

La progestérone a une action antiœstrogène. Elle inhibe en effet la synthèse de nouveaux récepteurs aux œstrogènes et induit la synthèse de 17β-hydroxydéhydrogénase qui convertit l'œstradiol en œstrone dans les glandes de l'endomètre. L'œstrone a une

faible affinité pour les récepteurs aux œstrogènes (15). Durant la phase proliférative, les œstrogènes ont régulé la production de récepteurs à la progestérone. Il en existe deux sous-types, PR-A et PR-B (*progesterone receptor – A* et *–B*). Lorsque l'effet œstrogénique est inhibé après l'ovulation, plus aucun récepteur à la progestérone n'est nouvellement exprimé à la surface des cellules endométriales.

La progestérone a également une action antiproliférative et antimitotique qui freine puis arrête la division cellulaire des glandes et du stroma au début de la phase sécrétoire. Elle convertit l'endomètre en un tissu sécréteur, d'où le nom de phase « sécrétoire ». Les glandes endométriales commencent à sécréter un liquide épais, riche en glycogène, aminoacides et glycoprotéines.

Le pic de sécrétion de progestérone au vingt-et-unième jour du cycle correspond à la date d'implantation d'un éventuel blastocyste en cas de fécondation. Cette période est appelée « fenêtre d'implantation » et correspond au court moment où l'implantation est possible (15). Après cela, l'endomètre devient réfractaire.

Durant cette période, les cellules endométriales sécrètent de nombreuses protéines sous le contrôle de la progestérone. Il s'agit de protéines endométriales associées à la progestérone (PEP), de l'IGFBP-2 (*insulin growth factor binding protein 2)*, de la cristalloglobuline et des glycoprotéines mucine-1, qui sont sécrétées dans le cytoplasme des glandes endométriales. Le rôle physiologique de ces différentes protéines n'est pas encore complètement élucidé. L'IGFBP-2 semble avoir une fonction immunodépressive facilitant l'implantation d'un éventuel embryon (15). Les glycoprotéines mucine-1, au contraire, maintiennent l'épithélium de surface de l'endomètre relativement non-réceptif, ce qui empêcherait les embryons de « mauvaise qualité » de s'implanter.

Le stroma de l'endomètre contient des fibroblastes spécifiques qui réagissent également à la stimulation de la progestérone. À partir du vingtième jour, en réponse à la sécrétion de prostaglandines E2 et F2 (PGE2 et PGF2) stimulée par la progestérone, le stroma de l'endomètre devient œdémateux. La PGE2 stimule la perméabilité des capillaires par une action directe ou par augmentation de la libération d'histamine. La PGE2 augmente aussi les mitoses endométriales. Les artères spiralées se développent dans la muqueuse. Le devenir des fibroblastes du stroma est d'être transformé en cellules décidualisées. Ces cellules présentent une apparence caractéristique avec un grand cytoplasme, et montrent une augmentation de la synthèse d'ADN nucléaire, une forte

activité mitotique et la formation de laminine péricellulaire abondante dans la membrane basale. La décidualisation est induite par la progestérone et commence à partir du vingt-troisième jour du cycle. Ces phénomènes permettent d'assurer la nutrition de l'embryon en développement.

❖ Phase menstruelle

Si aucune fécondation n'a lieu, le corps jaune dégénère et cesse son activité sécrétoire. La baisse brutale des taux plasmatiques en œstrogènes et progestérone entraîne un phénomène de vasoconstriction intense des vaisseaux sanguins utérins un à deux jours avant le début des règles. Des enzymes et protéases sont synthétisées en grande quantité par l'épithélium et le stroma. Parmi elles, les métalloprotéases (MMP) en particulier sont capables de dégrader la matrice extracellulaire et les membranes basales (3). Les cellules décidualisées acquièrent une activité de phagocytose et digèrent le collagène extracellulaire. Le recrutement de leucocytes par des molécules chémoattractives (chémokines) participe également à la dégradation de l'endomètre par un processus inflammatoire. Le tissu endométrial se nécrose et le revêtement utérin se délite complètement, à l'exception d'une fine couche profonde qui régénèrera l'endomètre au cours du cycle suivant.

Parallèlement, la contractilité utérine n'est plus inhibée par la progestérone, et le muscle lisse utérin se contracte rythmiquement jusqu'à l'élimination de la majeure partie de la paroi endométriale fonctionnelle. Chez certaines femmes, des contractions utérines excessives entraînent des douleurs appelées dysménorrhée.

Après une période initiale de vasoconstriction, les artérioles endométriales se dilatent, faisant apparaître des hémorragies à travers les parois capillaires affaiblies. Il en résulte l'écoulement hors de la cavité utérine d'un liquide sanglant incoagulable dont la composition diffère de celle du sang veineux total. Il est constitué d'éléments figurés du sang, de nombreux leucocytes et histiocytes, d'amas plaquettaire, de liquide extracellulaire et de petits fragments d'endomètre. L'importance de l'écoulement varie de 30 à 150 mL (3, 5, 15). Il existe d'importantes variations interindividuelles, en particulier en fonction du poids et de l'activité physique. L'abondance de l'écoulement diminue pendant la période des règles. Environ 90% de la perte menstruelle survient au cours des trois premiers jours.

La période menstruelle dure habituellement entre trois et cinq jours. Des règles se prolongeant plus d'une semaine seraient considérées comme pathologiques.

Les macrophages et polynucléaires encore présents dans l'épithélium endométrial aident à « nettoyer » le tissu nécrosé en cours de desquamation. Un processus de réparation cellulaire débute alors et met fin au saignement utérin. Une nouvelle phase proliférative peut ainsi commencer sous le contrôle des œstrogènes dont la concentration plasmatique s'élève de nouveau.

b) Autres effets des hormones sexuelles féminines

L'influence des hormones sexuelles féminines ne se limite pas aux ovaires et à l'utérus. L'ensemble du corps de la femme est soumis à leurs variations durant toute la période d'activité génitale. Cette période débute à la puberté, aux alentours de 12 ans, et se termine à la ménopause, généralement entre 40 et 50 ans.

Les œstrogènes et la progestérone ont des effets importants sur la sécrétion de mucus par le col utérin. Sous l'influence des œstrogènes seuls, ce mucus est abondant, translucide et aqueux. D'ailleurs, les œstrogènes stimulent également une production plutôt liquidienne des glandes sébacées cutanées. Cet effet « anti-acné » s'oppose à l'effet « pro-acné » des androgènes. Au moment de l'ovulation, les caractéristiques filantes du mucus sont plus prononcées et facilitent la traversée de la glaire cervicale par les spermatozoïdes déposés dans le vagin et leur ascension vers l'utérus et les trompes de Fallope. De plus, l'activité ciliaire dans les trompes et leur contractilité sont stimulées afin que les gamètes mâles puissent atteindre l'ovocyte.

Présente essentiellement au cours de la phase lutéale, la progestérone rend au contraire le mucus épais et collant, constituant une sorte de bouchon empêchant le passage de bactéries dans l'utérus à partir du vagin. Cette barrière antibactérienne protège l'utérus et le fœtus s'il y a eu fécondation.

Au niveau vaginal, les œstrogènes augmentent le nombre de couches de cellules épithéliales durant la première phase du cycle, tandis que la progestérone induit l'effet inverse durant la phase lutéale.

À la puberté, les œstrogènes stimulent la croissance des seins, notamment des canaux lactifères. Ils favorisent le dépôt de graisse dans la poitrine, de même qu'ils conditionnent le développement de la morphologie corporelle féminine (épaules étroites, hanches larges…). Les œstrogènes stimulent également la sécrétion de prolactine, tout en inhibant ses effets sur la production de lait par les seins. La progestérone renforce l'action inhibitrice des œstrogènes sur la sécrétion de lait. Cependant, le principal facteur contrôlant la sécrétion basale de prolactine par l'hypothalamus reste la dopamine.

L'homéostasie ostéo-calcique est particulièrement sensible aux taux d'œstrogènes. À la puberté, ces derniers provoquent la soudure des cartilages de conjugaison et mettent ainsi un terme à la croissance osseuse. Cependant, ils stimulent par ailleurs l'activité des ostéoblastes et protègent les femmes de l'ostéoporose jusqu'à la ménopause. Les œstrogènes ont également des effets vasculaires, leur absence provoquant des « bouffées de chaleur » à l'arrêt de la période d'activité génitale. Ils protègent contre l'athérosclérose en agissant sur le cholestérol plasmatique, les vaisseaux sanguins et la coagulation.

Pour finir, la sécrétion de progestérone après l'ovulation entraîne une augmentation de la température corporelle de 0,2 à 0,4°C en moins de 48 heures. Normalement, la température corporelle passe de moins de 37°C à plus de 37°C. Cependant, même si la température corporelle reste en dessous de 37°C, une augmentation significative de température (par exemple de 36,5°C à 36,9°C) peut aussi signer une ovulation.

c) Syndrome pré-menstruel

Le syndrome pré-menstruel peut être défini comme un ensemble de symptômes psychologiques, comportementaux et physiques qui apparaissent durant la phase prémenstruelle du cycle et disparaissent après le début des règles (16). Les symptômes de ce syndrome sont particulièrement variés, et il n'existe pas de test diagnostique spécifique faisant l'unanimité. Le principal critère diagnostic concerne le caractère périodique de ces troubles, qui surviennent seulement pendant la phase lutéale, culminent peu avant les règles et cessent pendant ou peu après le début des règles. Cela doit être constaté pendant au moins deux cycles consécutifs. Un autre critère est la sévérité des perturbations occasionnées. On parle de syndrome prémenstruel seulement lorsque le travail ou l'activité scolaire, les activités sociales habituelles et les relations avec les autres sont altérés.

Les plaintes les plus fréquentes se présentent sous forme d'une triade caractéristique : tension mammaire, abdominopelvienne et psychique (16). Les seins sont tendus et sensibles voire douloureux, ce qui peut même entraîner une gêne lors d'amples mouvements du bras. Leur volume augmente temporairement. Les patientes ressentent également souvent un ballonnement abdominal plus ou moins prononcé, toujours gênant. Cela est souvent associé à une constipation, ou une lourdeur pelvienne. Le port de vêtements serrés à la taille devient inconfortable. De plus, on peut occasionnellement observer une légère prise de poids prémenstruelle.

Les troubles neuropsychiques les plus fréquents sont l'irritabilité, la labilité de l'humeur, l'humeur dépressive et l'anxiété. Une asthénie et des troubles du sommeil peuvent, de plus, survenir. Une modification de la prise alimentaire est souvent rapportée, et les patientes se plaignent régulièrement de céphalées. La plupart du temps, ces troubles affectifs s'accompagnent de modifications comportementales et intellectuelles. Ils sont classiques et fréquents, à tel point que l'entourage peut souvent reconnaître à leur survenue l'imminence de la menstruation.

Les travaux consacrés au syndrome prémenstruel estiment une prévalence moyenne de 75 à 90% des femmes en âge de procréer. Les symptômes débutent habituellement aux alentours de 20 ans, et leur intensité diminuent généralement à la ménopause.

L'implication des facteurs hormonaux dans l'apparition du syndrome prémenstruel a été confirmée par différentes études qui démontrent la suppression des symptômes par la

suppression médicamenteuse ou chirurgicale de l'ovulation (17, 18). Cependant, les taux des hormones sexuelles féminines ne sont pas significativement différents chez les femmes présentant ce syndrome par rapport aux femmes asymptomatiques. L'explication serait que la cyclicité ovarienne agirait comme un déclencheur de réactions biochimiques au niveau du système nerveux central et dans différents tissus-cibles. Le syndrome prémenstruel résulterait donc d'une vulnérabilité neurobiologique particulière aux variations normales des stéroïdes sexuels circulants pendant le cycle menstruel.

Le traitement de ce syndrome est principalement symptomatique. Cependant, dans certains cas, la prescription d'un antidépresseur de type ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine) peut s'avérer nécessaire si les symptômes dépressifs sont marqués. Par ailleurs, les troubles physiques intenses sont le plus souvent soulagés par la prise d'une contraception, les contraceptifs triphasiques étant apparemment plus efficaces que les monophasiques (19).

B. CONTRACEPTION HORMONALE

L'essor de la contraception moderne est associé, dans la plupart des esprits, à la découverte et à la diffusion de la contraception hormonale orale. Fiable, facile d'utilisation et discrète, la pilule s'est en effet peu à peu imposée comme *la* méthode de référence dans ce domaine.

Le terme universel de « pilule » cache cependant des réalités très diverses, autant du point de vue de leur composition que de leur rythme de prise. Au-delà de la distinction habituelle de contraception œstroprogestative ou progestative pure, l'évolution de la recherche pharmaceutique a mis au point de nombreuses molécules actives, ayant chacune leurs particularités.

Récemment, le marché de la contraception hormonale s'est encore élargi. De nouvelles voies d'administration sont apparues, permettant de proposer d'autres solutions aux femmes pour qui la prise quotidienne d'un médicament se révèle un souci.

La concentration hormonale offre en conséquence un large éventail de choix que nous allons tenter de mieux connaître tout au long de cette partie.

1. Historique et prévalence de la régulation des naissances

a) Méthodes ancestrales

Depuis la nuit des temps, les hommes ont cherché à contrôler le rythme des naissances. En effet, l'arrivée d'un nouvel enfant est à la fois une charge pour l'économie de la famille, mais nécessite également de l'attention et du soin de la part de ses parents. De plus, un grand nombre de grossesses peut nuire à la santé de la mère. Pour finir, anticiper la survenue d'une éventuelle grossesse permet d'éviter le recours à l'avortement ou à l'abandon d'un enfant nouveau-né. De nombreuses méthodes traditionnelles sont donc apparues pour tenter de prévenir la conception.

❖ Magie et superstition

Les charmes et incantations ont en premier lieu tenu une grande place dans ce domaine. Aétios d'Amide, un médecin grec du VIème siècle après Jésus-Christ, propose par exemple aux femmes de porter une amulette contenant du foie de chat sur le pied gauche, ou encore des testicules de chat au niveau du nombril (20). D'autres pratiques préconisent aux femmes de retenir leur respiration au moment de l'éjaculation, ou bien de sauter en arrière après le rapport sexuel. Sauter sur le côté aurait l'effet contraire et favoriserait l'apparition d'une grossesse (21) !

❖ Voie orale

De nombreuses herbes ont également été utilisées en usage contraceptif par voie orale. Les recettes proposées étaient souvent à la fois contraceptives et abortives. Soranos d'Éphèse par exemple, médecin du début du IIème siècle après Jésus-Christ, propose ainsi quatre recettes à base de plantes dans son traité *Maladies des femmes* (22). Il écrit toutefois cette mise en garde : « *ces médications non seulement préviennent la conception, mais détruisent également son produit. Selon notre opinion, le dommage causé par elles est*

cependant très considérable… car elles abîment et retournent l'estomac, congestionnent la tête et amènent des accidents réactifs. » Cette première liste d'effets indésirables de la contraception orale montre que les anciens connaissaient les risques de ces pratiques.

Ces préparations n'étaient pas forcément efficaces, et pouvaient surtout se révéler particulièrement toxiques, voire mortelles, pour les femmes qui les ingéraient. L'histoire rapporte par exemple que Julia Titi, fille de l'empereur romain Titus, est ainsi décédée après avoir été contrainte d'absorber de la rue (*Ruta graveolens*) pour mettre fin à sa grossesse.

Au Moyen-âge, les médecines à base d'oligo-éléments comme le plomb, l'arsenic, le mercure et la strychnine étaient réputées pour leur action contraceptive. Malheureusement, ce sont surtout des poisons qui étaient susceptibles de conduire au décès des patientes qui y avaient recours (20).

- **Voie locale**

Différentes substances pouvaient par ailleurs être introduites dans le vagin, sous forme de pessaire, ou tampon vaginal, dans le but de bloquer le passage des spermatozoïdes. En Égypte ancienne par exemple, le papyrus de Pétri, daté de 1 850 ans avant Jésus-Christ, évoque un mélange composé de fèces de crocodile écrasés avec de la pâte fermentée (22). Cette mixture devait être introduite dans le vagin avant le rapport sexuel afin de prévenir toute conception. En dehors de la barrière mécanique ainsi constituée contre l'ouverture du col de l'utérus, les fèces de crocodile avaient sans doute une action spermicide en modifiant le pH vaginal. D'autre part, le crocodile est associé au dieu égyptien Seth, qui chercha à blesser Isis au cours de sa grossesse difficile…

D'autres recettes de pessaire, utilisant des ressources variées comme des plantes, des résines, des dérivés animaux ou des produits domestiques, ont été prescrites au cours des siècles afin d'empêcher la conception. Leur efficacité relative tenait probablement à la façon dont la préparation était placée au fond du vagin pour former une barrière plus ou moins hermétique du col de l'utérus. Certaines de ces substances pouvaient en outre avoir un effet spermicide.

Pour finir, le condom, du verbe latin *condere* signifiant cacher ou protéger, aurait été inventé à la renaissance par un médecin italien, Gabriel Falloppio (1523-1562). Il s'agissait d'un petit fourreau de lin imbibé d'une décoction astringente (23). Cependant, son usage était surtout réputé protéger contre les infections sexuellement transmissibles. Il était réutilisable après lavage, et pouvait être fabriqué en différentes matières comme des vessies animales ou du cuir. Sa popularisation n'a réellement commencé qu'après la découverte du latex par Charles Goodyear en 1839.

❖ Allaitement et retrait

En dehors de ces diverses préparations, d'autres approches plus pragmatiques étaient également employées. L'espacement des naissances pouvait par exemple tout simplement être obtenu par l'usage de l'allaitement maternel. En effet, de grandes quantités de prolactine, l'hormone initiant la lactation, ont un effet délétère direct sur la maturation folliculaire en inhibant la synthèse d'œstradiol (24). Cette hormone a de plus un rôle lutéolytique. Ainsi, au cours de l'allaitement, l'ovulation est inhibée dans plus de 95% des cas, ce qui permet d'éviter toute nouvelle grossesse tant que l'enfant précédent n'est pas sevré.

Un autre moyen largement employé était la méthode dite « du retrait ». Elle est déjà citée dans la Bible : « *Cependant Onân savait que la postérité ne serait pas sienne et, à chaque fois qu'il s'unissait à la femme de son frère, il laissait perdre à terre pour ne pas donner une postérité à son frère.* » (Genèse 38, 9). Cela consiste à une éjaculation extra-vaginale à la fin du rapport sexuel. Cependant, cette méthode n'est pas tout à fait fiable en raison d'un faible écoulement de sperme qui accompagne physiologiquement l'érection même avant l'éjaculation. Cette petite quantité de spermatozoïdes peut potentiellement être fécondante. D'autre part, le contrôle de l'éjaculation n'est pas toujours parfait et il arrive que le partenaire ne se retire pas suffisamment tôt. Cette méthode est toujours utilisée de nos jours et fait partie des méthodes dites « naturelles » de contraception, malgré son efficacité incertaine.

b) Invention de la « pilule » contraceptive

Deux femmes, Margaret Sanger, infirmière, et Katharine McCormick, biologiste, se sont particulièrement investies pour favoriser la contraception. Alertées dès le début du XXème siècle par la détresse des familles pauvres de New York, où le taux de mortalité maternelle et infantile est très élevé, elles s'engagent dans la promotion du contrôle des naissances. En 1914, elles fondent la « *National Birth Control League* » (ligue nationale du contrôle des naissances), qui deviendra la fédération internationale du planning familial (20).

Durant l'entre-deux-guerres, la recherche sur les utilisations cliniques et commerciales des hormones est en pleine expansion. La connaissance du cycle menstruel s'étend, et l'identification des hormones stéroïdes sexuelles favorise leur étude. L'œstriol est découvert en 1930, la progestérone en 1934 et l'œstrone en 1935. Bien que les scientifiques aient rapidement pu observer les propriétés inhibitrices de l'ovulation de ces hormones, leurs recherches s'orientent quasiment exclusivement dans le domaine de l'infertilité et des troubles menstruels, et non dans une perspective contraceptive. En effet, la loi Comstock, adoptée aux États-Unis en 1873, condamne toute publication au sujet du contrôle des naissances. Par ailleurs, le coût d'obtention de ces hormones est très élevé puisque ces substances sont alors extraites d'animaux.

En 1939, Russell Marker, professeur en chimie organique, réussit à fabriquer de la progestérone à partir de salsepareille, puis plus tard à partir d'igname. Il fonde en 1944 à Mexico une société nommée Syntex afin de continuer ses recherches sur la synthèse d'hormones et permettre leur commercialisation. Cette société dépose en 1951 un brevet sur l'hémisynthèse de la noréthindrone, dérivée de la progestérone mais active par voie orale (25). À peu près à la même époque, en 1953, la société pharmaceutique Searle dépose un autre brevet pour un composé voisin, le noréthynodrel, également actif par voie orale (26). Aucune utilisation commerciale à des fins contraceptives n'est pourtant alors évoquée.

Suite à une conversation avec Margaret Sanger, le docteur Pincus, spécialiste internationalement reconnu pour ses travaux sur les hormones, commence à étudier leur potentiel contraceptif en 1951. Ses recherches sont tout d'abord soutenues financièrement par le planning familial, puis par la fortune personnelle de Katherine McCormick. Avec

l'aide d'autres scientifiques, il sélectionne plusieurs stéroïdes extraits d'ignames mexicains et conçoit une pilule contraceptive combinée à base d'un œstrogène de synthèse, le mestranol, et de noréthynodrel (27). Elle est destinée à être administrée 21 jours par mois afin de suivre le rythme menstruel habituel. L'intervalle libre de 7 jours avant de recommencer un nouveau cycle entraîne l'apparition de saignements s'apparentant à des règles, qui rassurent les patientes et leur permettent de s'assurer qu'aucune grossesse n'a effectivement débuté.

Après quelques essais discrets chez la femme à Boston en 1954 et 1955, des essais cliniques de grande ampleur ont lieu à Porto Rico et à Haïti où la contraception n'est pas illégale. Sur la base des résultats obtenus, la *Food and Drug Administration* (FDA) délivre aux États-Unis une première autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'Enovid® 10 mg le 10 juin 1957, mais uniquement dans l'indication de troubles menstruels et de fausse couche (28). Cette AMM n'est étendue à l'indication de contraception que le 23 juin 1960. Dans les faits, la première pilule contraceptive réellement mise sur le marché aux États-Unis est l'Enovid® 5 mg, en 1961.

Suite au succès de ce premier contraceptif, d'autres voient le jour. Le laboratoire Syntex introduit l'Ortho-novum® dès 1962. Les essais cliniques sont multipliés afin d'optimiser le dosage des hormones. L'objectif est alors double : faire baisser le coût de la « pilule », et limiter ses effets indésirables.

c) Arrivée de la pilule en France et règlementation

Au début des années 1960, l'opinion publique française est encore très divisée au sujet de la contraception. La question de l'avortement, également portée par les mouvements féministes, est encore plus polémique. La loi du 31 juillet 1920, « réprimant la provocation à l'avortement et la propagande anti-conceptionnelle », est encore en vigueur à cette époque. Elle punit de lourdes peines les personnes, ou leurs complices, faisant la publicité ou donnant des informations sur la contraception (29). Toute diffusion de moyens contraceptifs ou abortifs est également punie. L'avortement est défini comme un crime, jugé en correctionnelle pour éviter l'indulgence des jurys populaires depuis la loi du 27 mars 1923. Au sortir de la première guerre mondiale, l'État français avait en effet une politique nataliste.

En 1961, la spécialité Enovid® 10 mg est mise sur le marché en France, mais est seulement indiquée dans le traitement de la stérilité ou de dysménorrhée. Cependant, elle est la plupart du temps utilisée en tant que contraceptif, ce qui met de nombreux pharmaciens en infraction avec la loi de 1920 (30). De multiples réflexions s'engagent, et un rapport de la commission d'étude des problèmes de la famille, rendu public en 1961, conseille en vain de modifier la législation. En octobre 1965, le ministre de la santé Raymond Marcellin nomme une nouvelle commission. Elle est chargée d'étudier les effets éventuels d'absorption de produits anticonceptionnels. Cette « commission pilule » n'énonce aucune contre-indication à l'usage de contraceptifs oraux, mais souligne un possible effet cancérigène et appelle donc à plus de recherches.

Le 28 décembre 1967, après des débats houleux, l'Assemblée Nationale adopte la loi proposée par le député Lucien Neuwirth (31). Cette nouvelle loi abroge celle de 1920 et autorise la fabrication, l'importation et la vente en pharmacie des produits contraceptifs. Cependant, elle interdit toute publicité pour la pilule en dehors des revues médicales. Une autorisation parentale est nécessaire pour la délivrance de la pilule aux jeunes filles mineures, c'est-à-dire jusqu'à leurs 21 ans. Les décrets d'application tardent néanmoins à paraître, et la première AMM portant l'indication « contraception » n'est délivrée qu'en 1973.

Une nouvelle étape est franchie en 1974. Les jeunes filles mineures peuvent, à partir de moment-là, accéder librement aux produits contraceptifs sur simple présentation d'une prescription médicale. Des consultations anonymes sont proposées dans les centres du planning familial. Ces derniers peuvent également délivrer gratuitement les produits contraceptifs, qui deviennent par ailleurs remboursables par la sécurité sociale (32).

La loi dépénalisant l'avortement, autre grande cause défendue par les militants féministes, est votée le 17 janvier 1975. Elle autorise, pour une durée de 5 ans, l'interruption de grossesse sur une femme en situation de détresse qui en fait la demande auprès d'un médecin. Le délai légal est fixé à 12 semaines d'aménorrhée, sauf en cas d'avortement thérapeutique qui peut être réalisé quel que soit l'âge de la grossesse. Le consentement d'un parent est exigé si la jeune fille est mineure, de même qu'une résidence minimale de 3 mois pour une femme étrangère (33). Cette loi a par la suite été rendue permanente par celle du 31 décembre 1979. La règlementation concernant l'interruption de grossesse a finalement été assouplie par la loi du 4 juillet 2001 (34).

La diffusion de l'information concernant les produits contraceptifs n'est tout d'abord pas une priorité. La loi de 1967 la limite d'ailleurs aux seuls professionnels de santé. La règlementation ne prévoit un enseignement obligatoire à ce sujet pour les médecins et paramédicaux que par la loi du 31 décembre 1979, même si de nombreuses universités de médecine avaient déjà, dès les années 1960, intégré la contraception à leur programme. En novembre 1981, Yvette Roudy, ministre des droits de la femme, lance la première campagne télévisuelle sur la contraception. En 1991, la publicité pour les préservatifs et certains autres contraceptifs est autorisée sous conditions. En 1999, la publicité pour les contraceptifs est rendue légale. Depuis, de nombreuses campagnes d'informations ont été lancées dans les différents médias pour sensibiliser les femmes au bon usage des produits contraceptifs (*annexe 1 : brochure d'information « choisir sa contraception »*).

Aujourd'hui, spécialités pharmaceutiques ou dispositifs médicaux, de nombreux contraceptifs sont disponibles. Pour la plupart, ils nécessitent la prescription d'un médecin ou d'une sage-femme et sont délivrés en pharmacie. Cependant, les centres de planification ou d'éducation familiale assurent aussi des consultations de contraception et des actions de prévention portant sur la sexualité et l'éducation, ainsi que la dispensation des contraceptifs. Pour éviter toute interruption de traitement entre deux consultations, les pharmaciens et les infirmiers sont autorisés à renouveler une prescription de pilule contraceptive datant de moins d'un an, pour une durée supplémentaire de 6 mois maximum (35).

Certaines pilules contraceptives[1], les implants contraceptifs, les dispositifs intra-utérins (DIU) et les diaphragmes sont délivrés en pharmacie et remboursés à 65% par l'assurance maladie sur prescription médicale. Ces contraceptifs remboursables sont délivrés gratuitement en pharmacie sur prescription médicale aux jeunes filles mineures âgées de plus de 15 ans.

