UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

THESE 2015 TOU3 2018

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

SAVIO Mélanie

LES DIFFERENTS CONTRACEPTIFS ORAUX : LEUR PRESCRIPTION, LEUR UTILISATION, LEURS RISQUES D'UTILISATION, EVOLUTION DES CONNAISSANCES ET CONSEQUENCES EN TERME DE PRESCRIPTION ET D'UTILISATION

Le 23 mars 2015

Directeur de thèse : Madame Elisa BOUTET

JURY

Président : Madame Peggy GANDIA-MAILLY

1^{er} assesseur : Madame Elisa BOUTET

2ème assesseur: Monsieur Olivier LASSEUGUETTE



PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1 octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J Chimie Thérapeutique

M. CAMPISTRON G Physiologie
M. CHAVANT L Mycologie
Mme FOURASTÉ I Pharmacognosie
M. MOULIS C Pharmacognosie
M. ROUGE P Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

M. SÉGUI B

M. SOUCHARD J-P

Mme TABOULET F

M. VERHAEGHE P

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E

Mme ROQUES C

Mme ROUSSIN A

Mme SALLERIN B

M. VALENTIN A

M. PASQUIER C (Doyen)

M. FAVRE G

M. HOUIN G

M. PARINI A

M. SIÉ P

Pharmacologie
Biochimie
Pharmacologie
Physiologie
Bactériologie – Virologie
Bactériologie – Virologie
Pharmacologie
Pharmacologie
Pharmacie Clinique
Hématologie

Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A Biologie Chimie pharmaceutique Mme BAZIARD G Mme BENDERBOUS S Math-Biostat Immunologie M. BENOIST H Mme BERNARDES-GÉNISSON V Chimie thérapeutique Mme COUDERC B Biochimie M. CUSSAC D (Vice-Doyen) Physiologie Mme DOISNEAU-SIXOU S Biochimie M. FABRE N Pharmacognosie M. GAIRIN J-E Pharmacologie Mme MULLER-STAUMONT C Toxicologie - Sémio Mme NEPVEU F Chimie analytique M. SALLES B Toxicologie Mme SAUTEREAU A-M Pharmacie galénique

Biologie Cellulaire

Chimie analytique

Droit Pharmaceutique

Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

Universitaires

M. CESTAC P Mme GANDIA-MAILLY P (*) Mme JUILLARD-CONDAT B M. PUISSET F Mme SÉRONIE-VIVIEN S Mme THOMAS F Pharmacie Clinique Mme ARÉLLANO
Pharmacologie Mme AUTHIER H
Droit Pharmaceutique M. BERGÉ M. (*)
Pharmacie Clinique Mme BON C
Biochimie Mme BOUTET E

Mme ARÉLLANO C. (*)

Mme AUTHIER H

M. BERGÉ M. (*)

Mme BON C

M. BOUAJILA J (*)

Mme BOUTET E

M. BROUILLET F

Chimie Thérapeutique

Parasitologie

Bactériologie - Virologie

Biophysique

Chimie analytique

Toxicologie - Sémiologie

Pharmacie Galénique

Mme CABOU C Physiologie

Mme CAZALBOU S (*) Pharmacie Galénique Mme CHAPUY-REGAUD S Bactériologie Virologie

Mme COSTE A (*) Parasitologie
M. DELCOURT N Biochimie

Mme DERAEVE C Chimie Thérapeutique

Mme ÉCHINARD-DOUIN V Physiologie

Mme EL GARAH F Chimie Pharmaceutique Mme EL HAGE S Chimie Pharmaceutique

Mme FALLONE F Toxicologie

Mme GIROD-FULLANA S (*) Pharmacie Galénique Mme HALOVA-LAJOIE B Chimie Pharmaceutique

Mme JOUANJUS E Pharmacologie **Biochimie** Mme LAJOIE-MAZENC I Mme LEFEVRE L Physiologie Mme LE LAMER A-C Pharmacognosie M. LEMARIE A Biochimie M. MARTI G Pharmacognosie Mme MIREY G (*) Toxicologie Mme MONTFERRAN S Biochimie M. OLICHON A **Biochimie** M. PERE D Pharmacognosie Mme PHILIBERT C Toxicologie Mme PORTHE G Immunologie Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)Chimie Analytique

M. SAINTE-MARIE Y Physiologie
M. STIGLIANI J-L Chimie Pharm

M. STIGLIANI J-L Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D Hématologie
Mmo TOURRETTE A Pharmacia Calénique

Mme TOURRETTE A Pharmacie Galénique Mme VANSTEELANDT M Pharmacognosie Mme WHITE-KONING M Mathématiques

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Attaché Temporaire d' Enseignement et de Recherche

Mme COOL C (**)

Mme FONTAN C

Mme KELLER L

M. PÉRES M. (**)

Mme ROUCH L

Mme ROUZAUD-LABORDE C

Pharmacie Clinique

Mme PALOQUE L Parasitologie
Mme GIRARDI C Pharmacognosie
M IBRAHIM H Chimie anal. - galénique

^(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, Madame Elisa BOUTET,

Enseignant-chercheur en toxicologie, hygiène industrielle à la Faculté des Sciences pharmaceutique de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Je tiens tout particulièrement à vous remercier d'avoir dirigé cette thèse et d'être présente aujourd'hui. Votre implication et votre disponibilité m'ont permis d'arriver au bout de mes études. Grâce à vos enseignements et votre pédagogie, j'ai acquis les bases de mon futur métier et je vous en suis très reconnaissante. Soyez assurée de toute ma considération.

A Madame Peggy GANDIA-MAILLY, Présidente du jury

Enseignant-chercheur en pharmacologie à la Faculté des Sciences pharmaceutique de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et de me faire l'honneur de le présider. Votre implication et votre engagement dans l'apprentissage de mon métier au sein de la faculté m'ont beaucoup apporté. Soyez certaine de toute mon estime.

A Monsieur Olivier LASSEUGUETTE,

Pharmacien d'officine

Je vous remercie de votre présence aujourd'hui et du temps que vous avez consacré à lire cette thèse. Votre expérience et vos conseils me seront d'une aide précieuse dans mon futur métier. Soyez assuré de tout mon respect

A mes parents,

Merci pour vos encouragements, pour votre patience et votre soutien tout au long de ces années. Enfin la concrétisation de toutes ces années d'études et cela grâce à vous...Je tenais tout particulièrement à vous témoigner tout mon amour et ma reconnaissance.

A ma sœur Léa,

Merci pour tous ces moments de détente et de complicité, merci pour ton soutien. A toi maintenant de te lancer dans les études avec réussite j'en suis certaine. Je veillerai sur toi tout comme tu veilles sur moi.

A mamie Elise, à mamie Pilar,

Merci pour vos soutiens précieux tout au long de ces années, pour votre aide logistique, pour tous vos goûters réconfortants et nourrissants, pour tous vos plats mijotés...

A ma marraine et Patrick,

Merci pour vos encouragements et votre réconfort tout au long de ces années d'études. Je suis très sensible à votre présence aujourd'hui. Je tenais à vous renouveler ma profonde affection.

A mon parrain et Virginie,

Merci pour votre soutien et votre présence durant toutes ces années. Vos encouragements m'ont permis de mener à bien ces études. Votre présence est indispensable aujourd'hui et soyez certains de toute mon affection.

A mes amis de la fac,

Merci pour tous ces moments partagés qui ont fait que ma vie d'étudiante restera un super souvenir. De belles rencontres dans cette fac et des amitiés solides se sont construites. En espérant vous avoir à mes côtés encore pour de longues années...

A mes amies,

Comment ne pas penser à vous...un simple merci ne suffirait pas à vous témoigner ma reconnaissance. Présente depuis le début, vous êtes des amies fidèles et qui mieux que vous pour savoir que mon amitié est sincère et sans faille.

TABLE DES MATIERES

	E DES FIGURES	
	E DES TABLEAUX	4
INTR	ODUCTION	1
.		•
Parti	e 1 : Généralités sur les contraceptifs oraux	2
4)	Llistaviaus de la contracentien erela	2
1)	Historique de la contraception orale	
2)	Rappels anatomiques	
	I. Les ovaires II. Les trompes de Fallope	
	II. Les trompes de Fallope III. L'utérus	
	IV. Le vagin	
3)	Rappels du cycle menstruel	
3)	I. La phase folliculaire	
	II. L'ovulation	
	III. La phase lutéale	
	IV. Rôle des hormones durant le cycle menstruel	
	1. Les hormones hypothalamo-hypophysaires	
	2. Les hormones sexuelles	
	V. Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire	
4)	Rôle des estrogènes et de la progestérone chez la femme	
-,	I. Rôle des estrogènes	
	II. Effets physiologiques des estrogènes	
	1. Action sur les organes génitaux	
	2. Effets extra-génitaux	
	III. Rôle de la progestérone	
	IV. Effets physiologiques de la progestérone	17
	 Action progestative ou lutéomimétique et action 	
	« anti-estrogènes »	17
	2. Activité anti-androgène	18
	3. Activité antigonadotrope	18
	4. Activité sur le métabolisme hydro-sodée	18
	5. Activité sur le SNC	
5)	La composition des pilules	
	I. L'éthinylestradiol	
	1. Caractéristiques pharmacocinétiques de l'éthinylestradiol	
	2. Effets secondaires de l'éthinylestradiol	
	2.1. Sur les lipides plasmatiques	
	2.2. Sur le métabolisme glucidique	
	2.3. Sur l'HTA	
	2.4. Sur les maladies vasculaires	
	2.5. Sur le risque carcinogène	
	2.6. Sur les complications hépatobiliaires	
	II. Les progestatifs de synthèse	
	1. Classification des progestatifs	
	1.1. Les dérivés de la testostérone : les norstéroïdes	∠3

1.1.1 Les progestatifs de 1ère génération (estranes)	.24
1.1.2 Les progestatifs de 2 ^{ème} génération	25
1.1.3 Les progestatifs de 3 ^{eme} génération	25
2.1. Les progestatifs de 4 ^{eme} génération	27
1.2.1 Les dérivés de la progestérone	
1.2.1.1 Les dérivés de la 17 hydroxy progestérone	27
1.2.1.2 Les dérivés des norpregnanes	
1.2.2 Les autres dérivés	
2. Caractéristiques pharmacocinétique des progestatifs	29
3. Effets secondaires des progestatifs	
3.1. Sur les troubles lipidiques	.29
3.2. Sur les troubles glucidiques	
3.3. Sur le risque thromboembolique veineux et artériel	
6) Les pilules oestroprogestatives	
I. Mode d'action	30
II. Indications	.31
III. Utilisations	.31
IV. Avantages	.33
Lié à l'effet antigonadotrope et anti ovulatoire	.33
2. Lié à l'effet antiestrogénique du progestatif	
3. Lié à l'effet de l'estrogène	
4. Lié à l'effet combiné de l'estrogène et du progestatif	
V. Inconvénients	
1. Inconvénients mineurs	34
2. Inconvénients majeurs	.35
VI. Les contre-indications	
VII. Cas de Zoely® et Qlaira®	
VIII. Cas de Belara® et Diane®	
IX. Les interactions médicamenteuses	.39
X. En cas d'oubli d'une pilule oestroprogestative	.40
7) Les pilules progestatives;;	.40
I. Mode d'action	.40
II. Indications	41
III. Utilisations	41
La contraception macroprogestative	.41
2. La contraception microprogestative	
IV. En cas d'oubli d'une pilule progestative	
8) Prescription d'une contraception orale	43
I. Interrogatoire	
1. Antécédents contraceptifs	44
2. Antécédents gynécologiques	
3. Antécédents obstétricaux	
4. Antécédents chirurgicaux	
5. Antécédents médicaux	
II. Examen clinique	
1. Inspection, examen clinique général	
2. Palpation	
3. Examen génital	
III. Bilan biologique	
9) Surveillance d'une femme sous contraception orale	
,	_

10)	Les prescripteurs, leurs ordonnances et les modalités de remboursemen	t51
<u>Partie</u>	2 : Données actuelles sur la contraception orale	53
1)	Historique de la connaissance des risques thromboemboliques des pilule	
	I. La naissance des pilules de deuxième et troisième génération	
	II. Les premières polémiques autour de la pilule	
	1. De 1995 à 2001	
	2. De 2001 à 2009	
	3. L'année 2009	
	3.1. Le risque artériel (risque d'IDM et d'AVC)3.2. Le risque thromboembolique veineux	
	4. En 2011	
	5. En 2012	
	6. L'année 2013 et 2014	
	6.1 Les données d'évolution de vente et d'utilisation des	2
	COC	72
	6.2 Les actions en 2013	
	6.3 Les actions en 2014	
2)	Les données de pharmacovigilance et de pharmaco épidémiologie	
,	I. La pharmacovigilance	
	1. Rappels sur la pharmacovigilance	87
	Analyse des cas de décès par évènements	
	thromboemboliques	
	3. Analyse des cas d'événements thromboemboliques veineux	89
	3.1. Les pilules de 3 ^{ème} génération	
	3.2. Les pilules de 4 ^{ème} génération	90
	Analyse des cas d'évènements thromboemboliques	01
	artérielsII. La pharmaco épidémiologie	
	L'étude de la caisse nationale d'assurance maladie des travail	
	salariés (CNAMTS)	
	1.1.Le risque d'embolie pulmonaire	
	1.2.Le risque ischémique artériel	
	1.3. Le critère composite	
	2. Le rapport de l'ANSM	
3)	Le cas de Diane 35®	102
	I. Généralités sur Diane 35®	
	II. Histoire de Diane 35®	
	1. Naissance de Diane 35®	
	2. Cas de la France	
	III. Le début de la polémique	
	1. Quelques rappels en date	
	Etude du rapport de l'ANSM IV. La pharmacovigilance	
	La pharmacovigliance Analyse des cas de décès par évènements	1 13
	thromboemboliques	112
	Analyse des cas d'évènements thromboemboliques veineux et	13
	artério-veineux	114

	3. Analyse des cas d'évènements thromboemboliques	
	artériels	
V.	Conclusion sur Diane 35®	116
4) Impad	ct de la polémique des COC de troisième et quatrième génération .	118
ĺ.	Sur les interruptions volontaires de grossesse	118
II.	Sur l'utilisation de stérilets et d'implants	119
Partie 3 : Fig	che mémo	122
CONCLUSIO	ON	126
REFERENC	ES BIBLIOGRAPHIQUES	127
ANNEXES		138

Tables des figures

- Figure 1 : Portrait de Margaret Sanger
- Figure 2 : Portrait de Gregory Pincus
- Figure 3: Pilule Enovid®
- Figure 4 : L'appareil génital féminin
- Figure 5 : Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Figure 6 : Schéma récapitulatif du cycle ovarien et des hormones
- Figure 7 : Formule chimique du 17β estradiol et de l'éthinylestradiol
- Figure 8 : Formule chimique de la progestérone et de la testostérone
- Figure 9 : Formule chimique de la noréthistérone et du norgestrel
- Figure 10 : Formule chimique du lévonorgestrel
- Figure 11 : Formule chimique du désogestrel
- Figure 12: Formule chimique du gestodène
- Figure 13 : Formule chimique de la 17 hydroxy progestérone
- Figure 14: Mode d'action de la contraception oestroprogestative
- Figure 15: Vente globale de COC entre mars 2013 et juin 2014
- Figure 16 : Données de vente des COC en 2013
- Figure 17: Evolution du nombre de femmes utilisatrices de COC entre 2001 et 2011
- Figure 18 : Evolution de la répartition des utilisatrices de COC de 2000 à 2011
- Figure 19 : Répartition des ventes de COC en juin 2013
- Figure 20 : Taux de la population de femmes résidant en France et ayant été incluses dans l'étude
- Figure 21 : Utilisation des COC toute générations confondues en 2000 et 2010 en fonction de l'âge
- Figure 22: Vente des contraceptifs autre que la contraception orale (DIU au cuivre, DIU progestatif, implants)

Table des tableaux

Tableau 1	: Comparaison des différentes activités hormonale des progestatifs
Tableau 2	: Classification des contraceptifs oraux oestroprogestatifs selon l'HAS
Tableau 3	: Classification des différentes contraceptions microprogestatives
Tableau 4	: Avantages et inconvénients des pilules minidosées et normodosées
Tableau 5	: Résumé des différentes études parues dans le Lancet
Tableau 6	: Risque d'AVC ischémique et d'infarctus du myocarde sous
	contraception orale selon de la dose d'éthinylestradiol
Tableau 7	: Risque relatif ajusté pour différents progestatifs en association avec
	30- 40µg d'EE
Tableau 8	: Risque relatif ajusté de différents progestatifs en association à 30µg
	d'EE par rapport à l'association levonorgestrel+30-40μg d'EE
	pour des ATEV confirmés
Tableau 9	: Risque relatif ajusté de différents progestatifs en association à 20µg
	d'EE
Tableau 10	: Risque relatif ajusté de différents progestatifs en association à 20µg
	d'EE par rapport à l'association lévonorgestrel+30-40µg d'EE dans le
	cadre d'ATEV confirmés
Tableau 11	: Répartition des évènements thromboemboliques par type de COC
Tableau 12	: Caractéristiques des thromboembolies artérielles par génération de
	contraceptifs
Tableau 13	: Résumé des caractéristiques de ces évènements thromboemboliques
	par génération de COC
Tableau 14	: Taux d'incidence des ATEV chez les femmes âgées de 15 à 49 ans
	non utilisatrice de COC
Tableau 15	: Synthèse des différentes études sur diane 35®
Tableau 16	: Efficacité comparative des différentes méthodes contraceptives
Tableau 17	: % des ventes de DIU par tranche d'âge

INTRODUCTION

Dans les années 1960, le libre accès à la contraception a été une révolution pour les couples, celle de choisir d'avoir un enfant ou pas. C'est un progrès médical et sociétal qui a transformé la vie des femmes. Différentes méthodes de contraception ont vu le jour au fil des années. Aujourd'hui, la femme dispose d'un large choix contraceptif, celui des méthodes naturelles (retrait, abstinence), celui des méthodes locales (spermicides, préservatifs masculins ou féminins, cape cervicale, diaphragme), celui des méthodes hormonales (implants, patchs, DIU hormonal, pilule, anneau ou progestatifs injectables) et enfin celui des méthodes non hormonales (DIU au cuivre).

De par son mécanisme d'action et sa facilité d'utilisation, la contraception hormonale orale reste un des moyens les plus efficaces et les plus prescrits. Nous détaillerons dans la première partie de cette thèse, ce mode de contraception. En effet, il est nécessaire de bien comprendre le rôle de chaque hormone, le principe général de cette contraception, ses modalités de prescription et de surveillance.

Cependant, depuis le scandale des pilules de troisième et quatrième génération, le paysage contraceptif français tend à se redessiner. Ainsi un report vers les autres méthodes de contraception tels que les dispositifs intra-utérins ou les implants s'est amorcé. C'est ce à quoi nous allons nous intéresser dans la deuxième partie, en abordant les données actuelles de la contraception orale dans laquelle nous évoquerons les données de pharmacovigilance et de pharmaco épidémiologie concernant les risques thromboemboliques de ces pilules. Nous nous intéresserons également au cas de la pilule Diane 35® et à l'impact de la polémique de ces pilules sur la consommation des différents contraceptifs et sur le nombre d'interruptions volontaires de grossesse.

Enfin dans une troisième partie, une fiche mémo à l'attention des patientes viendra résumer les principales informations qu'elles doivent avoir à disposition, concernant la pilule et son utilisation.

Partie 1 : Généralités sur la contraception orale

1) Historique de la contraception orale

L'invention de la pilule est une vraie révolution pour les couples. Elle marque ainsi le besoin d'émancipation et de reconnaissance de la gente féminine. Les femmes veulent contrôler leur fécondité en toute légalité.

Dans les années 1920, la progestérone et les estrogènes furent découverts. Des études débutent alors sur ces hormones et on découvre que la progestérone est capable d'empêcher l'ovulation. Cependant ces recherches seront interrompues durant la seconde guerre mondiale et ce n'est qu'après la fin de la guerre que les travaux reprendront.

La contraception orale a vu le jour grâce à la détermination de deux femmes, Margaret Sanger et Katherine McCormick. Elles ont bénéficié de l'aide d'un biologiste, Gregory Pincus et d'un médecin gynécologue, John Rock. ¹

En 1912, Margaret Sanger (cf Figure 1), infirmière américaine, assiste, impuissante, au décès d'une mère de trois enfants qui avait tenté d'avorter seule. De là, naîtra son engagement pour le « Birth control » où contrôle des naissances. C'est ainsi qu'elle se mobilisera pour donner aux femmes le droit de décider de mener une grossesse ou non. Elle veut « rendre aux femmes la maîtrise de leur vie et de leur corps ».



Figure 1 : Portrait de Margaret Sanger 2

En 1923, elle fondera le premier centre de planning familial à New York, dans lequel elle va conseiller, aider et informer de nombreuses femmes désireuses de palier aux grossesses non désirées. Beaucoup d'autres centres verront le jour aux Etats-Unis dans les années suivantes. A l'époque, quelques moyens de contraception existaient, tels que les préservatifs, les spermicides ou le diaphragme, mais Margaret Sanger rêve d'inventer un contraceptif oral. Elle se met alors en relation avec un biologiste et chercheur américain, Gregory Pincus (cf Figure 2) afin de lui exposer ses idées. Elle souhaite créer une hormone de synthèse contraceptive. Ce dernier, spécialiste en endocrinologie de la reproduction et créateur de la Fondation Worcester, accepte de se consacrer à cette recherche.²

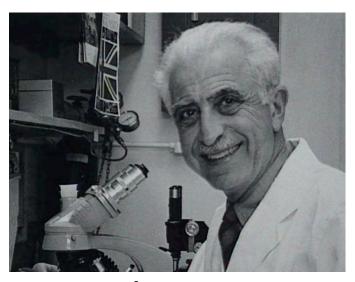


Figure 2 : Portrait de Gregory Pincus 2

Gregory Pincus étudie la biologie hormonale et en particulier les hormones stéroïdiennes. En 1934, il se fait connaître en mettant au point la technique de fécondation *in vitro* sur des lapins. Avec l'aide de Margaret Sanger, il ouvre un centre de recherche dans lequel lui et son équipe étudient les propriétés des hormones sexuelles. En 1951, ils décident de travailler sur des lapines et confirment les hypothèses d'avant guerre : en leur injectant de la progestérone, ils obtiennent une inhibition de leur ovulation. Au même moment, un chimiste mexicain fabriquait un progestatif chimique, la noréthistérone. En 1956, en combinant la noréthistérone et des estrogènes synthétiques, il obtient un blocage de l'ovulation chez la femme, le premier contraceptif oral est né. En effet, avec l'appui d'un médecin gynécologue John Rock, il produit la première pilule contraceptive.

Pour pouvoir continuer leurs recherches, Margaret Sanger fait appel à son amie de longue date, la riche héritière Katherine McCormick, également biologiste. Margaret lui présente alors leurs travaux et Katherine McCormick financera les recherches du contraceptif idéal. Leurs études seront également soutenues par les laboratoires pharmaceutiques Searle. Ces deux féministes permettront une avancée considérable de la contraception orale dans ces années là.²

En 1956, sous la direction de John Rock, cette pilule est commercialisée sous le nom d'Enovid® (cf Figure 3) en Allemagne, alors même qu'elle n'est pas encore commercialisée dans son pays d'origine, les Etats-Unis. Des essais cliniques seront alors menés à Porto Rico où la contraception est légale. Ces essais se révèleront efficaces, avec un taux de réussite proche de 100%. De plus, il a été démontré que la prise antérieure d'une contraception ne perturbe pas une grossesse car on a observé la naissance de bébé sans complications. Malgré quelques effets secondaires constatés, les recherches continuent et une formule de base est mise au point, elle contient du norethynodrel (progestatif très actif) et du mestranol (puissant estrogène, précurseur inactif de l'éthinylestradiol).

En 1957, Enovid® est commercialisé aux Etats-Unis, avec, comme indication, le traitement des troubles menstruels et la prévention du risque de fausse couche. Cependant, elle est utilisée officieusement comme un contraceptif oral. Sa mise sur le marché a rencontré de nombreuses difficultés, car aux USA, la loi Comstock de 1872 interdit toute pratique visant à contrôler les naissances. En 1960, la FDA autorise enfin la vente d'Enovid® comme contraception orale. La commercialisation d'un contraceptif a été également décriée par l'Eglise catholique qui s'opposait formellement à toute forme de contraception. Pour le Vatican, empêcher la procréation équivaut au meurtre.



Figure 3 : pilule Enovid® 4

En Europe, c'est la Grande Bretagne qui, la première, commercialise cette pilule avec l'indication contraception. En France, selon la loi du 31 juillet 1920, l'avortement et la contraception sont interdits, sous peine d'emprisonnement. Au début des années 1960, sous l'impulsion de quelques françaises, un centre de planning familial clandestin s'installe à Grenoble. On y délivre des moyens de contraception, notamment la pilule que l'on fait venir de Grande Bretagne et de Suisse. Ce n'est qu'en 1967, grâce à la loi Neuwirth que l'importation, la fabrication et l'utilisation de contraceptif sont autorisées dans le territoire français. On trouve alors la pilule sous le nom d'Enidrel®. Cependant, la mise en application de cette loi n'aura lieu qu'en 1974, après de nombreux débats houleux à l'assemblée nationale contre Lucien Neuwirth, député. 3,4

Cette première pilule contraceptive contenait des doses très importantes d'hormones, on trouvait 150 microgrammes de mestranol et 10 milligrammes de noréthynodrel. Après sa mise sur le marché, on constata que sa tolérance était médiocre avec une prise de poids, de l'acné et des problèmes veineux, à type de thrombose veineuse plus ou moins compliquée d'embolie pulmonaire, ce risque étant 3 à 7 fois plus important chez les femmes utilisatrices de ce type de contraception. Plus tard, le mestranol fut remplacé par l'éthinylestradiol, un autre estrogène de synthèse. En 1961, lorsque les premiers accidents thromboemboliques veineux et pulmonaires font leurs apparitions, on imputa ces accidents à la présence de l'éthinylestradiol à fortes doses. A partir de ce moment, l'objectif des chercheurs a été de réduire le dosage en éthinylestradiol. Depuis, différentes stratégies ont été mises en place pour réduire la dose d'éthinylestradiol dans les pilules

contraceptives, tout d'abord l'utilisation combinée de nouveaux progestatifs puis la modulation du dosage de ces deux hormones dans la plaquette.⁵

Au vu du succès de l'utilisation de la pilule, d'autres laboratoires pharmaceutiques se sont lancés dans de nouvelles recherches, et l'étude de nouvelles associations d'oestroprogestatifs n'a cessé d'évoluer. On constatera entre 1967 et 1987, une forte augmentation de la proportion de femmes prenant la pilule, ainsi on passera de 4% à 30% en 20 ans. Depuis, ce nombre n'a cessé d'augmenter. En 1974, l'Etat autorise la délivrance de la pilule aux mineurs, sans accord parental. En effet dans les centres de planning familiaux, les jeunes filles peuvent avoir accès à la pilule contraceptive gratuitement et anonymement. Au cours de cette même année, la sécurité sociale décide de rembourser la pilule contraceptive. On notera que dans les années 80, le préservatif revient au premier plan, en effet il a été montré que la prévention du Sida passe par l'utilisation du préservatif.

En France, l'histoire de la contraception peut se résumer ainsi ^{6, 9}:

En 1870, le premier préservatif est mis sur le marché,

En 1920, la publicité, l'information ou la diffusion de moyens contraceptifs est punis de sanctions pénales,

En 1924, la méthode Ogino est découverte et utilisée par des milliers de femmes, suivra la méthode des températures,

En 1956, la pilule est inventée,

En 1967, Lucien Neuwirth propose la légalisation de la pilule, cette loi est adoptée la même année,

En 1973, la première autorisation de mise sur le marché est acceptée pour la pilule Stediril®, et la première pilule remboursée par la sécurité sociale est née.

Dans les années 90, le préservatif féminin fait son entrée sur le marché.

En 1991, l'interdiction de la publicité pour les préservatifs est levée,

En 1999, la contraception d'urgence est mise en vente, délivrée sans prescription médicale, gratuite pour les mineures.

En 2001, le premier implant contraceptif apparaît, Implanon®

Depuis 2004, l'anneau vaginal et le patch contraceptif complètent cette liste de méthodes contraceptives.

Depuis les années 70, la contraception masculine fait l'objet de recherches médicales, mais qui, pour l'instant, restent à l'essai.

Depuis sa création, une évolution certaine a eu lieu, concernant les pratiques de contraception. Aujourd'hui, elle permet aux couples une liberté de conception sans pression sociale.

2) Rappels anatomiques

Afin de comprendre le mécanisme de la contraception orale, quelques rappels d'anatomie sont nécessaires. L'appareil reproducteur de la femme est constitué par les ovaires et le tractus génital qui se compose des trompes utérines ou trompe de Fallope, de l'utérus et du vagin (cf Figure 4). 10, 11, 14

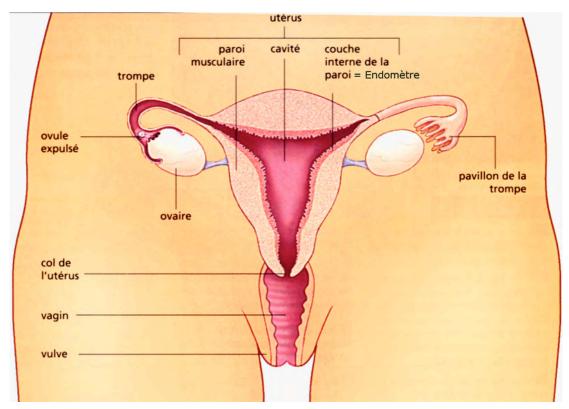


Figure 4 : L'appareil génital féminin 7

I. Les ovaires

Les ovaires sont au nombre de deux et sont chacun situés à l'extrémité des trompes de Fallope. Ils possèdent une double fonction, endocrine (sécrétion de progestérone et d'estrogènes) et exocrine (production d'ovocytes). La maturation de ces ovocytes se déroule dans une structure unique, le follicule ovarien contenu dans l'ovaire. Chaque femme nait avec un stock de follicules ovariens définis. Chaque mois, plusieurs follicules entameront une maturation, mais un seul arrivera à terme et expulsera un ovocyte. De la puberté à la ménopause, chaque mois, sous l'influence de différentes hormones, les ovaires s'activent. Dans chaque ovaire, la croissance du follicule ovarien et la maturation de l'ovocyte permettront d'aboutir à l'ovulation. Après l'expulsion de l'ovocyte, le follicule se transforme en corps jaune qui dégénèrera en l'absence de fécondation. Cette dégénérescence du corps jaune est responsable de l'apparition des menstruations et du déclenchement d'un nouveau cycle par le recrutement de nouveaux follicules.

II. Les trompes de Fallope

Les trompes de Fallope relient les ovaires à l'utérus et mesurent de 12 à 15 cm de long. Elles accueillent l'ovocyte après son expulsion par l'ovaire. Grâce à la présence de cellules ciliées, aux contractions musculaires et à la circulation d'un liquide tubaire, l'ovocyte va progresser le long des trompes pour arriver à l'utérus, ce trajet dure environ 6 jours. Par ces mêmes mécanismes, les spermatozoïdes remontent le long des trompes afin de rejoindre l'ovocyte. Si une fécondation doit avoir lieu, elle se déroule dans le tiers externe de la trompe de Fallope.

III. L'utérus

L'utérus comporte 2 parties, le corps et le col reliées par l'isthme. La paroi de l'utérus comprend le myomètre ou muscle utérin, responsable des contractions utérines, l'endomètre ou muqueuse utérine et l'adventice ou séreuse. La muqueuse utérine est sensible aux hormones ovariennes; d'abord elle s'épaissit afin de pouvoir accueillir et nourrir l'ovocyte fécondé. En effet, s'il y a fécondation, la nidation a lieu dans l'endomètre; l'œuf fécondé va ainsi se développer dans l'utérus. S'il n'y a pas fécondation, la muqueuse utérine se détache, provoquant les règles.

Le col utérin se compose d'un exocol et d'un endocol, ce dernier est responsable de la sécrétion de mucus cervical. Celui-ci empêche la montée des spermatozoïdes, sauf au moment de l'ovulation, où il devient plus glissant et visqueux, permettant le passage des spermatozoïdes.

IV. Le vagin

Le vagin est un canal musculo-membraneux qui relie le col de l'utérus à la vulve. Il permet l'écoulement des règles et le passage des spermatozoïdes. Lors de l'acte sexuel, la muqueuse se lubrifie afin de faciliter la pénétration

3) Rappel du cycle menstruel

Le cycle menstruel de la femme est un ensemble de phénomènes physiologiques qui, sous l'influence de différentes hormones, permet à l'organisme féminin de se préparer à une éventuelle grossesse. La connaissance de ce cycle est indispensable pour comprendre le mécanisme de la contraception. Il dure en moyenne 28 jours, et le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles. Ce cycle se déroule tous les mois et régit la période de fécondité de la femme tout au long de sa vie. De la puberté à la ménopause, chaque mois, les règles marquent le début d'un nouveau cycle utérin.

Le cycle menstruel fait intervenir différents systèmes : le système nerveux central, l'hypothalamus, l'hypophyse, les ovaires et les organes génitaux. Il contient 3 phases, la phase folliculaire, la phase ovulatoire et la phase lutéale. Tous les mois, sous l'influence des hormones sexuelles (estrogènes et progestérone) et hypothalamo-hypophysaire (FSH ou hormone folliculostimulante, LH ou hormone lutéinisante et GnRH ou gonadolibérine) la muqueuse endométriale et les ovaires subissent des modifications, afin d'accueillir un éventuel embryon (cf Figure 6). ^{8, 10, 13, 14}

I. La phase folliculaire

Elle commence au premier jour des règles et dure environ 14 jours. Durant cette phase, la muqueuse endométriale commence par se desquamer, provoquant

ainsi les règles qui vont durer de 3 à 5 jours. Puis, l'endomètre va s'épaissir afin de préparer un milieu nutritif pour l'ovocyte fécondé. Lors de cette phase, la sécrétion de LH et FSH permet la croissance du follicule. Ce dernier va alors sécréter des estrogènes.

II. L'ovulation

Vers le 12^{ème} jour du cycle, un pic de concentration d'estrogènes apparaît et déclenche le pic de LH responsable de l'ovulation vers le 14^{ème} jour. L'ovulation correspond à l'expulsion d'un ovocyte mûr par le follicule de De Graaf.

III. La phase lutéale

La phase lutéale dure 14 jours et est la phase constante du cycle. En effet, contrairement à la phase folliculaire qui est variable, la phase lutéale durera toujours 14 jours. Si un cycle menstruel est plus ou moins long qu'un précédent, cela est dû à une variation de la phase folliculaire. Après l'expulsion de l'ovocyte, le follicule se transforme en corps jaune et sécrète de la progestérone. Le corps jaune, en l'absence de fécondation et grâce à la baisse des taux d'estrogènes et de progestérone, dégénère et provoque les menstruations. La muqueuse utérine, durant cette période, se prépare à la nidation. Sous l'influence de la FSH à la fin de cette phase, de nouveaux follicules seront recrutés pour un nouveau cycle.

IV. Rôle des hormones durant le cycle menstruel 8, 9, 10

Différentes hormones sont impliquées durant le cycle menstruel. On trouve les hormones hypothalamo-hypophysaires, GnRH, LH et FSH et les hormones sexuelles, estrogènes et progestérone. La sécrétion des hormones hypothalamo-hypophysaires et sexuelle est très faible durant l'enfance et s'active à la puberté.

1. Les hormones hypothalamo-hypophysaires

La GnRH est secrétée par l'hypothalamus et active la production des gonadotrophines, LH et FSH par l'adénohypophyse.

La LH et la FSH sont sécrétées de manière constante durant le cycle, avec, cependant, un pic de concentration autour du 14^{ème} jour du cycle, correspondant à

l'ovulation. Ces deux hormones, qui agissent en synergie, permettent la maturation du follicule ovarien. De plus, durant la première partie du cycle, la FSH stimule la sécrétion d'estrogènes, alors que, pendant la seconde partie du cycle, la LH stimule la production de progestérone.

2. Les hormones sexuelles

Les estrogènes sont secrétés de façon croissante durant la phase folliculaire. Sous l'action des estrogènes, la muqueuse utérine va s'épaissir, se vasculariser pour être prête à accueillir un embryon. La sécrétion d'estrogènes va progressivement augmenter jusqu'à son pic, qui se situe environ 2 jours avant l'ovulation, puis on aura une diminution de sa concentration. Le pic d'estrogène modifie la muqueuse utérine, la consistance du mucus cervical et stimule les contractions utérines afin de faciliter le passage des spermatozoïdes, en vue d'une fécondation.

La progestérone est sécrétée durant la phase lutéale par le corps jaune. Elle prépare la muqueuse utérine à la nidation en maintenant son fonctionnement et en inhibant les contractions utérines. On observe une concentration maximale au 21^{ème} jour du cycle.

V. Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire 8, 9, 10

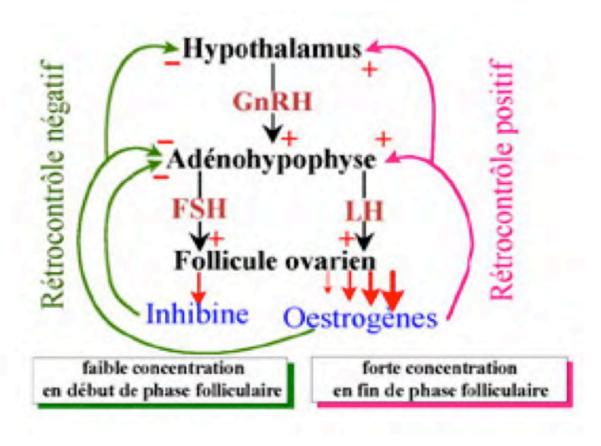


Figure 5 : rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire 8

L'hypothalamus secrète la GnRH, qui va, à son tour, activer l'adénohypophyse et provoquer la sécrétion de FSH et LH

Lors de la phase folliculaire, la LH et FSH stimulent la maturation du follicule. Ce dernier, en grossissant, secrète de plus en plus d'estrogènes. La faible concentration d'estrogènes en début de phase folliculaire agit sur l'hypophyse et freine la sécrétion de LH et FSH; c'est le rétrocontrôle négatif. En fin de phase folliculaire, la forte concentration d'estrogènes vers le $12^{\rm ème}$ jour du cycle exerce un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et induit la sécrétion de LH et FSH. On observera notamment un pic de LH responsable de l'ovulation. Après l'ovulation, le follicule ovarien est transformé en corps jaune; il y a donc une baisse de la concentration en estrogènes. Le corps jaune produit de la progestérone qui exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse, et freine donc la sécrétion de LH et FSH. La baisse des gonadotrophines en fin de cycle permet la dégénérescence du corps jaune et le déclenchement des menstruations (cf Figure 5).

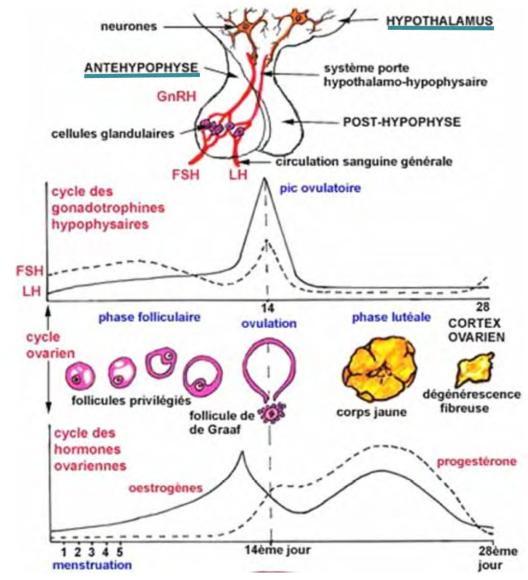


Figure 6 : schéma récapitulatif du cycle ovarien et des hormones 9

4) Rôle des estrogènes et de la progestérone chez la femme

I. Rôle des estrogènes

Chez la femme, on retrouve les estrogènes naturels, tels que le 17β estradiol, hormone la plus active, l'estrone et l'oestriol. Ces estrogènes sont sécrétés principalement par l'ovaire, par le placenta durant la grossesse, et on retrouve également une petite partie synthétisée par les glandes surrénales et le tissu adipeux.

En thérapeutique, on utilise des estrogènes synthétiques stéroïdiens (éthinylestradiol, mestranol et moxestrol) ou non stéroïdiens (diéthylstilbestrol, diénestrol). Nous nous intéresserons particulièrement aux dérivés stéroïdiens, tel que l'éthinylestradiol, qui est actuellement l'estrogène principal retrouvé dans les pilules contraceptives, c'est un dérivé du 17β estradiol (cf Figure 7). Depuis peu, deux nouvelles pilules contiennent un estrogène semi-synthétique, l'estradiol ou le valérate d'estradiol. Dans l'organisme, ces substances auront des effets similaires aux estrogènes endogènes. Ces deux pilules seront détaillées dans un prochain paragraphe. La première pilule contraceptive contenait du mestranol qui est également un dérivé du 17β estradiol. Le mestranol est le premier estrogène synthétique fabriqué et commercialisé dans la pilule Enovid®.

<u>Figure 7 : formule chimique du 17β estradiol et de l'éthinylestradiol (_____ : ajout du radical éthinyl)</u> ¹⁷

II. Effets physiologiques des estrogènes ^{13, 15, 16, 17}

Les estrogènes sont produits en grande quantité dès la puberté et sont responsables du développement des caractères sexuels secondaires de la femme (seins, poils pubiens et axillaires...). Ils permettent également la croissance des os et, comme nous l'avons vu précédemment, ont un rôle dans le cycle menstruel.