[1] Triella® (contraceptif de 1ère génération) ; Minidril®, Ludéal Gé®, Zikiale Gé®, Leeloo Gé®, Lovavulo Gé®, Optilova®, Stédiril®, Adepal®, Pacilia®, Trinordiol®, Daily Gé®, Evanecia Gé®, Amarance® (contraceptifs de 2ème génération) ; Microval® (progestatif seul, minidosé).

d) Évolution du choix de la méthode contraceptive en France

❖ Des années 1970 à nos jours

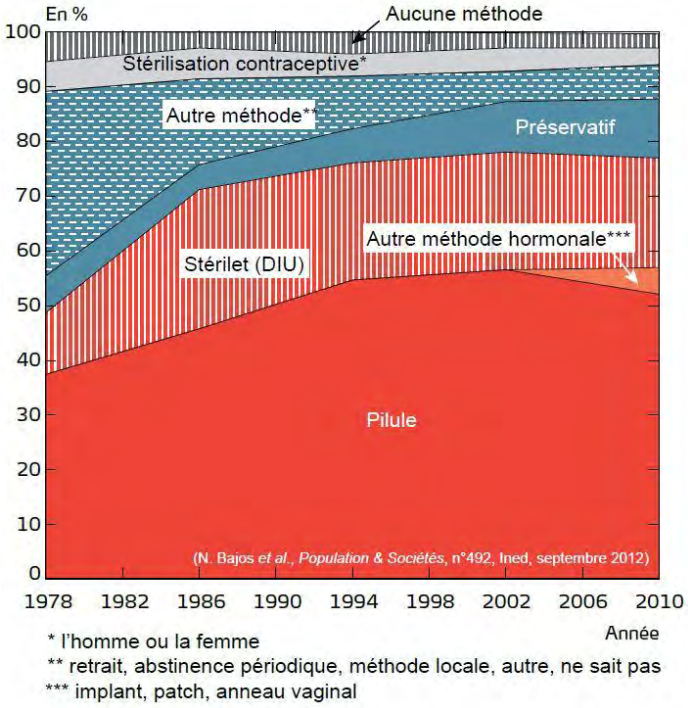


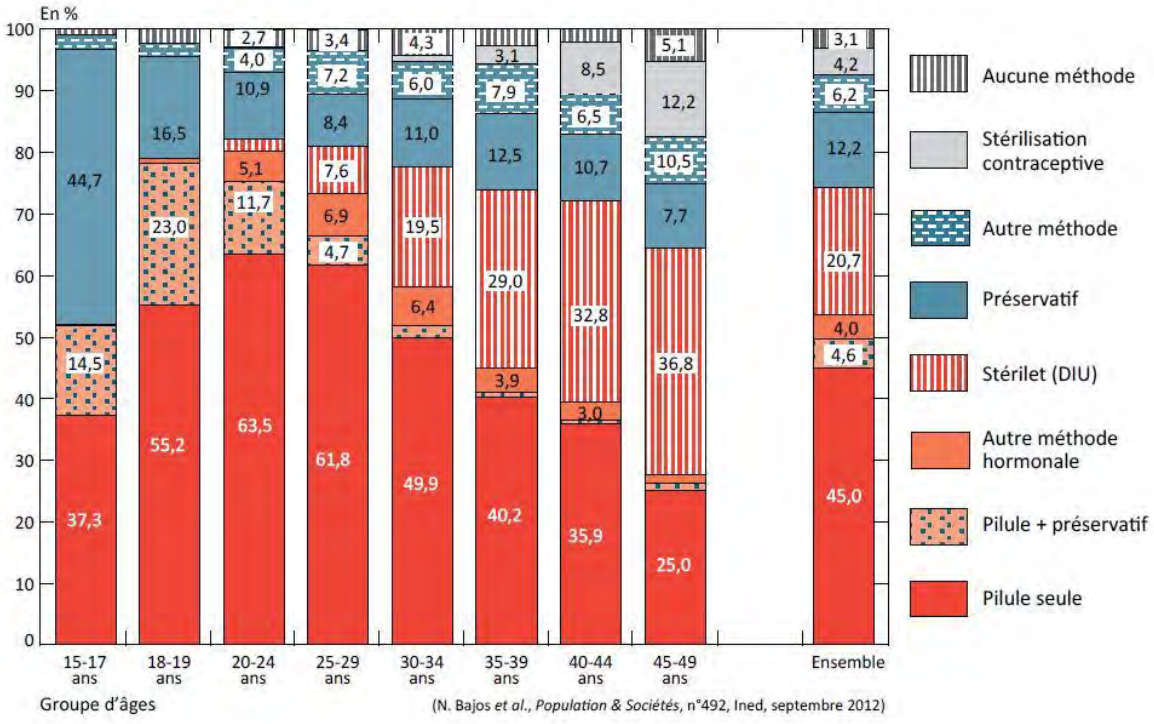
Figure 4 – *Évolution des méthodes de contraception utilisées en France de 1978 à 2010. (36)*

L'évolution de l'utilisation des méthodes contraceptives peut être appréciée grâce à plusieurs enquêtes réalisées entre 1978 et 2010. Il s'agit de l'enquête mondiale de fécondité (1978), de l'enquête régulation des naissances (1988), de l'enquête situation familiale et emploi (1994), de l'enquête CoCon (2000) et de l'enquête Fécond (2010). Le champ ciblé ici concerne les femmes de 20 à 44 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports sexuels et ne voulant pas d'enfant.

L'utilisation de la pilule, méthode contraceptive la plus utilisée en France, n'a cessé de progresser de 1978 à 2000. On observe cependant un frein dans sa popularité depuis le début des années 2000 (- 4,6 %). Cette baisse est globalement compensée par l'adoption des nouvelles méthodes hormonales que sont l'implant, le patch et l'anneau vaginal. Plus d'une femme sur deux a néanmoins toujours recours à la contraception hormonale orale à l'heure actuelle (36).

Pour ce qui est des autres méthodes de contraception, il n'y a pas eu de retournement de tendance majeur dans les dernières décennies. L'usage du dispositif intra-utérin (DIU, ou stérilet), après une nette progression jusqu'à la fin des années 1990, s'est stabilisé puis diminue maintenant légèrement. L'utilisation du préservatif, en revanche, continue à progresser. Il est utilisé actuellement par 12,2 % des femmes. Le recours aux autres méthodes comme le retrait ou l'abstinence périodique, en baisse régulière depuis les années 1970, s'est stabilisé depuis 2000 et concerne aujourd'hui 6,2 % des femmes. La stérilisation reste encore très confidentielle malgré sa légalisation en 2001 comme méthode contraceptive. Pour finir, aujourd'hui comme hier, seule une infime minorité de femmes n'utilise aucune contraception alors qu'elles ne souhaitent pas tomber enceinte.

❖ **<u>À chaque âge sa contraception</u>**



Sources : Enquête *Fecond* (2010), Inserm-Ined.

Champ : femmes de 15 à 49 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports sexuels et ne voulant pas d'enfant.

Figure 5 *- Méthodes de contraception utilisées en France en 2010 selon l'âge des femmes. (36)*

Le modèle contraceptif français est marqué par trois caractéristiques principales : le recours au préservatif en début de vie sexuelle, la large utilisation de la pilule pour les couples stables avant l'arrivée du premier enfant, puis la mise en place d'un stérilet par la suite (36). En 2010, la pilule reste cependant la méthode la plus utilisée quel que soit l'âge.

Les méthodes hormonales, faciles d'accès, ont toujours autant de succès. Malgré une légère baisse de la prise de la pilule, qui est compensée par l'apparition de nouvelles voies d'administration (sous-cutanée, cutanée et vaginale), elles demeurent majoritaires. Ainsi, 78,2 % des femmes de 18-19 ans ayant une vie sexuelle active prennent la pilule ! Cette proportion diminue progressivement avec l'âge, jusqu'à atteindre seulement un quart des femmes de 45-49 ans. Ces dernières lui préfèrent le DIU. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), diffusées en 2004 à l'ensemble des professionnels de santé, et précisant que le DIU pouvait également être posé chez une femme nulligeste, semblent être restées lettre morte. De fait, seules 1,3 % des femmes de 15 à 49 ans sans enfant utilisent un DIU en 2010. Cette proportion s'élève à 20 % parmi celles ayant un enfant et 40 % chez celles qui en ont deux ou plus (37).

Le préservatif est utilisé par une majorité de femmes en début de vie sexuelle. 59 % des jeunes filles de 15 à 17 ans l'utilisent comme moyen contraceptif, parfois en association avec la pilule (15 %). La proportion de femmes y ayant recours décline au fil de l'âge.

Quoique relativement peu fréquente encore, la solution de la stérilisation séduit de plus en plus de femmes à partir d'une quarantaine d'années. Ainsi, 12,2 % des femmes ayant entre 45 et 49 ans ont franchi ce cap.

2. Œstroprogestatifs à visée contraceptive

La contraception œstroprogestative est basée sur l'administration combinée d'un œstrogène et d'un progestatif de synthèse. Elle est communément désignée par sa forme galénique, la « pilule ». Même si l'action contraceptive de la pilule est principalement due au progestatif, l'association à un œstrogène permet d'en amplifier l'efficacité et d'assurer un bon contrôle du cycle.

a) Constituants des pilules œstroprogestatives

❖ Œstrogènes

L'œstradiol est le principal œstrogène naturellement sécrété par les ovaires. Malheureusement, sa biodisponibilité par voie orale est très faible. L'adjonction d'un radical éthinyl en C17 a permis de dépasser cet inconvénient majeur en lui conférant une plus grande résistance à la dégradation intestinale et hépatique.

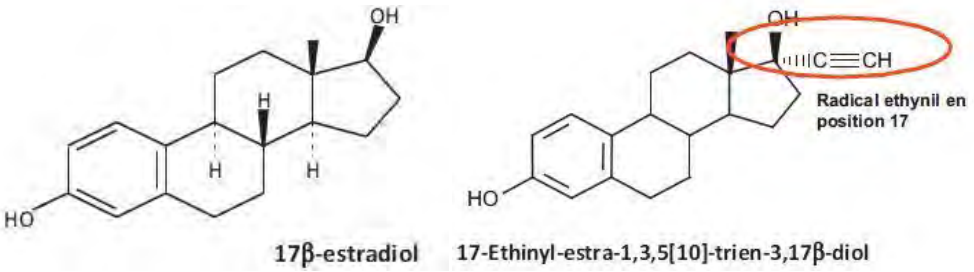


Figure 6 *- Structure chimique comparative du 17β-estradiol et de l'éthinylestradiol. (38)*

L'éthinylestradiol est le principal œstrogène de synthèse utilisé de nos jours en contraception œstroprogestative. Historiquement, le premier œstrogène utilisé était le mestranol, ou 3-méthyl éther d'éthinylestradiol. Ce dernier était un précurseur de l'éthinylestradiol et devait être métabolisé dans le foie pour devenir actif (39).

L'éthinylestradiol (EE) est rapidement absorbé au niveau de l'intestin grêle avec un pic plasmatique environ deux heures après sa prise orale (38). Dans la circulation sanguine, il se lie quasiment intégralement à l'albumine, ce qui explique sa très forte biodisponibilité

qui, selon les études, varie de 55 % à plus de 80 % (40, 41). Au niveau hépatique, la présence du radical éthinyl interfère avec les processus d'hydroxylation et d'oxydation du noyau aromatique : la 17β-hydroxysteroid deshydrogénase (17β-HSD) n'a pas d'impact sur l'éthinylestradiol. Son cycle entéro-hépatique est prolongé par rapport à celui de l'estradiol, et sa demi-vie est de l'ordre de 36 heures (± 13h). Tout cela contribue à son effet de stimulation des synthèses hépatiques. Après métabolisation, l'éthinylestradiol est excrété à la fois dans les fèces et dans les urines sous forme de conjugués glucuronidés et sulfatés.

La mauvaise tolérance métabolique et surtout vasculaire de l'éthinylestradiol a conduit la recherche pharmaceutique à réduire progressivement son dosage dans les différentes spécialités à visée contraceptive (38). Les premières pilules combinées (Enovid® 10 mg et Enovid® 5 mg) comportaient de fortes doses de mestranol (150 µg/j et 75 µg/j). Le mestranol a rapidement été remplacé par de l'éthinylestradiol à la posologie de 50 µg/j, puis la dose a diminué à 30 µg/j (1973), puis à 20 µg/j et 15 µg/j au début des années 1990. Néanmoins, la diminution de ces posologies a été associée à un contrôle du cycle moins satisfaisant qu'avec les pilules à 30 µg/j.

Ce n'est que très récemment que le remplacement de l'éthinylestradiol a été envisagé avec l'utilisation du 17β-estradiol sous forme micronisée (Zoely®), ou d'un ester, le valérate d'estradiol (Qlaira®). Leur faible absorption intestinale et l'effet de premier passage hépatique rendent cependant toujours nécessaire l'utilisation de fortes doses, de l'ordre du mg. L'utilisation de l'estradiol offre l'avantage théorique d'un moindre impact hépatique, ce qui pourrait permettre une meilleure tolérance métabolique et vasculaire de la pilule.

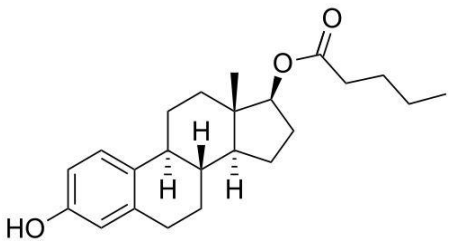


***Figure 7** – Structure chimique du valérate d'estradiol*

❖ Progestatifs

La composante progestative de la pilule est assumée par une grande variété de molécules. Ce sont toutes des progestatifs de synthèse dotés d'une activité antigonadotrope très supérieure à celle de la progestérone (42).

Six de ces progestatifs sont des dérivés de la testostérone. L'ajout d'un radical éthinyl en position C17α de la testostérone (pregneninolone ou 17α-ethynyltestosterone) avait permis la création, comme dans le cas de l'éthinylestradiol, d'un composé actif par voie orale. Cependant, ce composé, communément appelé l'éthistérone, avait principalement une fonction androgénique. L'élimination du carbone C19 de l'éthistérone a permis de transformer son profil androgénique pour en faire un composé à profil principalement progestogénique (39). La norethistérone ainsi formée est actuellement encore utilisée en contraception œstroprogestative (Triella®) et reste active par voie orale.

Tous les composés présentant ce noyau stéroïde modifié font partie du groupe des dérivés de la 19-nortestostérone. Leurs propriétés androgéniques ne sont cependant pas complètement éliminées et sont à l'origine de la plupart de leurs effets indésirables.

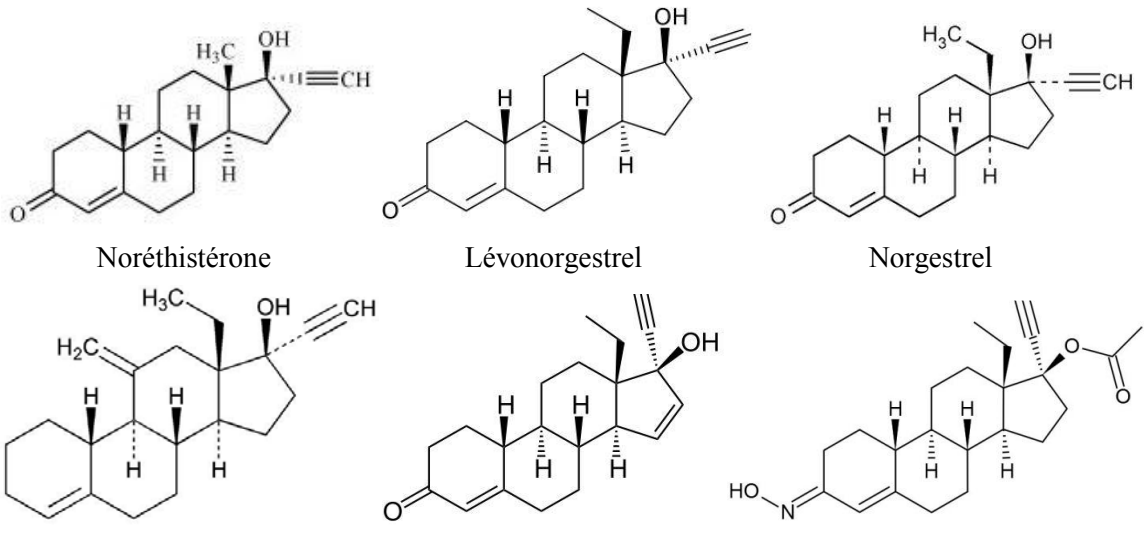


Figure 8 *– Structure chimique des dérivés de la 19-nortestostérone.*

Parmi ces dérivés de la 19-nortestostérone, la noréthistérone, le lévonorgestrel et le norgestrel sont les premiers progestatifs arrivés sur le marché. Le désogestrel, le gestodène et le norgestimate, apparus dans les années 1980, présentent un groupement éthyl en C13.

Ils ont été développés dans la perspective d'offrir de moindres effets indésirables concernant le métabolisme lipidique et glucidique. Leur profil androgénique est également moins marqué.

Les autres progestatifs utilisés dans les associations œstroprogestatives, dérivés de la progestérone, sont d'origine variée. Ils sont apparus plus récemment, au cours des années 1990.

L'acétate de chlormadinone (Belara®) est un dérivé de la 17-hydroxyprogestérone, et présente une activité antiandrogénique (42). Un de ces cousins, l'acétate de cyprotérone, est utilisé dans le traitement des manifestations cliniques de l'hyperandrogénie, soit seul à forte dose (Androcur®), soit à faibles doses en association avec l'éthinylestradiol (Diane 35®, Evépar®, Holgyème®, etc). Ces dernières spécialités, qui n'ont pas l'AMM en tant que contraceptifs, ont été retirées du marché en mai 2013, avant d'être réintroduites sur décision de la commission européenne en août 2013.

La drospirénone (Jasmine®, Jasminelle®, Yaz®…), est une molécule apparue en 2002 dérivée de la spironolactone. Elle se caractérise par une affinité relativement importante pour le récepteur minéralocorticoïde, une affinité plus faible pour le récepteur à la progestérone, et aucune affinité pour le récepteur aux androgènes. Elle possède un rôle inhibiteur des gonadostimulines. Associée à l'éthinylestradiol, elle peut avoir des effets anti-minéralocorticoïdes et anti-androgéniques (43).

Le diénogest (Qlaira®), introduit en 2009 en France, est un progestatif hybride ayant les propriétés des progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone et celles de la progestérone. Il a un tropisme endométrial marqué avec un effet sélectif sur la transformation de l'endomètre qui réduit la fréquence des saignements indésirables.

Le dernier progestatif arrivé sur le marché en France, l'acétate de nomégestrol (Zoely®), est un dérivé norprégnane. Elle présente une forte affinité pour les récepteurs de la progestérone, sans activité œstrogénique, androgénique ou minéralocorticoïde.

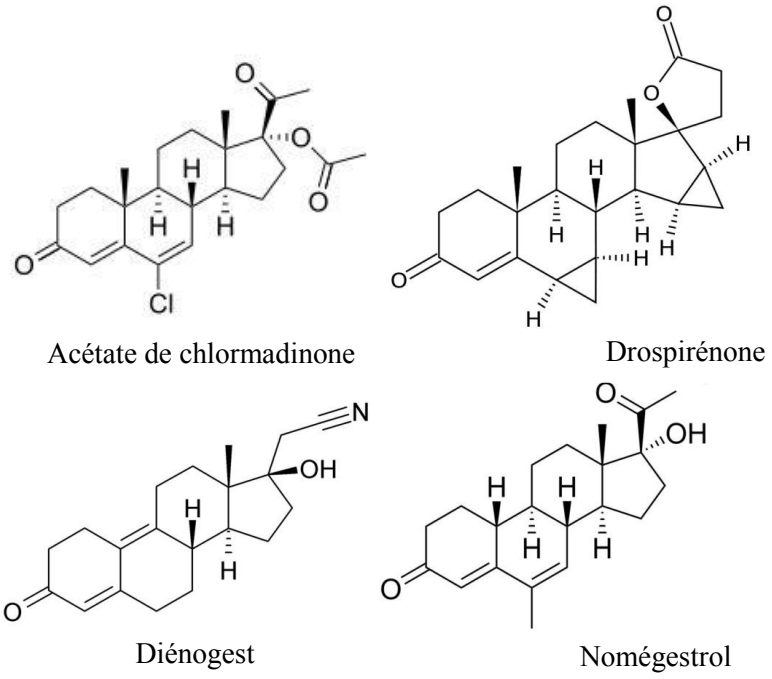


Figure 9 *– Structure chimique des progestatifs dérivés de la progestérone.*

b) Classification des œstroprogestatifs oraux

Deux types de classification des œstroprogestatifs oraux coexistent. L'une est basée sur la répartition des doses de l'œstrogène et du progestatif au cours du cycle, l'autre prend en compte le type de progestatif utilisé.

❖ Contrôle du cycle

Les contraceptifs combinés délivrent soit une dose constante d'hormones pendant 21 jours (pilules monophasiques), soit des concentrations croissantes tout au long du cycle de progestatif et/ou d'œstrogène (pilules biphasiques, triphasiques ou même quadriphasiques) (44). Les pilules monophasiques sont les plus courantes actuellement sur le marché.

Dans les pilules biphasiques, les concentrations de chaque hormone de synthèse sont plus basses durant la première phase que pendant la seconde. Les pilules triphasiques sont plus complexes. Elles tentent d'imiter les variations naturelles des taux d'hormones sexuelles circulantes. La dose du progestatif augmente progressivement pour être

maximale en fin de cycle, tandis que celle de l'œstrogène est la même au début et à la fin du cycle, mais est plus élevée au milieu.

La seule pilule quadriphasique, Qlaira®, récemment mise sur le marché, présente un profil de dose inhabituel et assez complexe. Le progestatif est absent au début et à la fin du cycle, et la dose d'œstrogène diminue progressivement en quatre paliers successifs. La plaquette comporte 28 comprimés dont 26 actifs. Les deux comprimés inactifs restants sont des comprimés placebo permettant une prise continue de la pilule, sans interruption.

Phase	Nom commercial	Laboratoire	Composition	Dosage du progestatif (µg)	Dosage œstrogène (µg)	Nbre de cp par plaquette	Nbre de cp actifs
Mono-phasique	Minidril	Codepharma	Lévonorgestrel, EE	150	30	21	21
	Ludéal Gé	Pierre Fabre Santé					
	Zikiale Gé	Mylan					
	Leeloo Gé	Theramex		100	20	21	21
	Lovavulo Gé	Codepharma					
	Optilova	Codepharma		100	20	28	21
	Stediril	Codepharma	Norgestrel, EE	500	50	21	21
	Mercilon	MSD	Désogestrel, EE	150	20	21	21
	Désobel 20	Effik					
	Générique DCI	Biogaran					
	Varnoline	MSD		150	30	21	21
	Désobel 30	Effik					
	Générique DCI	Biogaran					
	Varnoline Continu	MSD		150	30	28	21
	Minesse	Pfizer	Gestodène, EE	60	15	28	24
	Mélodia	Bayer Santé					
	Edenelle	Mylan					
	Sylviane	Bayer Santé					
	Générique DCI	Biogaran, Teva					
	Harmonet	Pfizer		75	20	21	21
	Meliane	Bayer Santé					
	Carlin 20 Gé	Effik					
	Efezial 20 Gé	Mylan					
	Felixita 20 Gé	Theramadex					
	Générique DCI	Biogaran, EG labo…					
	Minulet	Pfizer		75	30	21	21
	Moneva	Bayer Santé					
	Carlin 30 Gé	Effik					

	Efezial 30 Gé	Mylan					
	Felixita 30 Gé	Theramex					
	Générique DCI	Biogaran, EG labo…					
	Cilest	Codepharma	Norgestimate, EE	250	35	21	21
	Effiprev	Effik					
	Jasmine	Bayer Santé	Drospirénone, EE	3000	30	21	21
	Convuline	Bayer Santé					
	Drospibel	Effik					
	Générique DCI	Biogaran					
	Jasminelle	Bayer Santé		3000	20	21	21
	Belanette	Bayer Santé					
	Drospibel	Effik					
	Générique DCI	Biogaran					
	Jasminelle continu	Bayer Santé		3000	20	28	21
	Générique DCI	Biogaran					
	Yaz	Bayer Santé		3000	20	28	24
	Rimendia	Bayer Santé					
	Belara	Grünenthal	Acétate chlormadinone, EE	2000	30	21	21
	Zoely	Thermex	Nomégestrol, estradiol	2500	1500	28	24
Biphasique	Adepal	Codepharma	Lévonorgestrel, EE	150 200	30 40	21	7 14
	Pacilia Gé	Biogaran					
Triphasique	Triella	Codepharma	Noréthistérone, EE	500 750 1000	35 35 35	21	7 7 7
	Trinordiol	Codepharma	Lévonorgestrel, EE	50 75 125	30 40 30	21	6 5 10
	Daily Gé	Pierre Fabre Santé					
	Evanecia Gé	Biogaran					
	Amarance Gé	Codepharma					
	Phaeva	Bayer Santé	Gestodène, EE	50 70 100	30 40 30	21	6 5 10
	Tri-minulet	Pfizer					
	Perléane Gé	Biogaran					
	Triafemi	Effik	Norgestimate, EE	180 215 250	35	21	7 7 7
	Tricilest	Codepharma					
Quadri-phasique	Qlaira	Bayer Santé	Diénogest, valérate d'estradiol	0 2000 3000 0	3000 2000 2000 1000	28	26

Tableau 1 *– Classification des contraceptifs oraux en fonction du nombre de phases et de leur dosage (d'après la liste fournie par l'ANSM, version du 11 février 2013).*

Lorsque la pilule est multiphasique, il est essentiel que la femme qui la prend ait bien conscience de l'importance non seulement d'une bonne observance, mais aussi du respect de la prise des comprimés dans le bon ordre. Les comprimés ont des couleurs différentes en fonction de leur composition afin de faciliter leur reconnaissance, et de petites flèches indiquent l'ordre de prise sur la plaquette.

Initialement, dans les années 1980, la modulation du dosage des hormones au cours de la plaquette a été mise au point afin de réduire la dose cumulée. Cette stratégie n'a pas démontré d'avantages (ou d'inconvénients), et a été quasiment abandonnée dans les années 1990 (42). Cette technique vient cependant de réapparaître à l'occasion de la commercialisation de la pilule Qlaira®.

De nos jours, la tendance actuelle est de réduire la fréquence des hémorragies de privation. Dans les pays économiquement développés, les menstruations sont de plus en plus vécues comme une contrainte. Les enquêtes montrent que 50 à 70 % des femmes souhaiteraient un espacement des règles, et que 10 à 40 % seraient favorables à une aménorrhée si celle-ci n'a pas d'effet délétère sur la santé et la fertilité ultérieure (45). Aux États-Unis, il existe depuis plusieurs années des spécialités créant des cycles de 3 mois (Seasonale®, 84 comprimés actifs et 7 comprimés placebo), ou même d'un an (Lybrel®, 365 comprimés actifs). Ces pilules à cycle étendu ont une meilleure efficacité contraceptive que les pilules à cycle de 28 jours. Cependant, des saignements imprévus sont assez fréquents, surtout en début de traitement.

❖ Classification en fonction du progestatif

Les progestatifs sont généralement classés en quatre familles : les progestatifs de première, deuxième et troisième génération, et les autres, parfois également appelés progestatifs de quatrième génération.

Le seul progestatif de première génération encore sur le marché en France est la Noréthistérone (Triella®). Il a une activité androgénique significative.

Les pilules dites de deuxième génération, contenant un progestatif de deuxième génération, Lévonorgestrel ou Norgestrel, sont les plus prescrites en France. Ce sont les contraceptifs oraux prescrits en première intention par les médecins. Elles sont en effet peu

chères, remboursées et globalement bien tolérées. Leurs doses d'éthinylestradiol varient de 20 µg à 50 µg.

Le groupe des pilules dites de troisième génération est celui qui a déclenché le plus de controverses. Bien que les progestatifs de troisième génération, désogestrel, gestodène et norgestimate, soient moins androgéniques et qu'ils entraînent une moindre perturbation des paramètres biologiques, ils ont montré une légère augmentation du risque thromboembolique veineux par rapport à ceux de première ou de deuxième génération (42). En revanche, étant fortement antigonadotropes, ils ont permis une nouvelle réduction du dosage en éthinylestradiol et l'apparition de pilules à 15 ou 20 µg d'éthinylestradiol, ce qui s'accompagne d'une réduction du risque thromboembolique. Ces pilules n'étaient pas toutes remboursées par l'assurance maladie, mais celles qui l'étaient ont été déremboursées à partir du 31 mars 2013, sous le motif qu'elles ne présentaient pas un service médical rendu suffisant.

La drospirénone, l'acétate de chlormadinone, le nomégestrol et le diénogest forment le dernier groupe de progestatifs. Ils sont parfois appelés « progestatifs de quatrième génération » car ils sont apparus récemment sur le marché. Les pilules contenant ces progestatifs ne sont pas remboursées.

c) Mécanisme d'action, efficacité

Les œstroprogestatifs ont une action contraceptive par la combinaison de trois effets principaux. Tout d'abord, ils bloquent la croissance folliculaire et l'ovulation en exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (42). Comme dans la phase lutéale d'un cycle menstruel normal, les fortes concentrations plasmatiques en hormones stéroïdiennes agissent sur l'hypothalamus et l'hypophyse et inhibent leurs sécrétions de FSH et de LH. Les follicules pré-antraux et antraux ne sont plus stimulés et leur maturation reste bloquée. Sans sélection d'un follicule antral dominant qui produirait des œstrogènes, il n'y a pas de pic d'œstrogène, donc pas de pic de LH, et pas d'ovulation.

La présence du progestatif dans l'association œstroprogestative de la pilule entraîne, de plus, une modification de la consistance du mucus cervical. Cette action résulte de modifications des mailles glycoprotéiques de la glaire, la rendant plus dense, visqueuse et

imperméable aux spermatozoïdes. Leur passage au niveau du col utérin et leur ascension vers l'utérus sont donc arrêtés. La contractilité des trompes de Fallope est par ailleurs diminuée, ce qui affaiblit encore les chances, pour un spermatozoïde ayant réussi à passer la barrière cervicale, d'arriver jusqu'à l'ovaire (44).

Pour finir, sous pilule, l'endomètre est rendu impropre à la nidation. La muqueuse devient rapidement hypoplasique (46). Les tubes des glandes de l'endomètre sont peu nombreux, étroits, rectilignes, et ne présentent une lumière parfois une peu dilatée qu'en fin de cycle. Les phénomènes sécrétoires sont très réduits ou absents. Le chorion cytogène, c'est-à-dire le tissu conjonctif de soutien et d'emballage qui entoure les glandes endométriales, est œdémateux et richement cellulaire. Il prend parfois un aspect déciduiforme. On n'observe pas d'artérioles spiralées. Aucune implantation d'un embryon n'est donc possible dans un tel environnement.