Les effets physiologiques des estrogènes décrits ci-dessous sont principalement dus au 17β estradiol, estrogène naturel, le plus présent chez la femme. L'éthinylestradiol, estrogène synthétique reproduit en partie les mêmes effets que le 17β estradiol. L'ajout du radical « éthinyl » empêche sa conversion dans l'organisme en estrogène naturel.

1. Action sur les organes génitaux

Les estrogènes naturels et synthétiques agissent sur la muqueuse vaginale en augmentant sa prolifération. Au niveau du col de l'utérus, ils modifient la consistance du mucus cervical et ont un effet prolifératif sur la muqueuse utérine. Enfin, ils agissent sur l'ensemble du tractus génital (petites lèvres, urètre, myomètre).

2. Effets extra-génitaux

Le 17β estradiol et l'éthinylestradiol ont une action bénéfique sur le métabolisme osseux. En effet, ils stimulent les ostéoblastes et favorisent l'action de la calcitonine et de la PTH. Les estrogènes permettent donc d'augmenter la densité minérale osseuse.

Concernant le métabolisme lipidique, le 17ß estradiol est anti-athéromateux, ainsi, physiologiquement, il diminue le cholestérol total et les triglycérides. Cependant, il est important de préciser qu'à l'inverse l'éthinylestradiol est proathéromateux.

De plus, ils diminuent la sécrétion des glandes sébacées et permettent le développement des glandes mammaires

Enfin, il a été constaté que le risque d'accident cardiovasculaire après la ménopause augmente chez ces femmes. Or on sait qu'après la ménopause, il y a une diminution des taux de 17β estradiol, ce dernier assurerai donc une protection

cardiovasculaire. C'est sur ces constations que se base la mise en place d'un traitement hormonal substitutif chez une femme ménopausée.

III. Rôle de la progestérone

La progestérone est principalement sécrétée par l'ovaire, durant la seconde partie du cycle menstruel, mais également par les glandes surrénales et le placenta pendant la grossesse. La synthèse de progestérone se fait à partir du cholestérol, c'est un intermédiaire métabolique de certaines hormones, l'aldostérone, la testostérone et le cortisol.

IV. Effets physiologiques de la progestérone 16, 17, 18

Une imprégnation estrogènique est nécessaire à l'expression des différents effets de la progestérone. En effet, les estrogènes induisent la synthèse et l'expression des récepteurs à la progestérone. Cette dernière présente donc des effets progestatifs liés à son action propre et des effets dits « anti-estrogènes » par induction de la dégradation des estrogènes. La progestérone ne peut donc agir qu'en présence d'estrogènes.

Action progestative ou lutéomimétique et action « antiestrogènes »

La progestérone prépare l'utérus à la nidation et au maintien de la gestation. Elle s'oppose à l'action proliférative des estrogènes. En effet, elle induit la formation de la « dentelle utérine » ou endomètre sécrétoire avant de provoquer la desquamation de la muqueuse utérine. Elle diminue la production de la glaire cervicale induite par les estrogènes au niveau du col utérin. Au niveau du myomètre, elle a une action antagoniste des estrogènes car elle diminue les contractilités du myomètre afin de maintenir l'œuf en place en cas de fécondation. Au niveau des seins, en synergie avec les estrogènes, elle induit une prolifération alvéolo-acineuse.

2. Activité anti-androgène

La progestérone a une activité anti-androgène naturelle. Elle inhibe la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone qui est le métabolite androgénique actif. Cette activité permet de lutter contre l'acné et ou l'hirsutisme.

3. Activité antigonadotrope

A fortes doses, elle induit une diminution des gonadotrophines, et surtout de LH. Elle régule ainsi la sécrétion hypophysaire, mais les progestatifs de synthèse sont beaucoup plus efficaces qu'elle.

4. Activité sur le métabolisme hydro-sodé

En se liant au récepteur des minéralocorticoïdes, elle inhibe la liaison de l'aldostérone à son récepteur. On retrouve donc une augmentation de l'élimination du sodium dans les urines et une augmentation de la diurèse. On dit que la progestérone est natriurétique.

5. Activité sur le SNC

La progestérone est responsable de l'augmentation de la température corporelle retrouvée dans la deuxième moitié du cycle (+0,5°C). De plus, elle potentialise l'action du GABA sur son récepteur, ce qui provoque une action sédative.

5) La composition des pilules

La contraception orale est une contraception hormonale qui se présente sous la forme de comprimés. La pilule associe le plus souvent deux hormones féminines, estrogène et progestérone, on l'appelle alors « pilule combinée » ou « pilule oestroprogestative ». Il existe également une pilule contenant uniquement de la progestérone, on parle alors de « pilule progestative ».

Le mode d'action de ces pilules permet une très bonne efficacité contraceptive. En effet l'indice de Pearl est de 0,3; seul, l'implant possède une meilleure efficacité avec un indice de Pearl de 0,05. L'indice de Pearl R permet de classer les différentes méthodes contraceptives en fonction de leur efficacité: il s'agit de l'indice théorique égal au pourcentage de grossesses "accidentelles" sur un an d'utilisation de la méthode. Il se calcule de la manière suivante R = (nombre de grossesses accidentelles/nombre de cycles observés) x 1200. R désigne donc le nombre de grossesses accidentelles pour 100 années/femme d'utilisation.

I. <u>L'éthinylestradiol</u>

1. Caractéristiques pharmacocinétiques de l'éthinylestradiol¹⁶

Après une prise orale, l'éthinylestradiol, lorsqu'il se fixe sur les récepteurs aux estrogènes, possède une activité estrogènique 50 fois supérieure au 17β estradiol; on parle donc d'agoniste fort. Dans le cas de l'éthinylestradiol, plus l'affinité pour son récepteur est forte, plus le temps de rétention nucléaire est long, et donc plus l'effet biologique sera long. C'est pourquoi, il ne nécessite qu'une seule prise quotidienne pour un effet prolongé sur 24 heures. Ce phénomène est également à l'origine des effets secondaires retrouvés avec l'éthinylestradiol.

2. Effets secondaires de l'éthinylestradiol 9, 16, 17

Les effets secondaires imputables à l'éthinylestradiol sont dus au fait que ce dernier, lors de son métabolisme reste fixé dans les microsomes hépatiques, ainsi, il active différents systèmes enzymatiques présents dans le foie. Les différents effets secondaires retrouvés seront fonction de la dose, des associations éventuelles et de la sensibilité individuelle.

2.1. Sur les lipides plasmatiques

De par son profil pro-athérogène, l'éthinylestradiol provoque une augmentation des triglycérides et du cholestérol HDL. Cependant, il diminue le LDL-cholestérol, donc le cholestérol total varie peu.

2.2. Sur le métabolisme glucidique

On observe, une diminution de la tolérance glucidique avec un hyperinsulinisme lors de la prise d'estrogènes synthétiques.

2.3. Sur l'hypertension artérielle

La prise d'éthinylestradiol augmente la synthèse d'angiotensinogène et donc le risque d'hypertension artérielle.

2.4. Sur les maladies vasculaires

On observe une augmentation des maladies thromboemboliques sous éthinylestradiol, tel que des accidents coronariens, des accidents vasculaires cérébraux, risques thrombotiques. De plus, il y a une augmentation de la synthèse des facteurs de coagulation (I, II, VII, IX, X) donc un risque de thrombose veineuse plus important.

2.5. Sur le risque carcinogène

L'utilisation d'estrogènes seuls augmenterait le risque de cancer du sein hormonodépendant dans le cas d'un néoplasme préexistant; c'est pourquoi, on associe toujours un estrogène avec un progestatif dans le cas de la contraception, car le progestatif empêche une prolifération intempestive de la muqueuse utérine.

L'utilisation d'estrogènes diminuerait le risque de cancer de l'ovaire, de l'endomètre et du cancer colorectal.

2.6. Sur les complications hépato-biliaires

L'éthinylestradiol provoque une altération de l'excrétion biliaire et donc un risque accru de lithiase biliaire. On a observé une corrélation entre la prise d'éthinylestradiol et le risque d'adénome hépatocellulaire.

II. Les progestatifs de synthèse 16, 17, 18

Dix progestatifs de synthèse sont actuellement utilisés pour la contraception orale. Ils dérivent, soit de la progestérone, soit de la testostérone. Les progestatifs de synthèse interagissent avec les récepteurs naturels de la progestérone, des androgènes, des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, c'est ce qui leur confère une activité et des effets indésirables variables. Ainsi, ils possèdent une activité progestative, antigonadotrope, anti-estrogènique, androgénique ou anti-androgénique. Ils sont classés par génération, c'est à dire en fonction de leur date d'apparition sur le marché.

Leur activité progestative est définie par l'apparition des effets lutéomimétiques, particulièrement retrouvés au niveau de l'endomètre.

Leur activité anti-gonadotrope est liée au fait que ces dérivés inhibent la sécrétion des gonadostimulines hypophysaires, avec une efficacité supérieure à celle de la progestérone naturelle. En diminuant la fréquence des pics de sécrétions, on obtient une inhibition de l'ovulation, c'est ce qui est recherché pour l'effet contraceptif. Cette augmentation de l'effet antigonadotrope a permis de diminuer les doses d'éthinylestradiol des pilules oestroprogestatives.

Les androgènes sont des hormones sexuelles mâles. Elles contrôlent les fonctions reproductrices chez l'homme et la formation des caractères sexuels secondaires, le principal androgène est la testostérone. Chez la femme, une faible quantité d'androgènes est secrétée. Une activité androgénique est définie par l'apparition de caractères androgéniques à effet virilisant et masculinisant. Ainsi, on retrouve une action sur le métabolisme protéique avec un développement musculaire et une prise de poids. Il y a aussi un effet sur les glandes sébacées, avec l'apparition d'acné. On peut également retrouver un hirsutisme.

La classification des progestatifs de synthèse peut se résumer ainsi :

- Les progestatifs de première génération : Noréthistérone, noréthynodrel,
- Les progestatifs de deuxième génération : Lévonorgestrel, norgestrel,
- Les progestatifs de troisième génération : Désogestrel, gestodène, norgestimate,
- Les progestatifs de quatrième génération : Chlormadinone, drospirénone, nomégestrol, diénogest, (cyprotérone).

L'acétate de cyprotérone est classé parmi les progestatifs de quatrième génération ; or ce dernier n'est pas censé être utilisé comme un contraceptif, donc il ne devrait pas figurer dans cette classification. Mais, étant donné sa large utilisation en tant que contraceptif, il figure dans cette liste.

Le tableau suivant permet de comparer les différentes activités hormonales que peut avoir un progestatif. Il nous permet donc de comprendre leur principe d'utilisation et certains de leurs effets indésirables (cf Tableau 1).

Tableau 1 : comparaison des différentes activités hormonale des progestatifs 18

	Progestatifs	Activité progestative	Activité anti estrogène	Activité anti gonadotrope	Activité andro gène	Activité anti androgène
	Progestérone naturelle et dérivée : -Progestérone -Dydrogestérone -Médrogestérone	++ + +++	+ 0 +	+ 0 +	0 0 0	+ 0 0
Progestatif de 4 ^{ème} génération	Dérivés de la 170H- progestérone : -Acétate de chlormadinone -Acétate de	+++	+	+	0	0
Progestatif de 4 ^{ème} génération	cyprotérone Dérivés pregnanes: -Acetate de nomegestrol	++++	++++	+++	0	0
1 ^{ère} génération 2 ^{ème} génération 3 ^{ème} génération "	Dérivés norstéroïdes : -Noréthistérone -Norgestrel -Norgestimate -Gestodene -Desogestrel	+ +++ +++ +++	++++	+++ ++++ +++ +++++	++ ++++ + ++++	0 0 0 0

1. Classification des progestatifs

Les progestatifs de synthèse utilisés pour la contraception dérivent soit de la progestérone, on retrouve alors les dérives de la 17 hydroxyprogestérone et les norpregnanes avec un noyau pregnane, soit de la testostérone et sont appelés les « norstéroïdes » (cf Figure 8).

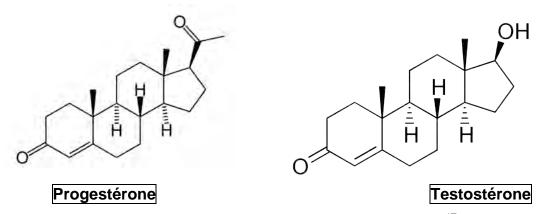


Figure 8 : formule chimique de la progestérone et de la testostérone 17

1.1. Les dérives de la testostérone : les norstéroïdes

Grâce aux modifications qu'ils ont subis, ces dérivés résistent à la dégradation hépatique, ont une activité androgénique plus faible que la testostérone et une activité progestative plus importante. Les norstéroïdes se lient fortement aux protéines plasmatiques, ce qui leur permet d'avoir une demi-vie longue, de 10 à 15 heures selon les molécules. Les norstéroïdes ont l'activité antigonadotrope la plus forte parmi tous les progestatifs de synthèse. En effet, le lévonorgestrel est 10 fois plus actif que la noréthistérone, mais le gestodène et le desogestrel sont 3 fois plus actifs que le levonorgestrel. Les norstéroïdes ont une activité androgénique marquée responsable d'acné, de prise de poids, d'hirsutisme et de troubles métaboliques. La plupart des progestatifs de 3ème génération ont une activité androgénique moindre par rapport à ceux de 2ème génération. Concernant leur action antiestrogénique, la noréthistérone est 7 fois plus puissante que la progestérone et le norgestrel 70 fois plus. Les dérivés de 3ème génération ont une activité plus faible.

Concernant leur activité progestative, les norstéroïdes provoquent une rétention hydrosodée et peuvent, par conséquent, aggraver une HTA. Le gestodène a une action antimineralocorticoïde.

Le norgestrel, désogestrel et gestodène ont une forte activité lutéomimétique car ce sont des agonistes forts des récepteurs à la progestérone. Cependant, la norethistérone a une faible activité luteomimétique.

La noréthistérone possède une activité estrogénique partielle et permet donc à l'endomètre une atrophie moins brutale qu'avec d'autres progestatifs antiestrogènes.

A partir de la testostérone, on obtient deux dérivés principaux que sont la noréthistérone et le norgestrel. Les progestatifs utilisés dans les pilules contraceptives dérivent soit de la noréthistérone, soit du norgestrel (cf Figure 9).

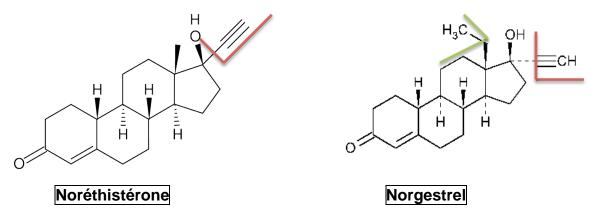


Figure 9 : formule chimique de la noréthistérone et du norgestrel (=== : ajout du radical éthinyl, === : ajout du radical méthyl ; par rapport à la testostérone) 17

1.1.1 Les progestatifs de 1^{ère} génération (estranes)

Il s'agit de la noréthistérone et du noréthynodrel. Le noréthynodrel est le premier progestatif mis sur le marché. On le retrouvait dans la pilule Enovid®, aujourd'hui, il n'est plus commercialisé. La noréthistérone est retrouvé dans la pilule Triella®; actuellement c'est la seule pilule de première génération encore commercialisée. Cette dernière associe 35µg d'éthinylestradiol et la noréthistérone.

Leur pouvoir progestatif est faible, ils possèdent moins d'affinité pour le récepteur aux androgènes que la testostérone et ont une résistance importante au catabolisme hépatique.

1.1.2 Les progestatifs de 2^{ème} génération

Les progestatifs de deuxième génération sont le levonorgestrel et le norgestrel, ce sont également des dérivés de la testostérone. Le lévonorgestrel est la forme biologiquement active du norgestrel (cf Figure 10).

Figure 10 : formule chimique du lévonorgestrel (—— : ajout du radical éthyl ; par rapport au norgestrel) 19

Ces dérivés ont une activité progestative, antigonadotrope et androgénique plus importante que les dérivés de première génération. Leur demi-vie est longue, de 24 à 55 heures.

1.1.3 Les progestatifs de 3^{ème} génération

Parmi les progestatifs de troisième génération, il y a le désogestrel, le gestodène et le norgestimate. Ils dérivent également de la testostérone. Ils possèdent un rapport activité antigonadotrope/antiandrogénique plus favorable. Ils permettent donc de diminuer les effets secondaires, tout en assurant une bonne efficacité contraceptive. Ils entraînent moins de perturbations métaboliques que les dérivés de deuxième génération, cependant le risque thromboembolique veineux est augmenté par rapport aux progestatifs de première et deuxième génération. Leur association à l'éthinylestradiol a permis une diminution du dosage de ce dernier réduisant ainsi les risques thromboemboliques.

Le désogestrel est une pro-drogue possédant une activité antigonadotrope supérieure à celle des dérivés de 2^{ème} génération et une activité androgénique plus faible (cf Figure 11).

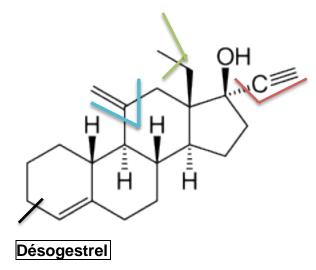


Figure 11 : formule chimique du désogestrel (: ajout d'un radical oxo, : retrait d'un radical oxo ; par rapport au norgestrel) 19

Le norgestimate possède l'activité androgénique la plus faible parmi tous les norstéroïdes.

Le gestodène présente une forte activité antigonadotrope et une activité androgénique comparable à celle des autres dérivés de 3^{ème} génération (cf Figure 12).

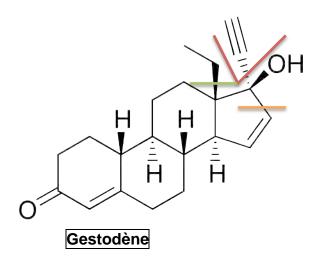


Figure 12 : formule chimique du gestodène (— : substitution d'un cyclopentane par un cyclopentène ; par rapport au norgestrel)¹⁷

1.2. Les progestatifs de 4^{ème} génération

1.2.1 Les dérivés de la progestérone

1.2.1.1 Les dérivés de la 17hydroxy progestérone

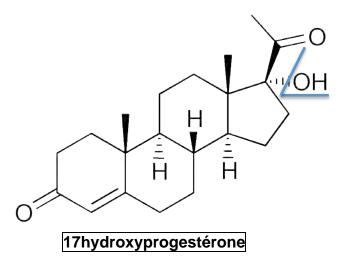


Figure 13 : formule chimique de la 17 hydroxy progestérone (: ajout d'un radical hydroxy ; par rapport à la progestérone) 19

Parmi les dérivés de la 17 hydroxyprogestérone (cf Figure 13), on retrouve l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone.

Ces dérivés résistent à la dégradation hépatique et ont une biodisponibilité supérieure à celle de la progestérone naturelle. Ils ont cependant une demi-vie courte, car ils se lient peu aux protéines plasmatiques et sont donc rapidement métabolisés, sauf l'acétate de cyprotérone, car il est stocké dans le tissu adipeux, ce qui permet de prolonger son action jusqu'à 7 jours après l'arrêt du traitement.

Ces dérives présentent une forte affinité pour le récepteur à la progestérone. De par leur hydroxylation en 17, les dérivés de la 17 hydroxyprogestérone perdent leur activité natriurétique.

L'acétate de cyprotérone a une puissante action anti-androgène, ce qui lui permet d'inhiber fortement la liaison de la dihydrotestostérone (métabolite actif de la testostérone) à son récepteur, au niveau du follicule pilo-sébacée, et donc de diminuer la sécrétion de sébum ; c'est pourquoi il est utilisé contre l'acné. Il présente également une forte activité anti gonadotrope, ce qui lui permet de renforcer l'activité

anti androgène recherchée pour l'utilisation anti acnéique. Il est très atrophiant pour l'endomètre. On le retrouve dans le médicament Diane 35® associé à l'éthinylestradiol et ayant l'AMM uniquement pour le traitement de l'acné sévère.

L'acétate de chlormadinone a une forte activité luteomimétique et antiestrogène, mais très peu d'effets antigonadotrope et aucun effet androgénique. On le retrouve dans la pilule Belara® associé à l'éthinylestradiol.

1.2.1.2 Les dérives des norpregnanes

Il s'agit de l'acétate de nomégestrol, progestatif de 4ème génération. Il possède une activité proche des dérives norstéroïdes mais ne se lie pas au récepteur des androgènes, sa demi-vie est longue (30h). Ce dérivé a une forte activité pour le récepteur à la progestérone et possède donc une activité luteomimétique et anti-estrogène importante. Il présente également une activité antigonadotrope responsable de la suppression de l'ovulation. Comme il ne se lie pas au récepteur androgénique, il ne présente pas les effets néfastes androgéniques des autres progestatifs. Il est associée à l'estradiol dans la pilule Zoely®.

1.2.2 Les autres dérivés

Parmi les progestatifs de quatrième génération, on retrouve également la drospirénone et le diénogest.

La drospirénone est un dérivé de la spironolactone. Elle possède une affinité importante pour le récepteur minéralocorticoïde et aucune affinité pour le récepteur aux androgènes. De plus, elle a une affinité plus faible pour le récepteur de la progestérone et a un rôle inhibiteur des gonadostimulines. Les pilules contenant de la drospirénone ont des effets antiminéralocorticoïdes, contrairement aux autres progestatifs de synthèse, et antiandrogéniques.

Le diénogest est un progestatif « hybride » possédant les propriétés des progestatifs dérivés de la testostérone et ceux de la progestérone. Il possède des effets antiandrogéniques et exerce un effet sur l'endomètre, en réduisant la fréquence des saignements indésirables. On le retrouve uniquement dans la pilule Qlaira® associé au valérate d'estradiol.

2. Caractéristiques pharmacocinétiques des progestatifs

Les progestatifs de synthèse résistent à la dégradation hépatique, ce qui leur permet d'être administrés par voie orale. Leur biodisponibilité est variable ; donc leur temps de demi-vie diffère d'une molécule à une autre. Certains progestatifs sont des pro-drogues et doivent être métabolisés par le foie pour être actifs, or ce métabolisme est différent entre chaque individu, ce qui explique les variations d'effets cliniques chez chaque femme.

3. Effets secondaires des progestatifs

Les effets secondaires imputables au progestatif sont principalement liés aux dérivés norstéroïdes. Les dérivés de la progestérone sont bien tolérés du point de vue métabolique, on ne retrouve pas d'effets sur le métabolisme lipidique ou glucidique. ⁹

3.1. Sur les troubles lipidiques

Leurs effets sur les troubles lipidiques sont proportionnels à leur pouvoir androgénique. Or les dérivés de la nortestostérone ont un fort pouvoir androgénique, donc un impact sur les paramètres lipidiques plus marqués. Les progestatifs de synthèse présentent des effets opposés à ceux des estrogènes. Ils abaissent le HDL-cholestérol et les triglycérides, notamment les progestatifs de 1^{ère} et 2^{ème} génération, alors que ceux de 3^{ème} et 4^{ème} génération ont peu d'effets sur ce paramètre, car le rapport de l'activité antigonadotrope/antiandrogénique plus favorable, permet de diminuer les effets indésirables. Les progestatifs de 4^{ème} génération (drospirénone et diénogest) sont des dérivés proches de la progestérone naturelle et n'ont donc pas d'action sur les paramètres lipidiques, car la progestérone naturelle n'est pas androgénique.

3.2. Sur les troubles glucidiques

On retrouve, comme avec l'éthinylestradiol, une baisse de la tolérance au glucose et l'apparition d'un hyperinsulinisme.

3.3. Sur le risque thromboembolique veineux et artériel

Les progestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} génération exposent les femmes à un risque d'accidents thromboemboliques plus élevés que les contraceptifs de 1^{ère} ou 2^{ème} génération. Dans la deuxième partie, nous définirons plus précisément quels sont ces risques. ²¹

6) Les pilules oestroprogestatives

Mode d'action

Ces pilules contiennent un estrogène et un progestatif de synthèse. Ces derniers auront une action similaire aux hormones naturelles présentes chez la femme. Elles vont agir sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, sur l'endomètre et sur la glaire cervicale. L'effet principal réside en une inhibition de l'ovulation liée tout d'abord aux estrogènes qui vont inhiber le pic de FSH et donc ralentir la croissance folliculaire, mais également liée aux progestatifs qui eux, vont inhiber le pic de LH pré-ovulatoire. Sous l'action du progestatif, il y aura modification du mucus cervical, qui va s'épaissir et empêchera les spermatozoïdes de remonter, l'endomètre va également être modifiée et deviendra impropre à la nidation (cf Figure 14).

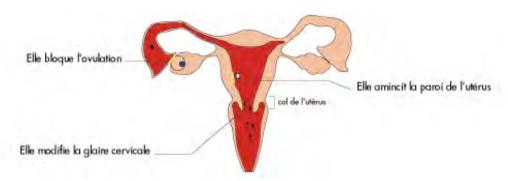


Figure 14: mode d'action de la contraception oestroprogestative 20

Une pilule estroprogestative contient différents dosages en éthinylestradiol associés à divers progestatifs. Ainsi, on peut trouver 15, 20, 30, 35, 40 ou 50 μ g d'éthinylestradiol dans les pilules.

Les pilules dites normodosées contiennent 50µg d'éthinylestradiol, les pilules dites minidosées sont celles qui en contiennent de 15 à 40µg.

Une pilule est dite monophasique lorsque le dosage en estrogènes et progestérone est le même dans tous les comprimés de la plaquette. Une pilule est considérée comme biphasique lorsque le rapport estrogène/progestatif varie en deux phases dans la pilule et triphasique lorsque les doses d'estrogènes et progestatif varient en trois phases durant le cycle. Ces combinaisons bi et triphasique évitent à l'endomètre d'être stimulé tout au long du cycle et par conséquent de voir apparaître quelques désagréments tel que spottings, aménorrhées, métrorragies. En faisant varier ce rapport on peut ainsi mieux contrôler l'endomètre.

Deux méthodes d'utilisation de la contraception oestroprogestative sont disponibles, la méthode séquentielle et la méthode combinée. La méthode séquentielle repose sur l'utilisation d'un estrogène seul en début de plaquette puis une association estroprogestative le reste de la plaquette. C'est le cas de la pilule Qlaira® qui contient dans les 4 premiers comprimés du valérate d'estradiol seul puis du diénogest à partir du 4ème jour à des doses variables tout au long de la pilule. La majorité des pilules estroprogestative utilise la méthode combinée qui associe simultanément un estrogène et un progestatif. 9, 16, 20

II. Indications

La contraception oestroprogestative est prescrite en première intention chez une femme. Il existe différents types de pilules combinées, classées en fonction du dosage en estrogènes (normo-dosées ou minidosées), en fonction du progestatif utilisé (1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} génération) et en fonction de la composition (mono-bi ou triphasique). L'indication première de ces pilules est la contraception mais beaucoup d'entre elles sont également utilisées pour le traitement de l'acné.

III. Utilisations

Les pilules combinées se présentent sous la forme de plaquettes contenant 21, 24, 26 ou 28 comprimés. Selon les plaquettes, on trouvera une fenêtre thérapeutique de 7, 4 ou 2 jours, durant laquelle des hémorragies de privation apparaissent et correspondent à des règles artificielles. Lors de l'utilisation des

pilules oestro-progestatives, on observe des pertes menstruelles régulières et un cycle régulier.

L'efficacité des différents contraceptifs oestroprogestatifs est la même, il n'y a pas de différence entre les générations de pilules. Toutes les pilules de 1^{ère} et 2^{ème} générations sont remboursées, tandis que celle de 3^{ème} et 4^{ème} ne le sont pas toutes. Les pilules de 3^{ème} génération ont été commercialisées avec, comme argument principal, la diminution d'effets indésirables retrouvés avec les pilules déjà existantes tels que nausées, prise de poids, mastodynies, acné, dysménorrhées, aménorrhées et meno-métrorragies ; or actuellement aucune étude ne le prouve. La seule certitude aujourd'hui est que le risque thromboembolique veineux est moindre avec les pilules de 1^{ère} et 2^{ème} génération par rapport à celle de 3^{ème} et 4^{ème}, constatations qui seront largement détaillées dans la deuxième partie.⁹

Les pilules de 1^{ère} génération sont les premières à être apparues sur le marché de la contraception orale dans les années 60. Actuellement, une seule est encore disponible, il s'agit de Triella®.

Les pilules de 2^{ème} génération sont ensuite arrivées, et présentent comme avantage, de diminuer les effets secondaires des pilules de 1^{ère} génération, mais seul, le risque thromboembolique veineux persiste. On associe dans ces pilules de nouveaux progestatifs. Ces pilules sont actuellement les plus prescrites car elles sont toutes remboursées.

Ensuite, les pilules de 3^{ème} génération firent leur apparition dans les années 90, avec l'apparition conjointe de nouveaux progestatifs associés. Cependant, le risque d'évènements thromboemboliques veineux s'est avéré plus important avec ces pilules. On retrouve une activité androgénique plus faible que chez les dérives de 2^{ème} génération, mais une activité antigonadotrope plus forte, ce qui a permis de diminuer le dosage en éthinylestradiol dans ces pilules.

Enfin, dernièrement les pilules de 4^{ème} génération firent leur entrée sur le marché de la contraception orale. Elles associent de nouveaux progestatifs de synthèse avec, soit l'éthinylestradiol, soit un autre estrogène. Cependant, les effets indésirables restent les mêmes que ceux liés aux pilules de 3^{ème} génération. Le tableau (cf Tableau 2) suivant résume les différentes pilules présentes sur le marché en fonction de leur génération.

Tableau 2 : classification des contraceptifs oraux oestroprogestatifs selon l'HAS 21

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités		
C1G	EE (35 µg)	Noréthistérone	Triella®		
C2G	EE (20, 30 ou 40 μg)	Lévonorgestrel	Adepal®, Amarance®, Daily Gé®, Evanecia®, Leeloo®, Lovavulo®, Ludeal Gé®, Minidril®, Optidril®, Optilova®, Pacilia®, Trinordiol®, Zikiale®		
	EE (50 µg)	Norgestrel	Stediril®		
C3G	EE (20 ou 30 μg)	Désogestrel	Desobel®, Varnoline Continu® et EE/désogestrel Biogaran®	Cycleane®, Mercilon®, Varnoline®	
	EE (15, 20, 30 ou 40 μg)	Gestodène	Carlin®, Efezial® et EE/gestodène Arrow®, Biogaran®, Ranbaxy®, Ratiopharm®, Sandoz®, Winthrop®	Harmonet [®] , Meliane [®] , Melodia [®] , Minesse [®] , Minulet [®] , Moneva [®] , Optinesse [®] , Phaeva [®] , Triminulet [®] et neuf génériques*	
	EE(35 μg)	Norgestimate	07	Cilest®, Effiprev®, Triafemi®, Tricilest®	

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités	
Autres COEP	EE (30 µg)	Chlormadinone	Belara®	
	EE (20 ou 30 μg)	Drospirénone	Belanette®, Convuline®, Drospibel®, Jasmine®, Jasminelle®, Jasminelle Continu® Rimendia®, Yaz®, EE/drospirénone Biogaran® et Biogaran Continu®	
	Estradiol (1,5 mg)	Nomégestrol	Zoely®	
	Valérate d'estradiol (3/2/1 mg)	Diénogest	Qlaira®	

A noter que la seule pilule normo-dosée est Stédiril® (50µg d'éthinylestradiol), les autres sont considérées comme minidosées.

IV. Avantages 9, 10, 20

Il est important de rappeler que la pilule présente de nombreux bénéfices qu'il est nécessaire de garder en mémoire.

1. Lié à l'effet antigonadotrope et anti ovulatoire

Elle diminue le risque de grossesses non désirées ou de grossesses compliquées (grossesse extra-utérine). Elle diminue les risques d'apparition de kystes ovariens. Elle présente des bénéfices en terme de confort, tels que diminution du syndrome prémenstruel, traitement des irrégularités des cycles et diminution des dysménorrhées. De par son action anti-androgénique, elle réduit les signes d'acné.

De par l'inhibition permanente de l'ovulation, la pilule diminue les risques de cancers de l'ovaire et ce, dès le début de la prise, et longtemps après son arrêt.

2. Lié à l'effet antiestrogénique du progestatif

L'effet antiestrogènique se retrouve sur l'endomètre. En effet, on observe une diminution de l'abondance et de la durée des règles, une diminution des anémies ferriprives, une réduction des saignements intermenstruels et surtout une diminution des cancers de l'endomètre. De plus, il permet de réduire l'apparition de kystes mammaires et diminue le risque d'infections génitales hautes, en agissant sur le mucus cervical.

3. Liés à l'effet de l'estrogène

On retrouve un bénéfice sur la densité minérale osseuse lors d'une utilisation prolongée de la contraception estroprogestative.

4. Liés à l'effet combiné de l'estrogène et du progestatif

Des études montrent que cette association diminue le risque de cancer colorectal en modifiant la synthèse et la sécrétion des acides biliaires.

V. Inconvénients 9, 16, 22

1. Inconvénients mineurs

Même s'ils sont dits mineurs, ce sont les plus fréquemment rapportés par les patientes et sont responsables de mauvaise observance, voire d'arrêt de prise de pilule.

Une prise de poids sera fréquente, liée d'une part à l'estrogène qui induit une rétention hydrosodée et un hyperinsulinisme, mais également au progestatif de par son effet anabolisant. Cette prise de poids est moins fréquente avec les pilules minidosées et les pilules à faible activité androgénique.

Des métrorragies ou spottings peuvent apparaître surtout en début de prise, dues à l'atrophie endométriale et ce, d'autant plus, avec les pilules faiblement dosées. A l'inverse, on peut retrouver des aménorrhées qui restent cependant exceptionnelles. Il est fréquent que des douleurs pelviennes surviennent.

On peut, en cas d'hyperoestrogénie souffrir de mastodynies, de troubles digestifs à type de nausées et de mucorrhées.

Des céphalées peuvent faire suite à la prise d'une contraception estroprogestative et sont à prendre en considération, car elles peuvent être annonciatrices d'accident vasculaire cérébral.

Chez les femmes prédisposées, on signale des troubles veineux, des jambes lourdes, surtout lors de la prise d'une pilule fortement dosée en estrogènes.

Des modifications psychologiques ou sexuelles sont décrites telles que des variations d'humeur ou des altérations de la libido.

Enfin, lors d'utilisation de progestatifs à fort effet androgénique, de l'acné peut apparaître.

2. Inconvénients majeurs

Sur les paramètres lipidiques, l'éthinylestradiol provoque une augmentation des triglycérides et du HDL-cholestérol mais diminue le LDL-cholestérol. Les progestatifs ayant l'effet inverse, en fonction des associations, les paramètres lipidiques varieront.

Concernant les paramètres glucidiques, on retrouve une insulinorésistance et une augmentation de la glycémie après une charge orale. Ces modifications apparaissent dès les premiers mois et sont réversibles à l'arrêt du traitement.

On constate également une augmentation des affections hépatobiliaires, telles que lithiase biliaire, cholécystite. On retrouve une augmentation de la survenue de tumeurs bénignes du foie telles qu'adénome ou hyperplasie nodulaire à haut risque de complications.

L'estrogène augmente la synthèse de l'angiotensinogène et stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone ; il favorise donc l'apparition d'une HTA majorée par les progestatifs.

La prise d'estroprogestatif augmente l'incidence du cancer du sein et du cancer du col de l'utérus. Après une prise d'une durée supérieure à 5 ans d'une contraception orale, le risque de développer un cancer du col de l'utérus augmente. Mais il est difficile d'imputer totalement ce risque à la prise de cette contraception,

car le cancer du col de l'utérus est également fonction de différents facteurs qu'il est difficile de maîtriser : l'infection par HPV, le tabac, la sexualité plus active. Le risque de cancer du sein chez une femme sous contraception orale est plus important lorsque le début de prise a lieu avant 20 ans, et lorsque la durée d'utilisation est longue. Cependant, il a été mis en évidence que la contraception orale accélère le risque de cancer du sein chez une femme où une tumeur est déjà initiée. Il semblerait que la pilule ne provoque pas un effet initiateur de cancer du sein, mais un effet promoteur.

Concernant les accidents cardiovasculaires, on distingue les accidents thromboemboliques veineux (phlébites, embolie pulmonaire) des accidents artériels (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). Ce risque est faible chez les femmes « saines », mais augmente rapidement chez les personnes dîtes « à risque », porteuses de facteurs de risques cardiovasculaires.

Les estrogènes sont responsables d'une augmentation de la synthèse des facteurs de la coagulation (I, II, VII, IX et X, fibrinogène) provoquant donc une hypercoagulabilité. On observe également une hyper fibrinolyse par diminution du PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor). Il est donc envisagé que ces deux phénomènes se compensent chez la majorité des femmes. Cependant, chez les femmes porteuses d'anomalies de l'hémostase, le risque de thrombose veineuse est augmenté, car il y a un déséquilibre qui se crée entre les phénomènes de coagulation et de fibrinolyse, favorisant ainsi la thrombose. Ce risque est lié à une forte dose d'éthinylestradiol, mais également au progestatif, car il majore le climat estrogènique responsable des thromboses. Les progestatifs de 3ème génération ont un risque plus élevé que ceux de 2ème génération.

On retrouve majoritairement une augmentation du risque de thrombose veineuse des membres inférieurs et une augmentation du risque d'embolie pulmonaire.

S'agissant des accidents thromboemboliques veineux, parmi les femmes de 15 à 44 ans on observe 5 à 10 cas pour 100 000 femmes par an, et ce risque est multiplié par 4 à 5 chez une femme sous pilule estroprogestative⁹. On sait également que ce risque est maximal durant les premiers mois d'utilisation de la pilule et particulièrement présent chez les femmes avec une thrombophilie familiale dépistable à l'interrogatoire. Il est admis que ce risque est directement imputable au dosage en éthinylestradiol. Pour un même progestatif, le risque d'évènements

thromboemboliques veineux diminue lorsque l'on diminue les doses d'éthinylestradiol de 50 à 20µg. Cependant, la nature du progestatif majore ou non ce risque, puisque, d'après l'agence européenne du médicament, on observe une augmentation de ce risque avec les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération par rapport à celle de 1^{ère} ou 2^{ème}.

Concernant le risque d'infarctus du myocarde, on constate également qu'il est lié à la dose d'éthinylestradiol élevée dans certaines pilules, notamment 50µg. Les études montrent que ce risque est significatif chez une femme de plus de 35 ans, fumeuse et sous pilule estroprogestative.

Concernant le risque d'AVC, les études ont montré qu'il est influencé par le dosage en éthinylestradiol, l'HTA et le tabagisme, mais pas nécessairement en lien avec la nature du progestatif.

Nous détaillerons précisément tous ces risques dans la deuxième partie.

VI. Les contre-indications 9, 10, 23

La prescription d'une pilule estroprogestative comporte plusieurs contreindications mises à jour en janvier 2015 par la HAS :

- hypersensibilité à l'un des constituants,
- -accidents thromboemboliques veineux ou artériels, en cours ou antécédents personnels ou familiaux,
- -maladie cérébrovasculaire ou coronarienne, HTA sévère (PAS=160 ou PAD=100) ou non contrôlée, troubles du rythme, valvulopathies,
 - -diabète avec complications vasculaires, hyperlipidémie sévère,
 - -affection hépatique sévère en cours, tumeur hépatique, cholécystopathie,
 - -tumeur maligne, hypophysaire, oestrogéno-dépendantes
 - -migraine avec aura,
 - -tabagisme après 35 ans,
 - -post-partum (<21 jours), allaitement (<6 semaines après l'accouchement).

Des précautions d'emplois ont été émises et dans ce cas, les estroprogestatifs sont déconseillés mais pas contre-indiqués, en particulier chez les femmes obèses (IMC>30), lors de la présence de certaines tumeurs bénignes du

sein ou d'affections de l'utérus, ou l'existence de varices, car plus le dosage en estrogènes est important, plus le risque de varices augmente.

VII. Cas de Zoely® et Qlaira® 9, 24

Il s'agit de deux pilules dîtes de 4^{ème} génération. Leurs caractéristiques résident dans le fait qu'elles contiennent de l'estradiol « naturel ». Qlaira® contient du valérate d'estradiol dosé à 3, 2 et 1mg associé à du diénogest, elle est commercialisée depuis 2009. Zoely® contient de l'estradiol à 1,5 mg et du nomégestrol et est commercialisée depuis 2011.

Nous savons que c'est l'estrogène qui favorise les accidents thromboemboliques veineux. Ainsi le dosage en éthinylestradiol des pilules n'a cessé de diminuer au cours de ces dernières années afin de limiter au minimum ce risque. C'est pourquoi, deux laboratoires ont mis sur le marché deux nouvelles pilules contenant un estrogène « naturel » dérivé du 17β estradiol, estrogène naturellement présent chez la femme et sécrété par les ovaires. Dans la pilule Qlaira®, il s'agit d'un ester du 17β estradiol et dans Zoely® on trouve du 17β estradiol synthétique. L'argument commercial consiste à dire que ces estrogènes naturels ont moins d'effets indésirables que l'éthinylestradiol. Il a été constaté que lors de la prise d'une de ces nouvelles pilules, les règles étaient moins longues et moins abondantes. Cependant, les effets indésirables bénins et fréquents retrouvés avec les autres pilules estroprogestatives sont également présents avec ces dérivés. De plus, deux essais cliniques ont comparé Zoely® à l'association éthinylestradiol + drospirénone et ont montré que les effets indésirables tels que acné, prise de poids, irrégularités menstruelles, troubles psychiques et hépatiques sont plus fréquents. On peut donc affirmer qu'aucun avantage concret de l'utilisation de ces pilules versus l'association éthinylestradiol/progestatif n'a été prouvé. Actuellement, on ne connaît pas les risques potentiels d'accidents thromboemboliques de Zoely® ou Qlaira®. Il est donc important de préciser que ces deux pilules présentent les mêmes contreindications que les autres pilules estroprogestatives. Pour l'instant, nous n'avons pas assez de recul pour évaluer l'incidence réelle de ces deux pilules sur le risque thromboembolique, leur prescription reste donc au terme de la deuxième intention.