Au vu de ces différents mécanismes d'action, on comprend que la pilule soit effectivement un moyen très efficace pour prévenir la survenue d'une grossesse non désirée. Son indice de Pearl, c'est-à-dire le nombre de grossesses pour cent femmes traitées pendant un an, est compris entre 0 et 0,77 lorsqu'elle est parfaitement utilisée (42,47). Cela signifie que, théoriquement, sur un total de mille femmes traitées par contraception œstroprogestative pendant un an, entre zéro et huit d'entre elles tomberaient enceinte. Ces bons résultats font de la pilule une des méthodes contraceptives les plus efficaces sur le marché.

Cependant, on recense en réalité entre 60 et 80 grossesses pour 1000 utilisatrices par an en utilisation courante (47). En effet, l'oubli de la prise d'un comprimé est fréquent. Une mauvaise observance est le principal motif d'échec de la pilule. Selon l'étude Coraliance, 18 % des femmes oublient régulièrement de reprendre la pilule le jour prévu (48), c'est-à-dire 4 à 7 jours après la fin de la plaquette précédente. Le rythme de prise de la pilule est en effet étudié pour simuler un cycle menstruel normal de 28 jours. La patiente prend des comprimés actifs pendant 21 à 24 jours consécutifs, puis suivent 7 à 4 jours d'arrêt pendant lesquels survient une hémorragie de privation. Durant ces quelques jours, l'inhibition de l'axe gonadotrope est levée et un recrutement folliculaire commence : tout retard dans la reprise de la pilule augmente donc le risque d'ovulation. Il en est de même en cas d'oubli d'une prise au cours des 10 premiers jours du cycle. La survenue de vomissements ou de diarrhées peut également compromettre l'efficacité de la pilule.

Améliorer l'observance de la pilule, en particulier chez les adolescentes, est un objectif important de santé publique afin de réduire le taux d'interruptions volontaires de grossesses (IVG), qui ne parvient pas à diminuer depuis plus de 20 ans. En 2011, 222 500 avortements ont ainsi été dénombrés sur l'ensemble du territoire français. Parmi ces grossesses non désirées interrompues, plus de deux sur trois sont dues à un échec du moyen de contraception utilisé, le plus souvent la pilule ou le préservatif. Cela justifie la mise au point de nouvelles formulations de pilules, où les jours d'arrêt sont remplacés par la prise de comprimés placébo (pilules à prise continue), et le développement de nouvelles voies d'administration (dispositif transdermique, anneau vaginal).

d) Autres voies d'administration d'œstroprogestatifs

❖ Anneau vaginal

L'anneau vaginal œstroprogestatif NuvaRing® est le seul anneau contraceptif disponible actuellement en France (43). Il contient de l'étonogestrel, un progestatif dérivé de la 19-nortestostérone, et de l'éthinylestradiol (EE). Son administration locale autorise de faibles doses d'hormones : 120 µg d'étonogestrel et 15 µg d'EE par 24 heures.

L'anneau est placé au contact de la muqueuse vaginale pendant trois semaines, puis retiré une semaine pendant laquelle une hémorragie de privation apparaît. L'absorption des hormones est rapide, et la biodisponibilité est bonne puisqu'elle est de 100 % pour l'étonogestrel (meilleure que par voie orale) et de 56 % pour l'EE (équivalente à celle de la voie orale). L'efficacité de la contraception est au moins aussi bonne que pour la contraception par voie orale, puisque l'indice de Pearl est de 0,96, c'est-à-dire qu'un peu moins d'une femme sur cent est tombée enceinte en utilisant ce mode de contraception pendant un an (43).

La spécialité NuvaRing® se présente sous la forme d'un anneau vaginal souple, transparent, quasiment incolore, dont le diamètre externe est de 54 mm et le diamètre de section de 4 mm. La femme peut elle-même mettre en place cet anneau dans le vagin en le pinçant puis en l'insérant comme un tampon vaginal. Sa position dans le vagin n'influe pas son efficacité contraceptive, mais il faut essayer de le placer le plus près possible du col afin de diminuer les risques d'expulsion accidentelle.

Cet anneau vaginal convient particulièrement aux femmes qui ont besoin d'une contraception hormonale œstroprogestative faiblement dosée, efficace et bien tolérée. Il n'est pas remboursé par l'assurance maladie. Son principal atout par rapport à la pilule est son administration mensuelle. Il n'y a généralement aucune difficulté lors de son insertion ni de lors de son retrait. Son utilisation est simple et discrète, et la femme ne le sent pas une fois mis en place. En revanche, elle peut parfois le sentir lors des rapports sexuels (17 % des utilisatrices), de même que son partenaire peut s'apercevoir de sa présence (32 % des hommes). Ce n'est cependant généralement pas un obstacle à son utilisation (42).

- **Dispositif transdermique contraceptif**

La spécialité Evra® est le seul dispositif transdermique contraceptif actuellement disponible en France. Elle est composée de norelgestromine, métabolite actif du norgestimate, un progestatif de troisième génération dérivé de la 19-nortestostérone, et d'éthinylestradiol. Ce dispositif délivre en moyenne 203 µg de norelgestromine, et 33,9 µg d'éthinylestradiol par jour pendant une semaine (43). La posologie est de trois patchs appliqués successivement pendant trois semaines, soit un patch par semaine, puis l'utilisatrice laisse un intervalle libre d'une semaine où une hémorragie de privation apparaît. Ce patch est de type matriciel très mince, de couleur beige, de 4,5 cm sur 4,5 cm de dimension.

L'intérêt de cette méthode est triple : tout d'abord, son administration hebdomadaire améliore l'observance de cette méthode contraceptive par rapport à la pilule. D'autre part, l'inhibition de l'activité folliculaire, donc son efficacité, est de bonne qualité. Pour finir, on observe une marge de sécurité de 48 heures en cas d'oubli de changement de patch. En effet, chaque patch diffuse une quantité constante et stable d'hormones, de manière suffisante pour assurer une contraception efficace jusqu'à 9 jours d'application, soit deux jours de plus que le temps d'utilisation préconisé.

L'indice de Pearl est de 0,90. Les dispositifs transdermiques sont donc un moyen de contraception fiable, même si la proportion de grossesses non désirées est plus élevée chez les femmes pesant plus de 90 kg.

Le pouvoir adhésif du patch Evra® a été considéré comme « très satisfaisant » lors des essais cliniques. Sur plus de 70 000 patchs mis en place, 4,7 % seulement ont dû être remplacés en raison d'un décollement partiel ou complet (42). L'adhésivité a été également étudiée dans des conditions de sport (jogging, piscine, sauna, etc) et chez des femmes vivant sous des climats chauds et humides. Même dans ces circonstances, le taux de décollement restait inférieur à 5 %.

La voie transdermique est donc une alternative innovante pour l'administration d'une contraception hormonale œstroprogestative et offre une nouvelle option fiable et efficace pour les femmes ayant des difficultés d'observance. En choisissant un jour fixe de la semaine pour changer son patch, le risque d'oubli est largement diminué par rapport à d'autres méthodes contraceptives. Evra® n'est cependant pas remboursé par l'assurance maladie.

3. Progestatifs seuls utilisés en contraception

a) Pilules faiblement dosées en progestatif, ou « micropilules »

Les seuls progestatifs microdosés ayant actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) en contraception en France sont le désogestrel à la dose de 75 µg/jour (Cérazette® et génériques) et le lévonorgestrel à la dose de 30 µg/jour (Microval®). Seul ce dernier, parce qu'il s'agit d'un progestatif de deuxième génération, contrairement au désogestrel qui est un progestatif de troisième génération, est remboursé par l'assurance maladie.

❖ Indication

Les micropilules progestatives pures sont des contraceptifs oraux. Cependant, ces micropilules ne sont généralement pas prescrites en première intention. Elles sont habituellement réservées aux femmes ayant une contre-indication à la prise d'œstrogène, ou dans les situations à haut risque cardiovasculaire, ou dans le post-partum. Cela est dû au fait que ces pilules dépourvues d'œstrogène sont associées à une bonne tolérance métabolique, à la fois glucidique, lipidique et hémostatique, mais ont un emploi moins aisé que les pilules œstroprogestatives.

L'utilisation des progestatifs microdosés au cours de l'allaitement est courante. Malgré un faible passage hormonal dans le lait, aucun retard de développement ou autre effet secondaire n'a pu jusqu'à présent être observé chez les enfants nourris au sein dont la mère prenait ce traitement (49). En cas d'allaitement, il est cependant recommandé d'attendre six semaines après l'accouchement avant de débuter cette contraception.

❖ Mécanisme d'action

Les micropilules progestatives pures sont administrées en continu, sans interruption. Elles permettent d'assurer une contraception avant tout par leurs effets périphériques. Elles entraînent en effet une coagulation de la glaire cervicale, comme dans les pilules œstroprogestatives (50), ainsi qu'une légère modification de l'aspect de l'endomètre (46).

La fréquence de l'inhibition de l'ovulation est différente pour les deux progestatifs microdosés disponibles sur le marché (51). Chez une femme prenant quotidiennement du désogestrel seul dosé à 75 µg, l'ovulation est inhibée dans 97 % des cas. Par ailleurs, en prenant du lévonorgestrel seul dosé à 30 µg par jour, l'ovulation n'est inhibée que dans 50 % des cas. On peut donc estimer que la pilule Cerazette®, contenant du désogestrel 75 µg, agit non seulement par ses effets périphériques mais aussi par son action anovulatoire. Ce dernier effet est en revanche trop inconstant lors de la prise de la pilule Microval®, contenant du lévonorgestrel 30 µg, pour que l'on puisse compter dessus.

Les progestatifs faiblement dosés administrés en continu exercent donc une inhibition gonadotrope seulement partielle. Le pic ovulatoire peut être supprimé, mais la sécrétion basale de LH et de FSH persiste, permettant une maturation folliculaire incomplète. Environ 25 % des follicules ovariens atteignent ainsi un diamètre supérieur à 30 mm. Des taux résiduels d'œstrogènes, comparables à ceux observés en début de phase folliculaire normale, sont mesurables. La concentration en œstradiol est donc généralement suffisante pour prévenir une éventuelle perte osseuse.

❖ Contrôle du cycle et efficacité

L'administration des micropilules progestatives pures est quotidienne, mais contrairement aux pilules œstroprogestatives, il n'y a pas de période d'arrêt pendant laquelle surviendrait une hémorragie de privation. Le schéma d'un cycle menstruel normal n'est donc pas reproduit. Le profil de saignement sous contraception progestative continue est en conséquence moins régulier que sous œstroprogestatifs (50).

Ces saignements irréguliers constituent l'effet indésirable le plus fréquemment signalé sous micropilules progestatives et le motif le plus couramment invoqué lors d'un arrêt prématuré du traitement (52). Il est donc particulièrement important lors de la

délivrance de ces pilules de prévenir la patiente, et de la rassurer quant à l'absence de danger que ces pertes de sang représentent pour sa santé.

L'indice de Pearl de la pilule contenant 30 µg de lévonorgestrel (Microval®) est de 1,6. Celui des pilules contenant 75 µg de désogestrel (Cérazette et génériques) est de 0,4 (43). Ces pilules sont donc considérées comme « très efficaces » en utilisation optimale. Cependant, pour obtenir ce résultat, elles doivent être prises tous les jours à la même heure, avec une tolérance de variation de l'heure de prise de seulement 3 heures (contre 12 heures pour les pilules œstroprogestatives). Cela est particulièrement vrai pour la pilule au lévonorgestrel, dont l'action est essentiellement périphérique.

En cas de décalage significatif de l'heure de prise, ou en cas d'oubli, il est recommandé de s'abstenir de rapports sexuels, ou d'avoir recours à une contraception additionnelle, pendant 7 jours. En effet, le risque d'une grossesse extra-utérine sous contraception progestative pure non correctement suivie est particulièrement élevé. Le progestatif ralentit le transit tubaire, si bien que l'embryon qui aurait réussi à se former atteint plus difficilement la muqueuse utérine et s'implante parfois au mauvais endroit. De plus, le diagnostic est rendu difficile par les légers saignements iatrogènes et l'habituelle irrégularité menstruelle.

En conclusion, nous pouvons dire que ces pilules contraceptives progestatives pures présentent un intérêt pour une certaine catégorie de femmes ayant des contre-indications à la prise d'œstrogène, et chez les jeunes mamans qui allaitent leur enfant. Elles ont cependant deux inconvénients majeurs : la nécessité absolue d'une prise régulière à heure fixe et la survenue fréquente de saignements imprévus. La communication de ces informations aux femmes qui utilisent cette méthode de contraception est donc, comme toujours, cruciale.

b) Progestatifs utilisés à fortes doses

❖ Contraception d'urgence au lévonorgestrel

Le lévonorgestrel, progestatif de deuxième génération dérivé de la 19-nortestostérone, a été utilisé en contraception post-coïtale dès la fin des années 1970. À l'origine, d'après la méthode de Yuzpe, il était combiné à de l'éthinylestradiol. Le schéma d'administration était le suivant : 0,5 mg de lévonorgestrel associé à 0,1 mg d'éthinylestradiol, à prendre dans les 72 heures après un rapport sexuel potentiellement fécondant, puis de nouveau au bout de 12 heures (53). Cependant, l'utilisation en une seule fois de lévonorgestrel pur plus fortement dosé a démontré une plus grande efficacité et une plus grande simplicité d'emploi que la méthode Yuzpe (54). C'est ainsi qu'est apparu sur le marché la spécialité Norlevo® contenant 1,5 mg de lévonorgestrel.

Cette « pilule du lendemain » doit être prise en une seule fois, par voie orale, le plus rapidement possible après un rapport sexuel considéré comme à risque de grossesse. En effet, son efficacité diminue au cours du temps. Elle est de 95 % durant les 24 premières heures, puis de 85 % entre 24 et 48 heures et de 58 % entre 48 et 72 heures (43).

Le mécanisme d'action exact du Norlevo® est inconnu (55). Le lévonorgestrel n'a pas d'effet direct sur le potentiel fécondant du sperme, et la modification de la glaire cervicale qu'il entraîne ne présente aucun intérêt dans le contexte d'une contraception post-coïtale. En effet, des spermatozoïdes sont susceptibles d'être retrouvés dans les trompes de Fallope cinq minutes seulement après un rapport sexuel. L'administration de fortes doses de lévonorgestrel 2 à 3 jours avant le pic de LH inhibe celui-ci, mais lorsque les taux de LH ont déjà commencé à augmenter, le lévonorgestrel n'empêche pas l'ovulation. D'autre part, on observe une modification de la mobilité tubaire des trompes de Fallope, mais il n'est pas prouvé que cela empêcherait un embryon nouvellement formé de progresser vers la muqueuse utérine pour s'y implanter. Il est cependant certain que le lévonorgestrel n'entrave pas la nidation et ne perturbe pas le développement de l'embryon une fois implanté.

L'étude du mode d'action du lévonorgestrel en contraception d'urgence est, de plus, rendue délicate par le fait que tout rapport « à risque » n'entraîne pas automatiquement une grossesse. On peut seulement dire que le lévonorgestrel n'empêche pas la fécondation ni

l'implantation, mais agit probablement au niveau de l'ovulation et de la contractilité des trompes de Fallope.

La spécialité Norlevo® et ses génériques peuvent être délivrés sur prescription médicale, dans les centres du planning familial, dans les établissements scolaires de second degré mais aussi directement en pharmacie. Le recours à la contraception d'urgence est censé rester occasionnel, et ne doit en aucun cas se substituer à une contraception régulière. Elle a été conçue pour pallier un échec de contraception (oubli de pilule, fuite ou rupture de préservatif…) ou éventuellement un rapport sexuel non protégé qui pourraient entraîner une grossesse non désirée. En théorie, ces situations devraient être exceptionnelles. Cependant, plus de 1 200 000 pilules du lendemain ont été délivrées en France en 2009, un chiffre en progression régulière depuis la libéralisation de sa distribution par la loi du 13 décembre 2000 (56). Pourtant, le succès du Norlevo® n'a pas entraîné, comme les autorités de santé l'espéraient, de diminution du nombre d'interruptions volontaires de grossesse.

D'autres modes de contraception d'urgence existent. Il s'agit de l'ulipristal (EllaOne®) administré par voie orale, et de la mise en place d'un dispositif intra-utérin en cuivre. L'ulipristal est un antagoniste de la progestérone. Il peut être administré jusqu'à cinq jours après un rapport sexuel non protégé, ce qui élargit considérablement le délai de recours à la contraception post-coïtale. De même, le délai de pose est de cinq jours pour le DIU en cuivre. Ce dernier représente la contraception d'urgence la plus efficace, et a de plus l'avantage de constituer une méthode de contraception durable par la suite. Il est cependant peu utilisé dans cette indication car cela nécessite une prise en charge médicale rapide. De plus, les personnes concernées sont généralement des jeunes femmes n'ayant pas encore d'enfant. Le stérilet ne leur semble donc pas une solution adaptée pour elles.

❖ Utilisation hors-AMM des dérivés de la progestérone

La méthode contraceptive utilisant les propriétés antigonadotropes de certains progestatifs à fortes doses n'est pas approuvée par les autorités de santé dans l'indication spécifique de « contraception ». En effet, il n'existe pas d'étude clinique à grande échelle permettant d'établir un indice de Pearl dans ce cas.

Les progestatifs concernés sont l'acétate de nomégestrol dosé à 5 mg/jour (Lutényl® et ses génériques), la promégestone dosée à 0,5 mg/jour (Surgestone®), et l'acétate de chlormadinone dosé à 10 mg/jour (Lutéran® et ses génériques). Ce sont des dérivés de la 19-norprogestérone ou de la 17-OH-progestérone. Leurs indications officielles sont en relation avec les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente (43). Ils traitent les anomalies de la durée du cycle comme les irrégularités menstruelles ou les aménorrhées (après bilan étiologique) chez les femmes avant la ménopause. Ils sont également indiqués dans les hémorragies génitales fonctionnelles, y compris celles liées aux fibromes. De plus, ils soulagent les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles, c'est-à-dire les dysménorrhées essentielles (douleurs liées aux menstruations), le syndrome prémenstruel ou encore les mastodynies (douleurs au niveau des seins) cycliques. Ces progestatifs ont par ailleurs la capacité de créer des cycles artificiels en complément d'un traitement œstrogénique chez les femmes ménopausées.

En général, l'action contraceptive de ces composés est seulement un atout de plus lors de leur prescription pour l'une des indications citées ci-dessus. Ils ne sont pas prescrits comme contraceptifs en première intention.

Ces dérivés de la progestérone sont dénués d'inconvénients métaboliques et sont habituellement bien tolérés. En effet, ils ne se lient à aucun autre récepteur stéroïdien que celui de la progestérone et ne possèdent aucune action œstrogénique ou androgénique néfaste (50). Leur administration quotidienne du cinquième au vingt-cinquième jour du cycle paraît assurer un freinage complet de l'ovulation. Pour l'acétate de chlormadinone (Lutéran® et ses génériques) et l'acétate de nomégestrol (Lutényl® et ses génériques), cet effet contraceptif est doublé d'une action locale de coagulation de la glaire cervicale.

c) Autres voies d'administration de progestatifs à visée contraceptive

❖ Progestatif par voie injectable

Il n'existe qu'un seul progestatif utilisé par voie injectable disponible actuellement en France : l'acétate de médroxyprogestérone, dosé à 150 mg et retrouvé dans la spécialité Dépo-Provera®.

Il s'agit d'une forme retard à effet prolongé. Elle assure une protection contraceptive efficace pendant treize semaines. La persistance des taux sanguins nécessaires d'acétate de médroxyprogestérone n'est toutefois pas due à un métabolisme différé, mais à une simple rétention du produit au point d'injection (43). L'administration doit impérativement être faite par voie intramusculaire profonde au niveau des muscles fessier ou deltoïde, au-delà du pannicule adipeux, afin d'assurer une résorption régulière du produit. Cependant, des études sont en cours afin de proposer des auto-injections de ce composé par voie sous-cutanée (57,58).

Même si elle est peu connue en France, cette méthode contraceptive est en revanche largement utilisée dans le reste du monde. Les pays en voie de développement en particulier ont régulièrement recours à ce produit qui offre une contraception longue durée et une relative simplicité d'administration (59).

Cette méthode est réputée présenter des risques vasculaires limités en raison de l'absence d'œstrogène de synthèse. Elle entraîne cependant des modifications du métabolisme lipidique et glucidique (50). Ce progestatif entraîne par ailleurs de fréquentes aménorrhées ou des cycles irréguliers, ce qui est souvent mal accueilli par les femmes en début de traitement. Un autre inconvénient majeur est un retour retardé à la fertilité à l'arrêt des injections.

L'acétate de médroxyprogestérone est responsable d'une ostéopénie. En effet, il a une forte action anti-œstrogénique, ce qui entraîne une diminution de la densité minérale osseuse (60). En conséquence, il convient d'être prudent avec les patientes encore adolescentes ou proches de la ménopause.

Les effets indésirables associés à ce progestatif ne sont donc pas négligeables, et expliquent probablement le peu d'intérêt accordé à cette solution contraceptive en France. Elle présente cependant le grand avantage d'une administration trimestrielle qui améliore son observance et diminue amplement les risques de grossesse non désirée.

❖ Implant contraceptif

La spécialité Implanon® a été le premier implant contraceptif sous-cutané disponible en France. Elle a été remplacée au 1er janvier 2011 par la spécialité équivalente Nexplanon®, qui est radio-opaque. Ce médicament est destiné à assurer une action contraceptive continue pendant trois ans.

Cet implant de 4 cm de long et 2 mm de diamètre contient 68 mg d'étonogestrel, un métabolite actif du désogestrel (43). Il est composé d'un noyau contenant des cristaux de progestatif dispersés dans une matrice inerte, et d'une membrane assurant une libération contrôlée du principe actif. Après insertion, le taux de libération d'étonogestrel est de 60-70 µg/jour après 5 à 6 semaines, puis il diminue progressivement et se stabilise pour atteindre 25-30 µg/jour à la fin de la troisième année (61). Chez la majorité des femmes, ces taux de libération restent donc supérieurs ou égaux au taux seuil d'efficacité (25-30 µg/jour) durant toute la durée d'utilisation prévue de l'implant. Il est cependant recommandé, par prudence, de remplacer l'implant plus tôt chez les femmes présentant un surpoids (62).

L'insertion et le retrait de cet implant sont réalisés sous anesthésie locale par un praticien familiarisé avec ces techniques. L'implant est introduit au niveau de la face interne du bras non dominant.

L'effet contraceptif de l'étonogestrel est principalement dû à une inhibition de l'ovulation. De plus, la glaire cervicale est modifiée et empêche le passage des spermatozoïdes. L'efficacité contraceptive de cet implant est excellente puisque l'indice de Pearl est de 0. Une fois que l'implant est en place, il n'y a en effet aucun problème d'observance.

Au moment du retrait de l'implant, le retour à des cycles menstruels normaux est très rapide puisque la majorité des femmes ont des cycles ovulatoires dans les trois semaines

suivantes. Les concentrations sériques d'étonogestrel sont indétectables dans les sept jours suivant son retrait.

Comme avec toute contraception progestative pure, le profil d'apparition des saignements génitaux est irrégulier sous Nexplanon®. La plupart des utilisatrices (47,3 %) ont de faibles écoulements de sang 3 à 5 fois par trimestre (63). Un peu plus d'un quart d'entre elles (26,9 %) en ont moins de 2 fois par trimestre et 18,6 % sont en aménorrhée totale. Des saignements fréquents ou prolongés sont apparus chez 22,3 % des femmes. Ces troubles du cycle sont d'ailleurs la cause la plus fréquente du retrait prématuré de cet implant. La tenue d'un calendrier des saignements et une bonne information préalable améliore significativement l'acceptation, et donc le taux de succès, de cette méthode.

Globalement, la tolérance de cet implant est bonne. Bien que l'étonogestrel inhibe l'ovulation, l'activité ovarienne n'est pas complètement supprimée. De faibles taux d'estradiol peuvent donc être détectés dans la circulation sanguine, prévenant toute diminution de la densité minérale osseuse. Aucune modification métabolique n'a pu jusqu'à présent être observée. Seule une discrète augmentation du poids corporel a été mesurée avec l'utilisation de cet implant progestatif.

Les avantages de cet implant à l'étonogestrel sont donc multiples. Outre sa bonne tolérance, il assure une contraception fiable au long cours. De plus, il peut être extrait à tout moment si la patiente le désire. La survenue imprévisible de saignements peut néanmoins être un frein à son utilisation. Une information adéquate avant sa pose permet tout de même de rassurer la patiente et l'aide souvent à mieux accepter cet effet indésirable.

C. RISQUES ET BÉNÉFICES DE LA CONTRACEPTION HORMONALE

1. Contraception et cancer

Depuis la fin du XIXème siècle, la responsabilité des hormones sexuelles, et en particulier des œstrogènes, est régulièrement évoquée dans la genèse des cancers. En effet, des récepteurs hormonaux ont été mis en évidence au niveau des tissus sains mais aussi des tissus cancéreux au niveau mammaire et génital.

Les composés œstroprogestatifs et progestatifs utilisés pour la contraception ont une très forte affinité avec les récepteurs hormonaux et une demi-vie plus longue que celle des stéroïdes naturels. Il semblait donc probable qu'ils aient une influence sur l'apparition, ou non, de potentiels cancers.

De nombreuses études ont donc été menées afin d'étudier l'influence des contraceptifs oraux sur le développement de cancers. Les résultats, spécialement pour le cancer du sein, ne sont cependant pas toujours concordants en raison de nombreux biais méthodologiques.

a) Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme (64). En 2012, l'institut de veille sanitaire a ainsi recensé près de 49 000 nouveaux cas en France et plus de 11 500 décès. Cette incidence est en augmentation dans tous les pays occidentaux, alors que dans le même temps, l'utilisation de la contraception hormonale se répandait largement. Dans ce contexte, de nombreux chercheurs ont tenté de savoir si un lien pouvait être établi entre ces deux phénomènes.

Les résultats obtenus par les études épidémiologiques effectuées sont contradictoires (65–67). La méta-analyse de 1996 du *collaborative group and hormonal factors in breast cancer* conclut que le risque relatif (RR) de cancer du sein chez les femmes ayant pris la pilule à un moment donné de leur vie est discrètement augmenté à 1,07. Pour les femmes

en cours d'utilisation en revanche, le risque relatif devient de 1,24 (Indice de Confiance à 95 % : 1,15-1,33). Néanmoins, cette augmentation apparait transitoire, décroissant après l'arrêt de la pilule et disparaissant après 10 ans d'arrêt. Cette étude indique par ailleurs que le risque relatif est plus élevé pour les femmes ayant débuté leur contraception avant l'âge de 20 ans (RR : 1,22). Pour finir, elle indique que plus la durée d'utilisation de la pilule est longue, plus le risque relatif de cancer augmente (RR : 1,16 pour 10 à 14 ans d'utilisation). Cette large étude, ayant inclus au total plus de 150 000 femmes, a fait admettre l'idée que la pilule augmente le risque de cancer du sein.

Cependant, en 1997, la *Nurse's Health Study* conclut au contraire qu'il n'y a pas réellement de risque accru de cancer du sein dû à la prise de la pilule. Selon cette étude, le risque relatif sous contraception orale est de 1,11 (IC 95 % 0,94-1,32), ce qui ne constituerait pas une augmentation significative du risque cancéreux chez les femmes.

Depuis, de nouvelles études ont été conduites. Leurs conclusions penchent tantôt vers une légère augmentation, tantôt l'absence de modification, et parfois même vers une diminution, du nombre de cancers du sein sous contraception hormonale. Toutefois, une longue utilisation avant la première grossesse menée à terme et un début précoce de contraception hormonale semblent constamment être liés à une majoration du risque de cancer.

Dans tous les cas, l'arrêt de la pilule entraîne un retour à la normale. Cela suggérerait que les hormones de synthèse auraient seulement un effet promoteur d'une tumeur déjà initiée et non pas un effet carcinogène, c'est-à-dire initiateur de tumeur (66).

Certains auteurs ont par ailleurs étudié d'autres aspects de l'interaction entre contraception et cancer du sein. Ainsi, des questions concernant le type d'hormones administrées et leurs dosages ont été soulevées. Plusieurs études sont arrivées à la conclusion que l'éthinylestradiol, hormone qui favorise le développement de tumeurs chez le rat, est plus nuisibles à forte dose (> 35 µg) qu'à des doses plus faibles (66). Les nouvelles pilules seraient donc plus sûres que les anciennes, qui étaient plus fortement dosées en œstrogène. Par contre, ces études n'ont pas démontré de différences entre les multiples hormones de synthèse utilisées, ni entre pilules œstroprogestatives et progestatives (67).

Finalement, nous pouvons dire que l'élévation du nombre de cancers du sein sous pilule n'est pas franche. Elle dépend surtout de la durée de l'exposition aux hormones contraceptives avant la première grossesse et de l'âge de début de la contraception orale. Les tissus mammaires sont en effet immatures durant l'adolescence et ne deviennent parfaitement différenciés qu'à la fin de la première grossesse. Au bout de 10 ans après l'arrêt de la contraception hormonale, le risque de cancer du sein devient cependant équivalent à celui d'une femme n'ayant jamais pris la pilule.

b) Cancers de l'appareil génital féminin

❖ Cancer du col utérin

En 2012, plus de 3 000 nouveaux cas de cancer du col utérin ont été recensés en France, et plus de 1 100 femmes en sont mortes (64). Ces chiffres sont régulièrement en baisse depuis plusieurs années dans les pays développés. La mortalité due à ce cancer a en effet largement profité des campagnes de dépistage des lésions précancéreuses et de l'infection au papillomavirus (HPV). Il a été prouvé au début des années 2000 que ce virus est à l'origine de 99,8 % des cancers du col de l'utérus (68). Cependant, la plupart des infections à HPV guérissent spontanément sans dégénérer. Par ailleurs, le vaccin anti-HPV disponible depuis peu devrait encore faire baisser l'incidence de ce cancer dans les années à venir.