VIII. Cas de Belara® et Diane 35®

Belara® contient 30µg d'éthinylestradiol et 2mg de chlormadinone, c'est une pilule de 4ème génération dépourvue d'effets androgéniques. Elle est souvent prescrite contre l'acné mais a l'AMM pour la contraception orale contrairement à Diane 35®.

Diane 35® contient 35µg d'éthinylestradiol et 2mg d'acétate de cyprotérone. Cette spécialité possède l'AMM dans le traitement de l'acné en deuxième intention et dans le traitement de l'hirsutisme, mais elle est utilisée hors AMM comme contraceptif dans 85% des cas, alors qu'aucune étude n'a mis en évidence un effet contraceptif. Durant le premier trimestre 2013, en France, Diane 35® et ses génériques ont été retirés du marché, car après la réévaluation du rapport bénéfice/risque, il s'est avéré que celui ci était défavorable. Un risque accru d'événements thromboemboliques veineux et artériels a été mis en évidence. En effet, selon l'ANSM, 113 cas de thromboses veineuses et 4 décès seraient imputables à Diane 35® durant ces vingt-cinq dernières années. La France a décidé de suspendre l'AMM de Diane 35® malgré les conclusions du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance qui préconisait simplement des modifications de l'indication et des précisions sur les contre-indications et les précautions d'emploi. La France était alors le seul pays européen à retirer Diane 35® du marché. En juillet 2013, la décision finale européenne a été rendue et le retour de Diane 35® sur le marché français s'est fait en janvier 2014, soit sept mois après son retrait, avec des modifications de sa monographie. On retrouve notamment une précision faite sur le risque thromboembolique veineux plus important pour les utilisatrices de Diane 35® par rapport à une contraception combinée contenant du lévonorgestrel. Le risque d'évènements thromboemboliques est 1,5 à 2 fois plus élevé chez une utilisatrice de Diane 35®. Nous nous attarderons sur Diane 35® plus en détails dans la deuxième partie. 25, 27, 28, 29

IX. Les interactions médicamenteuses

Les principales interactions médicamenteuses sont liées à l'utilisation concomitante d'un oestroprogestatif et d'un inducteur enzymatique. Les inducteurs enzymatiques, en activant le cytochrome P450 accélèrent la métabolisation de l'éthinylestradiol et diminuent donc son efficacité. Parmi les inducteurs

enzymatiques, on retrouve certains anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazepine, barbituriques, primidone, topiramate, oxcarbazepine), certains antibiotiques (rifabutine, rifampicine), certains antifongiques (griseofulvine), certains antirétroviraux (inhibiteur de la protéase boosté par le ritonavir), un psychostimulant (modafinil), le bosentan (anti-hypertenseur pulmonaire) le millepertuis, l'alcool en prise chronique et le tabac.⁹

De plus, il est nécessaire de respecter un intervalle d'au minimum 2 heures entre la prise d'un oestroprogestatif et celle d'un topique gastro-intestinal ou d'un antiacide, car ils diminuent la résorption digestive des oestroprogestatifs s'ils sont pris simultanément.

X. En cas d'oubli d'une pilule oestroprogestative ²⁰

Si l'oubli est inférieur à 12 heures, il faut prendre la pilule oubliée et continuer de prendre les autres comprimés. Le jour de l'oubli, on prend donc 2 comprimés.

Si l'oubli est supérieur à 12 heures, il faut prendre le comprimé oublié et les suivants à l'heure habituelle. Cependant, dans ce cas, les rapports sexuels suivants peuvent être féconds, il est donc nécessaire d'utiliser une contraception supplémentaire, telle que le préservatif jusqu'à la fin du cycle.

Une contraception d'urgence peut être nécessaire dans les 72 heures qui suivent un rapport non ou mal protégé. Elle aura une efficacité maximale dans les premières 12 heures suivant le rapport sexuel et au plus tard dans les 72 heures.

7) Les pilules progestatives

I. Mode d'action

Elle contiennent uniquement un progestatif et exercent un effet contraceptif périphérique. Il y aura une modification de la composition de la glaire cervicale qui deviendra alors inadéquate à la pénétration des spermatozoïdes. On observe également des modifications de la muqueuse endométriale qui ne pourra alors plus accueillir l'œuf fécondé, et un ralentissement de la mobilité tubaire, empêchant ainsi la migration de l'œuf fécondé vers la cavité utérine. Cependant, dans le cas d'une

contraception progestative, il n'y aura pas systématiquement une inhibition de l'ovulation, et la maturation folliculaire persiste partiellement car la sécrétion basale de LH et FSH n'est pas inhibée.^{9, 16}

II. Indications

La contraception orale progestative est indiquée pour les femmes présentant des contre-indications aux estrogènes de synthèse, car elles ont un haut risque cardio-vasculaire (diabète, tabac, dyslipidémie, HTA, obésité, antécédents thromboemboliques). Elle est également indiquée dans le post-partum car elle n'interfère pas avec la lactation.

III. Utilisations

1. La contraception macroprogestative 9, 16, 18

Les progestatifs macrodosés n'ont pas l'AMM pour l'indication « contraception ». Cependant certains dérivés sont utilisés dans cette indication, car leur effet antigonadotrope permet une inhibition de l'ovulation. Dans ce cas, ils sont utilisés de manière discontinue, pendant 21 jours durant le cycle menstruel, du 5^{ème} au 25^{ème} jour. Quelques effets indésirables tels que spottings, aménorrhées, troubles des règles, saignements irréguliers peuvent apparaître et être la cause d'une mauvaise observance.

Dans la contraception progestative macrodosée, on utilise les dérivés des norstéroïdes et norpregnanes. Ils possèdent une action antiestrogénique qui leur permet d'être utilisés en cas de pathologie hormonodépendante (hyperplasie endométriale, mastopathies bénignes, endométrioses). On retrouve l'acétate de nomégestrol dans Lutényl® et la promégestone dans Surgestone®

On utilise également des dérivés de la 17 hydroxyprogestérone avec l'acétate de chlormadinone dans Lutéran® que l'on peut utiliser en cas de contre-indications métaboliques ou cardiovasculaires aux estroprogestatifs, car c'est le seul progestatif pour lequel des études ont été réalisées sur des femmes à risque vasculaire ou de thrombose veineuse et qui a montré son innocuité sur ces paramètres. Il y a également l'acétate de cyprotérone dans Androcur® qui est utilisé pour la

contraception des femmes souffrant d'hyperandrogénies sévères. De plus, ils ont l'avantage de présenter une bonne tolérance clinique et métabolique.

2. La contraception microprogestative 9, 10, 16, 18

Tableau 3 : classification des différentes contraceptions microprogestatives

Nom commercial	progestatif
Mlligynon®	600mg Noréthistérone (1ère génération)
Microval®	30µg Levonorgestrel (2 ^{ème} génération)
Cerazette®, Optimizette®, Desopop®, Claréal Gé®, Antigone Gé®, Diamilla®	75µg Désogestrel (3 ^{ème} génération)

Lors de l'utilisation d'une contraception microprogestative (cf Tableau 3), la prise de comprimés doit se faire quotidiennement, à heure fixe, sans interruption, durant tout le cycle menstruel. La prise de comprimés non-stop, c'est-à-dire sans fenêtre thérapeutique provoque des saignements irréguliers, voire même l'absence de pertes menstruelles, ce qui est souvent à l'origine d'un arrêt prématuré de cette contraception.

On utilise dans ce cas des dérivés de norstéroïdes à faible dose, ces derniers ont une activité antigonadotrope partielle, ce qui entraîne une inhibition inconstante de l'ovulation (50% des cas). L'effet contraceptif est principalement assuré par les modifications de la glaire cervicale et de l'endomètre et facultativement, par une action sur les sécrétions de LH et FSH.

L'avantage de cette contraception progestative microdosée est qu'elle n'a pas d'effets délétères sur le métabolisme glucidolipidique, la tension artérielle et la coagulation, de par l'absence d'éthinylestradiol.

Cependant, elle présente différents inconvénients liés à leur faible dosage en progestatifs. Ainsi, leur efficacité est moindre par rapport à celle des estroprogestatifs, mais leurs effets indésirables plus fréquents (irrégularités menstruelles, spottings). Elles peuvent également « réveiller » une acné et induire une prise de poids. On retrouve également des manifestations d'hyperestrogénie variables d'une patiente à l'autre (mastodynies, kystes fonctionnels et ovariens).

Les principales contre-indications à l'utilisation d'une contraception progestative sont :

- hypersensibilité à l'un des constituants,
- -accidents thromboemboliques veineux ou artériels, en cours ou antécédents personnels ou familiaux,
 - tumeurs sensibles aux progestatifs (cancer du sein et de l'endomètre),
 - hémorragie génitale non expliquée,
 - affection hépatique sévère en cours ou antécédents.

La contraception progestative présente également des interactions médicamenteuses à prendre en compte, notamment avec les inducteurs enzymatiques qui peuvent diminuer l'efficacité contraceptive du progestatif.

IV. En cas d'oubli d'une pilule progestative 20

Le retard de prise ne doit pas être supérieur à 3 heures pour les pilules contenant du lévonorgestrel et 12 heures pour celle contenant du désogestrel.

Si l'oubli est inférieur à 3 heures (pilules contenant lévonorgestrel) ou inférieur à 12 heures (pilules contenant désogestrel), on prend le comprimé oublié et les comprimés suivants à l'heure de prise classique.

Si l'oubli est supérieur à 12 heures (pilules contenant du désogestrel) ou supérieur à 3 heures (pilules contenant du lévonorgestrel), il faut prendre le comprimé oublié, et continuer les jours qui suivent, de prendre les comprimés. Sachant que les rapports sexuels suivants peuvent être féconds, il faut utiliser une contraception supplémentaire (préservatifs,...) jusqu'à la prise d'une nouvelle plaquette.

Comme dans le cas de la pilule oestroprogestative, la pilule du lendemain peut être nécessaire.

8) Prescription d'une contraception orale

Le choix d'une contraception doit être adaptée à chaque femme. C'est pourquoi, il est important de prendre en compte ses habitudes quotidiennes et son dossier médical, afin de lui proposer une contraception adéquate avec son mode de vie. Il est primordial d'être attentif à ses besoins, car l'observance en dépend.

Lors d'une première consultation pour la prescription d'une contraception, le médecin doit procéder à un interrogatoire rigoureux, suivi d'un examen clinique minutieux et d'un bilan paraclinique complet. De plus, il doit assurer une surveillance systématique afin de vérifier la tolérance clinique et métabolique du contraceptif choisi. Après avoir évalué les attentes de la personne, il doit l'informer sur les différentes possibilités de contraception et décider avec elle, de celle qui sera la plus adaptée à son rythme de vie. ^{9, 10, 22, 26}

I. <u>Interrogatoire</u>

Cet interrogatoire doit permettre au médecin de connaître l'âge de la femme, sa profession, ses habitudes de vie concernant le tabac, sa sexualité et ses antécédents médicaux. Il doit également s'intéresser aux possibilités financières de la patiente, et, en fonction, choisir une pilule remboursée ou non. C'est à partir de ces informations qu'ils choisiront ensemble la contraception la plus adaptée. Le médecin doit questionner la patiente sur ses antécédents contraceptifs, gynécologiques, obstétricaux, chirurgicaux et médicaux.

1. Antécédents contraceptifs

Il est important de se renseigner sur le passé contraceptif de la femme. Le prescripteur doit avant de décider d'une contraception adaptée, savoir si la femme a déjà eu recours à une contraception et si oui laquelle, pendant combien de temps, quelle a été la tolérance vis à vis de la contraception choisie et les motifs d'arrêt ou de changement de contraception.

2. Antécédents gynécologiques

Il faudra évoquer l'âge des premières règles et la date des dernières, ensuite il faut s'intéresser aux cycles menstruels et préciser la longueur et la régularité des cycles, la durée et l'abondance des règles. En effet des cycles longs peuvent être évocateurs de défaillance ovarienne débutante ou de syndrome des ovaires polymicrokystiques; dans ce cas il faudra rechercher des signes associés et l'on préfèrera une contraception estroprogestative minidosée qui assurera le traitement et la contraception. En cas de règles abondantes, il faut envisager un fibrome où

dans ce cas, une contraception estroprogestative est possible sous surveillance. S'il s'agit de ménorragies fonctionnelles, il faudra préférer une contraception à climat progestatif dominant ou une contraception progestative. En cas de règles douloureuses, il faut tout d'abord éliminer une éventuelle endométriose et prescrire ensuite une contraception estroprogestative.

De plus, il faudra préciser les troubles fonctionnels gynécologiques éventuels tel que dysménorrhée, syndrome prémenstruel, métrorragies, douleurs pelviennes, leucorrhée, mastodynies, dyspareunie. Il est importer d'évoquer avec la patiente tous ces troubles, afin d'écarter un cancer génital recherché lors de métrorragies, une pathologie tumorale évoquée lors de douleurs pelviennes ou de dyspareunie, une IST lorsqu'une leucorrhée apparaît. Les antécédents d'IST devront également être abordés.

A savoir que la pilule Yaz® qui contient de l'éthinylestradiol à 0,02mg et de la drospirénone, progestatif de quatrième génération, peut être utilisée dans le traitement du syndrome prémenstruel.

3. Antécédents obstétricaux

Le prescripteur doit connaître le nombre de grossesses antérieures, l'âge de la patiente lors de la naissance de ses enfants, le nombre et l'âge actuel des enfants, leur poids de naissance et l'allaitement éventuel. Il est primordial qu'il s'informe sur l'état de la patiente durant ses grossesses et notamment sur l'éventuelle apparition d'une HTA gravidique, d'une cholestase gravidique, d'un diabète gestationnel. Dans ces cas là, la surveillance du bilan biologique ou de la pression artérielle doit être renforcée, et l'on déconseille la prescription d'une contraception estroprogestative. Il doit également connaître les modalités d'accouchement, les fausses couches éventuelles, l'existence d'une grossesse extra-utérine et des éventuelles IVG.

4. Antécédents chirurgicaux

La patiente doit informer son prescripteur sur les interventions chirurgicales subies, particulièrement concernant une chirurgie pelvienne, une appendicectomie, une chirurgie mammaire ou une cholecystectomie.

5. Antécédents médicaux

La priorité lors d'une prescription d'un estroprogestatif, est de rechercher les affections qui contre-indiqueraient son utilisation, et de prendre en compte les précautions d'emploi. Il est nécessaire de connaître les antécédents personnels de la personne, accidents thromboemboliques veineux ou artériels, HTA, diabète, dyslipidémie, migraine ainsi que les antécédents cardiovasculaires et neurologiques. Ensuite, il est important de rechercher la prise d'autres traitements, afin d'éviter des interactions médicamenteuses.

Enfin, le médecin prescripteur devra questionner la patiente sur ses antécédents familiaux qui rentrent en compte pour une prise d'estroprogestatifs. Les antécédents familiaux importants à connaître concernent les parents, les frères et sœurs et les enfants. On détaillera alors les informations suivantes concernant la famille :

- -âge de la ménopause,
- -antécédents thromboemboliques veineux et artériels,
- -troubles de l'hémostase,
- -affections cardiovasculaires chez un parent,
- -hyperlipidémie ou diabète,
- -cancer du sein ou de l'ovaire,
- -terrain migraineux,
- -exposition au Distilbène® chez la mère,
- -chloasma.

II. Examen clinique

1. Inspection, examen clinique général

L'examen clinique général comprend la prise du poids, la mesure de la taille afin de calculer l'IMC, la mesure de la tension artérielle et l'existence éventuelle de varices. Le médecin devra être attentif à la présence d'un éventuel hirsutisme associés ou non à la présence d'autres signes de virilisme. Dans ce cas, on peut donner un médicament à base d'acétate de cyprotérone. Il devra également noter la présence d'acné qui pourra alors être une indication à la prescription d'une pilule estroprogestative à faible activité androgénique.

2. Palpation

Le médecin devra pratiquer une palpation des seins, des aires ganglionnaires, de l'hypochondre droit à la recherche d'une affection hépatique, une auscultation cardiaque et la recherche d'un dépôt lipidique extra-vasculaire (xanthomes).

3. Examen génital

Il s'agit du frottis cervico-vaginal (FCV). Ce dernier comprend l'inspection de la vulve et du col utérin après la mise en place d'un spéculum. L'examen gynécologique n'est pas obligatoire lors de la première consultation et peut être effectué lors d'une consultation ultérieure. Il vise à dépister un cancer du col utérin, tout comme la palpation des seins vise à dépister un cancer mammaire.

L'examen du col utérin ou frottis cervicaux permet de vérifier la taille du col et l'état du mucus cervical, reflet de l'imprégnation estrogénique de la patiente. Un examen des parois vaginales sera effectué en même temps. Ensuite, un toucher vaginal, sera effectué afin de noter la position et la taille de l'utérus et la sensibilité des ovaires. Un toucher rectal peut compléter l'examen à la recherche d'une masse pelvienne.

III. Bilan biologique

Ce bilan est nécessaire lors de la prescription d'une contraception. Il comprend le dosage de la glycémie à jeun, du cholestérol total et des triglycérides. Un bilan complémentaire peut être demandé, il s'agit d'un bilan d'hémostase prévu en cas d'antécédents personnels ou familiaux de maladies thromboemboliques.

Actuellement, lors d'une primo prescription de contraception estroprogestative, il est recommandé de débuter par une pilule contenant un progestatif de 1^{ère} ou 2^{ème} génération car le risque thromboembolique veineux est moindre par rapport à celui des pilules de 3^{ème} génération. De plus, il est également recommandé de débuter par une pilule dosée à 30µg d'éthinylestradiol plutôt qu'à 20µg car il y a un meilleur contrôle du cycle, et donc une meilleure observance. Après plusieurs mois de prise, il est possible de passer sur une pilule minidosée (cf Tableau 4).

Tableau 4 : Avantages et inconvénients des pilules minidosées et normodosées 9

	EP minidosés	EP normodosés
Inconvénients	 Inhibition de l'ovulation mais pas toujours la fonction ovarienne globale (effet antigonadotrope partiel) chez toutes les femmes D'où risque théorique de dystrophie des tissus cibles : seins, endomètre, ovaires, risque rare avec les mini- pilules actuelles généralement très antigonadotropes 	Risque cardiovasculaire augmenté Tolérance clinique et taux de continuation variables
Avantages	 Risque cardiovasculaire diminué Bonne tolérance métabolique Bonne tolérance clinique (poids, PA) Taux de continuation élevé 	 Bon contrôle du cycle Efficacité contraceptive excellente (tolérant une prise occasionnel- lement irrégulière ou un oubli occasionnel de prise de pilule)

Il n'y a pas de règle d'or de prescription, mais seulement des nuances d'utilisation qui s'adaptent au climat hormonal de la femme. Ainsi, il est important de décider d'un climat estrogénique ou progestatif dominant en fonction des symptômes rapportés par la patiente au cours de ces règles. En effet, si la personne se plaint de règles abondantes, fréquentes, douloureuses, de syndrome prémenstruel ou de mastodynies, elle reflète alors un climat estrogénique dominant. C'est pourquoi, il est préférable pour ce type de femme, de choisir une contraception à climat progestatif dominant. Pour des femmes qui se plaignent d'hypoménorrhée, de séborrhée ou d'acné, alors, elles présentent un climat progestatif dominant, dans ce cas une pilule à dominance estrogénique conviendrait mieux. Outre ces guides d'utilisations, il faut s'adapter aux revendications de la femme et veiller aux variations métaboliques individuelles. Actuellement, nous savons que l'utilisation de contraceptifs hormonaux est corrélée à un risque thromboembolique et que ce risque est d'autant plus important lors de la première année d'utilisation ou lors de la reprise d'une contraception hormonale après une interruption de quatre semaines minimum. Lors de la prescription d'un contraceptif hormonal, le médecin doit être particulièrement attentif aux contre-indications et aux différents facteurs de risque de la patiente, notamment les facteurs de risque thromboembolique.