L'influence de la contraception hormonale dans le développement de ce cancer a longtemps été controversée. Les études réalisées présentaient des conclusions contradictoires, notamment en raison de nombreux biais inhérents au sujet (66). En premier lieu, la prise de la pilule est souvent associée à une activité sexuelle plus intense mais sans utilisation systématique d'une protection mécanique. Hors la transmission du papillomavirus se fait principalement par voie sexuelle. D'autre part, les femmes sous contraception bénéficient d'une surveillance médicale plus importante et de frottis plus fréquents.

En 2003, une large étude analysant 28 publications et regroupant 12 531 femmes atteintes montre une augmentation durée-dépendante de l'incidence des cancers du col utérin chez les femmes prenant une contraception hormonale (69). Selon cette méta-

analyse, le risque relatif de cancer du col est de 1,1 (IC 95 % 1,1-1,2) pour moins de 5 ans de prise, 1,6 (IC 95 % 1,4-1,7) pour 5 à 9 ans, et 2,2 (IC 95 % 1,9-2,4) pour 10 ans et plus.

Une nouvelle analyse de 24 études a été publiée en 2007, regroupant 19 573 femmes atteintes (70). Elle conclut également que l'utilisation de la pilule pendant plus de 5 ans majore le risque de cancer du col (RR : 1,9 ; IC 95 % 1,69-2,13), mais indique également que ce risque décline à l'arrêt de la pilule et revient égal à celui des non-utilisatrices au bout de 10 ans.

Les œstrogènes et la progestérone de synthèse agiraient en favorisant l'expression des gènes de certains papillomavirus et en stimulant la prolifération des cellules du col. Cette dernière action est mise en œuvre par des éléments hormonaux-dépendants du génome viral et par l'activation de récepteurs hormonaux (65). La pilule aurait donc un rôle essentiellement promoteur de l'infection à HPV. Les hautes doses d'hormones sont, là encore, plus nocives, ce qui incrimine particulièrement les anciennes pilules.

L'utilisation de la pilule est donc un facteur favorisant le développement de lésions dues au papillomavirus au niveau du col de l'utérus. Cependant, d'autres facteurs plus problématiques entrent également en ligne de compte, comme les grossesses multiples, le nombre élevé de partenaires sexuels différents et le tabac. Il n'est actuellement pas recommandé aux femmes porteuses du papillomavirus d'arrêter de prendre la pilule, mais seulement d'être régulièrement suivies par leur gynécologue.

❖ Cancer de l'endomètre

En France, le cancer du corps de l'endomètre a atteint *de novo* plus de 7 000 femmes en 2012, et a fait plus de 2 000 victimes (64). Ces chiffres sont cependant nettement en baisse depuis une vingtaine d'années, probablement grâce à l'utilisation de la contraception. En effet, selon la grande majorité des études, la prise d'une contraception orale réduit le risque de cancer de l'endomètre d'environ 50 % (71). De plus, cet effet protecteur persiste 10 à 20 ans après l'arrêt de la prise de la pilule.

La durée de prise de la pilule a un impact sur l'ampleur de la protection assurée. Ainsi, il faudrait au moins 5 ans de contraception hormonale pour que le risque relatif de

cancer de l'endomètre diminue, ce risque relatif étant au plus bas après plus de 10 ans de contraception.

Le cancer de l'endomètre est le plus souvent associé à un contexte d'hyperœstrogénie relative (obésité, dystrophie ovarienne, âge, ménopause). Les œstrogènes stimulent en effet naturellement la division cellulaire et le développement de la muqueuse utérine, comme dans la phase proliférative du cycle menstruel.

La prévention de ce cancer est surtout due à l'influence du progestatif sur l'endomètre, car il réprime l'hyperplasie et la prolifération des cellules de la muqueuse utérine. Comme dans la phase lutéale du cycle menstruel, le progestatif, malgré la présence d'œstrogènes, induit un arrêt de la division cellulaire des glandes et du stroma endométrial, et une conversion de l'utérus en un tissu sécrétoire (65). Cette action est observée quel que soit la composition de la contraception hormonale utilisée. Le type et le dosage du progestatif ne semble avoir aucune influence sur le bénéfice attendu.

Chez les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer de l'endomètre ou des facteurs de risque, la prise de la pilule augmente donc significativement les chances de ne pas développer ce type de cancer.

- **Cancer épithélial de l'ovaire**

Le cancer épithélial de l'ovaire touche plus de 4 600 femmes en France chaque année, et a conduit à plus de 3 100 décès en 2012 (64). Ce cancer, particulièrement agressif, est souvent découvert tard et reste de mauvais pronostic. Il touche essentiellement les femmes ménopausées, en moyenne vers l'âge de 70 ans.

Comme pour le cancer de l'endomètre, une baisse de l'incidence de ce cancer grâce à la pilule a été soupçonnée dès les années 1970. De nombreuses études ont été menées depuis, et ont confirmé cette présomption. En 2008, une méta-analyse a déterminé un risque relatif compris entre 0,69 et 0,81 selon le type de population visée (72). En outre, cette étude a permis de renforcer le lien entre la réduction du risque de cancer de l'ovaire et la durée de prise de la pilule, car, selon ses résultats, le risque relatif diminue de 20 % par tranche de 5 ans d'utilisation d'une contraception hormonale. La composition qualitative ou quantitative de la pilule ne semble pas avoir une influence significative.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cet effet protecteur. Tout d'abord, l'inhibition de l'ovulation entraînée par la pilule diminuerait le nombre de microtraumatismes à la surface de l'épithélium ovarien, qui se répètent normalement chaque mois. D'autre part, la contraception freine la sécrétion des gonadotrophines qui auraient un rôle promoteur dans la transformation maligne des cellules ovariennes. Par ailleurs, d'après des études expérimentales, la progestérone favoriserait l'expression du gène p53 suppresseur de tumeur et inhiberait la prolifération des cellules ovariennes chez le mouton, ou induirait leur apoptose. Une dernière hypothèse, plus récente, met en cause un gène HOX régulé par les hormones stéroïdiennes et qui agirait dans l'initiation des cancers de l'épithélium (65).

Aucune de ces hypothèses n'est pleinement satisfaisante, et plusieurs de ces mécanismes sont probablement imbriqués. Il est cependant certain qu'une longue utilisation de la pilule, tout comme un grand nombre de grossesses ou le fait d'avoir allaité constituent autant de chances de ne pas développer de cancer épithélial de l'ovaire.

c) Cancers de la sphère digestive

❖ Tumeurs bénignes et cancer du foie

Les tumeurs bénignes et les cancers du foie sont des affections peu fréquentes en règle générale, et exceptionnelles chez des personnes jeunes. Elles sont généralement associées aux hépatites virales et à l'alcoolisme. Cependant, elles sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, si bien qu'une implication des hormones stéroïdiennes féminines et d'autres facteurs liés à ces hormones est soupçonnée dans leur apparition (65).

Du fait de la rareté de leur survenue chez la femme non-ménopausée, peu d'études ont été publiées sur la relation entre la contraception hormonale et les tumeurs hépatiques. Cependant, toutes ces études montrent une élévation significative du risque relatif de tumeur en cas de prise de la pilule. Ce risque augmente avec la durée d'exposition aux hormones stéroïdiennes de synthèse.

Le risque semble revenir à la normale à l'arrêt de la contraception, c'est pourquoi les conséquences en terme d'incidence de tumeurs hépatiques restent mineures.

❖ Cancer colorectal

Le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme après celui du sein (64). Près de 19 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France, et près de 12 000 décès ont été à déplorer en 2012.

Plusieurs études ont mis en évidence un effet protecteur de la contraception orale concernant ce cancer. En 2009, une méta-analyse a confirmé une diminution du risque en déterminant un *odds ratio* de 0,82 (IC 95 % 0,75-0,91) (73). Aucune différence n'a été démontrée entre les cancers du côlon et du rectum. La durée d'utilisation de la pilule ne semble pas avoir d'impact. En revanche, ce bon effet est plus important si l'utilisation est récente : OR 0,70 (IC 95 % 0,53-0,90).

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour comprendre le mécanisme d'action de cet effet favorable. L'explication la plus répandue consiste en une réduction de la synthèse et de la sécrétion des acides biliaires, ce qui abaisserait également leur concentration dans le côlon. *In vitro*, les œstrogènes inhibent en outre la croissance des cellules cancéreuses coliques. Le gène du récepteur aux œstrogènes E2 pourrait être un gène suppressif de tumeur. Pour finir, les œstrogènes peuvent réduire les taux d'IGF-1 au niveau colique, cette hormone peptidique étant considérée comme un facteur de stimulation des cellules cancéreuses (66).

La contraception hormonale pourrait donc être un appui supplémentaire, en plus d'une alimentation variée et d'un style de vie sain, dans la lutte anticancéreuse au niveau colique et rectal.

d) Conclusion

Nous avons pu voir que la répercussion de la pilule sur le risque cancéreux est très différente en fonction des organes étudiés. D'une part la contraception hormonale augmente discrètement la survenue de cancers du sein, du col de l'utérus et du foie, mais d'autre part elle diminue celle de l'endomètre, de l'ovaire, du côlon et du rectum.

En 1997, une analyse du registre danois des cancers estimait que l'utilisation prolongée de la pilule permettrait d'éviter chaque année 700 cancers de l'ovaire et de l'endomètre, tout en entraînant 135 cancers du sein et du col (74). Au final, la pilule aurait donc un effet bénéfique sur la mortalité par cancer.

Le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) est une agence de recherche de l'OMS (organisation mondiale de la santé) basée à Lyon. En 2005, il a classé les contraceptifs œstroprogestatifs oraux comme des « substances cancérogènes pour l'homme » (groupe 1). Ils sont actuellement toujours classés dans cette catégorie, au même titre que le benzène ou les radiations ionisantes, avec tout de même un *nota bene* pour spécifier leur effet protecteur contre les cancers de l'endomètre et de l'ovaire. Les contraceptifs contenant un progestatif pur sont considérés comme « peut-être cancérogènes pour l'homme » (groupe 2B). Le CIRC relève en particulier l'élévation du risque de cancer du sein sous pilule, mais il convient néanmoins de préciser que cette augmentation est faible et disparaît 10 ans après l'arrêt de la contraception. De plus, d'autres facteurs augmentant le risque de ce cancer entrent en jeu, comme le fait de ne pas avoir d'enfant, ou d'avoir des enfants après l'âge de 30 ans.

La pilule est un facteur de risque de développement d'un cancer du col de l'utérus en favorisant la progression de l'infection à papillomavirus. Cependant, si le col n'est pas atteint par ce virus, la prise de la pilule n'a pas d'influence particulière sur les cellules du col. Avec la propagation du vaccin anti-HPV, il est à espérer que la transmission de ce virus sera plus rare, ce qui diminuera l'incidence du cancer du col utérin.

Il est par ailleurs prouvé que les contraceptifs oraux diminuent le nombre de cancers de l'endomètre et de l'ovaire. Ils ont aussi certainement un effet positif pour les cancers colorectaux. De plus, les femmes bénéficient lors de la prescription d'une contraception d'examens systématiques et de dépistages plus fréquents, ce qui permet souvent de diagnostiquer plus tôt, et donc de mieux traiter, les cancers ayant débuté.

2. Accidents cardio-vasculaires et pilule

a) Maladie thromboembolique

On parle de maladie thromboembolique, ou d'accident thromboembolique veineux, pour désigner à la fois la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, qui sont étroitement liées.

Une thrombose veineuse correspond à la formation d'un thrombus, c'est-à-dire d'un caillot de fibrine, dans le réseau veineux. La plupart du temps, elle survient au niveau des membres inférieurs. Le patient ressent alors une douleur au mollet qui est chaud, sensible et œdémateux. Cependant, les thromboses veineuses sont régulièrement asymptomatiques.

La principale complication de la thrombose veineuse est l'embolie pulmonaire. Dans ce cas, le thrombus se détache de la paroi veineuse et est transporté par la circulation sanguine jusqu'aux poumons. Si le thrombus est important, le patient ressent une dyspnée, une douleur thoracique et une tachycardie, et le pronostic vital peut être mis en danger. Cependant, là encore, il est possible qu'aucune manifestation clinique n'apparaisse si le caillot est de petite taille.

❖ Historique

Les premiers cas d'accidents thromboemboliques veineux, dont certains ont été fatals, chez des femmes prenant la pilule ont été rapportés dès le début des années 1960 (75). À ce moment-là, la communauté scientifique estimait que seuls les œstrogènes étaient responsables de l'effet prothrombotique de la contraception hormonale. En effet, la baisse du dosage en œstrogène de 150 µg de mestranol à moins de 50 µg d'éthinylestradiol a permis de réduire l'incidence des thromboses. Cependant, des doses d'éthinylestradiol inférieures à 30 µg ne montrent pas de diminution supplémentaire du risque (76). La part œstrogénique de la pilule est par ailleurs nécessaire pour assurer un bon contrôle du cycle.

Au début des années 1980, l'arrivée des progestatifs de troisième génération (gestodène, désogestrel et norgestimate) est considérée comme un grand progrès en matière de contraception car ils présentent une forte « puissance » biologique permettant une

nouvelle baisse du dosage en œstrogène. Leur activité androgénique est faible, ce qui limite les effets indésirables comme l'acné ou la prise de poids, et ils entraînent peu d'effets secondaires au niveau métabolique. Ces nouvelles pilules, que l'on appelait « pilules minidosées », ont donc rapidement bénéficié d'un vif engouement.

Cependant, en 1995 et 1996, plusieurs études révèlent que le risque thrombotique diffère en fonction du progestatif utilisé, et que les pilules de troisième génération augmentent le risque de thrombose veineuse 1,5 à 3 fois plus que celles de deuxième génération (77,78). Suite à ces publications, le nombre de femmes prenant une pilule de troisième génération chute considérablement. Les habitudes de prescription des médecins se modifient, et les pilules de deuxième génération sont de nouveau plus souvent prescrites en première intention.

Les autres progestatifs, parfois appelés « de quatrième génération », augmentent également le risque de thrombose veineuse. La drospirénone et l'acétate de cyprotérone (qui n'a pas l'AMM en tant que contraceptif) sont considérés comme 2 à 4 fois plus à risque que le lévonorgestrel. L'acétate de cyprotérone, dosé à 35 µg, est retrouvé en association à 2 mg d'éthinylestradiol dans les spécialités Diane®, Evepar®, Holgyème®, Lumalia®, Minerva® et leurs génériques. La seule indication de ses spécialités est le traitement de l'acné modérée à sévère, même si leur effet inhibiteur de l'ovulation est mentionné dans leur résumé des caractéristiques du produit (RCP). Cependant, selon l'ANSM, 89 % des médecins généralistes et 77 % des gynécologues les prescrivaient en tant que méthode contraceptive en 2012. Ce mésusage a conduit l'ANSM à suspendre l'AMM de ces spécialités, et elles ont été retirées des pharmacies françaises en mai 2013. Une décision de la commission européenne en juillet 2013 a imposé leur retour sur le marché, malgré les réserves françaises.

En 2009, une nouvelle étude a analysé le risque thrombotique associé à l'utilisation de contraceptifs oraux en se focalisant sur la dose d'œstrogène et le type de progestatif (79). Cette étude néerlandaise a inclus 1524 patientes et 1760 témoins. Elle est arrivée à la conclusion que l'utilisation de la pilule multiplie par cinq le risque d'accident thromboembolique par rapport aux non-utilisatrices (*odds ratio* 5,0 ; IC 95 % 4,2-5,8). De fortes doses d'œstrogène (≥ 50 µg) sont deux fois plus à risque que de faibles doses (*OR* 2,2 ; IC 95 % 1,3-3,7). Le risque est par ailleurs différent en fonction du type de progestatif, comme cela est résumé dans le tableau ci-après.

Progestatif (génération)	**Nb de patientes ayant fait une thrombose**	**Nb de personnes « témoins »**	***Odds ratio* (IC 95 %)**
Aucune contraception (référence)	421	1102	1
Noréthistérone (1G)	11	7	3.9 (1.4-10.6)
Lévonorgestrel (2G)*	485	373	3.6 (2.9-4.6)
Gestodène (3G)*	119	67	5.6 (3.7-8.4)
Désogestrel (3G)*	289	108	7.3 (5.3-0.0)
Norgestimate (3G)	9	4	5.9 (1.7-21.0)
Drospirénone (4G)	19	14	6.3 (2.9-13.7)
Acétate de cyprotérone**	125	62	6.8 (4.7-10.0)

Tableau 2 *– Risque de thrombose veineuse associé aux différents types de progestatifs couramment utilisés en contraception orale (79).*

Les odds ratio sont ajustés en fonction de l'âge et de la période d'inclusion.

** Progestatifs associés à 30 µg d'éthinylestradiol, dose la plus courante actuellement sur le marché.*

*** L'acétate de cyprotérone n'a pas l'AMM en tant que contraceptif.*

La notion de « œstrogénicité totale » apparaît à la suite de ces polémiques. Cela correspond à la différence entre la dose d'œstrogène et l'activité anti-œstrogénique du progestatif (76). Ainsi, les progestatifs de troisième génération ont une activité anti-œstrogénique plus faible que le lévonorgestrel, donc ils contrebalancent moins l'effet prothrombotique de l'éthinylestradiol. Comme les taux de SHBG (*sex hormone binding globulin*) augmentent proportionnellement aux concentrations plasmatiques en œstrogènes, et diminuent après l'administration d'un progestatif, cette protéine-transporteur a été proposée pour évaluer l'œstrogénicité totale des contraceptifs hormonaux combinés. Un autre indice pourrait être la mesure de la résistance acquise à la protéine C activée (80).

❖ **Mécanismes**

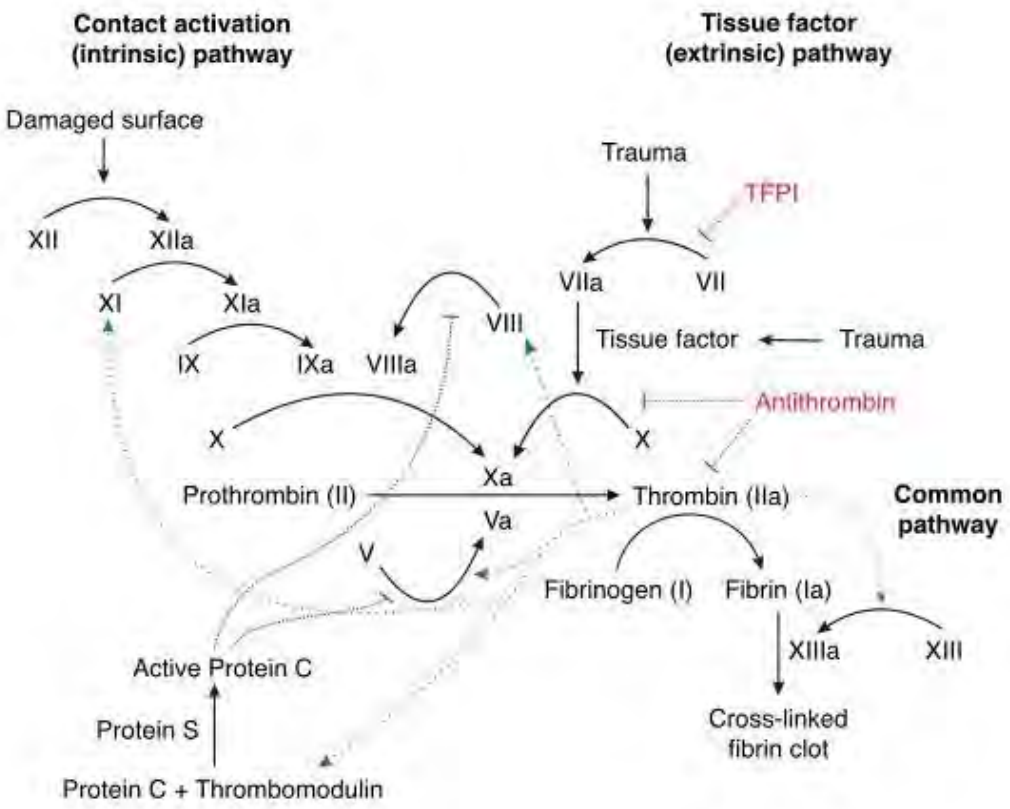


Figure 10 *– Cascade de coagulation.*

Les mécanismes de la coagulation sont très complexes et se déroulent en plusieurs phases et selon différentes voies possibles pour arriver jusqu'au produit final : le caillot de fibrine. Tout fonctionne comme un système de domino, où l'activation du premier facteur (le facteur XII qui devient le facteur XIIa pour le système intrinsèque, et le facteur VII en VIIa pour le système extrinsèque) déclenche une cascade de réactions permettant la coagulation en cas de brèche de l'épithélium vasculaire. Afin de limiter un éventuel emballement de ces mécanismes et de maîtriser l'amplification du phénomène, plusieurs protéines ont un rôle à la fois inhibiteur et régulateur. Il s'agit principalement du TFPI (*Tissue factor inhibitor*), de l'antithrombine, de la protéine C, de la thrombomoduline et de la protéine S.

L'utilisation d'hormones stéroïdiennes de synthèse entraîne des modifications des taux de toutes les protéines impliquées dans la coagulation, mais aussi une réduction des

taux de celles impliquées dans la fibrinolyse. Cela accentue la production des facteurs favorisant la coagulation, et diminue la synthèse des protéines naturellement anticoagulantes. Ces changements sont mineurs, mais en cas d'association avec d'autres facteurs de risque, soit héréditaires, soit acquis, ils peuvent avoir comme conséquence la survenue d'une thrombose veineuse (81).

Il existe de nombreuses anomalies génétiques affectant la cascade de coagulation. Celles entraînant le plus de risque de thrombose sont les déficiences en inhibiteurs naturels de la coagulation, c'est-à-dire les déficiences en antithrombine, en protéine C et en protéine S (82). Elles multiplient le risque par 5 à 10. D'autres mutations augmentent ce risque par 2 à 5 : facteur V Leiden (ou résistance à la protéine C activée), prothrombine 20210A, fibrinogène 10034T. Les groupes sanguins autres que O sont également plus à risque, ainsi que de multiples autres particularités héréditaires dans une moindre mesure. La mutation du facteur V Leiden est de loin l'anomalie génétique la plus fréquente concernant la coagulation.

Ces altérations innées peuvent se traduire par des taux élevés ou abaissés de ces protéines ou facteurs (variation quantitative) ou par des modifications structurales ou fonctionnelles (variation qualitative). Le dépistage du risque majoré de maladie thromboembolique chez les personnes atteintes repose avant tout sur l'interrogatoire de ses antécédents personnels et familiaux. Un bilan systématique de thrombophilie n'est, à ce jour, pas recommandé avant la prescription d'une contraception œstroprogestative (80).

Si les femmes porteuses de ces anomalies prennent la pilule, la survenue d'un accident thromboembolique veineux survient généralement dans les mois suivant le début de la contraception. Cela explique le plus grand pourcentage de thrombose durant la première année d'utilisation d'une contraception œstroprogestative.

Des facteurs de risque acquis peuvent également entraîner un accident thromboembolique veineux. Une immobilisation prolongée est ainsi la première cause de thrombose. Elle peut être due à une hospitalisation, mais aussi à de longs voyages, en particulier en avion. Un traumatisme, même minime, peut avoir un effet similaire. Pour finir, d'autres facteurs de risque existent, comme l'âge, le tabac ou un indice de masse corporelle élevé (supérieur à 25). Une thrombose peut donc survenir dans ce cas plusieurs années après l'introduction de la pilule.

❖ Conclusion

Comme nous venons de le voir, la survenue d'un accident thromboembolique veineux a donc une origine multifactorielle. La prise d'une contraception orale augmente significativement le risque d'accident thromboembolique, en particulier chez les femmes prédisposées. Les pilules les plus à risque dans ce domaine sont celles ayant de fortes doses d'œstrogène et celles contenant un progestatif de troisième ou quatrième génération. Il en est de même pour le patch Evra®, qui contient un progestatif de troisième génération (83). Ce patch induit même 2 à 3 fois plus de risque que les pilules de troisième génération, probablement à cause de la diffusion continue de fortes doses d'hormones à travers la peau. L'anneau vaginal NuvaRing®, contenant aussi un progestatif de troisième génération, semble cependant moins à risque en raison de son faible dosage en hormones.

Les progestatifs purs utilisés en contraception orale, quant à eux, ne majorent pas, ou très peu, le risque de thrombose (84). Les implants progestatifs et les injections de médroxyprogestérone non plus.

On peut donc classer les contraceptifs hormonaux selon leur risque croissant : progestatifs purs < œstroprogestatifs de 2ème génération < anneau vaginal < œstroprogestatifs de 3ème génération < patch contraceptif (76). Néanmoins, la survenue d'une grossesse induit un risque thrombotique encore supérieur à toutes ces préparations contraceptives (85).

L'incidence naturelle des accidents thromboemboliques veineux chez les femmes de 15 à 44 ans est de 5 à 10 cas pour 100 000 femmes par an (42). Toutes générations de progestatif et dosages confondus, la pilule multiplie ce risque par 4 à 5. Il s'agit donc d'événements rares, mais préoccupants dans la mesure où ils touchent des femmes jeunes, le plus souvent en bonne santé par ailleurs.

La meilleure prévention consiste en une sélection rigoureuse des femmes souhaitant prendre la pilule œstroprogestative. Tout antécédent familial ou, *a fortiori*, personnel de troubles de l'hémostase doit faire préférer un autre mode de contraception.

b) Accidents cardio-artériels

Les troubles artériels sont rares chez les femmes encore en période d'activité génitale. L'incidence annuelle d'infarctus du myocarde est de 2 cas pour un million chez les femmes en bonne santé de 30 à 34 ans, et augmente jusqu'à 20 cas pour un million pour un âge compris entre 40 et 44 ans (86). En ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'incidence annuelle s'accroît également avec l'âge et passe de 6 cas pour un million entre 30 et 34 ans à 16 cas pour un million entre 40 et 44 ans. Même si les complications artérielles sont moins fréquentes que les thromboses veineuses, leurs conséquences à court et long terme sont souvent plus graves.

❖ Influence de la pilule

La relation entre troubles artériels et pilule a très tôt été mise en évidence, et plusieurs études ont montré une élévation significative du risque cardiovasculaire causée par la contraception hormonale orale. En 1996 et 1997, deux études menées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont déterminé un *odds ratio* de 5,01 (IC 95 % 2,54-9,90) pour l'infarctus du myocarde et un *odds ratio* de 2,99 (IC 95 % 1,65-5,40) pour les AVC ischémiques chez les femmes prenant la pilule (86, 87, 88). Ces études précisaient que la survenue d'accidents artériels chez des femmes n'ayant aucun autre facteur de risque que la pilule était exceptionnelle, et que le risque augmentait avec l'âge.

Plusieurs études plus récentes ont déterminé un risque relatif total plus faible, et ont en outre discriminé les risques en fonction de la dose d'œstrogène et du type de progestatif utilisés. Une méta-analyse publiée en 2013 a repris les résultats obtenus depuis 1990 et les a rassemblés (86). Les auteurs ont calculé pour le risque d'infarctus du myocarde un *odds ratio* pondéré de 1,7 (IC 95 % 1,2-2,3), et pour le risque d'AVC ischémique un *odds ratio* pondéré de 1,8 (IC 95 % 1,2-2,8). Ces chiffres sont associés à la prise d'un contraceptif oral quel que soit le dosage d'œstrogène ou le type de progestérone. On observe donc une réelle, quoique faible, augmentation du risque cardio-artériel en cas de prise de pilule. Cependant, il existe des différences entre les diverses pilules actuellement sur le marché.

En 2012, les résultats d'une étude de cohorte conduite de 1995 à 2009 au Danemark ont été publiés (89). Cette étude a inclus 1 626 158 femmes de 15 à 49 ans, ce qui

représente 14 251 063 personnes-années. Pour un infarctus du myocarde comme pour un AVC, le risque est moins important lorsque la pilule est faiblement dosée (< 50 µg) en œstrogène. Cependant, cette étude n'a pas pu prouver que les pilules dosées à 20 µg d'éthinylestradiol étaient moins risquées que celles dosées à 30 µg.

Selon cette même étude danoise, le type de progestatif n'a pas d'impact significatif sur le risque d'accident artériel. Le risque relatif varie de 1,33 à 2,28 pour les infarctus du myocarde, et varie de 1,40 à 2,20 pour les AVC (*voir tableau ci-après*). Dans les deux cas, les pilules contenant du norgestimate et les médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone présentent le risque le plus faible. La noréthindrone est par ailleurs le progestatif entraînant le plus d'accidents cardio-artériels.