A la fin de cet entretien, une contraception sera choisie par la patiente et son médecin au vu de toutes les informations recueillies lors de la consultation. Le médecin expliquera alors le mode d'action de la contraception choisie, les bénéfices et les risques liés à sa contraception. Il lui détaillera les principaux effets indésirables et enfin, lui expliquera les modalités de prise et de surveillance de sa contraception. Le médecin ne manquera pas de préciser à sa patiente les motifs d'utilisation de la contraception d'urgence si nécessaire, la prévention des IST et du sida, les signes évocateurs de complications et la gestion de ses renouvellements d'ordonnances. Il doit également prendre le temps d'informer la patiente sur les différentes possibilités de sevrage tabagique si nécessaire, et lui préciser que celle-ci devra informer tous les professionnels de santé qu'elle rencontre, de l'utilisation de sa contraception. Il est important de sensibiliser la patiente au risque de caillot sanguin plus élevé dans certaines situations, telles que trajets prolongés (>4 heures), immobilisation prolongée ou intervention chirurgicale.

L'ANSM a mis à la disposition des prescripteurs un document aidant à la prescription d'une contraception orale. Il suggère aux prescripteurs de l'utiliser à chaque prescription d'une contraception hormonale, il rappelle les informations nécessaires à connaître sur la patiente et les risques à évaluer pour la prescription d'une telle contraception. (voir annexe 1)

9) Surveillance d'une femme sous contraception orale

La surveillance est primordiale lors de la prise d'une contraception hormonale car c'est elle qui permet de déceler tout changement susceptible de faire varier le rapport bénéfice/risque.

Lors de la prise d'une contraception hormonale, le bilan biologique initial est effectué. Ensuite un bilan sera nécessaire tous les 5 ans si les bilans précédents sont normaux, s'il n'y a pas de faits personnels ou familiaux nouveaux. Si ce n'est pas le cas, les bilans seront plus fréquents.

Le suivi d'une femme sous contraception orale permet d'évaluer l'observance, les risques, et l'adéquation de la méthode choisie. En fonction des modifications de vie de la femme, il sera possible de changer de contraception ou de rappeler les

principes d'utilisation. Au cours de la consultation, il peut être nécessaire de rappeler les précautions à prendre concernant les IST et le sida, les possibilités de sevrage tabagique et enfin, répondre aux éventuelles interrogations de la femme sur les pilules de 3^{ème} ou 4^{ème} génération.

La surveillance comprend une première consultation de contrôle réalisée 3 à 6 mois après le début de prise de la pilule. Au cours de cette consultation, on vérifiera la tolérance clinique de la pilule, en effet, on notera la présence éventuelle de céphalées, mastodynies. On surveillera également le poids, la pression artérielle, le tabagisme et enfin, on examinera les seins, l'hypochondre droit les membres inférieurs et les ovaires. La tolérance métabolique de la pilule sera vérifiée grâce au bilan biologique qui sera effectué à la fin d'une plaquette. L'objectif, lors de la prise d'une pilule, est de diminuer les doses de stéroïdes et donc de passer à une pilule minidosée si la femme le supporte bien. Certains effets indésirables mineurs peuvent faire changer de type d'estroprogestatifs tels que nausées, céphalées, prise de poids, acné, troubles menstruels, jambes lourdes. D'autres effets indésirables sont cependant rares mais nécessitent d'interrompre le traitement. On retrouve, par exemple, les accidents thromboemboliques veineux ou artériels, l'HTA, l'apparition d'une hyperlipidémie, d'un diabète ou de troubles hépatiques.

Ensuite, une surveillance devra être effectuée tous les 6 mois ou tous les ans, en fonction du terrain de la patiente, de son âge, de son tabagisme éventuel, de son état mammaire. La surveillance du bilan biologique et la pratique d'un frottis cervicovaginal sont laissées à l'appréciation du médecin qui jugera selon le contexte et les antériorités des examens, de la fréquence nécessaire. Au cours de ces consultations, l'interrogatoire doit mentionner les changements qu'il y a eu depuis la dernière consultation, sur les divers problèmes de santé ou la prise de nouveaux médicaments. A chaque consultation, le médecin devra effectuer un examen clinique complet. Deux FCV doivent être réalisées à un an d'intervalle puis à partir de 25 ans, il est recommandé d'effectuer un FCV tous les 3 ans si ceux antérieurs sont normaux. 9,26

10) <u>Les prescripteurs, leurs ordonnances et les modalités de</u> remboursement

La prescription d'une contraception orale est réalisée par un médecin généraliste, un gynécologue ou une sage-femme. Il n'est pas nécessaire pour la patiente de consulter un médecin généraliste avant d'aller voir un gynécologue, elle peut directement s'adresser au spécialiste. L'ordonnance est valable pour un an maximum et délivrable par période de 1 ou 3 mois renouvelables.

La loi HPST de 2009 a modifié l'accès à la contraception, afin d'éviter une interruption de traitement. Ainsi, elle autorise un renouvellement de prescription aux infirmiers et un prolongement de dispensation pour les pharmaciens. Désormais, les infirmiers sont autorisés à renouveler une ordonnance de contraception orale datant de moins d'un an, et ce pour 6 mois supplémentaires maximum. Dans ce cas, ils doivent mentionner sur l'ordonnance ses noms, prénoms, numéro d'identifiant, la mention « renouvellement infirmier », la durée et la date du renouvellement. Les pharmaciens sont autorisés à délivrer une contraception orale pour 6 mois supplémentaires à condition que l'ordonnance date de moins d'un an et si tous les renouvellements ont été effectués. Cependant, ils ne peuvent délivrer que par période de 3 mois maximum. Dans ce cas, le pharmacien doit inscrire sur l'ordonnance la mention « dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux » sur l'original de la prescription et indiquer la durée. Cette loi permet aux infirmiers et aux pharmaciens de renouveler une prescription pour une durée totale de 6 mois maximum, ce qui laisse le temps à la patiente d'obtenir un rendez-vous chez son gynécologue pour le suivi de sa contraception.

Concernant les modalités de remboursement des pilules, certaines sont remboursables à 65% par l'assurance maladie, d'autres ne le sont pas. Le remboursement n'a lieu que si la patiente présente une ordonnance de prescription, et qu'elle est couverte par sa sécurité sociale.

Il est à noter que les jeunes filles mineures de moins de 15 ans peuvent bénéficier de la gratuité de délivrance des contraceptifs, à condition qu'il s'agisse d'une pilule remboursable et si elles disposent d'une ordonnance. Cette dernière doit comporter la mention « contraception mineure », en plus des mentions habituelles. Dans ce cas, les professionnels de santé se doivent de respecter le secret médical car la patiente n'a pas l'obligation d'avoir le consentement de ses parents pour la prescription, la délivrance ou la prise de contraception. De plus, si la patiente le désire, il sera possible d'effacer des relevés de remboursement de la sécurité sociale la délivrance de la contraception. Cependant, cette démarche n'empêche pas le pharmacien de demander l'identité et la carte vitale de la patiente. Lors de la délivrance à la pharmacie, la patiente présente son ordonnance, le pharmacien lui délivre la contraception avec dispense totale d'avance des frais et lui demande si elle souhaite bénéficier du secret. Dans ce cas, un numéro anonyme lui sera associé pour la facturation. Si la patiente désire bénéficier d'une consultation gratuite, elle peut s'orienter vers un centre de planification ou d'éducation familiale. 30,31

Partie 2 : Données actuelles sur la contraception orale

1) <u>Historique de la connaissance des risques</u> thromboemboliques des pilules

I. <u>La naissance des pilules de deuxième et troisième génération</u>

Comme nous l'avons exposé dans la première partie, la pilule a été inventée en 1956 et légalisée en 1967. Elle est commercialisée avant tout, pour son effet contraceptif, mais elle est également présentée comme bénéfique contre les douleurs menstruelles et contre les problèmes cutanés. Cependant, à l'époque déjà, elle possédait quelques désavantages connus. On savait qu'elle pouvait induire une prise de poids, une tension mammaire, des migraines, des bouffées de chaleur, une baisse de libido et des problèmes de coagulation. En effet, dès l'apparition des pilules de première et deuxième génération dans les années 60, le risque thromboembolique, tel que embolie pulmonaire et thrombose artérielle est connu, mais il n'est pas évoqué auprès des utilisatrices de pilules, afin de ne pas les effrayer. A l'époque, on estime que le risque d'évènements thromboemboliques chez les utilisatrices de pilules est 3 à 7 fois plus élevé que chez les non-utilisatrices. Le risque annuel est estimé à 6 cas pour 10 000 femmes utilisatrices contre 2 cas pour 10 000 femmes chez les non-utilisatrices.

Depuis les années 60, le dosage en éthinylestradiol n'a cessé de diminuer, afin de réduire ces effets indésirables. Ainsi on est passé d'un dosage de 100µg, à 50µg en éthinylestradiol. En 1973, la première pilule dite de deuxième génération est commercialisée, le progestatif est nouveau pour l'époque.⁵⁷

En 1978, chez les femmes de 20 à 44 ans utilisant un moyen de contraception, la pilule est prescrite à 28% contre 9% pour le stérilet ³². La pilule est donc préférée aux autres moyens de contraception. Les femmes y trouvent une facilité d'utilisation et des avantages sur la peau et les douleurs menstruelles. De plus, le tarif des pilules de deuxième génération est imposé par la sécurité sociale. Ainsi, dans les années 80, la pilule coûtait environ 6 francs, ce qui permettait à de nombreuses femmes d'y avoir accès. Les laboratoires pharmaceutiques voulant agrandir leurs marges sur les pilules, ont crée en 1984 la première pilule de

troisième génération dont le prix a été multiplié par 5 et qui est donc vendue environ 30 francs par le laboratoire Organon. Ce dernier commercialise cette nouvelle pilule, en expliquant qu'elle diminuerait les effets indésirables des précédentes pilules. Le laboratoire néerlandais Organon a donc mis sur le marché une pilule contenant moins d'estrogènes que celle de deuxième ou première génération et contenant un progestatif nouveau, le désogestrel ou le gestodène. La première pilule de troisième génération est née. En cinq ans, six nouvelles pilules de troisième génération verront le jour. Les laboratoires Organon, Wyeth et Schering commercialiseront ces pilules, en promettant des effets bénéfiques sur la peau, sur les douleurs menstruelles et une prise de poids moindre qu'avec celle de deuxième génération.³³

L'utilisation de la pilule oestroprogestative ne cesse de conquérir le marché de la contraception. En effet, en 1988, on constate que sur les femmes utilisatrices d'une contraception, 34% prennent une pilule contre 19% qui utilisent un stérilet. La pilule hormonale est toujours leader sur le marché de la contraception.³²

En 1987, le laboratoire Schering, aujourd'hui racheté par Bayer, a une idée commerciale qui va bousculer le marché de la pilule contraceptive. En effet, il présente aux autorités de santé un nouveau médicament, nommé Diane 35® avec, comme AMM, le traitement de l'acné sévère. Cependant, auprès des médecins le laboratoire Schering fait la promotion de Diane 35® en le présentant comme un contraceptif; c'est d'ailleurs ce qui est mentionné dans ses effets thérapeutiques. Le laboratoire, pour s'éviter des études trop coûteuses concernant une pilule contraceptive, se contente de faire des études montrant une efficacité contre l'acné, en précisant simplement qu'elle possède un pouvoir contraceptif. La publicité et le démarchage commercial sera orienté autour de cet effet contraceptif et incitera donc les médecins à le prescrire comme pilule contraceptive. Ainsi lors de la visite médicale, le laboratoire met en avant cet argument contraceptif. Ainsi, Diane 35® joue sur l'ambiguïté de son indication; acné et/ou contraception. Cependant, légalement, Diane 35® n'a pas l'AMM dans la contraception, mais la publicité faite auprès des médecins fait qu'on la retrouve largement prescrite comme contraceptif.

II. <u>Les premières polémiques autour de la pilule</u>

1. De 1995 à 2001

En 1995, on assiste aux premières polémiques concernant les pilules de troisième génération. En effet, il a été mis en évidence un sur-risque d'évènements thromboemboliques veineux, le risque artériel a été moins étudié.⁵⁷ Ce sur-risque d'évènements thromboemboliques est d'abord évoqué dans le Lancet, revue scientifique médicale britannique hebdomadaire, qui affirmera par le biais de plusieurs études cas-contrôle concordantes, que les pilules de troisième génération provoqueraient plus de risque de caillot sanguin que les pilules de deuxième génération ⁴¹.

La première étude est celle de l'OMS en 1995, qui va faire une large étude collaborative sur les maladies cardiovasculaires et la contraception hormonale. La revue le Lancet va publier deux de ces publications.

La première publication de l'OMS concerne l'effet de différents progestatifs associés à des estrogènes sur la maladie thromboembolique veineuse ³⁷. Dans cette étude, on estime le risque de maladie thromboembolique veineuse associée à la prise de COC, tout d'abord par rapport à des non-utilisatrices, puis en comparant des progestatifs de troisième génération et le lévonorgestrel. En effet, ils comparent l'association éthinylestradiol à 35µg/lévonorgestrel avec l'association EE/désogestrel et l'association EE/gestodène. Cette étude souligne que la prise de progestatifs de troisième génération est associée à une augmentation du risque de thrombose par rapport à une pilule de deuxième génération. En effet, le risque relatif lors de la prise d'un progestatif de 3ème génération est de 2,6 par rapport au lévonorgestrel.

La deuxième publication de l'OMS porte sur 1 143 femmes de 20 à 44 ans ayant été hospitalisées pour une thrombose ³⁷. Ces cas de thrombose sont comparés à 2 998 femmes témoins en Europe (Angleterre, Allemagne), Asie, Amérique latine et Afrique. Cette étude révèle que le risque relatif (RR) d'évènements thromboemboliques veineux (TVP et EP) tout contraceptifs confondus, est de 4,15 (IC 95% : 3,09-5,57) en Europe et de 3,25 (IC 95% : 2,59-4,08) dans les autres pays non européens, par rapport à l'absence de prise de contraceptifs. Elle met en avant également que le risque est augmenté en cas

d'IMC>25, de tabagisme et d'antécédents d'hypertension pendant une grossesse. Cette étude souligne que la prise de progestatifs de troisième génération est associée à une augmentation du risque de thrombose par rapport à une pilule de première ou deuxième génération en Europe, et dans les autres continents.

La deuxième étude est une étude réalisée à partir de données médicales recueillies dans des bases de données ³⁸. Elle reprend les informations des cabinets de médecins généralistes et évalue le risque de maladies cardiovasculaires, chez des femmes exposées à des COC. Deux études de données ont été réalisées et rendent les mêmes résultats. Je détaillerai la plus significative, celle réalisée à Boston. Elle analyse les registres de 370 médecins généralistes anglais et relève 80 cas de thrombose veineuse sur une cohorte de 238 130 femmes. Dans cette étude, on compare un progestatif de deuxième génération : le levonorgestrel, à deux progestatifs de troisième génération : le desogestrel et le gestodène, en terme d'accident thromboembolique. Ainsi, l'incidence de ces accidents est de 16,1 cas pour 10 000 femmes utilisatrices de contraceptifs contenant du levonorgestrel, 29,3 cas et 28,1 cas pour 10 000 femmes utilisatrices de contraceptifs contenant respectivement du désogestrel et du gestodene. Le risque relatif après ajustement sur le tabac et le poids sont de 2,2 (1,1-4,4) et 2,1 (1-4,4) pour le desogestrel et le gestodene par rapport aux pilules contenant du levonorgestrel.

Enfin, la troisième étude réexamine l'association entre le risque d'évènements thromboemboliques et la prise de COC ³⁹. Cette étude, réalisée au Royaume-Uni rassemble les dossiers médicaux de 540 000 femmes nées entre 1941 et 1981, et recense tous les cas de thrombose veineuse profonde, de thrombose non spécifiée et d'embolie pulmonaire. 83 cas de femmes utilisant une contraception orale ont été enregistrés. Il en ressort que le taux de thromboembolie veineuse chez toutes les utilisatrices de COC est de 4,1 pour 10 000 années-femmes. Chez les utilisatrices de progestatifs de 2ème génération, le taux est de 3,1 et chez les utilisatrices de progestatifs de 3ème génération de 4,96. De plus, dans cette étude, ils ont également comparé les différents progestatifs de 3ème génération. Ainsi, l'association qui présente le plus de risque de thrombose veineuse est l'association désogestrel et éthinylestradiol à 20μg par rapport à l'association désogestrel et éthinylestradiol à 30μg. Si l'on prend comme référence les

progestatifs de 2^{ème} génération, on note que le risque d'évènements thromboemboliques pour l'association désogestrel et éthinylestradiol à 20µg est de 3,49 alors que pour les autres progestatifs de 3^{ème} génération, le risque est de 1,18.

Ces différentes études analysent toutes le même critère clinique, le risque d'évènements thromboemboliques veineux. Le tableau suivant résume les différents résultats obtenus (cf Tableau 5).

Tableau 5 : Résumé des différentes études parues dans le Lancet 37,38,39

Nom de l'étude	Type d'étude	Produit étudié	Population étudiée	Résultats
OMS: Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease, 1995 37	Cas-témoins multinationale en milieu hospitalier	EE 35µg + levonorgestrel vs EE + désogestrel vs EE + gestodène	N: 769 cas de thrombose/ 1 979 témoins	RR de la prise d'un progestatif 3 ^{ème} génération (désogestrel ou gestodène)=2,6 Après ajustement sur l'IMC: -le RRa de l'utilisation d'un COC/non – utilisatrices: Levonorgestrel=3,4 Désogestrel=7,3 Gestodène=10,2 -le RRa des progestatifs de 3 ^{ème} G/lévonorgestrel: -désogestrel=2,2 -gestodène=3,0
oms: Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of an international multicentre casecontrol study 37	Cas-témoins en milieu hospitalier dans 21 centres en Afrique, Asie, Europe et Amérique latine	Evènements thromboemboli ques en Europe/non- Europe	N: 1 143 femmes ayant eu une thrombose/ 2 998 femmes témoins	RR tous contraceptifs confondus/absence de contraceptifs -en Europe=4,15 -non-Europe=3,25
Risk of idiopathic cardiovascular death and non fatal embolism in women using oral contraceptives with differing progestogen components 38	Etude de données provenant de la base de données UK General Practice Research	Risque d'évènements thromboemboli ques chez les utilisatrices de COC dosées à moins de 35µg d'EE associé à levonorgestrel/ gestodène/dés ogestrel	N = 238 130 femmes recensées sur 370 cabinets de médecins généralistes	RR d'évènements thromboemboliques/levonorgestrel : - Désogestrel : 2,2 - Gestodène : 2,1
Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives ³⁹	Etude cas- témoins au Royaume-Uni	Association entre le risque d'évènements thromboemboli ques veineux (ETV) et utilisation de COC	N= 540 000 femmes nées entre 1941 et 1981	Taux d'ETV pour tous les COC = 4,1 pour 10 000 années-femmes - prog.de 2ème G: 3,10 - prog.de 3ème G: 4,96 Par rapport aux prog.de 2ème G, le taux d'ETV: - désogestrel+EE 20µg: 3,49 - autres prog.de 3ème G: 1,18

Enfin, une dernière publication met en évidence une augmentation du risque de thrombose, avec des contraceptifs oraux, chez des femmes ayant une résistance à la protéine C activée et qui utilise un contraceptif de troisième génération.^{40, 41}

Ces différentes études mettent en évidence un risque plus élevé d'accident thromboembolique veineux, lors de l'utilisation des pilules de troisième génération. En effet, dans toutes ces études, il ressort que l'utilisation du désogestrel ou du gestodène augmente le risque de thrombose veineuse.

En Angleterre, en 1995, ces études déclenchent une réaction des autorités de santé, qui décident dans un premier temps, de donner des recommandations de prescriptions aux médecins. Ainsi, il leur demande de ne prescrire les pilules de troisième génération uniquement qu'en deuxième intention, c'est-à-dire pour des femmes qui ne supportent pas les pilules de deuxième génération et qui sont prêtes à accepter un risque de thrombose plus important. Ces mesures permettent à la Grande Bretagne de voir sa consommation de pilule de troisième génération diminuer. Cependant, en France, rien ne se passe, aucune recommandation n'est faite aux professionnels de santé, et aucune information n'est transmise aux utilisatrices. A l'époque, les experts français ne considèrent pas que les pilules de troisième génération présentent un sur-risque thromboembolique. On arrive même à une consommation quasi-équivalente de pilule de deuxième et troisième génération, puisqu'en 2000, 40% des pilules vendues en France sont des pilules de troisième génération contre 55% pour celle de deuxième génération.³⁸

2. De 2001 à 2009

L'agence européenne du médicament s'est donc penchée sur le sujet et a mené une réévaluation de ce risque thromboembolique de 1995 à 2001. Elle a étudié le risque d'évènements thromboemboliques veineux, liés à des pilules de troisième génération contenant comme progestatif, le desogestrel ou le gestodene, par rapport à des pilules contenant du levonorgestrel. Elle rend son rapport en 2001, et confirme l'existence d'un sur-risque d'évènements thromboemboliques des pilules de troisième et quatrième génération. Les conclusions sont les suivantes ⁴²:

- les accidents thromboemboliques veineux sont des effets indésirables rares, mais graves, associés à la prise de tout contraceptif oestroprogestatif,
- le risque d'accident thromboembolique veineux est faible, et le rapport bénéfice risque reste favorable pour l'ensemble des oestroprogestatifs disponibles,
- c'est au cours de la toute première année d'utilisation de toute pilule oestroprogestative que le risque d'accident thromboembolique veineux est le plus important,
- le risque d'accident thromboembolique veineux est un peu plus important chez les femmes qui prennent une pilule oestroprogestative contenant au moins 30µg d'éthinylestradiol associé à du désogestrel ou à du gestodène, que chez celles qui prennent une pilule oestroprogestative contenant du lévonorgestrel associé à la même quantité d'éthinylestradiol,
- pour les pilules oestroprogestatives contenant 20µg d'éthinylestradiol associé au désogestrel, les données épidémiologiques ne suggèrent pas un risque thromboembolique veineux plus faible que celui des pilules contenant 30µg d'éthinylestradiol,
- les pilules contenant moins de 20µg d'estrogènes présentent moins de risque d'embolie pulmonaire ou d'infarctus du myocarde que celle contenant plus d'éthinylestradiol.