Type de progestatif (génération)	**Risque d'infarctus du myocarde (IC 95 %)**	**Risque d'AVC (IC 95 %)**
Noréthindrone (1G)	2,28 (1,34-3,87)	2,17 (1,49-3,15)
Lévonorgestrel (2G)	2,02 (1,63-2,50)	1,65 (1,39-1,95)
Désogestrel (3G)	2,09 (1,54-2,84)	2,20 (1,79-2,69)
Gestodène (3G)	1,94 (1,62-2,33)	1,80 (1,58-2,04)
Norgestimate (3G)	1,33 (0,91-1,94)	1,52 (1,21-1,91)
Drospirénone (4G)	1,65 (1,03-2,63)	1,64 (1,24-2,18)
Acétate de cyprotérone*	1,47 (0,83-2,61)	1,40 (0,97-2,03)

Tableau 3 – *Risques relatifs d'infarctus du myocarde et d'AVC parmi les utilisatrices d'une contraception hormonale*, comparés aux non-utilisatrices (89).*

Ces risques relatifs ont été ajustés en fonction de l'âge, du niveau d'éducation et des facteurs de risque. Les pilules contenaient 30 à 40 µg d'éthinylestradiol.*

** L'acétate de cyprotérone n'a pas l'AMM en tant que contraceptif.*

Les femmes ayant pris la pilule, mais qui l'ont arrêtée depuis, ont un risque d'accident artériel comparable à celles n'ayant jamais pris la pilule (89). En ce qui concerne les nouvelles voies d'administration que sont les voies vaginale et transdermique, le nombre d'utilisatrices est encore trop limité pour pouvoir conclure. Cependant, il ne semble pas pour l'instant y avoir de différence significative de risque par rapport à la voie orale.

Les progestatifs utilisés seuls n'élèvent pas le risque d'infarctus du myocarde (OR : 1,07 ; IC 95 % 0,62-1,84) (90), ni celui d'AVC (OR : 0,96 : IC 95 % 0,70-1,31) (91). Peu d'études ont été faites sur ce sujet, mais elles arrivent toutes à cette même conclusion. Les progestatifs purs peuvent donc être prescrits chez les femmes ayant des facteurs de risque cardiovasculaire.

- **Facteurs de risque cardiovasculaire**

Un âge supérieur à 35 ans est considéré comme un facteur de risque d'accident cardiovasculaire chez les femmes prenant la pilule. En effet, l'incidence de ces accidents augmente fortement à partir de ce moment-là, même si elle reste encore bien au-dessous de celle des femmes ménopausées.

Le tabac augmente le risque cardiovasculaire quel que soit le sexe. Cependant, chez la femme, on observe une toxicité spécifique des organes reproductifs (cols de l'utérus, sein), une altération esthétique (acné, vieillissement cutané, rides, ostéopénie, etc) et une interaction délétère avec la fertilité (92). L'association pilule et tabac est particulièrement néfaste pour la santé. Or, plus de 40 % des femmes prenant la pilule fument (93). Les composants toxiques de la fumée de cigarette provoquent une inflammation de l'endothélium vasculaire, ce qui interfère sur la cascade de coagulation. Ils entraînent en outre une oxydation des lipoprotéines de cholestérol et favorisent l'athérosclérose.

Le risque d'infarctus du myocarde est particulièrement sensible lorsque la pilule est prise par une femme fumeuse de plus de 35 ans. Le risque dépend à la fois du dosage de la contraception (une pilule faiblement dosée est moins à risque d'une pilule fortement dosée) et du nombre de cigarettes fumées par jour.

En ce qui concerne le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), l'influence néfaste du tabac est particulièrement corrélée à une éventuelle hypertension artérielle. Néanmoins, l'âge, le dosage de la pilule et l'intensité du tabagisme doivent également être pris en compte.

La règle est donc d'orienter les patientes fumeuses de plus de 35 ans vers une autre forme de contraception que les œstroprogestatifs, quelle que soit leur voie d'administration. Les contraceptifs progestatifs purs microdosés bénéficient d'un *a priori* plus favorable au vu de leur innocuité métabolique.

Différents cas d'AVC ischémiques ont été rapportés chez des femmes jeunes prenant la pilule et souffrant de migraines avec aura. Une méta-analyse récente a déterminé un risque relatif de 2,16 (IC 95 % 1,53-3,03) dans ce cas (94). Ce risque est encore renforcé lorsque la patiente fume. Les recommandations actuelles préconisent donc aux femmes ayant régulièrement des migraines d'arrêter, ou au moins de limiter, leur consommation de tabac, et d'utiliser de préférence un autre mode de contraception que la pilule œstroprogestative.

Les hormones stéroïdiennes de synthèse reproduisent l'essentiel des propriétés des œstrogènes et de la progestérone naturels. Cependant, l'éthinylestradiol est bien plus puissant que l'estradiol et exacerbe la production hépatique d'angiotensine (95). Cette dernière active le système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui entraîne une augmentation de la tension artérielle. De plus, parmi les progestatifs utilisés dans la contraception hormonale combinée, seule la drospirénone a conservé l'action anti-minéralocorticoïde de la progestérone. Les autres progestatifs ne freinent pas l'action hypertensive de l'éthinylestradiol.

En moyenne, la prise d'un contraceptif œstroprogestatif augmente la pression artérielle de 0,2 à 0,3 mmHg chez les femmes en bonne santé. Cela ne justifie donc pas la prescription concomitante d'un anti-hypertenseur. En revanche, chez les femmes ayant déjà une pression artérielle élevée, il est conseillé de ne pas utiliser de contraceptif contenant un œstrogène.

Les contraceptifs œstroprogestatifs modifient les paramètres lipidiques, ce qui, chez les femmes prédisposées, peut conduire à un profil athérogène et constituer un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. Cette action néfaste n'est cependant pas commune à toutes les pilules et dépend de la sensibilité individuelle de chaque femme.

Les œstrogènes entraînent une élévation des triglycérides par augmentation de la synthèse des particules VLDL (*very low density lipoproteins*) et diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase. On note en moyenne une augmentation de 20 % des triglycérides pour une dose d'œstrogène de 20 à 30 µg (96). Toutefois, les œstrogènes entraînent également une élévation du HDL-cholestérol, surtout du HDL2, par diminution de l'activité de la lipase hépatique et augmentation de la synthèse hépatique des apolipoprotéines A1 et A2, si bien que le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol est souvent à peine modifié. L'effet sur le LDL-cholestérol est variable mais penche plutôt vers la baisse lorsque les doses d'œstrogène sont modérées. Les œstrogènes ne sont donc pas le principal facteur modifiant la tendance lipidique chez les femmes prenant la pilule.

Les progestatifs quant à eux font varier les paramètres lipidiques en fonction de leur effet androgénique. Les premières générations de progestatifs ont un effet androgénique plus important que les progestatifs plus récents. Les progestatifs de première et deuxième génération entraînent une baisse des triglycérides et du HDL-cholestérol (effet anti-œstrogénique), et une augmentation du LDL-cholestérol. Le rapport cholestérol-total/HDL-cholestérol est donc majoré. Les autres progestatifs, de même que les progestatifs utilisés seuls, n'ont pas d'effet significatif sur les paramètres lipidiques.

Sur le plan individuel, la prévision de ces variations est délicate, c'est pourquoi il est conseillé de contrôler le taux de cholestérol total et des triglycérides avant le début de la contraception, puis trois mois plus tard. Même si une légère augmentation de ces taux est fréquente, il est rare qu'ils deviennent anormaux. Il s'agit néanmoins d'une variable à prendre en compte chez les patientes en surpoids ou ayant des antécédents familiaux de maladie athéromateuse.

❖ Conclusion

Les accidents cardio-artériels sont rares chez les femmes jeunes, mais leur incidence est légèrement augmentée lors de la prise de la pilule. L'association de la pilule à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire est particulièrement dangereuse.

Le choix du progestatif influe sur l'importance du risque auquel la femme est exposée. Les progestatifs de première génération sont moins sûrs dans ce domaine que les autres. Le norgestimate, un progestatif de troisième génération, s'est révélé être celui qui entraîne le moins de risque artériel. Les contraceptifs progestatifs purs n'ont quant à eux aucun impact défavorable sur ce risque artériel, et peuvent être utilisés chez des patientes à haut risque cardiovasculaire.

Le cumul des facteurs de risque est particulièrement préjudiciable. Parmi ceux-ci, il faut surtout retenir un âge supérieur à 35 ans, le tabagisme et l'hypertension artérielle. Cependant, d'autres situations sont à surveiller, comme une hyperlipidémie, un diabète déséquilibré ou l'apparition de migraines. Évidemment, l'existence d'antécédents familiaux d'atteinte cardiovasculaire précoce est également à vérifier.

Un interrogatoire complet est donc essentiel afin d'évaluer l'ensemble de ces données et ainsi pouvoir orienter au mieux le choix d'un contraceptif adapté. Une meilleure sélection des patientes et la baisse des doses d'œstrogène est sans doute à l'origine de la réduction du nombre d'atteintes vasculaires dues à la pilule depuis une quinzaine d'année.

3. Autres effets secondaires associés à la prise de la pilule

a) Interactions médicamenteuses

Le métabolisme des contraceptifs oraux n'est pas entièrement élucidé. Il est complexe et implique de nombreux cytochromes. Après l'effet de premier passage hépatique, environ la moitié de l'éthinylestradiol rejoint la circulation sanguine sous forme inchangée, tandis que le reste est métabolisé par le foie et la barrière intestinale (97). La majeure partie de la métabolisation de cet œstrogène est faite par le cytochrome 3A4, et dans une moindre mesure par le cytochrome 2C9. On observe en outre un cycle entérohépatique où l'éthinylestradiol conjugué est hydrolysé par des bactéries intestinales pour revenir à une forme libre. Les progestatifs sont également métabolisés par le CYP3A4, en particulier le désogestrel qui est un précurseur qui doit être métabolisé pour devenir actif.

❖ Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4

Les médicaments inducteurs du CYP3A4 favorisent la clairance de l'éthinylestradiol et du progestatif, ce qui entraîne une diminution de la concentration active de ces hormones stéroïdiennes dans le sang. Il peut en résulter une baisse de l'efficacité de la contraception orale et l'apparition de légers saignements génitaux. Les médicaments les plus souvent mis en cause sont les anti-épileptiques inducteurs enzymatiques, la rifampicine, certains anti-viraux et le millepertuis (*voir tableau 4*). Ce dernier est souvent utilisé sans prescription médicale et nécessite donc une surveillance particulière de la part du pharmacien (98).

La fréquence des interactions médicamenteuses pouvant entraîner une grossesse non désirée est difficile à évaluer. En effet, l'activité du CYP3A4 est très variable selon les individus. Il convient donc d'être prudent dès qu'un médicament inducteur de ce cytochrome est prescrit chez une femme prenant la pilule. Les pilules faiblement dosées en éthinylestradiol (20 mg) sont particulièrement à risque. Il est conseillé d'éviter tout rapport sexuel, ou d'utiliser un moyen contraceptif mécanique, durant la période péri-ovulatoire,

c'est-à-dire pendant environ une semaine après le 4ème jour suivant le début d'une nouvelle plaquette. L'induction enzymatique peut durer quelques jours après l'arrêt du médicament qui en est responsable.

Les médicaments inhibiteurs du CYP3A4 peuvent au contraire augmenter ou prolonger l'activité œstrogénique de la pilule. Dans ce cas, des effets indésirables peuvent survenir, comme des maux de tête, une tension mammaire, des ballonnements ou une légère prise de poids. Le risque d'effets indésirables graves est également accru, comme le déclenchement d'une thrombose veineuse ou d'un accident artériel. Les médicaments reconnus pour élever les concentrations d'éthinylestradiol sont les anti-fongiques, les macrolides, le dapsone, l'atorvastatine et même le jus de pamplemousse (*voir tableau 4*). Certains anti-viraux utilisés dans les thérapies contre le VIH ont un effet similaire, même si le mécanisme d'action n'est pas vraiment compris. Les pilules au désogestrel sont particulièrement à risque puisque ce progestatif est métabolisé par le CYP3A4.

Médicaments inducteurs du CYP3A4 pouvant entraîner un échec de contraception	**Médicaments et composés pouvant augmenter ou prolonger l'activité contraceptive**
Aprépitant (Emend®, anti-émétique)	Amprénavir et fosamprénavir (anti-viraux)
Bosentan (Tracleer®, anti-HTAP)	Atorvastatine (Tahor®, hypocholestérolémiant)
Carbamazépine (Tégrétol®, anti-épileptique)	Dapsone (Disulone®, antobiotique)
Felbamate (Taloxa®, anti-épileptique)	Erythromycine et autres macrolides (antibiotiques)
Griséofulvine (anti-fongique)	Efavirenz (Sustiva®, INNTI)
Isotrétinoïne (anti-acnéique)	Fluconazole (anti-fongique)
Millepertuis (anti-dépresseur)	Fluoxétine (Prozac®, anti-dépresseur)
Modafinil (anti-narcoleptique)	Fluvoxamine (Floxyfral®, anti-dépresseur)
Nelfinavir (Viracept®, anti-viral)	Indinavir (Crixivan®, anti-viral)
Nevirapine (Viramune®, INNTI)	Itraconazole (anti-fongique)
Oxcarbazépine (Trileptal®, anti-épileptique)	Jus de pamplemousse
Phénobarbital (Gardénal®, anti-épileptique)	Kétoconazole (anti-fongique)
Phénytoïne (Di-hydan®, anti-épileptique)	Paracétamol (anti-pyrétique)
Primidone (Mysoline®, anti-épileptique)	

Rifabutine (Ansatipine®, anti-viral) Rifampicine (antibiotique) Ritonavir et inhibiteurs de protéase boostés (anti-viraux) Topiramate > 200 mg/jour (Epitomax®, anti-épileptique)	Vitamine C

Tableau 4 – *Médicaments et composés affectant le métabolisme des contraceptifs oraux (97).*

L'efficacité de la pilule peut être affectée par d'autres situations. Ainsi, l'apparition de diarrhées, parfois dues à certains médicaments comme par exemple les antibiotiques, diminue l'absorption de la pilule. Quelques cas de grossesses non désirées ont également été rapportés suite à la prise d'orlistat (Xénical®), utilisé comme amaigrissant, dont un des principaux effets indésirables est de provoquer des diarrhées (99).

- **Effets des contraceptifs oraux sur les concentrations d'autres médicaments**

Si les taux d'œstrogène et de progestatifs sont influencés par certains médicaments, les contraceptifs oraux exercent également eux-mêmes un rôle dans la clairance d'autres médicaments (97). Ils sont en effet inhibiteurs du CYP1A2 et CYP2C19, et de légers inhibiteurs du CYP2B6 et du CYP3A4. Ils diminuent la clairance de la caféine, de la théophylline, de la clozapine et de la chlorpromazine, qui sont des substrats du CYP1A2. Le bupropion (Zyban®), utilisé dans le sevrage tabagique, qui doit être métabolisé par le CYP2B6, est moins actif quand il est pris de façon concomitante à la pilule.

La phénytoïne, qui est par ailleurs un inducteur du CYP3A4, subit aussi une baisse de sa clairance due aux contraceptifs oraux (CYP2C19). Cette interaction médicamenteuse se fait donc dans les deux sens ! L'association de ces deux médicaments est donc à éviter.

La concentration de sélégiline (Déprenyl®), utilisé dans la maladie de Parkinson, est multipliée par 10 en présence de la pilule. Il s'agit en effet d'un substrat à la fois du CYP 2C19 et du CYP2B6.

De nombreux autres médicaments sont influencés par la prise d'une contraception hormonale, sans que cela implique forcément des conséquences cliniques majeures (*voir tableau 5*).

Médicaments sensibles à une interaction due aux contraceptifs oraux	**Action sur la clairance**	**Cytochromes impliqués**
Acide valproïque	▲	CYP1A4
Amitriptyline	▼	CYP3A4 et CYP2C19
Bupropion	▼	CYP2B6
Caféine	▼	CYP1A2
Clofibrate	▲	CYP1A4
Chlordiazépoxide	▼	CYP3A4 et CYP2C19
Chlorpromazine	▼	CYP1A2
Cyclosporine	▼	CYP3A4
Diazépam	▼	CYP3A4 et CYP2C19
Diflunisal	▲	CYP1A4
Imipramine	▼	CYP3A4 et CYP2C19
Lamotrigine	▲	CYP1A4
Lorazépam	▲	?
Midazolam	▼	CYP3A4
Nicotine	▲	CYP2A6
Olanzapine	▼	CYP1A2
Oméprazole	▼	CYP2C19
Oxazépam	▲	?
Paracétamol	▲	UGT1A1, UGT1A6 et UGT1A9
Phénytoïne	▼	CYP2C19
Prednisolone	▼	CYP3A4
Proguanil	▼	CYP2C19
Selegiline	▼	CYP2C19 et CYP2B6
Temazépam	▲	?
Théophylline	▼	CYP1A2

Tableau 5 *– Médicaments dont la clairance est modifiée par les contraceptifs oraux (97).*

b) Retour à la fertilité après la pilule

La question de la fertilité ultérieure, lors de la prise d'un contraceptif, est un élément essentiel. En dehors de la stérilisation, toutes les méthodes contraceptives actuellement proposées sont considérées comme « réversibles ». Les femmes doivent avoir la possibilité de tomber enceinte en arrêtant d'utiliser leur contraception. Cependant, dès la commercialisation de la première pilule contraceptive au début des années 1960, plusieurs études ont dénoncé quelques cas de syndrome d'anovulation et d'infertilité à l'arrêt de la pilule. Certains médecins ont alors craint que, à long terme, la suppression de l'ovulation n'altère définitivement les fonctions de reproduction. Cette inquiétude a heureusement été démentie : la pilule n'était pas la cause des aménorrhées observées (100).

La fertilité est un sujet complexe, puisqu'elle est soumise à la combinaison de nombreux facteurs, à la fois chez l'homme et chez la femme. Il est bien connu que la fertilité diminue avec l'âge, en passant par un maximum vers l'âge de 25 ans pour devenir très faible après 45 ans (101). De plus, le tabac est associé à une baisse de la fertilité, comme l'obésité ou l'exposition à des toxiques environnementaux (pesticides, solvants…) (102). La prévalence des maladies gynécologiques est également à prendre en compte. Ces différents facteurs sont autant de biais potentiels lors de l'étude de la fertilité à la suite de la contraception. Par ailleurs, peu d'études ont été conduites sur ce sujet, et celles-ci ont souvent été financées par des laboratoires pharmaceutiques.

En 2009, les résultats d'une étude prospective (EURAS-OC, *European Active Surveillance Study of Oral Contraceptives*) cherchant à comparer les risques à court et long-terme de la drospirénone et d'autres progestatifs commercialisés en Europe ont été publiés (103). Parmi les femmes suivies lors de cette étude, 2 064 d'entre elles ont décidé d'arrêter leur contraception dans le but de tomber enceintes. Les informations connues les concernant sont regroupées dans le tableau 6. D'après cette étude, le rythme d'apparition des grossesses n'est pas influencé par le type de progestatif précédemment utilisé.

Les femmes étant tombées enceintes sont en moyenne plus jeunes que celles n'y sont pas parvenues, et leur poids est en moyenne plus bas. Le pourcentage de femmes fumeuses est largement plus élevé parmi les femmes qui n'ont pas pu avoir d'enfant par rapport à celles qui ont réussi. En revanche, la durée de contraception ne semble pas avoir d'impact, ni le niveau d'études.

	Femmes étant tombées enceintes (n = 1 822)	**Femmes n'étant pas parvenues à tomber enceintes (n = 242)**
Âge (années)	27,8 ± 4,4	30,5 ± 5,1
Poids (kg)	64,6 ± 11,9	67,1 ± 13,5
Indice de masse corporelle (kg/m²)	23,0 ± 3,9	23,9 ± 4,9
Durée de la contraception (années)	7,2 ± 4,3	7,1 ± 4,5
Années d'éducation	12,8 ± 3,2	12,6 ± 2,7
Nullipares (%)	58,6	57,8
Fumeuses (%)	28,2	44,6

Tableau 6 – *Caractéristiques des femmes incluses dans l'étude EURAS-OC ayant arrêté leur contraception orale afin de tomber enceintes (103).*

Le taux de grossesse après un mois d'arrêt de la pilule est de 21,1 % (IC 95 % 19,4-23,0). Après 3 cycles, ce taux passe à 45,7 % (IC 95 % 43,6-47,9), puis à 79,4 % (IC 95 % 77,6-81,1) à 13 cycles, soit un an. Ces résultats correspondent à ceux d'un article de revue, également paru en 2009, qui avançait des taux de grossesse à 12 mois allant de 72 % à 94 % (104).

Le taux de grossesse au bout d'un an chez les femmes n'utilisant pas de méthode contraceptive, ou seulement une barrière mécanique, varie d'après les études de 85,2 % à 94 % (102). Une étude de 2003 auprès de couples utilisant les méthodes naturelles est arrivée à un pourcentage de grossesse de 92 % au bout d'un an (105). D'autre part, les enquêtes de population montrent une prévalence de l'infertilité, après 12 mois, allant de 3,5% à 16,7 % (médiane à 9 %).

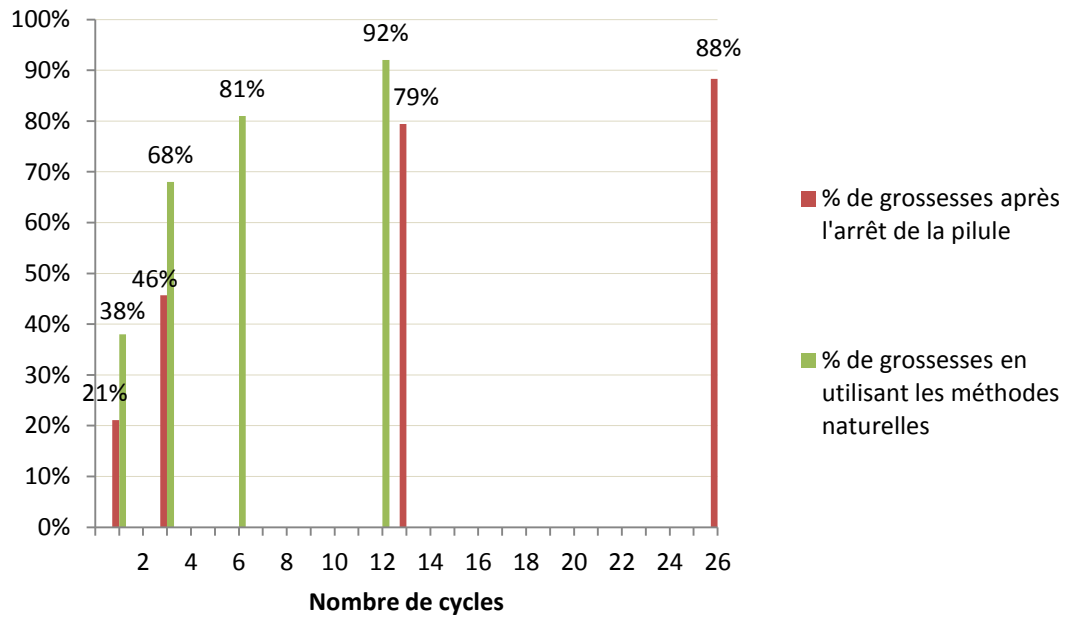


Figure 11 *– Comparaison des taux de grossesses après l'arrêt de la pilule (103) et en utilisant les méthodes naturelles (105).*

La comparaison de ces derniers chiffres avec les résultats précédents évoque donc une baisse de la fertilité à un an chez les femmes prenant une contraception orale par rapport à celles n'en ayant jamais utilisé. Pourtant, toutes les études précédemment citées concluent que « le taux de retour à la fertilité chez les anciennes utilisatrices d'une contraception œstroprogestative est comparable à ce qui est observé avec les autres méthodes » (104). Cette expression est juste seulement si l'on compare avec les les pilules progestatives pures (70 % - 95 % de grossesses à un an) et les dispositifs intra-utérins (71 % - 92 % de grossesses à un an). Il est possible que le financement de ces études par des firmes pharmaceutiques ait amené leurs auteurs à adapter leur conclusion (106). Ils préfèrent parler de « retard » du retour à la fertilité.

Cette augmentation du délai nécessaire pour concevoir est en effet admise. Pour des couples utilisant les méthodes naturelles, le pourcentage de grossesse au bout de 3 cycles est de 68 % (105). En revanche, d'après les résultats de l'étude EURAS-CO, 3 cycles après l'arrêt de la pilule, ce taux n'est que de 45,7 %. Le temps médian de la survenue d'une grossesse est de trois cycles et le temps moyen de 5,5 cycles (103). Le délai de survenue

d'une grossesse est particulièrement augmenté chez les femmes nulligestes par rapport aux femmes ayant déjà eu un enfant (104).

En conclusion, nous pouvons dire que de nouvelles études, indépendantes, seraient nécessaires afin d'évaluer l'impact réel de la contraception orale sur la fertilité. Il est cependant certain que la prise de la pilule entraîne un retard à la conception. Il est donc important pour les femmes d'être prévenues afin de ne pas s'attendre à forcément tomber enceintes dès le premier mois d'arrêt de la pilule, en particulier si elles n'ont jamais eu d'enfant auparavant.

c) Autres effets de la pilule

Une mauvaise tolérance de la contraception hormonale est souvent à l'origine d'une observance imparfaite et de changements fréquents de la méthode contraceptive utilisée. Pourtant, la plupart des effets indésirables disparaissent spontanément au bout de trois à cinq mois si le traitement est poursuivi (107). Il est donc important d'informer les patientes lorsqu'elles débutent la prise d'une pilule, sans les affoler mais au contraire pour les rassurer.

Le profil d'effets indésirables est sensiblement égal quelle que soit le dosage de la pilule. Cependant, leur fréquence d'apparition est légèrement différente en fonction du type de progestatif.

❖ Effets secondaires de type androgénique

Les progestatifs de première et deuxième génération ont plus d'affinité pour les récepteurs androgéniques que ceux de troisième génération. Les effets induits sont une prise de poids, de l'acné, un hirsutisme, des ballonnements, des maux de tête, un changement d'humeur, une tension mammaire exacerbée et une baisse de la libido. Cependant, la susceptibilité individuelle est un élément déterminant dans l'apparition de ce type d'effets indésirables.

Une prise de poids a souvent été rapportée à la suite de la prise de la pilule. Cependant, l'arrivée de pilules moins dosées en hormones stéroïdiennes dès le début des années 1980 a significativement diminué la fréquence de cet effet indésirable. Il était dû à une rétention hydrosodée sous l'influence de l'œstrogène et à un effet anabolisant du progestatif (42). Une revue de la littérature, publiée en 2011, n'a pas pu mettre en évidence de lien entre la prise de pilule et un éventuel surpoids, sauf pour les injections de médroxyprogestérone (108). Une prise de poids d'en moyenne 5,1 kg sur 36 mois est rapportée dans plusieurs études pour ce progestatif (107).

La pilule peut entraîner des effets opposés au niveau de la peau. En effet, la stimulation de la production de sébum par les androgènes au niveau de la glande sébacée est un des mécanismes de l'acné. L'éthinylestradiol augmente la production de SHBG (*sex hormone binding globulin*), protéine de transport des androgènes, ce qui diminue le taux de testostérone libre dans le sang (109). En conséquence, les cellules cibles pilosébacées seraient moins stimulées. Cependant, les progestatifs se lient aussi à la SHBG, et rentrent ainsi en compétition avec la testostérone. L'impact de la pilule sur l'acné dépend donc du type de progestatif utilisé. Ceux de première et deuxième génération ont un effet androgénique pouvant favoriser l'apparition de l'acné, ou aggraver une acné préexistante. Les autres progestatifs, en revanche, diminuent l'activité de la 5α-réductase et donc la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, son métabolite biologiquement actif. Les pilules de troisième génération (gestodène, désogestrel et norgestimate), et plus encore les nouveaux progestatifs (drospirénone, acétate de chlormadinone, nomégestrol et diénogest), ont donc une action avantageuse sur l'acné.

La survenue de maux de tête est un effet indésirable fréquent lors de l'introduction d'une contraception orale. Environ 10 % des femmes s'en plaignent durant les premiers mois d'utilisation de la pilule (110). La composition quantitative et qualitative ne semble pas affecter cette prévalence. Cependant, dans la plupart des cas, les maux de tête cèdent ou disparaissent rapidement. Changer de pilule, utiliser des diurétiques ou des complexes multivitaminés ne sont pas des méthodes efficaces pour traiter ce symptôme.

L'évaluation d'un changement de l'humeur ou d'une baisse de la libido est délicate. Ces deux symptômes sont pourtant régulièrement évoqués par les femmes prenant la pilule. Aucune étude sérieuse n'a jusqu'à présent pu objectiver ces signes (107). Cependant, les taux de testostérone libre sont plus faibles chez les femmes sous

contraception hormonale, ce qui pourrait expliquer la baisse de la libido. La composante psychologique est centrale dans ces troubles. Elle concerne le vécu personnel de chaque femme vis-à-vis de sa sexualité et de sa fertilité (111). Un désir sous-jacent de maternité, même s'il n'est pas raisonnablement réalisable immédiatement, peut avoir des conséquences sur l'humeur de la femme, sur sa vie sexuelle, mais aussi sur sa capacité à prendre régulièrement la pilule sans oubli.

❖ Ménorragies et métrorragies

Une ménorragie se définit comme des règles de durée anormalement longue (> 7 jours) et d'abondance excessive. Une métrorragie correspond à un saignement génital survenant en dehors de la période habituelle des règles. La fréquence de ces deux symptômes sous contraception orale dépend de la pilule utilisée.

Tout d'abord, les micropilules progestatives pures entraînent une irrégularité des saignements génitaux chez environ 50 % des femmes les utilisant (43). Il en est de même pour les autres voies d'administration comme les injections, ou la pose d'un implant contraceptif. Cela s'explique par le fait que la prise continue d'un progestatif pur ne reproduit pas le schéma habituel d'un cycle menstruel normal de 28 jours. Certaines femmes sont en aménorrhée (aucune perte de sang menstruel) durant tout le traitement, tandis que d'autres ont des épisodes de saignements génitaux de fréquence et d'abondance variées (112).