Enfin, l'EMA a précisé que le risque majoré d'accidents thromboemboliques veineux devait être mentionné dans l'AMM des contraceptifs oraux de troisième génération. Ainsi, en 1997, le RCP des contraceptifs oraux oestroprogestatifs informe sur la possibilité d'augmentation du risque d'évènements thromboemboliques veineux.

Paradoxalement, au cours de l'année 2001, les pilules de quatrième génération font leur apparition sur le marché de la contraception.⁵⁷

Dans les années 2000, ces conclusions alertent enfin la HAS, et cette dernière établie des recommandations de prescriptions des pilules contraceptives et alerte les professionnels de santé sur les risques thromboemboliques. Elle précise

notamment, que les pilules de troisième génération doivent être prescrite en deuxième intention, ce, 12 ans après l'Angleterre. L'ANSM communique pour la première fois en 2001 à ce sujet, et explique que le comité des spécialités pharmaceutiques de l'agence européenne du médicament a conclu que⁴⁴:

- l'utilisation de tout contraceptif oestroprogestatif est associée à un risque d'accident thromboembolique veineux, effet indésirable rare, mais grave. Ce risque est plus élevé au cours de la première année de contraception, quel que soit le contraceptif oestroprogestatif utilisé.
- la comparaison entre les contraceptifs oestroprogestatifs de 2^{ème} génération, contenant du lévonorgestrel et les contraceptifs oestroprogestatifs de 3^{ème} génération contenant du désogestrel ou du gestodène montre que le risque thromboembolique veineux est légèrement plus important lors de l'utilisation de ces contraceptifs de 3^{ème} génération.
- à titre de comparaison, le risque de présenter une phlébite ou une embolie pulmonaire lors d'une grossesse, est bien supérieur à celui encouru lors de la prise d'une contraception orale par oestroprogestatif.

Dans son communiqué, l'ANSM rappelle les contre-indications d'utilisations (accidents ou antécédents thromboemboliques veineux et artériels tels que phlébite, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou AVC récents ou anciens). La prise en compte des facteurs de risques (obésité, post-partum, antécédents familiaux de thrombose, intervention chirurgicale, tabagisme), lors de la prescription, et les modalités d'interruption en cas d'intervention chirurgicale, d'alitement prolongé ou de fractures.

Cependant, l'alerte de la HAS n'est pas entendue par les laboratoires pharmaceutiques, car ces derniers regorgent d'arguments commerciaux pour vendre toujours plus de pilules. De plus, en 2009, un évènement médiatique va renforcer la position de ces laboratoires pharmaceutiques. En effet, le gouvernement français fait une déclaration paradoxale, car, malgré les alertes de la HAS, la Ministre de la Santé de l'époque propose de rembourser une pilule de troisième génération. Ainsi,

la pilule Varnoline® sera désormais remboursée. En 2010 et 2011, d'autres pilules de troisième génération seront admises au remboursement. Aucune pilule de quatrième génération n'a été admise au remboursement. Jusqu'en 2008, parmi les femmes sous contraceptifs oraux, 60% étaient sous contraceptifs de première ou deuxième génération et 40% sous contraceptifs de troisième ou quatrième génération. Cependant, dès 2009, la tendance s'est inversée, et on a observé une augmentation de l'utilisation des pilules de troisième et quatrième génération au détriment des premières ou deuxièmes.⁵⁷

3. L'année 2009

Au cours de cette année 2009, les différentes publications de Lidegaard font grand bruit. 35, 36,43 En effet, il a réalisé plusieurs études sur la contraception hormonale orale, et les résultats de ces études confirment un risque d'évènements thromboembolique veineux important lors de l'utilisation de progestatifs dits de troisième ou quatrième génération. Nous allons voir plus en détails ces différentes études. Pour cela, Lidegaard a inclu dans ces études, des femmes danoises âgées de 15 à 49 ans hors période de grossesse, sans antécédents de cancer, d'hystérectomie, d'ovariectomie ou de stérilisation, et sans maladie cardiovasculaire. Ces données sont tirées de 4 sources : les statistiques du Danemark, le registre national des patients, le registre national des causes de décès et le registre national de produits médicaux.

3.1. Le risque artériel (risque d'IDM et d'AVC)

Peu d'études ont été réalisées sur ce risque. La seule publication retenue et validée est celle de Lidegaard. En effet, il a réalisé une vaste étude sur 15 ans, afin de déterminer ce risque, de janvier 1995 à décembre 2009. Il s'agit d'une étude de cohorte sur le risque de premier accident vasculaire cérébral ischémique et de premier infarctus du myocarde sous contraception hormonale. Au total, 1 051 femmes ayant eu un accident vasculaire cérébral, et 497 ayant eu un infarctus du myocarde pour 4,9 millions d'années-femmes d'utilisation de contraception hormonale ont été identifiées. Lidegaard a mis en évidence une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde sous contraception orale, pour les contraceptifs oraux contenant une dose

de 20, 30, 40 et 50µg d'éthinylestradiol. On note une augmentation significative d'IDM plus la dose d'éthinylestradiol augmente (cf Tableau 6).

<u>Tableau 6 : Risque d'AVC ischémique et d'infarctus du myocarde sous contraception</u> orale selon de la dose d'éthinylestradiol ⁴⁶

Dose d'éthinylestradiol	20 µg	30 à 40µg	50µg	p de tendance
AVC ischémique : RR [IC 95%]	1,60 [1,37 ; 1,86]	1,75 [1,61 ; 1,92]	1,97 [1,45 ; 2,66]	p=0,24
IDM : RR [IC 95%]	1,40 [1,07 ; 1,81]	1,88 [1,66 ; 2,13]	3,73 [2,78 ; 5,00]	p<0,001

Concernant ce risque d'évènements thromboemboliques artériel, il explique que celui-ci reste faible et inférieur au risque veineux.

3.2. Le risque thromboembolique veineux

Lidegaard a publié plusieurs études sur le risque thromboembolique veineux; notamment, une étude de cohorte danoise menée sur 10 ans, de janvier 1995 à décembre 2005. Il a recensé la survenue pendant l'étude, d'une première thrombose veineuse profonde, d'une thrombose portale, de la veine cave, d'une veine rénale, d'une thrombose veineuse profonde de localisation non précisée ou d'une embolie pulmonaire. Les données sur la contraception comprenaient la période d'utilisation (en cours, passé ou aucune), la durée d'utilisation, le moyen utilisé, la dose d'estrogène, le type de progestatif. Cette étude a porté sur 3,4 millions d'années femmes et 4 213 premiers évènements thrombotiques ont été enregistrés, dont 2 045 sous contraception orale. Il en ressort que l'incidence des évènements thrombotiques chez les non-utilisatrices est de 3,01 pour 10 000 années-femmes et de 6,29 pour 10 000 années femmes chez les utilisatrices.

Au cours de cette étude, trois informations importantes ont été identifiées. La première, est que le risque d'évènements thromboemboliques diminue avec la dose d'œstrogène pour un progestatif donné. En effet, pour le levonorgestrel, le risque diminue de 17% entre 50µg et 30-40µg et pour le désogestrel ou le gestodène, le risque diminue de 18% entre 30-40µg et 20µg. La deuxième information est que le risque diminue plus la durée d'utilisation augmente. Ainsi, on note un risque relatif d'évènement thromboembolique au cours de la première année d'utilisation de 4,17,

alors que ce risque est de 2,76 après plus de 4 ans d'utilisation. Enfin, la troisième que, ressort est le risque information importante qui d'évènements thromboemboliques est plus élevé avec les progestatifs de troisième ou quatrième génération par rapport au lévonorgestrel pour une même dose d'æstrogène et pour une même durée d'utilisation. Ainsi, le risque relatif pour le désogestrel est de 1,82, pour le gestodène de 1,86, pour le norgestimate de 1,19, pour la drospirénone de 1,64 et pour la cyprotérone de 1,88. Cette étude révèle que le risque de thrombose veineuse diminue plus la durée d'utilisation est courte et plus la dose d'estrogènes est faible. 43, 46

Enfin, une dernière publication de Lidegaard fait polémique. Il s'agit d'une étude de cohorte qui estime le risque de premier accident thromboembolique veineux sous contraceptifs oraux estroprogestatifs selon le type de progestatifs et le dosage en estrogènes. Cette étude se décompose en deux parties ; une première partie réalisée sur la période de 1995 à 2005 avec les progestatifs de troisième génération, et une deuxième partie de 2001 à 2009, qui inclue les nouveaux progestatifs, tels que la drospirénone. Dans cette étude, ils ont également exclu les femmes ayant un trouble connu de la coagulation. Les cas confirmés d'accidents thromboemboliques sont ceux qui ont été suivis d'une prise d'anticoagulant pendant au moins 4 semaines et dont l'évènement thromboembolique a été confirmé par une échographie ou un scanner. Au final, 1 296 120 femmes ont été inclues dans l'étude ; 4 307 femmes ont présenté un premier accident thromboembolique dont 2 847 se sont confirmés. Lidegaard a d'abord comparé l'association de 30-40μg d'éthinylestradiol avec différents progestatifs et les résultats sont résumés dans le tableau suivant (cf Tableau 7).

Tableau 7 : Risque relatif ajusté pour différents progestatifs en association avec 30-40µg d'éthinylestradiol (EE) ⁵³

		RR ajusté (95% IC)
	Non-utilisation	1
^{Lème} génération	Lévonorgestrel (combiné)	2,19 (1,74-2,75)
<u> </u>	Désogestrel	4,21 (3,63-4,87)
^{ème} génération "	Gestodène	4,23 (3,87-4,63)
	Drospirénone	4,47 (3,91-5,11)
lème gónóration	IC : . II I C DD : 1	

4^{ème} génération IC : intervalle de confiance RR : risque relatif

On constate que par rapport à une non-utilisation, le risque d'accident thromboembolique veineux (ATEV) est supérieur pour tous les oestroprogestatifs. Par ailleurs, les progestatifs de troisième génération ainsi que la drospirénone ont un risque relatif d'ATEV supérieur au lévonorgestrel.

Le tableau suivant compare l'association de différents progestatifs et de l'éthinylestradiol à 30-40µg avec une association de référence qui est l'association levonorgestrel et éthinylestradiol à 30-40µg (cf Tableau 8).

Tableau 8 : Risque relatif ajusté de différents progestatifs en association à 30µg d'EE par rapport à l'association levonorgestrel+30-40µg d'EE pour des ATEV confirmés ⁵³

		RR ajusté (95% IC)
2 ^{ème} génération	Lévonorgestrel+30-40µg d'EE	1
3 ^{ème} génération	Désogestrel+30µg d'EE	2,24 (1,65-3,02)
" generation	Gestodène+30µg d'EE	2,12 (1,61-2,78)
4 ^{ème} génération	Drospirénone+30ug d'EE	2,09 (1,55-2,82)
	IC : intervalle de confiance RR : risque relatif	résultat significatif (p<0,001)

On remarque que le désogestrel, gestodène ou la drospirénone augmentent le risque d'ATEV par rapport au lévonorgestrel.

Ils ont ensuite comparé l'association de 20µg d'EE avec différents progestatifs et les résultats sont résumés dans le tableau suivant (cf Tableau 9).

Tableau 9 : Risque relatif ajusté de différents progestatifs en association à 20μg d'EE ⁵³

-		RR ajusté (95% IC)
-	Non-utilisation	1
3 ^{ème} génération	Désogestrel	3,26 (2,88-3,69)
u	Gestodène	3,50 (3,09-3,97)
4ème génération —	Drospirénone	4,84 (3,19-7,33)

IC · interva

IC : intervalle de confiance RR : risque relatif

On remarque qu'en association avec 20µg d'EE, par rapport à une nonutilisation, le risque relatif ajusté d'ATEV pour la drospirénone est à peu près identique à celui de l'association 30-40µg d'EE, mais bien supérieur aux progestatifs de troisième génération. De plus, le désogestrel et le gestodène ont un RR en association avec 20µg d'EE inférieur par rapport à l'association avec 30-40µg d'EE.

Le tableau suivant compare l'association de différents progestatifs et de l'éthinylestradiol à 20µg avec une association de référence qui est l'association levonorgestrel et éthinylestradiol à 30-40µg (cf Tableau 10).

Tableau 10 : Risque relatif ajusté de différents progestatifs en association à 20μg d'EE par rapport à l'association lévonorgestrel+30-40μg d'EE dans le cadre d'ATEV confirmés ⁵³

		RR ajusté (95% IC)
2 ^{ème} génération	Lévonorgestrel+30-40 µg d'EE	1
3 ^{ème} génération	Désogestrel+20 µg d'EE	1,60 (1,20-2,14)
и	Gestodène+20 µg d'EE	1,70 (1,27-2,27)
4 ^{ème} génération	Drospirénone+20 µg d'EE	2,22 (1,27-3,89)
O .	IC : intervalle de confiance RR : risque relatif	résultat significatif p<0.001

On remarque que la drospirénone a toujours un risque relatif supérieur aux progestatifs de troisième génération, quelque soit l'association.

De plus, dans cette étude, il a également été mis en évidence que le risque par rapport aux non utilisatrices diminuait avec la durée d'utilisation pour le lévonorgestrel. En effet, le RR pour moins de 3 mois d'utilisation est de 4,1 et passe à 1,9 pour plus de 4 ans d'utilisation. Cependant, pour le désogestrel et le gestodène, le risque ne diminuait pas avec la durée d'utilisation. Ainsi, pour le désogestrel le RR de 4,6 reste le même pour moins de 3 mois d'utilisation ou pour plus de 4 ans, et pour le gestodène, il passe de 4,8 à 3,9.46

Dans la première partie de son étude, il lui a été reproché de ne pas inclure certaines données jugées fondamentales, ou, à l'inverse, d'inclure des femmes présentant des facteurs de risques ; données qu'il a pu rectifier dans la deuxième partie de son étude et qui donnent ainsi des résultats plus précis. L'inclusion de toutes les danoises non enceintes sur neuf ans a assuré une validité externe importante. L'information sur l'exposition était complète, éliminant certains biais retrouvés dans d'autres études. Cependant, Lidegaard n'a pas pris en compte dans son étude, certains facteurs de risque, tels que la surcharge pondérale, mais la prise en compte de la surcharge pondérale dans les analyses d'autres études n'a pas modifié leurs résultats. Actuellement, c'est cette dernière étude qui sert de référence, car c'est la plus récente, la plus puissante, et les résultats sont concordants avec les autres études faites à ce sujet.

A la suite de cette étude, au Danemark, les prescripteurs ont privilégié les pilules de deuxième génération et ont constaté une diminution des accidents veineux et artériels.

Ce rapport est au centre de nombreuses controverses concernant le surrisque d'évènements thromboemboliques veineux et artériel. Les détracteurs trouvent des biais de méthodologie dans la réalisation de cette étude.

4. En 2011

En France, à la suite de cette étude, le RCP des pilules contenants de la drospirénone a été modifié et y figure désormais dans les mises en garde le surrisque d'évènements thromboemboliques. En 2011, l'ANSM communique à nouveau à ce sujet. Elle précise que des études ont mis en évidence un risque réel d'évènements thromboemboliques, et rappelle aux prescripteurs l'importance de la prise en charge des facteurs de risques individuels de chaque patiente. Elle souligne également l'importance de faire une prescription adaptée à chaque patiente. Elle mentionne également des chiffres concernant le risque thromboembolique veineux⁴⁵:

- Pour les pilules contenant du levonorgestrel, le risque d'évènements thromboemboliques par an est de 20 cas pour 100 000 femmes,
- Pour les pilules contenant du desogestrel, gestodène ou drospirénone,
 le risque est estimé à 40 cas pour 100 000 femmes par an,
- Chez les non-utilisatrices de pilules, le risque est estimé à 5 à 10 cas par an pour 100 000 femmes,

Concernant le risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, AVC), ce risque est identique, quelque soit la génération de pilule. On recense 2 à 4 évènements pour 100 00 femmes sous COC sur un an.

Il y a peu d'études concernant les COC contenant du norgestimate ou chlormadinone concernant le risque vasculaire par rapport au levonorgestrel donc par principe de précaution, les mêmes recommandations s'appliquent à ces pilules.

D'autres pays ont également réévalué le rapport bénéfice/risque de ces pilules et ont tous confirmé l'existence d'un sur-risque d'évènements thromboemboliques. Ils ont donc, comme en France, informé les prescripteurs et les utilisatrices de ce sur-risque.

En 2011, 1,3% des femmes utilisent une pilule de première génération, 49,5% utilisent une pilule de 2ème génération, 33,5% une de 3ème génération et 15,6% une de quatrième⁵². On note également que les pilules de troisième et quatrième génération sont majoritairement utilisées par les jeunes filles de 15 à 17 ans, alors qu'à l'inverse, les pilules de première et deuxième génération sont majoritairement utilisées chez les femmes de plus de 40 ans.

Au cours de cette même année, on observe que l'influence du marketing se répercute sur les prescripteurs. En effet, on remarque que les médecins généralistes prescrivent 68% de pilules de deuxième génération contre 44% de pilule de troisième génération. Quand aux gynécologues, ils prescrivent 31% de pilules de deuxième génération et 54% de pilule de troisième génération.⁴⁶

5. En 2012

Au cours de l'année 2012, d'autres investigations sont menées, afin d'étudier plus précisément ces pilules oestroprogestatives. Ainsi, en octobre 2012, l'ANSM publie à nouveau un document relatant l'importance de la prescription en première intention d'une pilule de deuxième génération, car le risque veineux est deux fois plus important lors de l'utilisation d'une pilule de troisième génération, ou d'une pilule contenant de la drospirénone. Elle rappelle également qu'aucun bénéfice des pilules de troisième génération n'a été montré par rapport à celle de deuxième génération. De plus, elle insiste sur les recommandations de prescriptions auprès des médecins, lors de la prescription d'une pilule oestroprogestative⁴⁷:

 Privilégier la prescription des pilules de première ou deuxième génération en première intention contenant du levonorgestrel,

- Informer la patiente sur l'importance de ne pas arrêter brutalement sa pilule de troisième génération ou contenant de la drospirénone si elle est bien supportée et de réévaluer sa prescription auprès de son médecin
- Rechercher les facteurs de risques lors d'une primo-prescription d'une contraception orale, procéder à un interrogatoire complet à la recherche d'antécédents médicaux personnels et familiaux de facteur de risque (notamment thrombose veineuse), dépister un tabagisme, une hypertension artérielle, pratiquer un examen clinique complet, et enfin effectuer un bilan lipidique et glycémique complet,
- Informer la patiente sur les risques de thrombose veineuse et artérielle et de les familiariser avec les signes évocateurs,
- Pratiquer un suivi clinique afin d'évaluer la tolérance au traitement,
 surtout la première année d'utilisation, et lors de changement de pilule

Durant cette même année, l'HAS, en lien avec l'ANSM, communique à son tour, et émet une fiche de bon usage sur la contraception (voir annexe 2). Elle délivre un message clé : « Préférer les pilules de 1 ère et 2 enération ». Cette fiche insiste sur les points capitaux lors de l'utilisation d'une contraception oestroprogestative, à savoir que c'est une méthode contraceptive des plus efficaces, que l'efficacité de toutes les pilules est la même qu'elle que soit leur génération, que les contraceptifs contenant du desogestrel, gestodène ou norgestimate sont associés à un risque thromboembolique plus important que ceux de première ou deuxième génération contenant moins de 50µg d'éthinylestradiol. Enfin, elle précise que les pilules de troisième génération n'apportent aucun bénéfice sur les effets indésirables, tels que acné, prise de poids ou dysménorrhées par rapport à celle de deuxième génération.²¹

De plus, la HAS conclue que le SMR des pilules de troisième génération est insuffisant pour une prise en charge par la caisse d'assurance maladie, les pilules de troisième génération seront donc exclues du remboursement.⁵⁷

Le 15 décembre 2012, la polémique des pilules de troisième et quatrième génération va prendre une autre tournure. En effet, ce 15 décembre 2012, la une

des média concerne Marion Larat, une jeune femme française qui est la première à porter plainte contre le laboratoire Bayer qui commercialise la pilule Meliane®. C'est le journal Le monde qui communique le premier sur cette histoire. Ainsi, l'histoire de cette jeune femme débute en 2006 lorsqu'elle est victime d'un AVC qui la laissera lourdement handicapée à 65%, épileptique, hémiplégique et presque aphasique. Quatre ans après l'accident, la pilule Méliane® est mise en cause par son médecin traitant. Lors d'analyse de sang, on découvre que cette femme porte une anomalie génétique : le facteur II de Leiden, qui accentue la coagulation et qui est donc une contre-indication à la prise de pilule oestroprogestative. Marion Larat décide donc de porter plainte contre le directeur de l'ANSM et le laboratoire Bayer Santé SAS qui commercialise sa pilule, pour atteinte involontaire à l'intégrité de la personne humaine.