Les pilules œstroprogestatives permettent un meilleur contrôle du cycle. Si les formulations sont variables (21 à 26 comprimés actifs sur une période de 28 jours), le schéma de prise ménage toujours un intervalle libre pendant lequel la femme ne prend plus d'hormones de synthèse (7 jours sans pilule, ou prise de comprimés placebo). Durant cette période, une hémorragie de privation, s'apparentant à des règles, apparaît. Ce saignement est généralement moins abondant que des règles normales, ce qui peut être un avantage pour certaines femmes, en particulier les adolescentes (109). Néanmoins, durant les premiers mois, il n'est pas rare que ces saignements soient fournis et plus longs que de coutume (107).

Les pilules moins dosées en œstrogène (≤ 20 µg) sont associées à une plus haute prévalence de faibles métrorragies. Ces petits saignements intempestifs sont appelés

« spottings ». Ils peuvent être le signe d'une interaction médicamenteuse, d'un oubli de contraceptif oral ou d'une interaction avec le tabac (112). Les femmes fumant de plus de 15 cigarettes par jour ont en effet 3 fois plus de saignements que les non-fumeuses.

Les ménorragies et les métrorragies sous contraceptif sont en général bénignes et temporaires. Toutefois, si elles persistent plusieurs mois ou sont surabondantes, une consultation médicale s'impose. Il faudra alors vérifier l'absence d'une anomalie sous-jacente de la coagulation, d'une infection, d'une pathologie utérine (myome, adénomyose, polype…) ou ovarienne (kyste fonctionnel ou organique). L'éventualité d'une grossesse compliquée doit aussi être éliminée compte tenu des oublis possibles de pilule.

4. Conclusion

Les effets délétères dus à la pilule ont été très médiatisés au cours de l'année passée. La contraception hormonale entraîne effectivement une augmentation des risques de certains cancers (sein, col de l'utérus, foie) et est impliquée dans la survenue d'accidents cardiovasculaires graves chez des femmes jeunes. De plus, sa tolérance n'est pas excellente durant les premiers mois d'utilisation, ce qui peut conduire certaines femmes à abandonner cette méthode de régulation des naissances.

Néanmoins, la contraception hormonale offre de nombreux avantages. Tout d'abord, elle permet aux femmes de choisir le meilleur moment pour donner la vie, en différant l'arrivée d'une grossesse non désirée par une méthode fiable si elle est correctement utilisée. D'autre part, elle assure à de nombreuses femmes une bonne qualité de vie, à long terme, en traitant les dysménorrhées, les cycles irréguliers et le syndrome prémenstruel (109). Elle est également bénéfique dans le traitement de l'acné si le progestatif est convenablement choisi. Pour finir, elle diminue le risque de cancers de l'endomètre, de l'ovaire, du côlon et du rectum.

En 2010, une publication de l'université d'Aberdeen, en Écosse, estimait que le nombre de vies sauvegardées par l'utilisation de la pilule est de 52 pour 100 000 années-femmes (113). Cette étude comparait en effet un groupe de femmes n'ayant jamais pris la pilule, représentant 378 000 années-femmes, à un groupe ayant utilisé la pilule, totalisant 879 000 années-femmes. Les chercheurs ont dénombrés 1 747 décès chez les non-utilisatrices et 2 864 chez les utilisatrices. Il en résulte que le risque de décès précoce est significativement moindre chez les femmes utilisant la pilule avec un risque relatif de 0,88 (IC 95 % 0,82-0,93).

La balance penche donc largement en faveur de la contraception hormonale, même si elle n'est pas dénuée de tout danger. La bonne connaissance des différents risques associés à la pilule et de ses contre-indications (voir *annexe 2 : contre-indications des contraceptions œstroprogestatives et progestatives pures*), mais aussi de ses avantages, permet de choisir une méthode contraceptive adaptée à chaque femme. Une information appropriée permet de prévenir les utilisatrices de ce à quoi elles peuvent s'attendre, sans les alarmer inutilement.

D. ALTERNATIVES ANTICONCEPTIONNELLES

Même si la pilule reste la méthode contraceptive la plus employée en France, d'autres techniques réversibles existent pour prévenir l'apparition d'une grossesse. Ces techniques sont généralement associées à des périodes particulières de la vie de la femme, et à sa situation de couple. Ainsi, le dispositif intra-utérin (DIU), deuxième méthode la plus souvent employée en France, est la plupart du temps l'apanage des femmes vivant en couple stable et ayant déjà un ou plusieurs enfants. Les préservatifs sont généralement associés aux relations récentes ou au début de la vie sexuelle. Quant aux méthodes naturelles, elles sont plus souvent considérées comme des méthodes d'espacement des naissances plutôt que comme un moyen contraceptif à proprement parlé.

Pourtant, ces *a priori* ne reflètent qu'une partie de la vérité concernant ces différentes méthodes de contraception. Selon les autorités de Santé, les dispositifs intra-utérins peuvent ainsi être utilisés par une grande majorité de femmes, sans distinction d'âge ou de nombre d'enfants. D'ailleurs, depuis les récentes polémiques sur les pilules de troisième et quatrième génération, la vente des DIU au cuivre a fortement augmenté, et cette technique séduit de nombreuses femmes jeunes.

D'autre part, l'utilisation des préservatifs est de plus en plus présentée comme un moyen de prévention des infections sexuellement transmissibles, et la notion de « double protection » est régulièrement mise en avant par les autorités de santé. Elle consiste à utiliser conjointement le préservatif et une autre méthode de contraception, comme la pilule ou le DIU.

Pour finir, les méthodes naturelles peuvent constituer une méthode intéressante pour tous les couples motivés qui souhaitent se réapproprier leur fécondité sans avoir recours aux hormones de synthèse et sans intervention d'un médecin. Ces méthodes peuvent en outre être utilisées judicieusement en complément des méthodes « barrières ».

1. Dispositifs intra-utérins

Les dispositifs intra-utérins (DIU) sont le moyen contraceptif le plus employé dans le monde (15,5 % des femmes âgées de 15 à 49 ans mariées ou vivant en union), bien avant la pilule (8,5 %) ou le préservatif (5,7 %) (114). En France cependant, les DIU ne viennent qu'en deuxième position (20,7 %), après la pilule (49,6 %) (36). Ils sont couramment appelés « stérilets » bien qu'il s'agisse d'une méthode contraceptive réversible, qui ne rend donc pas stérile.

Il existe deux sortes de dispositifs intra-utérins : les DIU au cuivre et les DIU diffusant des hormones. En France, cette dernière catégorie n'est représentée que par une seule spécialité, Mirena®, qui contient du lévonorgestrel.

a) Présentation

❖ Description

Il existe de nombreux dispositifs intra-utérins au cuivre sur le marché en France. Ils sont actuellement au nombre de 20 (*voir tableau 7 ci-après*).

Modèles de dispositifs intra-utérins en cuivre	**Laboratoire pharmaceutique**
Ancora 375 Cu	Euromédial
Copper T 380 A	Euromédial
Gynelle 375	CCD
Mona Lisa Cu 375	HRA Pharma
Mona Lisa Cu 375 SL (Short Loop)	HRA Pharma
Mona Lisa Cu 375 A QL (Quick Load)	HRA Pharma
Mona Lisa NT Cu 380	HRA Pharma
Multiload Cu-37 (standard)	Schering-Plough
Multiload Cu-375 SL	Schering-Plough
Novaplus T 380 Cu (normal)	Euromédial
Novaplus T 380 Cu (mini)	Euromédial

Novaplus T 380 Ag (maxi)	Euromédial
Novaplus T 380 Ag (normal)	Euromédial
Novaplus T 380 Ag (mini)	Euromédial
NT 380 (standard)	CCD
NT 380 (short)	CCD
TT 380 (standard)	CCD
TT 380 (short)	CCD
UT 380 (standard)	CCD
UT 380 (short)	CCD

***Tableau 7** – Dispositifs intra-utérins disponibles en France en 2013 (43).*

Les dispositifs intra-utérins au cuivre se différencient par leur forme (en « Ω », en « T » ou en « Y ») et par leur composition (généralement en polyéthylène et fil de cuivre, avec pour certains un noyau d'argent). La surface de cuivre doit être supérieure ou égale à 250 mm² pour garantir une efficacité satisfaisante, ce qui est le cas pour tous les DIU disponibles en France (114). Elle varie selon les modèles entre 375 et 380 mm², chiffre repris dans la dénomination des DIU. Le Mona Lisa Cu 375 a ainsi une surface de cuivre de 375 mm².

***Figure 12 –** Différentes formes de dispositifs intra-utérins au cuivre.*

La taille du DIU est différente selon les modèles, allant de 28 mm de hauteur pour le NT 380 short à 38 mm de hauteur pour le Novaplus T 380 Ag maxi. La largeur est

également variable de 18 mm (Gynelle 375, Multiload Cu-375 standard et SL) à 36,5 mm (Novaplus T 380 Ag maxi). Tous les DIU sont à l'origine logés dans une canule d'insertion qui permet leur mise en place dans l'utérus.

La durée d'efficacité des DIU au cuivre va de 3 à 10 ans, mais la majorité d'entre eux peuvent être laissés en place pendant 5 ans. Ils sont pris en charge à 65 % par l'assurance maladie.

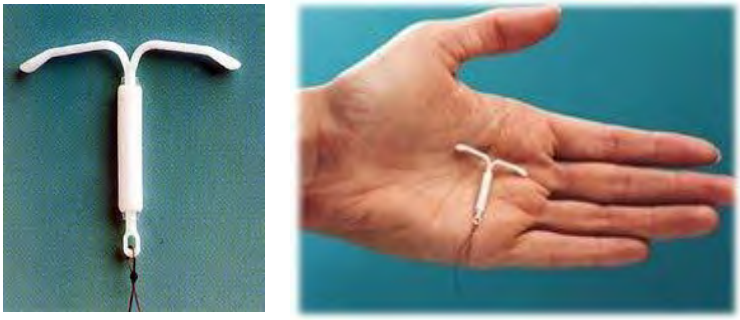


Figure 13 - *Dispositif intra-utérin Mirena®*

Le dispositif intra-utérin diffusant du lévonorgestrel, Mirena®, est constitué d'un corps en « T » en polyéthylène et sulfate de baryum avec un réservoir contenant 52 mg de lévonorgestrel, un progestatif de deuxième génération. Cette structure permet la libération de 20 µg de lévonorgestrel par 24 heures au niveau de la cavité utérine pendant 5 ans. Il mesure 32 mm de long et 32 mm de large.

❖ Indications

En France, l'utilisation des dispositifs intra-utérins comme contraceptif semble « réservée » aux femmes ayant déjà eu un ou plusieurs enfants. Pourtant, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), relayée par la Haute autorité de santé (HAS), estime que ce moyen de contraception peut être proposé à toute femme, quels que soient son âge et sa parité. En pratique, la pose d'un DIU chez une femme nullipare est plus difficile et plus douloureuse, si bien que cette méthode n'est proposée qu'en deuxième intention chez ces femmes, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres méthodes (115).

De plus, les femmes jeunes ont plus souvent que leurs aînées des comportements sexuels à risque de maladie sexuellement transmissible. Le taux de portage de *chlamydiae trachomatis* en particulier est plus élevé chez les femmes n'ayant pas encore d'enfant. Il est donc préconisé pour elles de réaliser un dépistage de cette bactérie par PCR sur l'urine de premier jet et/ou prélèvement endocervical. Enfin, chez les nullipares, l'utilisation d'un DIU de petite taille (« short ») est recommandée afin d'obtenir une meilleure adéquation avec les dimensions utérines et ainsi diminuer le risque d'expulsion.

Si la principale indication des dispositifs intra-utérins est la contraception, d'autres indications secondaires existent. En ce qui concerne le DIU au cuivre, il peut être utilisé en tant que contraception d'urgence s'il est posé dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé. Le mode d'action dans ce cas est double : effet cytotoxique sur les spermatozoïdes présents dans les voies génitales féminines et effet anti-implantatoire. Dans ce contexte, par manque de temps pour qu'un dépistage d'une chlamydiose génitale asymptomatique soit réalisé, la pose du DIU peut être accompagnée d'une antibiothérapie de couverture par macrolides. Le DIU au lévonorgestrel ne peut pas être utilisé dans cette indication.

En plus de l'indication de contraception intra-utérine, Mirena® est préconisé comme traitement des « ménorragies fonctionnelles après recherche et élimination de causes organiques décelables » (43). Il induit en effet une oligo-aménorrhée d'installation progressive. De plus, pour les femmes ne souhaitant pas concevoir, il semble être un traitement symptomatique efficace de l'endométriose, et permettrait une réduction significative de la taille des fibromes utérins (115).

❖ **Pose**

La pose d'un dispositif intra-utérin peut être réalisée par tout médecin ou sage-femme familiarisés à la technique. Elle peut se faire n'importe quel jour du cycle, même s'il semble préférable de procéder à cette pose juste après la fin des règles (114). En effet, à ce moment-là, il est certain qu'aucune grossesse n'a débuté. Si la pose doit être faite à un autre moment du cycle, il faut s'assurer que la patiente n'est pas enceinte et utiliser une contraception additionnelle pendant sept jours s'il s'agit d'un DIU diffusant des hormones.

Aucune prémédication n'est obligatoire en vue de la pose d'un DIU. Cependant, chez les femmes particulièrement sensibles, nerveuses ou anxieuses, la prescription d'un analgésique antispasmodique, voire d'un anxiolytique, peut être utile. En 2007, une étude a proposé l'utilisation de 400 µg de misoprostol associé à 100 mg de diclofénac afin de dilater le col de l'utérus et ainsi faciliter l'insertion d'un DIU (116). Ses résultats sont encourageants, mais ils doivent cependant être validés pour qu'un protocole d'administration puisse éventuellement être mis au point. Enfin, aucune antibioprophylaxie systématique ne semble nécessaire pour prévenir le risque de maladies inflammatoires pelviennes. Il est seulement recommandé d'effectuer une désinfection cervico-vaginale soigneuse avant la pose.

La reconnaissance de la position et de la profondeur cavitaire de l'utérus par échographie avant la pose d'un DIU n'est pas nécessaire. De même, un contrôle échographique ultérieur n'est justifié que si la mise en place a été complexe, en cas de terrain à risque d'échec (antécédent d'expulsion) ou devant une situation évoquant une anomalie (absence de repérage du fil, aménorrhée).

b) Mécanismes d'action

Les dispositifs intra-utérins au cuivre agissent principalement en empêchant la fécondation (117). Plusieurs phénomènes sont impliqués, au niveau de la glaire cervicale, de la muqueuse utérine et des trompes de Fallope. De plus, l'inflammation de la muqueuse endométriale empêche l'implantation d'un éventuel œuf fécondé. Cette dernière action « anti-nidatoire » a parfois valu au DIU d'être qualifié de méthode « abortive ». Pourtant, cet effet, quoique réel, reste secondaire. Il est en effet très rare qu'un œuf parvienne à se former, comme l'ont démontré des travaux étudiant systématiquement les taux d'hCG, durant plusieurs cycles consécutifs, chez des femmes porteuses de DIU au cuivre. Ces études n'ont retrouvé des taux positifs de hCG, marquant les prémices d'une grossesse, que dans moins de 1 % des cycles menstruels (118).

Le cuivre est un métal bioactif ayant une action cytotoxique sur les gamètes. Il altère la mobilité des spermatozoïdes, ainsi que le phénomène de la capacitation, ce qui diminue leur pouvoir fécondant (115). De plus, le cuivre contenu au niveau du mucus cervical, en renforçant le maillage des glycoprotéines, limite le passage des spermatozoïdes à travers le col utérin.

Le dispositif intra-utérin placé au niveau de la muqueuse endométriale est perçu par l'organisme comme un corps étranger. Cela entraîne une réaction inflammatoire non spécifique, qui se traduit par l'afflux de cellules impliquées dans le système de défense immunitaire (119). Ces cellules libèrent des substances pro-inflammatoires comme de l'histamine et des prostaglandines. La muqueuse utérine est aplatie, atrophiée et réduite à sa zone basale. La perméabilité vasculaire est localement modifiée. Cet environnement néfaste ne permet ni la remontée des spermatozoïdes vers l'ovule, ni l'implantation d'un éventuel embryon. De plus, les leucocytes consomment sans doute un grand nombre de spermatozoïdes ou les altèrent de telle façon qu'ils ne puissent pas passer dans les trompes de Fallope.

Il semble en outre que la motilité tubaire soit perturbée. Les modifications de la contractilité, et donc du transport des gamètes, font probablement intervenir les prostaglandines, en particulier les PGF-2α, recrutées par la réaction inflammatoire.

Pour finir, le processus de fécondation lui-même est affecté. Les interactions ovule/spermatozoïdes sont détériorées par le cuivre, ce qui nuit à la reconnaissance puis à

la fusion des gamètes pour former un blastocyste. La grande fiabilité de ce moyen de contraception est donc expliquée par ses multiples modes d'action.

L'action du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, Mirena®, est semblable à celle des DIU au cuivre dans la mesure où il s'agit également d'un corps étranger logé dans l'endomètre. Cependant, l'imprégnation par le lévonorgestrel entraîne de surcroît une atrophie glandulaire avec décidualisation et infiltration de granulocytes et de macrophages dans le tissu conjonctif sous-jacent (115). L'action de ce progestatif de seconde génération sur les récepteurs à la progestérone provoque une diminution de l'activité mitotique des cellules endométriales. L'aspect atrophique de la muqueuse utérine est donc différent avec un DIU diffusant des hormones par rapport à l'aspect œdémateux d'un endomètre en contact avec un DIU au cuivre, mais dans les deux cas, l'utérus n'est plus un univers propice au transport des gamètes ni au développement d'un embryon.

Au niveau cervical, le lévonorgestrel modifie la synthèse et la sécrétion du mucus cervical. La glaire cervicale devient alors épaisse et donc impropre à la migration et à la capacitation des spermatozoïdes.

Par ailleurs, le DIU au lévonorgestrel induirait l'expression d'une glycoprotéine, la glycodéline A, inhibant la fécondation. Physiologiquement, cette glycoprotéine bloque l'interaction spermatozoïde-ovocyte.

Malgré la présence du progestatif, l'ovulation n'est pas systématiquement inhibée. En effet, le passage systémique du lévonorgestrel est faible (43). L'efficacité de ce moyen de contraception est donc principalement due à son action locale sur la muqueuse utérine et la glaire cervicale.

c) Risques de la contraception intra-utérine

❖ Effets secondaires

La modification des saignements menstruels est le principal effet secondaire des dispositifs intra-utérins. Les DIU au cuivre augmentent l'abondance et la durée de ces saignements. Au contraire, le lévonorgestrel présent dans le dispositif Mirena® les limite.

Par la réaction inflammatoire qu'ils engendrent, les DIU au cuivre perturbent la physiologie des vaisseaux de petit calibre et le mécanisme normal de coagulation au sein de l'endomètre (115). Le flux menstruel est donc à la fois plus abondant et plus long. De plus, la survenue de métrorragies est fréquente chez les femmes portant un DIU au cuivre. Jusqu'à 15 % femmes abandonnent cette méthode de contraception au cours de la première année pour ces raisons. Des antifibrinolytiques (acide tranexamique, Exacyl® ou Spotof®, ou étamsylate, Dicynone®) peuvent être prescrits pour tenter de réduire les ménorragies. Ils sont en effet capables de diminuer ces hémorragies de presque 50 % (120). Par ailleurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent également être proposés dans cette indication, en particulier s'il existe une dysménorrhée associée. Leur prise a été associée à une baisse de 20 à 30 % de l'abondance du saignement.

Contrairement à ce qui a été avancé pendant des années, les AINS pris de façon transitoire ne diminuent pas l'efficacité des dispositifs intra-utérins (121). En revanche, ils représentent une solution de choix pour traiter les douleurs pelviennes et les dysménorrhées que ces derniers peuvent entraîner. En effet, l'augmentation de synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires est fréquemment à l'origine de dysménorrhées, en particulier chez les femmes ayant déjà eu ce type de troubles avant la pose du DIU. Les AINS améliorent alors la symptomatologie et contribuent à une bonne tolérance de cette méthode de contraception.

Avec les DIU au lévonorgestrel, on observe le phénomène inverse. Le nombre, la surface, la densité et la maturation des vaisseaux endométriaux sont réduits, ce qui entraîne une oligo-aménorrhée d'installation progressive. Dès le premier mois après la pose de Mirena®, l'abondance des saignements est diminuée, ce qui explique aussi son utilisation comme traitement des méno-métrorragies idiopathiques. Cependant, il peut induire un

profil de saignements irrégulier, comme pour toutes les contraceptions utilisant des progestatifs purs.

Malgré son faible passage systémique, le lévonorgestrel contenu dans un DIU peut induire les mêmes effets indésirables androgéniques que lorsqu'il est administré par voie orale. L'aggravation d'une acné préexistante est ainsi parfois rapportée, en particulier chez les femmes prenant auparavant une pilule œstroprogestative qui jusque là améliorait cette acné.

Par prudence, le retrait du DIU au lévonorgestrel est conseillé en cas de découverte d'un cancer du sein. En effet, on retrouve la présence de ce progestatif dans le sang, et les tumeurs mammaires y sont fréquemment très sensibles. Il est donc préférable dans ce cas d'utiliser un DIU au cuivre.

❖ Complications potentielles

Les maladies inflammatoires pelviennes représentent la complication la plus sévère de la contraception intra-utérine, car elle peut entraîner un risque de stérilité tubaire ultérieure (115). Il s'agit des salpingites (inflammation d'une ou des deux trompes de Fallope), des endométrites, des pelvipéritonites, et très exceptionnellement d'une endocardite. Le taux de retrait des DIU pour infection pelvienne après 12 mois d'utilisation varie de 0,1 à 2,5 % (114). Ce risque semble moindre avec le DIU au lévonorgestrel.

Le principal facteur favorisant est l'exposition aux infections sexuellement transmissibles, ce qui revient à dire que c'est le mode de vie sexuelle de l'utilisatrice qui est en cause. Les femmes à partenaires multiples sont particulièrement à risque infectieux pelvien, mais aussi celles présentant une immunodépression (traitement immuno-suppresseur, lupus, séropositivité VIH…). Pour ces femmes, comme chez les nullipares, un dépistage de *chlamydia trachomatis* ou une antibioprophylaxie avant la pose peuvent se discuter.

La présence d'a*ctinomyces israeli* n'est pas forcément pathologique puisqu'il s'agit d'un bacille commensal de la flore vaginale. En revanche, sa prolifération peut entraîner une infection pelvienne (actinomycose) avec collection tubo-ovarienne. Son traitement repose alors sur une antibiothérapie (pénicillines ou macrolides) à fortes doses pour une

durée prolongée (un mois à un an). La présence de cette bactérie sur les frottis cervico-utérins de routine des femmes porteuses de DIU est de l'ordre de 5 à 10 % (122). Dans cette situation, même s'il n'y a pas de consensus, la plupart des auteurs préconisent un retrait du DIU même si la patiente est asymptomatique. Si des symptômes sont présents, le retrait est systématique.

Il est essentiel d'informer les femmes portant un DIU qu'il est nécessaire de consulter en urgence en cas de leucorrhées purulentes et/ou malodorantes, ou de métrorragies et douleurs pelviennes inhabituelles. Le risque infectieux est majoré durant les vingt premiers jours après la pose du DIU.

Le risque de perforation utérine se rencontre surtout au moment de la pose et varie en fonction du modèle. Il est en moyenne de 0,12 % (122). Ce pourcentage est augmenté en cas de sténose cervicale, de rétroversion, de latérodéviation, d'antéversion marquée, d'utérus cicatriciel, dans le post-partum et dans le post-abortum. L'expérience du praticien et le respect des techniques de pose sont également des facteurs déterminants.

Une autre complication, très rare, est la survenue d'une grossesse alors qu'un DIU est présent dans la cavité utérine (122). Dans ce cas, le risque qu'il s'agisse d'une grossesse extra-utérine est élevé (5 %). Si l'embryon est correctement positionné et que la patiente souhaite poursuivre sa grossesse, il est recommandé de retirer le dispositif intra-utérin le plus précocement possible et de suivre de près cette grossesse devenue « à risque ».

d) Conclusion

Les dispositifs intra-utérins sont une alternative fiable et peu contraignante à la contraception hormonale orale. En effet, leur indice de Pearl est respectivement de 0,8 pour les DIU au cuivre et 0,1 pour le DIU Mirena® (123). Leur efficacité contraceptive est même meilleure que celle de la pilule (indice de Pearl de 8 en pratique courante) puisqu'il n'y a aucun défaut d'observance. Une fois posé, le DIU assure son action contraceptive pendant plusieurs années sans que la femme ait à s'en préoccuper. Elle doit seulement consulter son médecin environ un mois après la pose, puis une fois par an, pour effectuer les examens cliniques de surveillance. La réversibilité de cette méthode intra-utérine, en cas de désir de grossesse, est semblable à celle de la pilule, avec un taux de grossesse à 12 mois variant selon les études de 71 % à 92 % (104).

Les dispositifs intra-utérins offrent en outre d'autres avantages comme le respect des cycles menstruels naturels de la femme pour les DIU au cuivre, et une réduction de l'abondance des menstruations pour les DIU au lévonorgestrel. L'aspect « naturel » des DIU au cuivre est actuellement un critère de choix séduisant pour les femmes ne souhaitant pas utiliser d'hormones de synthèse. Les DIU sont par ailleurs peu coûteux (30,50 euros pour les DIU au cuivre et 125,37 euros pour Mirena®) et remboursés à 65 % par l'assurance maladie.

Cependant, le respect rigoureux des contre-indications relatives à cette méthode (voir *annexe 3 : contre-indications des dispositifs intra-utérins*) est indispensable. Pour les femmes n'ayant pas encore eu d'enfant, certaines précautions sont nécessaires afin de limiter le risque de maladie inflammatoire pelvienne qui pourrait nuire à leur fertilité ultérieure. Ce risque dépend essentiellement de leur mode de vie sexuelle.

Bien que cette méthode contraceptive soit généralement bien tolérée, les ménorragies et les dysménorrhées sont fréquentes chez les femmes portant un DIU au cuivre. Ces effets indésirables peuvent être atténués par la prise d'AINS. Le DIU Mirena® entraîne régulièrement, quant à lui, des saignements irréguliers.

Dans le contexte actuel de méfiance vis-à-vis de la contraception hormonale, la vente des dispositifs intra-utérins a enregistré une augmentation de 43 % durant le premier semestre 2013 par rapport au premier semestre 2012 (124).

2. Contraception locale

a) Contraception vaginale

Les méthodes de contraception vaginale comprennent d'une part les méthodes féminines dites « barrières » et d'autre part les spermicides. Les méthodes « barrières » correspondent aux diaphragmes, aux capes cervicales et aux préservatifs féminins, et sont généralement utilisées en association à un spermicide. Les spermicides peuvent aussi être utilisés seuls.

❖ Diaphragmes et capes cervicales

Ces deux méthodes de contraception sont actuellement très peu utilisées. Elles sont basées sur le principe de l'obstruction mécanique de l'ouverture du col de l'utérus pour empêcher le passage des spermatozoïdes. L'adjonction d'un spermicide est obligatoire pour assurer une efficacité contraceptive correcte (125).

Les diaphragmes actuels sont des disques souples et fins, en latex ou en silicone (seuls ces derniers sont encore disponibles à la vente en France, sous le nom de Milex omniflex®, de la société Bivea), bombés en coupole, dont la circonférence est bordée par un ressort métallique gainé plat ou spiralé. Ils existent en différentes tailles, selon leur diamètre, de 60 à 90 mm. Le choix de la taille dépend d'un examen gynécologique où le médecin évalue la distance du pubis au cul-de-sac vaginal afin de déterminer le modèle qui s'adaptera parfaitement à l'anatomie de la patiente. Le médecin doit ensuite enseigner à la patiente comment placer le diaphragme convenablement pour qu'il recouvre parfaitement le col utérin.

La seule cape cervicale disponible actuellement en France (Gyneas femcap®, de la société Bivea) est une cape en forme de dôme, en caoutchouc siliconé, conçue pour s'adapter parfaitement à l'anatomie du col utérin. Elle est disponible en trois tailles : une petite (diamètre = 22 mm) pour les nulligestes, une moyenne (Ø = 26 mm) pour les femmes ayant déjà été enceintes mais n'ayant pas accouché par voie basse, et enfin une grande (Ø = 30 mm) pour toutes les autres femmes. Le retrait est en principe facilité par

une petite bretelle placée en avant du dôme de la cape. Elle ne nécessite pas de prescription médicale.

Ces deux dispositifs doivent être insérés dans le vagin au maximum 4 heures avant le rapport sexuel, en même temps qu'un spermicide. En cas de rapports itératifs, il faut rajouter une nouvelle dose de spermicide. Le diaphragme peut être laissé en place au maximum 24 heures, et la cape cervicale au maximum 48 heures. Il ne faut pas dépasser ces laps de temps, ni utiliser ces méthodes au cours des menstruations, pour éviter l'apparition de mauvaises odeurs et surtout de *toxic shock syndrom*. Ce syndrome est causé par des endotoxines produites par S*taphylococcus aureus* et peut entraîner de la fièvre, des vomissements, des diarrhées, de douleurs musculaires, des vertiges ou des éruptions cutanées. Ces dispositifs sont réutilisables après emploi, il est seulement nécessaire d'effectuer un rinçage minutieux à l'eau tiède et de les réserver dans un endroit propre et sec.

L'efficacité de ces deux méthodes de contraception dépend principalement de la qualité et de la constance de leur utilisation, donc de la motivation des utilisatrices. Selon l'OMS, l'indice de Pearl du diaphragme est de 6 en utilisation parfaite, et de 16 en utilisation courante (123). Pour la cape cervicale, l'efficacité dépend de la parité de la femme. Chez les femmes nullipares, l'indice de Pearl en utilisation parfaite est de 9, et de 16 en utilisation courante. Chez les femmes uni/multipares, l'indice de Pearl est de 26 en utilisation parfaite et de 32 en utilisation courante. Le nombre d'échecs de ces méthodes est donc très élevé, ce qui n'en fait pas des moyens contraceptifs très fiables. Leur usage est, de plus, assez contraignant. Cependant, ils n'ont quasiment aucune contre-indication, en dehors d'une incompatibilité anatomique ou d'allergies aux spermicides.

❖ Spermicides

En France, la contraception vaginale chimique est essentiellement représentée par le chlorure de diméthyle-alkyl-benzyl-ammonium (ou chlorure de benzalkonium) dans les spécialités Pharmatex®, et le chlorure de miristalkonium dans la crème Alpagelle®. Ce sont des ammonium quaternaires, c'est-à-dire des surfactifs cationiques qui agissent en créant un déséquilibre osmotique (43). Ils provoquent la rupture de la membrane du spermatozoïde, d'abord au niveau du flagelle, puis par éclatement de la tête. Ils ont de plus

une action antiseptique, ce qui leur procurerait, d'après des études *in vitro*, une certaine efficacité contre quelques infections sexuellement transmissibles. Le chlorure de miristalkonium possède en outre une activité dénaturante sur certaines enzymes glycolytiques et respiratoires du spermatozoïde, ce qui perturbe sa motilité, ainsi que sur l'acrosine, ce qui rend improbable la pénétration de l'ovule par le spermatozoïde.

Les spécialités Pharmatex® se présentent sous plusieurs formes : ovules, mini-ovules, capsules molles vaginales, comprimés vaginaux et crème vaginale. Dans tous les cas, le taux d'échec durant la première année d'utilisation seule peut être estimé à 18 % en cas d'utilisation parfaite, et à 29 % en utilisation courante (123). Cette efficacité médiocre est améliorée par l'association aux méthodes barrières (diaphragme, cape cervicale, préservatif) (126). Par ailleurs, quelques minutes sont nécessaires entre la pose du spermicide sous forme d'ovule et le début de son efficacité, car l'ovule doit avoir le temps de se liquéfier à la chaleur corporelle. De plus, l'utilisation de savon au niveau génital n'est pas recommandée dans les 6 à 8 heures suivant le rapport sexuel, car cela pourrait nuire à l'efficacité du spermicide.

Les arrêts d'utilisation sont nombreux dans les premiers mois d'utilisation en raison d'effets indésirables à type de sensation d'inconfort lors de l'utilisation du dispositif, et de sensation de brûlures. Aucun effet indésirable grave n'a cependant été enregistré pendant les essais (126). Néanmoins, l'usage répété des spermicides altère la muqueuse vaginale et cervicale, ce qui favorise peut-être la transmission d'infections sexuellement transmissibles, dont l'infection par le VIH.

❖ Préservatifs féminins

Il n'existe qu'un seul type de préservatif féminin disponible en France : So Sexy® (anciennement Femidom®) des laboratoires Terpan. Il s'agit d'une gaine cylindrique en polyuréthane. Ce matériau est imperméable et plus résistant que le latex, et il constitue de plus un avantage pour les personnes allergiques au latex. Le préservatif So Sexy® mesure 170 mm de longueur et 78 mm de diamètre au niveau de l'extrémité proximale. Un anneau flexible le maintient ouvert à l'extérieur, contre la vulve. Un deuxième anneau, interne, est destiné à faciliter l'introduction du dispositif dans le vagin. Il peut être mis en place

jusqu'à 8 heures avant le rapport sexuel, et doit être retiré rapidement après. Il n'est pas réutilisable.

Ce préservatif est déjà lubrifié, mais ne contient pas de spermicide. Son efficacité contraceptive dépend de la qualité de son utilisation. Selon l'OMS, son indice de Pearl est de 5 en utilisation parfaite et de 21 en utilisation courante (123). Par ailleurs, ce préservatif offre une bonne protection contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris contre le VIH.

b) Préservatif masculin

L'utilisation du préservatif masculin n'a cessé de progresser dans le monde depuis trente ans, probablement en raison de la recrudescence des infections sexuellement transmissibles, et en particulier du VIH (virus de l'immunodéficience humaine). En effet, ce mode de contraception est le seul, avec son analogue féminin, à offrir une protection efficace contre les maladies vénériennes (127).

En France, 16,8 % des femmes y ont recours, parfois en l'associant à la pilule (36). Ce pourcentage est bien plus élevé chez les jeunes filles, puisqu'il est utilisé par 59 % de celles de 15 à 17 ans. La proportion de femmes l'employant décline au fil de l'âge. Le préservatif est la méthode de contraception privilégiée des femmes en début de vie sexuelle et de celles connaissant leur partenaire depuis peu.

❖ Description

Le préservatif masculin est une gaine cylindrique mince, flexible, fermée à une extrémité (128). Son épaisseur moyenne est de 60 à 70 µm. Ses dimensions sont variables selon les modèles, mais il mesure en moyenne 180 mm de longueur et 52 mm de diamètre. Il est généralement en latex, mais peut être fabriqué à partir d'autres matériaux synthétiques. L'intérêt principal de ces derniers concerne les individus allergiques ou présentant une sensibilité particulière au latex (129). Le taux de prévalence de cette sensibilisation varie selon les études de 2,5 % à 8,2 % de la population générale, mais les trois-quarts des personnes ayant un test cutané positif sont en réalité asymptomatiques

(130). Cette prévalence est plus élevée dans les populations exposées au latex, comme les professionnels de santé.

La partie fermée du préservatif masculin peut être symétriquement arrondie ou comporter un étroit réservoir destiné à recueillir le sperme. La partie ouverte doit être terminée par un fin bourrelet qui a pour but de faciliter son maniement. La surface du préservatif peut être lisse, finement striée ou microperlée, et il peut être lubrifié ou non.

En 2006, une étude analysant les publications comparant les préservatifs masculins en latex et sans latex n'a pas rapporté de différences significatives entre les deux (129). Cependant, les préservatifs sans latex conservent leur intégrité structurelle plus longtemps, ce qui permet de les entreposer sur un délai plus long et dans des conditions diverses. Le risque de défaillance de ces préservatifs est toutefois plus élevé, avec un *odds ratio* allant de 2,6 (IC 95 % 1,6-4,3) à 5,0 (IC 95 % 3,6-6,8). Cette défaillance correspond à un risque de rupture en cours de rapport, ce qui amènerait leurs utilisateurs à devoir avoir recours à une contraception d'urgence, et, selon le contexte, à un dépistage d'IST. Les taux de rupture sont respectivement de 0,4 % à 2 % pour les préservatifs en latex, et de 0,6 % à 6 % pour les préservatifs synthétiques (131).

Cette même étude de 2006 a retrouvé un risque d'inconfort plus faible pour les personnes employant des préservatifs sans latex, avec un *odds ratio* entre 0,4 et 0,6 (129). Cette donnée, qui pourrait paraître anodine, est en réalité importante en ce qui concerne l'observance de ces dispositifs, et donc leur efficacité, aussi bien en termes de contraception que de prévention des IST. Les préservatifs sans latex ont cependant un coût plus élevé que les préservatifs classiques.

❖ Efficacité en contraception

L'efficacité contraceptive est extrêmement variable selon les auteurs. Le taux d'échec varie selon les publications de 0,8 à 22 pour cent femmes par an (128). Selon l'OMS, l'indice de Pearl du préservatif masculin est de 2 en utilisation parfaite et de 15 en utilisation courante (123). Ces taux varient surtout selon la qualité d'utilisation.

Le groupe d'étude CoCon a analysé les causes d'échec de contraception chez les femmes ayant eu une grossesse non désirée alors qu'elles utilisaient le préservatif masculin

comme moyen de contraception (132). La cause de l'échec était dans 53 % des cas la déchirure / rupture ou le glissement du préservatif, dans 28 % des cas l'utilisation inconstante du préservatif, et dans 19 % des cas aucune explication n'était retrouvée.

La plupart des ruptures ont lieu à proximité de l'extrémité distale du préservatif (133). Les ruptures surviennent le plus souvent lors du retrait (60 %) et dans 29 % des cas au cours du rapport. Le mécanisme de la rupture serait un étirement progressif, répété et localisé. Le glissement progressif du préservatif, la friction et la mauvaise lubrification semblent être en cause. Le taux d'échec du préservatif dépend aussi, évidemment, de sa qualité de fabrication.

Certains conseils associés à la vente du préservatif permettent d'améliorer son efficacité contraceptive. Tout d'abord, il faut le mettre correctement et à chaque occasion. Lors de l'ouverture du sachet individuel, il faut veiller à ne pas abîmer le préservatif, et en particulier faire attention à ce qui pourrait le percer (ciseaux, bagues, etc.). Il faut en outre utiliser un préservatif neuf lors de chaque rapport.

D'autre part, il peut être nécessaire de lubrifier le préservatif. Dans ce cas, il ne faut pas utiliser de lubrifiant gras (vaseline, produit à base de pétrole, d'huile ou de graisse végétale) qui pourrait endommager le latex des préservatifs. Il ne faut utiliser que des gels à base d'eau. De plus, il vaut mieux éviter d'utiliser de la salive, qui peut potentiellement renfermer certains agents responsables d'IST.

Pour finir, la conservation des préservatifs dans de mauvaises conditions peut les détériorer. Les préservatifs en latex sont particulièrement sensibles à la chaleur. Il est important de les stocker dans un endroit sec et frais. Tout préservatif gluant, cassant ou endommagé ne doit pas être utilisé.

❖ **Législation**

La qualité de fabrication des préservatifs est régie par des règles à l'échelon européen. En effet, la forte proportion d'articles non fiables dans les années 1980, allant jusqu'à 20 % des préservatifs sur le marché en 1987, a rendu nécessaire une législation spécifique (128).

Un fabriquant qui lance ses préservatifs sur le marché européen doit obligatoirement avoir obtenu le marquage CE. Celui-ci est délivré par un organisme notifié sur la base soit d'audits du site de fabrication, soit d'essais systématiques (*voir tableau 8*) sur des lots pouvant contenir jusqu'à 500 000 préservatifs. Le marquage NF exige quant à lui les deux types de contrôles, ainsi qu'une taille de lot réduite (150 000 unités, soit une journée de fabrication).

Préservatifs en latex de caoutchouc naturel	Dimensions Volume et pression d'éclatement Résistance à la traction Effet barrière Emballage Intégrité de l'emballage
Lubrifiants additionnels	Compatibilité du lubrifiant avec un préservatif de référence par vérification de la pression d'éclatement (norme NF S 97-034)
Préservatifs en polyuréthane	Dimensions Volume et pression d'éclatement Effet barrière Stabilité de la couleur Efficacité à l'usage (étude clinique)

Tableau 8 – *Principales vérifications effectuées sur les préservatifs masculins (128).*

En France, depuis septembre 2002, le marquage NF EN ISO 4074 est une exigence réglementaire obligatoire pour la libre circulation des préservatifs masculins en latex. Ce marquage est notifié et certifié par des organismes mandatés par le ministère chargé de la Santé. Les préservatifs ayant reçu le marquage NF ont été soumis à des essais garantissant leur fiabilité :

- Essais de tenue mécanique du matériau utilisé et du produit fini ;
- Essais d'éclatement, avant et après vieillissement, au cours desquels on applique une pression d'air dans le préservatif jusqu'à la rupture ;
- Essais de vérification de l'effet barrière vis-à-vis des IST ;
- Essais de caractérisation de l'épaisseur ;
- Le cas échéant, essais de caractérisation de la quantité de lubrifiant utilisée.

Grâce à ces législations, on peut raisonnablement être sûr que les préservatifs vendus en France sont de bonne qualité. Ce n'est cependant pas le cas dans tous les pays, et il vaut mieux conseiller aux personnes qui partent en voyage de se méfier des préservatifs achetés à l'étranger.

c) Conclusion

Les méthodes contraceptives locales sont, de nos jours, essentiellement représentées par les préservatifs, et en particulier les préservatifs masculins. En effet, les diaphragmes, les capes cervicales et les spermicides, bien que conservant quelques adeptes, sont actuellement peu utilisés. Les professionnels de santé les conseillent rarement en raison de leur mauvaise efficacité contraceptive et de leur mise en place délicate.

Les préservatifs offrent de nombreux avantages comme la simplicité de leur utilisation ou l'absence de contre-indication. Ils sont de plus faciles à se procurer. Cependant, leur coût peut être un frein à leur emploi systématique, surtout en ce qui concerne les préservatifs féminins et ceux en matière synthétique. Ils sont disponibles gratuitement dans les centres de dépistages des infections sexuellement transmissibles et les centres du planning familial.

Les préservatifs jouent un rôle majeur dans la prévention des IST. Il convient cependant de rappeler qu'une sexualité réfléchie, avec un partenaire de confiance, dans le cadre d'une relation stable, reste le meilleur moyen de limiter l'expansion de l'épidémie du VIH. Les campagnes d'information et de dépistage du VIH, mais aussi de l'hépatite B, permettent en outre de connaître son statut sérologique afin de ne pas mettre en danger son partenaire.

Pour finir, certaines précautions sont à respecter afin d'optimiser la fiabilité des préservatifs. Il vaut mieux utiliser des préservatifs bénéficiant du label NF EN ISO 4074, lors de chaque rapport, et en suivant les recommandations de bon usage.

La double utilisation d'un préservatif et d'une autre méthode contraception (pilule, dispositif intra-utérin) peut représenter une solution intéressante pour certaines personnes. En cas de d'utilisation incorrecte, de rupture ou de non-utilisation, il convient de faire appel à une contraception d'urgence.

3. Méthodes de contraception dites « naturelles »

Les méthodes naturelles de contraception tentent de déterminer la période fertile de la femme afin d'éviter tout rapport sexuel à ce moment-là. Différentes approches ont été testées depuis plusieurs décennies afin d'optimiser leur efficacité tout en réduisant au strict nécessaire la période d'abstinence imposée aux couples. La pratique des méthodes naturelles, après avoir connu une baisse régulière depuis l'arrivée de la pilule, s'est stabilisée depuis l'an 2000, et concerne aujourd'hui 6,2 % des femmes (36).

a) Méthode Ogino-Knaus : calcul de la période fertile

Cette méthode porte le nom de deux gynécologues qui étudièrent les rythmes calendaires des cycles menstruels féminins (134). Le Docteur Kyusaku Ogino établit en 1924 qu'une seule ovulation avait lieu au cours du cycle menstruel, habituellement entre le douzième et le seizième jour du cycle. Il détermina également que les spermatozoïdes pouvaient survivre environ quatre jours après l'éjaculation, et que l'ovule n'était fécondable que pendant environ 24 heures. Ses recherches avaient pour objectif d'aider les couples ayant des difficultés à concevoir en leur indiquant la période la plus favorable à la conception d'un enfant.

En 1928, le Docteur Hermann Knaus reprenait les travaux du Docteur Ogino, mais dans la perspective d'en faire un moyen de contraception. Cette méthode consiste à prévoir, grâce à un calcul statistique, la période de l'ovulation. La femme doit tout d'abord surveiller et noter minutieusement les dates de ses menstruations pendant un an, en dehors de toute prise de contraceptif hormonal. Elle peut ainsi déterminer la longueur, en jours, de son cycle le plus court et de son cycle le plus long. À partir de ces résultats, elle peut ainsi calculer, théoriquement, la période fertile de son cycle menstruel, grâce à la formule suivante :

- Premier jour de la période fertile : [cycle le plus court] – 18
- Dernier jour de la période fertile : [cycle le plus long] – 11

Par exemple, si le cycle le plus court dure 25 jours, et que le cycle le plus long dure 33 jours, la période fertile s'étendrait du 7ème au 22ème jour après le début des règles. Cet

intervalle correspond donc à la période d'abstinence nécessaire pour que la femme ne tombe pas enceinte.

Cette méthode se heurte à plusieurs difficultés. En premier lieu, elle n'est pas utilisable lorsque les cycles sont irréguliers, ce qui est fréquent. D'autre part, elle exige une grande discipline de la part du couple, qui peut avoir à supporter de longues périodes d'abstinence (15 jours par cycle dans l'exemple ci-dessus).

Le taux d'échec de cette méthode est très élevé, puisqu'il est de 9 % lorsqu'elle est parfaitement employée, et de 25 % en pratique courante selon l'OMS (123). Une publication de 2002 a rapporté des taux de grossesse à un an de 4,75 % en utilisant la méthode correctement (abstinence parfaite entre le 8ème et le 19ème jour du cycle), et un taux de 11,96 % en usage courant, ce qui seraient des résultats plus satisfaisants (135). Néanmoins, cette méthode reste la moins efficace de toutes les techniques prévisionnelles.

b) Méthode Billings : observation de la glaire cervicale

Cette méthode a été mise au point dans les années 1970 par un couple de médecins australiens, John et Evelyn Billings (136). Elle est aussi parfois appelée « méthode d'ovulation ». Elle se base sur l'observation directe de la glaire cervicale au niveau de l'entrée du vagin. L'étude de ces sécrétions permet à la femme de savoir si elle est en période féconde ou non.

La consistance de la glaire varie au cours du cycle, et la méthode Billings s'appuie sur l'interprétation de ces changements. Lorsque que la glaire est liquide et filante (pastille blanche, *voir tableau 9 ci-après*), les couples doivent s'abstenir de tout rapport sexuel. Cette abstinence doit perdurer jusqu'au troisième jour après la modification de la consistance de la glaire. Juste après l'ovulation, en effet, la glaire change brusquement d'aspect. La femme soit ressent une sensation de sécheresse (pastille verte), soit relève la présence d'une glaire pâteuse (pastille jaune), signes d'infertilité.

Cette méthode nécessite un apprentissage afin d'identifier la période fertile et le pic de fécondité, nommé « sommet » (pastille blanche avec triangle). Cette formation, assurée par d'autres personnes utilisant déjà cette méthode, est assez simple et repose avant tout sur une surveillance attentive de la consistance de la glaire pendant un cycle complet.

Durant ce premier cycle, il est vivement conseillé d'éviter tout rapport sexuel afin que le liquide séminal ne perturbe pas l'appréciation de la qualité de la glaire.

Les couples souhaitant mettre en œuvre cette méthode de contraception sont invités à tenir jour après jour, de préférence le soir, un tableau consignant la date et la description de la glaire. Afin de donner un aspect plus visuel à cette prise de notes, un code couleur est proposé pour caractériser chaque évolution de la glaire, et donc chaque période du cycle.

Couleur de la pastille	Rouge	Verte	Blanche	Blanche avec un triangle	Jaune
Jours du cycle	J1 à J5	J6 à J8 puis J15 à J28	J9 à J13	J14	J15 à J28
Caractéristiques de la glaire	Menstruations	Sensation de sécheresse	Sécrétions troubles, collantes, grumeleuses, puis glaire élastique, filante, transparente, limpide, pouvant s'étirer entre les doigts	Sensation de lubrification	Glaire collante, opaque, pâteuse, comme coagulée

Tableau 9 – *Exemple d'évolution des caractéristiques de la glaire cervicale (136).*

Remarque : Les jours ne sont donnés qu'à titre indicatif, sur le modèle d'un cycle moyen de 28 jours. Le court intervalle de « sécheresse » entre les menstruations et la période fertile peut, chez certaines femmes, être inexistant. Dans cet exemple, le couple doit s'abstenir entre le 9ème et le 17ème jour du cycle (soit 3 jours après le « sommet », ici à J14).

L'efficacité de cette méthode dépend essentiellement de la motivation du couple et de la qualité des observations de la femme. L'indice de Pearl de la méthode Billings est de 3,5 en utilisation optimale, de 6,3 en la joignant avec des méthodes « barrières » durant les jours fertiles, et de 13,7 en pratique courante (137).

c) Méthode dite « des températures »

L'élévation de la température corporelle de la femme durant la dernière partie du cycle menstruel a été remarquée dès la fin du XIXème siècle (138). Le Docteur Van de Velde a été le premier, en 1928, à associer cette hausse thermique à la sécrétion de progestérone par le corps jaune. La possibilité d'appliquer ces connaissances à une méthode de régulation des naissances est apparue peu de temps après. Cependant, la température n'indique pas avec précision le jour de l'ovulation, mais seulement le passage de la phase folliculaire à la phase lutéale du cycle. Ainsi, en relevant chaque jour la température corporelle, on peut constater un décalage net (entre 0,2 et 0,4°C) entre les deux phases.

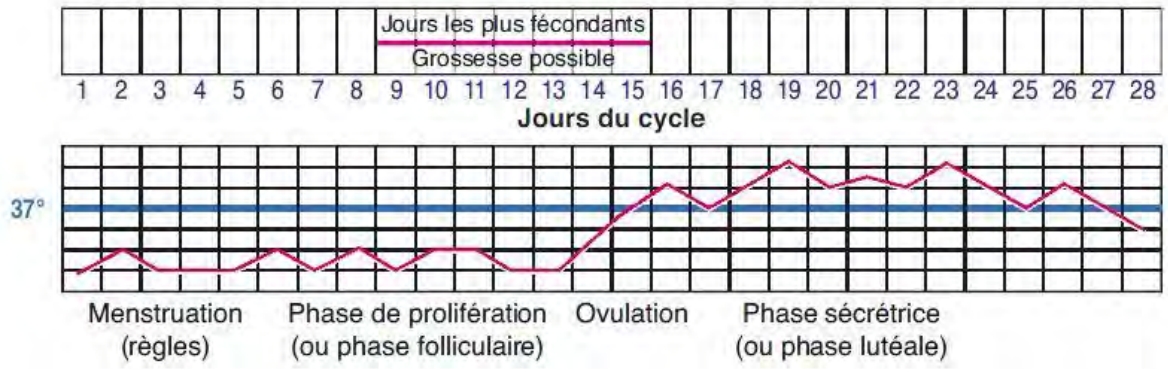


Figure 14 – *Courbe de températures au cours d'un cycle menstruel (5).*

Certaines conditions doivent être respectées pour que la courbe thermique soit valable (138). Il faut tout d'abord que les températures quotidiennes soient prises dans des conditions comparables afin de pondérer les variations physiologiques dues au rythme

circadien et à l'activité corporelle. La température doit être prise au réveil, après un repos raisonnable, à la même heure d'un jour sur l'autre et toujours avec le même thermomètre. La prise peut être buccale, mais elle est plus précise par voie rectale ou vaginale, et doit être faite pendant un temps suffisamment long pour que la valeur affichée se soit stabilisée (5 minutes suffisent en général). Toute modification de ces paramètres doit être notée afin d'en tenir compte lors de l'interprétation, en cas de valeur anormale.

Les valeurs relevées doivent être reportées sur du papier graphique, en prenant soin d'utiliser une échelle verticale suffisamment large pour que la courbe soit lisible. Trois mesures de températures « hautes » sont nécessaires pour s'assurer qu'il s'agit du plateau hyperthermique signant le début de la phase lutéale. À ce moment-là, il est certain que la période infertile a débuté puisque le temps qu'il faut pour confirmer un plateau soutenu suppose un niveau de progestérone circulante suffisant pour situer l'ovulation plus d'un jour auparavant, ce qui couvre la survie de l'ovule (138).

Cependant, l'interprétation de la courbe n'est pas toujours aisée. Certaines courbes montrent des oscillations assez importantes, ou une montée graduelle ou hésitante. D'autre part, il arrive que l'élévation de la température due à la progestérone soit masquée par une infection intercurrente.

Le principal avantage de la courbe thermique est d'offrir une méthode objective aux couples souhaitant pratiquer les méthodes de régulation des naissances. Pour ceux qui utilisent le test thermique comme seul indice de la fécondité, la période d'abstinence dure du début des règles à la confirmation du plateau hyperthermique. Cette période peut être particulièrement prolongée lorsque les cycles sont longs, en préménopause et durant l'allaitement, ce qui représente un défi pour les couples utilisant ce seul moyen de contraception.

d) Conclusion

Les trois méthodes de contraception dites « naturelles » détaillées jusqu'à présent exploitent chacune un aspect des modifications physiologiques perceptibles par la femme au cours de ses cycles menstruels. Cependant, utilisées indépendamment, leur efficacité contraceptive est insuffisante et, de plus, elles sont très contraignantes pour le couple.

Afin de pallier ces inconvénients, la solution est de combiner ces méthodes afin de déterminer avec plus de précision et de fiabilité la période fertile. C'est ce que propose la méthode sympto-thermique.

Comme son nom l'indique, cette méthode associe le relevé quotidien de la température corporelle à l'appréciation par la femme des signes et symptômes apparaissant en relation avec le cycle menstruel. Néanmoins, ces signes ne se limitent pas à l'observation de la glaire cervicale, mais comprennent aussi les changements du col utérin, l'éventuelle survenue de douleurs abdominales, parfois l'apparition de légères pertes sanguines intermenstruelles, une sensibilité particulière au niveau de la poitrine, des variations de l'humeur et de la libido, ou d'autres symptômes particuliers à chaque femme, comme de l'acné ou encore une odeur particulière (138). La femme doit donc apprendre à lire et à interpréter les signes que lui donne son corps sur des phénomènes internes, habituellement inaperçus.

Le calcul des rythmes et la courbe de températures ajoutent une composante plus objective aux sensations décrites plus haut, parfois difficiles à saisir. Une autre méthode objective est d'utiliser des bandelettes urinaires de détection de l'hormone LH. Cette hormone apparaît dans les urines 24 à 48 heures avant l'ovulation, donc un test positif a une valeur prédictive de l'ovulation. Le principal inconvénient de ces tests est leur prix.

La méthode sympto-thermique offre donc plusieurs éléments complémentaires pour l'identification des périodes fertiles et infertiles. Chaque couple doit par la suite choisir le ou les critères qu'il juge prioritaires, les autres indices ne servant qu'à les conforter.

L'efficacité de cette méthode est bonne puisque l'indice de Pearl est de 2 en utilisation parfaite selon l'OMS (123). Cependant, cette efficacité dépend essentiellement de l'implication du couple qui doit adapter son comportement sexuel aux périodes de fertilité de la femme (139).

Toutes les méthodes de contraception dites « naturelles » nécessitent une bonne communication en sein du couple, qui doit assumer les contraintes qu'elles imposent mais aussi accepter la possibilité d'un échec de ces méthodes, ce qui déboucherait sur l'arrivée d'un enfant. Elles nécessitent d'être bien enseignées, bien comprises et bien appliquées. Ces méthodes peuvent par ailleurs être utilisées, à l'inverse, pour favoriser la conception lorsque le couple le désire.

CONCLUSION

Les enjeux inhérents à la contraception sont multiples et varient considérablement selon les personnes qui les envisagent. Au niveau individuel, la contraception entre dans un projet de vie. Elle permet de vivre sa sexualité et sa fécondité de façon indépendante. Les couples ont maintenant la possibilité de choisir le meilleur moment pour accueillir un enfant, et en attendant, ils utilisent une méthode contraceptive. La grossesse n'est plus le fruit du hasard comme cela l'a été durant des siècles, mais est devenue une décision souvent mûrement réfléchie. En conséquence, la plupart des grossesses non désirées sont mal vécues et sont considérées comme des échecs.

Du point de vue médical, l'objectif est d'allier une efficacité contraceptive satisfaisante à un minimum de risques pour la santé actuelle et future de la patiente. La contraception hormonale d'une part, et les dispositifs intra-utérins d'autre part, remplissent relativement bien ces deux critères. En effet, en utilisation optimale, la contraception hormonale présente un indice de Pearl de 0,3 selon l'OMS, et les dispositifs intra-utérins ont un indice de Pearl de 0,6 et 0,1 respectivement pour ceux au cuivre et celui au lévonorgestrel. Ces méthodes sont donc considérées comme « très efficaces ». Parallèlement, les effets secondaires graves comme des accidents cardio-vasculaires ou l'apparition d'un cancer liés à la prise d'hormones de synthèse, ainsi que l'apparition de maladies inflammatoires pelviennes lors de la pose d'un DIU, sont rares. De plus, l'incidence d'apparition de ces complications peut encore être significativement diminuée par un interrogatoire minutieux des antécédents personnels et familiaux de la patiente, par une évaluation des risques d'IST liés à ses habitudes sexuelles et par un suivi médical régulier. La contraception hormonale et les DIU sont donc des méthodes contraceptives fiables et sûres si elles sont correctement utilisées.

Cependant, l'indice de Pearl en usage courant de la contraception hormonale est de 8 selon l'OMS. L'oubli de la prise de la pilule est en effet très fréquent, ce qui entraîne de nombreuses grossesses non désirées. En ce qui concerne les DIU en revanche, les indices de Pearl en utilisation courante et en utilisation optimale sont comparables. D'autre part, même si le pourcentage de survenue d'effets indésirables graves est très faible, le nombre de femmes y étant confronté reste dans tous les cas trop élevé puisqu'il s'agit de personnes jeunes. Ces incidents peuvent malheureusement entraîner un décès brutal (embolie

pulmonaire) ou altérer la fertilité ultérieure (infection sur DIU). Le risque thromboembolique des pilules de troisième et quatrième génération a été particulièrement médiatisé depuis fin 2012, alors même qu'il était déjà connu depuis plus de 15 ans. Toutes les associations œstroprogestatives augmentent ce risque, mais de façon plus ou moins importante selon le type de progestatif. Les pilules de deuxième génération faiblement dosées doivent être prescrites en première intention, mais le choix dépend essentiellement du terrain personnel de la patiente.

Les autres effets indésirables de la contraception hormonale, de type androgéniques, et la modification du profil des saignements, sont moins graves, mais il est important d'en tenir compte car ils sont fréquents et ce sont ceux que la patiente remarquera le plus. Ils influencent l'acceptabilité et la qualité de l'observance de la méthode contraceptive choisie. Par ailleurs, certaines interactions médicamenteuses peuvent entraîner une baisse de l'efficacité de la contraception hormonale.

La contraception locale et les méthodes de contraception dites « naturelles » présentent l'avantage de n'entraîner aucune modification physiologique chez la femme. En outre, elles ne sont responsables d'aucun retard du retour à la fertilité à leur arrêt, contrairement à la contraception hormonale et aux DIU, pour lesquels de nouvelles études seraient nécessaires. Toutefois, elles nécessitent de la motivation et leurs indices de Pearl ne sont pas très bons. Le préservatif offre aussi une protection contre les infections sexuellement transmissibles.

L'éventail des choix contraceptifs est aujourd'hui très large, et permet de proposer, pour chaque situation, une réponse adaptée et personnalisée. La patiente doit être informée à la fois des points positifs de la méthode choisie mais aussi de ses limites, et doit accepter les contraintes qu'elle impose. Il est donc essentiel que les professionnels de santé continuent à promouvoir un bon usage de la contraception, quelle que soit la méthode choisie, pour accompagner au mieux le projet de vie de chaque couple.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cole LA, Ladner DG, Byrn FW. The normal variabilities of the menstrual cycle. Fertil Steril. 2009;91(2):522‑527.

2. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Physiologie de la reproduction féminine. Physiol Hum Mécanisme Fonct Org. 6ème éd. Maloine; 2013. p. 603‑631.

3. Rihaoui S, Bessueille E, Anahory T, Reyftmann L, Dechaud H, Hamamah S. Menstruations normales. EMC - Gynécologie. 2007;2(1):1‑9.

4. http://app-asap.over-blog.com/article-anatomie-de-l-appareil-genital-feminin-43833987.html consulté le 12/07/13.

5. Merviel P, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, Lourdel E, et al. Cycle menstruel. EMC - Gynécologie. 2011;6(1):1‑17.

6. Devoto L, Fuentes A, Kohen P, Cespedes P, Palomino A, Pommer R, et al. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. Fertil Steril. 2009;92(3):1067‑1079.

7. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Système endocrinien. Physiol Hum Mécanisme Fonct Org. 6ème éd. Maloine; 2013. p. 311‑352.

8. Ducornet B, Abiven G, Raffin-Sanson M-L. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. EMC - Endocrinol - Nutr. 2005;2(4):1‑15.

9. Welt CK, Pagan YL, Smith PC, Rado KB, Hall JE. Control of Follicle-Stimulating Hormone by Estradiol and the Inhibins: Critical Role of Estradiol at the Hypothalamus during the Luteal-Follicular Transition. J Clin Endocrinol Metab. 2003 ; 88(4):1766‑1771.

10. Hillier D la communication de S-G. Rôle de la LH sur la folliculogenèse dans le cycle menstruel. Journ. 2002;31(2-C2):12‑14.

11. Seli E, Arici A. Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems. Semin Reprod Med. 2003;21(2):135‑144.

12. Kohen P, Castro A, Caballero-Campo P, Castro O, Vega M, Makrigiannakis A, et al. Interleukin-1beta (IL-1beta) is a modulator of human luteal cell steroidogenesis: localization of the IL type I system in the corpus luteum. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(11):4239‑4245.

13. Bulletti C, Ziegler D de, Polli V, Diotallevi L, Ferro ED, Flamigni C. Uterine contractility during the menstrual cycle. Hum Reprod. 2000;15(suppl 1):81‑89.

14. Punyadeera C, Thijssen VL, Tchaikovski S, Kamps R, Delvoux B, Dunselman G a. J, et al. Expression and regulation of vascular endothelial growth factor ligands and

receptors during menstruation and post-menstrual repair of human endometrium. Mol Hum Reprod. 2006;12(6):367‑375.

15. Bergeron C. Morphological changes and protein secretion induced by progesterone in the endometrium during the luteal phase in preparation for nidation. Hum Reprod. 2000;15(suppl 1):119‑128.

16. Zaafrane F, Faleh R, Melki W, Sakouhi M, Gaha L. Le syndrome prémenstruel: revue générale. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2007;36(7):642‑652.

17. Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1990;162(1):105‑109.

18. Hammarbäck S, Bäckström T. Induced anovulation as treatment of premenstrual tension syndrome. A double-blind cross-over study with GnRH-agonist versus placebo. Acta Obstet Gynecol Scand. 1988;67(2):159‑166.

19. Bäckström T, Hansson-Malmström Y, Lindhe BA, Cavalli-Björkman B, Nordenström S. Oral contraceptives in premenstrual syndrome: a randomized comparison of triphasic and monophasic preparations. Contraception. 1992;46(3):253‑268.

20. Connell EB, Mishell DR, Westhoff CL, American Society for Reproductive Medicine US. Contraception in the prepill era. Contracept Stoneham. Elsevier Science, New York, NY; 1998. p. 7S‑10S.

21. Quarini CA. History of contraception. Womens Heal Med. 2005;2(5):28‑30.

22. Tahou C, Sallerin B. Histoire de la contraception. [Toulouse]: Université P. Sabatier; 2007. Thèse.

23. Weil-Olivier C, Delchiaro L. Vie de femmes, 50 ans d'avancées médicales. John Libbey Eurotext; 2008.

24. Touraine P, Goffin V. Physiologie de la prolactine. EMC - Endocrinol - Nutr. 2005;2(1):1‑19.

25. Djerassi C. Steroid research at Syntex: « the pill » and cortisone. Steroids. 1992;57(12):631‑641.

26. Colton FB. Steroids and « the pill »: early steroid research at Searle. Steroids. 1992;57(12):624‑630.

27. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(1):3‑12.

28. Junod SW, Marks L. Women's trials: the approval of the first oral contraceptive pill in the United States and Great Britain. J Hist Med Allied Sci. 2002;57(2):117‑160.

29. Articles L648 & L649 du code de la santé publique, loi du 31 juillet 1920.

30. Chauveau S. Les espoirs déçus de la loi Neuwirth. Mix Coéducation. 2003;

31. Loi n°67-1176 du code de la santé publique, dite loi Neuwirth, relative à la régulation des naissances, du 28 décembre 1967.

32. Loi n°74-1026 du code de la santé publique, portant diverses dispositions relatives à la régulation des naissances, du 4 décembre 1974.

33. Loi n°75-17 du code de la santé publique, dite Simone Veil, relative à l'interruption volontaire de grossesse (IVG), du 17 janvier 1975.

34. Loi n°2001-588 du code de la santé publique, relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception, du 4 juillet 2001.

35. Décret n°2012-883, relatif à la dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux par le pharmacien, du 17 juillet 2012.

36. Bajos N, Bohet P, Le Guen M, Institut National d'Etudes Démographiques. (I.N.E.D.). Paris. FRA. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? Popul Soc. 2012;(492):4p.

37. Choix de contraception en France : des disparités infondées. Rev Prescrire. 2013;33(357):543.

38. Trémollieres F. Contraception orale estro-progestative : quelle différence entre éthinylestradiol et estradiol ? Gynécologie Obstétrique Fertil. 2012;40(2):109‑115.

39. Sancho B, Guerra-Tapia A. [Oral contraceptives in dermatology]. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2009;100(6):445‑455.

40. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric J Int Menopause Soc. 2005;8 Suppl 1:3‑63.

41. Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. Contraception. 1996;54(2):59‑69.

42. Serfaty D, Gabriel R. Contraception hormonale estroprogestative. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 82‑118.

43. Le dictionnaire Vidal. 2013.

44. Frye CA. An overview of oral contraceptives : Mechanism of action and clinical use. Neurology. 2006;66(6).

45. Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM, Ho PC, Cheng L, Dada K, et al. Amenorrhea associated with contraception-an international study on acceptability. Contraception. 2003;67(1):1‑8.

46. Chanel S, de Roquancourt A. Histologie et cytologie de l'appareil génital féminin : modifications liées aux méthodes contraceptives. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 32‑40.

47. Prévenir les grossesses non désirées. Rev Prescrire. 2009;29(308):447‑451.

48. Aubeny E, Buhler M, Colau JC, Vicaut E, Zadikian M, Childs M. The Coraliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. Eur J Contracept Reprod Heal Care Off J Eur Soc Contracept. 2004;9(4):267‑277.

49. Kapp N, Curtis K, Nanda K. Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. Contraception. 2010;82(1):17‑37.

50. Sitruk-Ware R, Serfaty D. Contraception progestative. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 118‑137.

51. Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. Hum Reprod Oxf Engl. 1999;14(4):982‑985.

52. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 micrograms/day or levonorgestrel 30 micrograms/day. Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. Eur J Contracept Reprod Health Care. 1998;3(4):169‑178.

53. Yuzpe AA. Postcoital contraception. Int J Gynaecol Obstet. 1978;16(6):497‑501.

54. Dunn S, Guilbert É, Burnett M, Aggarwal A, Bernardin J, Clark V, et al. Emergency contraception. Int J Gynecol Obstet. 2013;120(1):102‑107.

55. Gemzell-Danielsson K, Berger C, P.G.L. L. Emergency contraception — mechanisms of action. Contraception. 2013;87(3):300‑308.

56. Loi n°2000-1209 du Code de la santé publique, relative à la contraception d'urgence, du 13 décembre 2000.

57. Prabhakaran S, Sweet A. Self-administration of subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for contraception: feasibility and acceptability. Contraception. 2012;85(5):453‑457.

58. Williams RL, Hensel DJ, Fortenberry JD. Self-administration of subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate by adolescent women. Contraception. 2013;88(3):401‑407.

59. Hu E, Ikeako LC, Obiora-Okafor NC. The use of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) injectable contraceptive in Enugu, Nigeria. Niger J Med J Natl Assoc Resid Dr Niger. 2012;21(3):266‑271.

60. Halpern V, Combes SL, Dorflinger LJ, Weiner DH, Archer DF. Pharmacokinetics of subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate injected in the upper arm. Contraception [Internet]. juill 2013 [cité 1 oct 2013]; Disponible sur: https://www-sciencedirect-com.docadis.ups-tlse.fr/science/article/pii/S0010782413004605#

61. Bennink HJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Implanon, a single-rod etonogestrel contraceptive implant. Eur J Contracept Reprod Heal Care Off J Eur Soc Contracept. 2000;5 Suppl 2:12‑20.

62. Mornar S, Chan L-N, Mistretta S, Neustadt A, Martins S, Gilliam M. Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women. Am J Obstet Gynecol. 2012;207(2):110.e1‑110.e6.

63. Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. Contraception. 1998;58(6 Suppl):99S‑107S.

64. Institut national du cancer, Institut de veille sanitaire. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2012. 2012.

65. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. Hum Reprod Update. 2010;16(6):631‑650.

66. Espié M, Hamy A-S, Bonfils S, Tournants B, Perret F. Contraception et cancer. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 171‑192.

67. Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG, Wilson HG, Jeng G, Folger SG, et al. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. Contraception. 2012;85(4):342‑350.

68. Bertram CC. Evidence for Practice: Oral Contraception and Risk of Cervical Cancer. J Am Acad Nurse Pract. 2004;16(10):455‑461.

69. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. Lancet. 2003;361(9364):1159‑1167.

70. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet. 2007;370(9599):1609‑1621.

71. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. Endocr Relat Cancer. 2010;17(4):R263‑271.

72. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet. 2008;371(9609):303‑314.

73. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2009;15(5):489‑498.

74. Winther JF, Dreyer L, Tryggvadottir L. Avoidable cancers in the Nordic countries. Exogenous hormones. APMIS Suppl. 1997;76:132‑140.

75. Tyler ET. Oral contraception and venous thrombosis. JAMA J Am Med Assoc. 1963;185(2):131‑132.

76. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. Thromb Res. 2010;126(1):5‑11.

77. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet. 1995;346(8990):1575‑1582.

78. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. Lancet. 1995;346(8990):1589‑1593.

79. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. 2009;339:b2921.

80. Chabbert-Buffet N, Guigues B, Trillot N, Biron C, Morange P, Pernod G, et al. Thrombose et contraception estroprogestative : mise au point du groupe de travail pluridisciplinaire CNGOF-FNCGM-GEHT-SFMV. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2013;42(4):309‑315.

81. Rathbun S. Venous thromboembolism in women. Vasc Med Lond Engl. 2008;13(3):255‑266.

82. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. J Thromb Haemost JTH. 2009;7 Suppl 1:301‑304.

83. Kluft C, Meijer P, LaGuardia KD, Fisher AC. Comparison of a transdermal contraceptive patch vs. oral contraceptives on hemostasis variables. Contraception. 2008;77(2):77‑83.

84. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. BMJ. 2012;345:e4944.

85. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. J Thromb Haemost JTH. 2008;6(4):632‑637.

86. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(1):35‑45.

87. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. The Lancet. 1997;349(9060):1202‑1209.

88. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet. 1996;348(9026):498‑505.

89. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med. 2012;366(24):2257‑2266.

90. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin P-Y, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):1169‑1174.

91. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard J-C, Scarabin P-Y, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. Stroke J Cereb Circ. 2009;40(4):1059‑1062.

92. Jamin-Paris C. Tabac et contraceptions. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 153‑158.

93. Elalamy I. Pilule et tabac : les risques d'un mauvais mariage et d'une double peine. J Mal Vasc. 2012;37(2):41.

94. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.

95. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Hormonal contraception and cardiovascular system. Arq Bras Cardiol. 2011;96(4):e81‑89.

96. Foubert L. Modifications des lipides plasmatiques et contraception hormonale. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 137‑140.

97. Oesterheld JR, Cozza K, Sandson NB. Oral contraceptives. Psychosomatics. 2008;49(2):168‑175.

98. Chabbert-Buffet N. Interférences médicamenteuses et contraceptifs oraux. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 197‑202.

99. Orlistat : échec de contraception orale. Rev Prescrire. 2006;26(277):748.

100. Archer DF, Thomas RL. The fallacy of the postpill amenorrhea syndrome. Clin Obstet Gynecol. 1981;24(3):943‑950.

101. Lucereau-Barbier M, Graesslin O. Contraception et fertilité ultérieure. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 466‑476.

102. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. Contraception. 2011;84(5):465‑477.

103. Cronin M, Schellschmidt I, Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. Obstet Gynecol. 2009;114(3):616‑622.

104. Barnhart KT, Schreiber CA. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. Fertil Steril. 2009;91(3):659‑663.

105. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod Oxf Engl. 2003;18(9):1959‑1966.

106. Hitchcock C, Prior J. Parity and subfertility effects of continuous oral contraceptives on fertility are important. 2009.

107. Grossman Barr N. Managing adverse effects of hormonal contraceptives. Am Fam Physician. 2010;82(12):1499‑1506.

108. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD003987.

109. Quereux C, Gabriel R. Bénéfices non contraceptifs de la contraception orale. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2003;31(12):1047‑1051.

110. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(3 Pt 1):636‑649.

111. Mimoun S. Contraception et sexualité. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 456‑465.

112. Gompel A. Métrorragies sous contraceptifs : attitude thérapeutique. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2008;37(8S1):356‑364.

113. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. BMJ. 2010;340:c927.

114. Serfaty D. Dispositifs intra-utérins. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 203‑239.

115. Gronier H, Letombe B, Collier F, Dewailly D, Robin G. [Focus on intrauterine contraception in 15 questions and answers]. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2012;40(1):37‑42.

116. Sääv I, Aronsson A, Marions L, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial. Hum Reprod Oxf Engl. 2007;22(10):2647‑2652.

117. Dispositifs intra-utérins, alias stérilets, première partie. Rev Prescrire. 2009;29(304):113‑119.

118. Segal SJ, Alvarez-Sanchez F, Adejuwon CA, Brache de Mejia V, Leon P, Faundes A. Absence of chorionic gonadotropin in sera of women who use intrauterine devices. Fertil Steril. 1985;44(2):214‑218.

119. Boudineau M, Multon O, Lopes P. Contraception par dispositif intra-utérin. Encycl Médico-Chir. 2001;7 38-A-09.

120. Graesslin O, Derniaux E. [Medical treatment of idiopathic menorrhagia]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2008;37 Suppl 8:S384‑397.

121. Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, Schulz KF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD006034.

122. Jamin P de vue de C, Madelenat P, Rayr R par C. DIU au cuivre : pourquoi choisir une contraception non-hormonale ? Gynécologie Obstétrique Fertil. 2010;38(1):H2‑H5.

123. Organisation mondiale de la santé, Genève, Département Santé et Recherche génésique, Santé familiale et communautaire. Une sélection de recommandations pratiques relatives à l'utilisation de méthodes contraceptives. 2ème édition; 2005.

124. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Evolution récente de l'utilisation des contraceptifs en France : contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs. 2013.

125. Serfaty D. Contraception vaginale. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 240‑259.

126. Contraception, gare aux spermicides utilisés seuls ! Rev Prescrire. 2006;26(274):526.

127. Heikinheimo O, Lähteenmäki P. Contraception and HIV infection in women. Hum Reprod Update. 2009;15(2):165‑176.

128. Serfaty D, Rousset-Jablonski C. Préservatif masculin. Contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011. p. 269‑278.

129. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Non-latex versus latex male condoms for contraception. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD003550.

130. Charpin D, Tummino C. L'allergie au latex : qu'en reste-t-il ? Rev Française Allergol. 2013;53(3):185‑187.

131. Cook L, Nanda K, Taylor D. Randomized crossover trial comparing the eZ.on plastic condom and a latex condom. Contraception. 2001;63(1):25‑31.

132. Moreau C, Bouyer J, Bajos N, Rodríguez G, Trussell J. Frequency of discontinuation of contraceptive use: results from a French population-based cohort. Hum Reprod Oxf Engl. 2009;24(6):1387‑1392.

133. White ND, Hill DM, Bodemeier S. Male condoms that break in use do so mostly by a « blunt puncture » mechanism. Contraception. 2008;77(5):360‑365.

134. Porter JF. The rhythm method of contraception. J Reprod Fertil Suppl. 1975;(22):91‑105.

135. Arévalo M, Jennings V, Sinai I. Efficacy of a new method of family planning: the Standard Days Method. Contraception. 2002;65(5):333‑338.

136. Sentis R, Sentis M. Maîtrise de la fécondité par la méthode naturelle des Docteurs Billings. 2ème éd. Médiaspaul; 1991.

137. Arévalo M, Jennings V, Nikula M, Sinai I. Efficacy of the new TwoDay Method of family planning. Fertil Steril. 2004;82(4):885‑892.

138. Parenteau-Carreau S. Les méthodes sympto-thermiques. Sympto-Therm Methods Engl. 1983;11(11):1189‑1203.

139. Frank-Herrmann P, Heil J, Gnoth C, Toledo E, Baur S, Pyper C, et al. The effectiveness of a fertility awareness based method to avoid pregnancy in relation to a couple's sexual behaviour during the fertile time: a prospective longitudinal study. Hum Reprod Oxf Engl. 2007;22(5):1310‑1319.

140. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: A WHO Family Planning Cornerstone. 4th éd. Geneva: World Health Organization; 2010.

141. Trussell J. Contraceptive efficacy. Arch Dermatol. 1995;131(9):1064‑1068.

ANNEXES

Annexe 1 : Brochure d'information 2013 : « choisir sa contraception »

<u>Annexe 2</u> : Contre-indications des contraceptions œstroprogestatives et progestatives pures

Source : (140)	**Contraception œstro-progestative**	**Contraception progestative pure**
Cancers :		
- Cancer du sein (actuel)	4	4
- Cancer du col de l'utérus (non encore traité)	2	1
Hépatopathies :		
- Tumeur hépatique	4	3
- Hépatite aiguë / fulminante	4	1
Thrombose veineuse profonde :		
- Antécédents	4	2
- Aiguë	4	3
- Chirurgie lourde, immobilisation prolongée	4	2
Maladie cardio-vasculaire :		
- AVC	4	2
- Cardiopathie ischémique	4	2
- Facteurs de risque multiples	3 à 4	2
Âge ≥ 40 ans	2	1
Tabagisme :		
- < 35 ans	2	1
- ≥ 35 ans	3	1
Migraine avec aura	4	2
Hypertension :		
- 14,0-15,9 / 9,0-9,9	3	1
- ≥ 16,0 / ≥ 10,0	4	2
Diabète	2	2
Obésité	2	1
Interactions médicamenteuses :		
- Rifampicine, rifabutine	2 à 3	3
- Certains anti-coagulants	2 à 3	3
- Traitement anti-rétroviral	2	2
Allaitement :		
- Jusqu'à 6 semaines	4	3
- De 6 semaines à 6 mois	3	1
Saignements vaginaux inexpliqués	2	2

1 : La méthode peut être utilisée en toutes circonstances.
2 : La méthode peut généralement être utilisée.

3 : La méthode est généralement contre-indiquée à moins qu'aucune autre méthode plus appropriée ne soit disponible ou acceptable.

4 : La méthode ne doit pas être utilisée.

<u>Annexe 3</u> : Contre-indications des dispositifs intra-utérins

Source : (140)	**DIU au cuivre**	**DIU au lévonorgestrel**
Grossesse	4	4
Post-partum : 48 heures à < 4 semaines	3	3
Infection puerpérale	4	4
Immédiatement après un avortement septique	4	4
Thrombose veineuse profonde /embolie pulmonaire : - En cours - En cours sous anticoagulants	 1 1	 3 2
Cardiopathie ischémique en cours et antécédent de cardiopathie ischémique	1	Adoption : 2 Continuation : 3
Lupus érythémateux systémique : - Anticorps phospholipides positifs (ou inconnus) - Thrombocytopénie sévère	 Adoption : 1 Continuation : 1 Adoption : 3 Continuation :	 3 2
Migraine avec aura (quel que soit l'âge)	1	3
Saignements vaginaux inexpliqués	Adoption : 4 Continuation : 2	Adoption : 4 Continuation : 2
Maladie trophoblastique : - Avec taux de β-hCG indétectable ou en régression - Maligne ou avec persistance d'un taux de β-hCG élevé	 3 4	 3 4
Cancer du col utérin (avant traitement)	Adoption : 4 Continuation : 2	Adoption : 4 Continuation : 2
Cancer du sein : - En cours - En rémission depuis 5 ans	 1 1	 4 3
Cancer de l'endomètre (avant traitement)	Adoption : 4 Continuation : 2	Adoption : 4 Continuation : 2
Cancer de l'ovaire (avant traitement)	Adoption : 3 Continuation : 2	Adoption : 3 Continuation : 2
Fibromes utérins avec déformation de la cavité utérine	4	4
Anomalies anatomiques de la cavité utérine congénitales ou acquises rendant impossible toute insertion de DIU	4	4
Maladie inflammatoire pelvienne en cours	Adoption : 4 Continuation : 2	Adoption : 4 Continuation : 2

Antécédent de maladie inflammatoire pelvienne (sans facteur de risque actuel d'IST) :		
- avec grossesse ultérieure	1	1
- sans grossesse ultérieure	2	2
IST :		
- Cervicite purulente en cours ou infection à *chlamydia* ou gonococcie en cours	Adoption : 4 Continuation : 2	Adoption : 4 Continuation : 2
- Autre IST (à l'exclusion du VIH et de l'hépatite A)	2	2
- Vaginite (y compris *Trichomonas vaginalis* et vaginose bactérienne)	2	2
- Risque accru d'IST	Adoption : 2/3 Continuation : 2	Adoption : 2/3 Continuation : 2
VIH / SIDA :		
- Risque élevé de VIH	2	2
- Infection à VIH	2	2
- SIDA	Adoption : 3 Continuation : 2	Adoption : 3 Continuation : 2
- État clinique satisfaisant sous traitement antirétroviral	2	2
Tuberculose		
- Non pelvienne	1	1
- Pelvienne	Adoption : 4 Continuation : 3	Adoption : 4 Continuation : 3
Hépatite virale		
- Évolutive	1	3
- Chez le sujet porteur	1	1
Cirrhose		
- Légère (compensée)	1	1
- Grave (décompensée)	1	3
Tumeurs hépatiques		
- Bénignes		
* Hyperplasie nodulaire focale	1	2
* Adénome hépatocellulaire	1	3
- Malignes (hépatomes)	1	3
Traitement antirétroviral	Adoption : 2/3 Continuation : 2	Adoption : 2/3 Continuation : 2

1 : La méthode peut être utilisée en toutes circonstances.

2 : La méthode peut généralement être utilisée.

3 : La méthode est généralement contre-indiquée à moins qu'aucune autre méthode plus appropriée ne soit disponible ou acceptable.

4 : La méthode ne doit pas être utilisée.

<u>Annexe 4</u> : Efficacité comparée des différentes méthodes contraceptives d'après l'OMS

Source : (123,141)	**% de femmes concernées par une grossesse non intentionnelle durant la première année d'utilisation**		**% de femmes poursuivant leur méthode contraceptive après un an d'utilisation**[3]
Méthode	**Emploi typique**[1]	**Utilisation parfaite**[2]	
Aucune méthode[4]	85	85	
Spermicides[5]	29	18	42
Retrait	27	4	43
Abstinence périodique	25		51
- Calendrier		9	
- Ovulation		3	
- Symptothermique[6]		2	
Cape[7]			
- femmes uni/multipares	32	26	46
- femmes nullipares	16	9	57
Diaphragme[7]	16	6	57
Préservatif[8]			
- féminin	21	5	49
- masculin	15	2	53
Pilule combinée et minipilule	8	0,3	68
Patch œstroprogestatif	8	0,3	68
Anneau œstroprogestatif	8	0,3	68
Médroxyprogestérone injectable	3	0,3	56
DIU			
- au cuivre	0,8	0,6	78
- au lévonorgestrel	0,1	0,1	81
Implant progestatif	0,05	0,05	84

1. *Chez les couples qui adoptent une méthode (pas forcément pour la première fois), pourcentage de survenue d'une grossesse accidentelle au cours de la première année d'utilisation en l'absence d'interruption de la contraception pour n'importe quelle autre raison.*

[2] *Chez les couples qui adoptent une méthode (pas forcément pour la première fois), et qui l'utilisent parfaitement (c'est-à-dire, de manière à la fois systématique et correcte), pourcentage de survenue d'une grossesse accidentelle au cours de la première année d'utilisation en l'absence d'interruption de la contraception pour n'importe quelle autre raison.*

[3] *Chez les couples voulant éviter une grossesse, pourcentage de ceux qui continuent d'utiliser une méthode pendant 1 an.*

[4] *Le pourcentage des femmes concernées par une grossesse est fondé sur les données se rapportant aux populations n'utilisant pas de contraception, et aux femmes qui interrompent leur contraception, car elles désirent une grossesse. Parmi les populations n'utilisant pas la contraception, environ 89% sont enceintes dans un délai d'un an. Cette estimation a été légèrement abaissée (à 85%) de façon à prendre en compte le pourcentage de grossesses intervenant dans ce délai d'un an chez les femmes passées à des méthodes réversibles de contraception, en cas d'abandon de la contraception.*

[5] *Mousses, crèmes, gels, suppositoires vaginaux, et film vaginal.*

[6] *Méthode de la glaire cervicale (ovulation), complétée par la méthode du calendrier dans la période préovulatoire et par la méthode de la température corporelle dans la période post-ovulatoire.*

[7] *Avec crème ou gel spermicide.*

[8] *Sans spermicides.*

Remarque : La méthode de l'aménorrhée lactationnelle est une méthode temporaire très efficace. Toutefois, afin de rester efficacement protégée d'une grossesse, il convient d'utiliser une autre méthode de contraception dès le retour des règles, la réduction de la fréquence ou de la durée des tétées, l'introduction de l'alimentation au biberon, ou dès que le nourrisson parvient à l'âge de 6 mois.

Hormonal contraception: mechanism of action, risks and alternatives

A better knowledge of female menstrual cycle and the possibility of steroid hormones synthesis enable to put into place a reliable hormonal contraception that is easy to use. To this day, several forms exist: pill, vaginal ring, patch, injection and implant. Some cancers are increased by hormonal contraception use, others are decreased. Moreover, it changes some physiologic parameters, such as the metabolism and the blood coagulation, leading to an increase of cardiovascular risks and some adverse effects. Different contraceptive alternatives exist, like intra-uterine systems, condoms or natural family planning.

RÉSUMÉ en français :

Une meilleure connaissance du cycle menstruel féminin et la possibilité de synthétiser les hormones stéroïdiennes ont permis la mise au point d'une contraception hormonale fiable et simple d'utilisation. Elle se décline maintenant sous des formes très variées : pilule, anneau vaginal, patch, injection et implant. Certains cancers sont favorisés par la prise d'une contraception hormonale, tandis que d'autres sont réprimés. Elle modifie également certains paramètres physiologiques comme le métabolisme et la coagulation sanguine, entraînant une augmentation des risques cardiovasculaires et certains effets indésirables. D'autres alternatives contraceptives existent, comme la pose d'un dispositif intra-utérin, l'utilisation de préservatifs ou la mise en œuvre des méthodes naturelles.

Titre et résumé en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : pharmacie

MOTS-CLÉS :

Contraception, cycle menstruel, œstroprogestatifs, progestatifs, risque cancéreux, risque cardiovasculaire, risque thromboembolique, dispositif intra-utérin, préservatif, méthodes naturelles.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques
35, chemin des maraîchers
31 400 TOULOUSE

Directrice de thèse : EL HAGE Salomé