En décembre 2012, sa plainte fait éclater le scandale des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération. Depuis, plus de 80 femmes ont porté plainte contre des laboratoires pharmaceutiques. En ce qui concerne Marion Larat, à l'heure actuelle, aucun procès n'est définit puisqu'aucun juge d'instruction n'est nommé.⁴⁸

A la suite de cette déclaration, le 21 décembre 2012, l'ANSM envoie une lettre aux professionnels de santé (médecins généralistes, gynécologues et sagesfemmes) leur rappelant les recommandations de prescription et les mises en garde concernant ces contraceptifs oraux.

6. L'année 2013 et 2014

6.1. Les données d'évolution de vente et d'utilisation des COC

Dès le mois de février 2013, et jusqu'en juin 2014, un état des lieux sur l'utilisation des COC et leur évolution, est publié sur le site de l'ANSM. Toutes leurs données sont issues de la société Celtipharm qui regroupe les infos de 3 004 officines représentatives de l'ensemble des officines françaises. Depuis 2007, ces officines transmettent leurs données de vente plusieurs fois par jour à cette société qui les regroupe et les étudie.

Les années 2013 et 2014 seront marquées par une diminution de la vente globale de COC, toutes générations confondues (cf Figure 15). Cette diminution va se confirmer au fil des mois, et nous détaillerons les chiffres dans les paragraphes suivants.

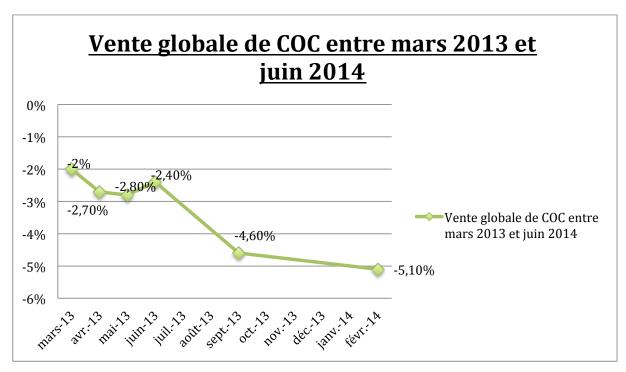


Figure 15: Vente globale de COC entre mars 2013 et juin 2014 60

On observe également sur l'année 2013, une diminution globale de la vente des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération tandis, que la vente des COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération augmente (cf Figure 16). Tous les mois, l'ANSM va publier un rapport précisant ces tendances d'évolutions mensuelles. Ces rapports sont détaillés dans les paragraphes suivants.

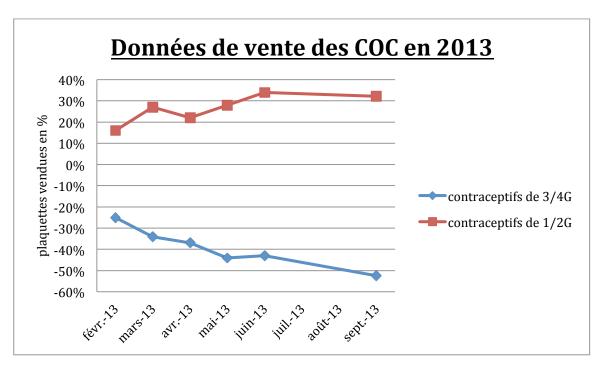
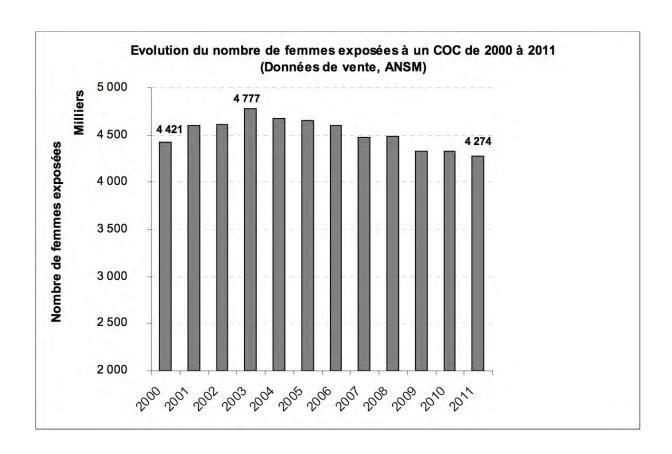


Figure 16 : Données de vente des COC en 2013 51, 52, 54, 55, 56, 58

En février 2013, l'ANSM publie son premier rapport concernant la période de décembre 2012 à janvier 2013. Une augmentation de la vente des COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération s'est amorcée dès le mois de janvier, alors qu'une diminution des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération s'est ressentie dès fin décembre.

On estime que la vente des COC de troisième et quatrième génération a diminué de 25% par rapport à l'année précédente sur la même période, alors que la vente des pilules de première et deuxième génération a augmenté de 16%. En février 2013, la pilule concerne tout de même 80% de la vente des contraceptifs.⁵¹

Au cours du mois de mars 2013, un deuxième point d'information est mis en ligne. Il concerne une période d'observation de trois mois, de décembre 2012 à février 2013. Il dresse un état des lieux de l'utilisation des COC qui servira de référence pour les prochains états des lieux. Tout d'abord dans ce rapport, on montre l'évolution du nombre de femmes exposées à un COC. Ainsi, en 2011 on dénombre 4 274 000 femmes exposées à un COC, chiffre en baisse depuis 2003 (cf Figure 17).



<u>Figure 17 : Evolution du nombre de femmes utilisatrices de COC entre 2001 et</u> 2011⁵²

Dans ce rapport, on montre également la répartition des femmes exposées par génération de COC. Ainsi, on peut voir que jusqu'à 2008, 60% des femmes utilisaient un COC de première ou deuxième génération, mais à partir de 2009, on note une augmentation de l'utilisation des pilules de troisième et quatrième génération. Le marketing et la publicité fonctionnent auprès des jeunes femmes sensibles aux problèmes d'acné et de prise de poids (cf Figure 18).

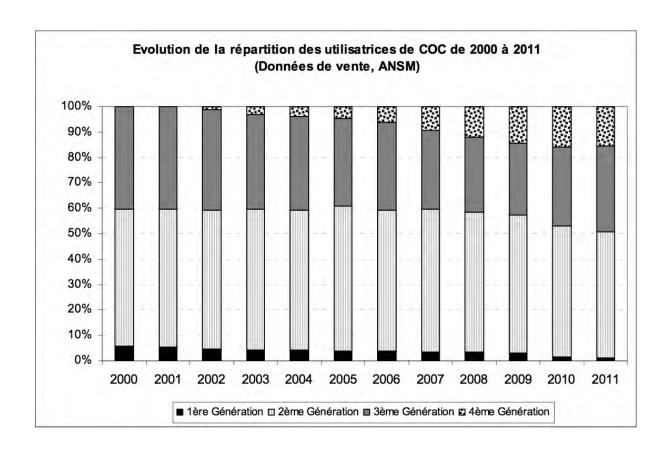


Figure 18 : Evolution de la répartition des utilisatrices de COC de 2000 à 2011⁵²

Enfin, dans ce rapport de mars 2013, une troisième donnée nous est transmise. Elle nous montre la répartition des femmes exposées à un COC par classe d'âge. Les résultats sont issus de deux enquêtes. La première est l'enquête Fecond de l'Inserm/Ined en 2010 : 5 275 femmes âgées de 15 à 49 ans ont été interrogées par téléphone. La deuxième enquête, est celle de la CNAMTS, qui prend en compte les données de remboursement des assurées sociaux. Cependant, aucune donnée n'est transmise sur les pilules de quatrième génération et sur une partie des troisièmes générations, puisqu'elles ne sont pas admises au remboursement.

D'après l'enquête Fecond, l'utilisation des COC de troisième et quatrième génération est majoritaire chez les femmes de 15 à 17 ans, avec 58,2%, chez les femmes de 17 à 39 ans, environ 40% des femmes en utilisent.

D'après les premiers résultats de l'enquête CNAMTS, les femmes utilisant des COC de deuxième ou troisième génération sont plus jeunes, l'âge moyen est de 27 ans par rapport à celles utilisant des COC de première génération dont l'âge moyen est 34 ans. Cette étude donne des informations sur le style de vie des

utilisatrices. Ainsi, on note que les femmes utilisant un COC de troisième génération sont issues d'un milieu plus favorisé, seulement 6,5% d'entres elles étaient affiliées à la CMU (contre 12% des utilisatrices d'un COC de première ou deuxième génération) et les prescriptions étaient plus fréquemment effectuées par des gynécologues (36% des utilisatrices contre respectivement 17 et 20% des utilisatrices de COC de première et deuxième génération).

Enfin, le rapport donne les tendances d'évolution de l'utilisation des COC sur la période de décembre 2012 à février 2013. Tout d'abord, on note une diminution globale de la vente des COC sur cette période d'environ 2%.

L'utilisation des COC de troisième et quatrième génération a diminué. Ainsi, sur le mois de février, on observe une baisse de 34% par rapport à février 2012. De plus, sur la période de décembre 2012 à février 2013, les ventes de COC de troisième et quatrième génération ont diminué de 21% par rapport à la même période l'année dernière. A l'inverse, la vente des pilules de première et deuxième génération sur cette même période a augmenté de 16%, sur le mois de février, on note une augmentation de 27% par rapport à février 2012. Ces tendances de vente montrent que les prescripteurs ont suivi les recommandations de l'ANSM. ⁵²

En avril 2013, l'ANSM réactualise ses données et publie comme tous les mois son nouveau rapport. Elle donne les nouvelles tendances d'utilisation des COC, sur la période de décembre 2012 à mars 2013, ces données sont comparées à celle de la même période l'année précédente.

Tout d'abord, on note une diminution globale de la vente des COC sur la période considérée de 2,7% comparé à la même période en 2012.

On observe une augmentation de la vente des COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération, de 22% par rapport à mars 2012 et sur la période étudiée de 4 mois, on note une augmentation de 18%, avec, notamment, une augmentation de la vente des pilules faiblement dosés en éthinylestradiol (15 et 20µg). De plus, on observe une augmentation de la vente des pilules de première et deuxième génération chez toutes les tranches d'âge mais plus importante chez les 15- 19 ans, avec une hausse de 32%.

A l'inverse, la vente des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération a baissé sur la même période, de 26%, comparé à la même époque l'année précédente. Ainsi sur le mois

de mars 2013, une diminution de 37% a eu lieu par rapport à mars 2012. On observe une baisse générale dans toutes les tranches d'âges, mais plus marquée chez les 15-19 ans avec une baisse de 36%.

Dans ce rapport du mois d'avril une nouvelle donnée est relatée. Il compare également les types et dosages d'œstrogènes, concernant les pilules de première et deuxième génération. Une augmentation des ventes de 75% est observée pour les pilules contenant 15 à 20µg d'éthinylestradiol, alors que pour tous les autres dosages 30-40µg (- 0,7%) et 50µg (- 13%), une baisse est observée. Concernant les pilules de troisième et quatrième génération contenant de l'éthinylestradiol, une baisse d'environ 30% est observée quelque soit le dosage en éthinylestradiol, alors que pour les pilules contenant un autre estrogène la vente a augmenté de 14%.⁵⁴

En mai 2013, elle publie de nouvelles données concernant la période de décembre 2012 à avril 2013. Dans ce nouveau rapport, elle compare l'utilisation des COC par régions et donne les tendances de prescriptions.

Tout d'abord, on note une diminution de la vente de COC, toute génération confondue, sur la période considérée de 2,8% par rapport à la même période l'année dernière.

Concernant les pilules de 1^{ère} et 2^{ème} génération, on observe une augmentation de leur utilisation. Ainsi, on note une augmentation de 18% sur les cinq derniers mois par rapport à l'année dernière, et sur le mois d'avril, une hausse de 28% est observée. De plus, quelque soit les régions, les ventes ont augmenté, mais on remarque une hausse plus importante dans le Languedoc Roussillon. Les augmentations les plus importantes ont été observées dans les régions où la proportion de vente de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération par rapport aux ventes de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération était la plus faible.

À l'inverse, la vente de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération continue de diminuer. Ainsi, sur la période considérée, une baisse de 26% est observée, avec une baisse record pour le mois d'avril 2013 de 44% par rapport à avril 2012. Cette baisse générale de la vente des COC de troisième et quatrième génération est ressentie dans toute la France, avec une baisse plus importante en Lorraine (-34%) et en Île de France (-31%), et une baisse moins importante dans le Languedoc-Roussillon (-19%) et l'Alsace (-22%).

Il est à noter que les régions dont l'augmentation de l'utilisation des COC de

première et deuxième génération est la moins marquée (Centre, pays de la Loire, basse et haute Normandie, Bretagne) sont des régions qui présentaient les proportions de vente de COC de première et deuxième génération la plus importante par rapport aux ventes de COC de troisième et quatrième génération avant décembre 2012 ; leur marge de progression était donc moindre. A l'inverse, dans les régions où la proportion de vente des COC de première et deuxième génération était faible (Sud ouest, Ile de France), une augmentation plus marquée de leur utilisation a été ressentie. Cependant, les ratios de vente de COC de première et deuxième génération par rapport aux troisième et quatrième, restent les meilleurs dans les régions où la marge de progression était la plus faible. Ainsi, on note un ratio de 75/25 dans ces régions, contre 69/31 dans les régions ou la progression est plus marquée.⁵⁵

La tendance observée depuis mars 2013 se confirme avec, dans ce dernier communiqué de juin 2013, les dernières données relatives à la période de décembre 2012 à mai 2013.

Tout d'abord, on observe une diminution de la vente de COC, toute génération confondue sur cette période de 2,4% par rapport à l'année dernière.

Concernant les pilules de première et deuxième génération, sur la période retenue, une augmentation de 20% est observée par rapport à l'année dernière, avec une hausse de 34% pour le mois de mai 2013 par rapport à mai 2012. Dans ce rapport de juin 2013, il compare à nouveau le type et dosage en œstrogène des pilules. Ainsi, les ventes des COC de première ou deuxième génération contenant 20µg d'éthinylestradiol a augmente de 94% entre décembre 2012 et mai 2013, par rapport à l'année précédente. De plus, on note une augmentation modérée de celle dosée à 30-40µg (+5,2%) et une baisse de celle dosée à 50µg.

Concernant les COC de troisième et quatrième génération, sur les six derniers mois, une baisse de 29% a été observée par rapport à l'année dernière, avec une baisse de 43% pour le mois de mai 2013. De plus, on note que les pilules contenant entre 15 et 20µg d'éthinylestradiol ont diminué de 35%, celles contenant entre 30 et 40µg ont diminué de 32% et les pilules contenant un autre œstrogène ont augmenté de 6%.

En conclusion, la répartition des ventes est la suivante :

45% concernent les COC de première et deuxième génération avec un

dosage entre 30 et 40µg,

21% concernent les COC de première et deuxième génération avec un dosage de 20µg,

20% les COC de troisième et quatrième génération avec un dosage de 15 à 20µg,

11% les COC de troisième et quatrième génération avec un dosage de 30 à 40µg,

3% les COC de troisième et quatrième génération avec un autre estrogène, 1% les COC de première ou deuxième génération avec un dosage de 50µg⁵⁶.

Soit 66% de COC de première ou deuxième génération et 34% de COC de troisième et quatrième génération, alors qu'elle était de 53% et 47% respectivement en février 2012 (cf Figure 19).

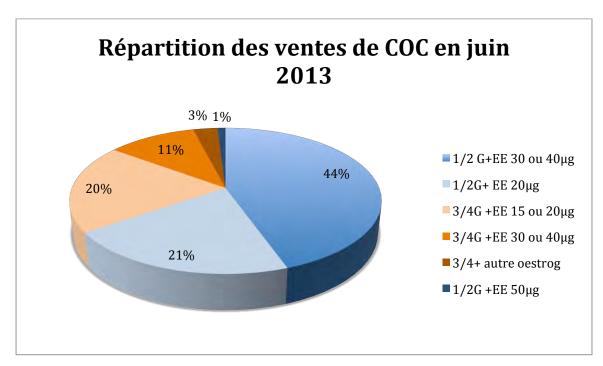


Figure 19 : Répartition des ventes de COC en juin 2013 56

En septembre 2013, un sixième communiqué confirme la tendance. Il prend en compte les données de décembre 2012 à août 2013.

Tout d'abord, la vente de COC toute génération confondue continue de diminuer, puisqu'une baisse de 4,6% est observée sur la période considérée.

Concernant les pilules de première et deuxième génération, une hausse des

ventes de 24,3% est observée sur les 9 derniers mois, avec une hausse de 32,2% sur le mois d'août 2013 par rapport à août 2012. Cette augmentation est retrouvée quelque soit la tranche d'âge.

Concernant les pilules de troisième et quatrième génération, on observe une baisse de 36,6% sur la période décembre 2012 à août 2013 par rapport à l'année dernière, avec une baisse de 52,4% pour le mois d'août 2013 par rapport à août 2012. La répartition par tranche d'âge ne change pas et c'est toujours chez les 20-29 ans qu'elle est le plus prescrite. Cette tendance montre que les recommandations de l'ANSM ont bien été entendues par les professionnels de santé puisque la proportion des ventes fin août 2013 est de 74% pour les pilules de 1^{ère} et 2^{ème} génération alors qu'un an auparavant, elle était de 53%. La répartition globale des ventes reste la même que celle observée en juin 2013.⁵⁸

Le premier communiqué de l'année 2014 est publié au mois de février 2014 et relate l'évolution de l'utilisation des COC de janvier 2013 à décembre 2013.

Sur l'année 2013, une diminution de 5,1% des ventes de COC, toutes générations confondues, est observée par rapport à 2012.

Concernant les pilules de troisième et quatrième génération, une baisse des ventes de 45% a lieu sur la période observée. De plus, on note une diminution de leur utilisation dans toutes les tranches d'âge. La distribution d'âge a également peu évolué, puisque ce sont toujours la tranche des 20-29 ans qui consomme le plus de pilules de troisième ou quatrième génération.

Concernant les pilules de première ou deuxième génération, une hausse de leur utilisation de 30% est observée sur la période de janvier 2013 à décembre 2013. Cette hausse est retrouvée dans toutes les tranches d'âge.

Le dernier communiqué de l'ANSM a été rendu en juin 2014. Il donne les tendances pour la période de janvier 2013 à avril 2014.

Tout d'abord, une baisse de 5,6% des ventes de COC, toute génération confondue, a été observée pour la période considérée.

Concernant les pilules de première et deuxième génération, une augmentation de 32% est observée sur cette période; cette augmentation est retrouvée dans toutes les tranches d'âge.

Concernant les pilules de troisième et quatrième génération, une diminution

de 48% est retrouvée, par rapport à l'année dernière, cette diminution est également retrouvée dans toutes les tranches d'âge. Le ratio de vente des COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération versus 3^{ème} et 4^{ème} génération en avril 2014 est de 79%/21% alors qu'il était de 52%/48% en avril 2012. La répartition globale des vente est la même qu'en juin 2013.⁶⁰

En conclusion, on peut dire que les années 2013 et 2014 marquent un changement dans les habitudes de contraception des femmes, puisque, concernant la contraception orale, elles sont retournées vers les pilules de première et deuxième génération. De plus une baisse considérable des contraceptifs oraux s'est amorcée.

6.2. Les actions en 2013

C'est durant l'année 2013 que le débat va s'accélérer. Au début de l'année, l'ANSM organise des réunions avec les prescripteurs (médecins, gynécologues, sage-femme, plannings familiaux, infirmiers) et les dispensateurs (pharmaciens), afin de s'entendre sur les recommandations d'utilisations des pilules oestroprogestatives.

A la suite de cette réunion, des recommandations sont émises concernant la publicité de ces pilules. Ainsi, la mention « L'utilisation de tout contraceptif oral combiné (COC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation ». Pour les pilules de troisième génération ou celles contenant de la drospirénone, une mention supplémentaire est à apposer : « Ce sur risque est environ deux fois plus élevé pour les COC de 3ème génération ou contenant de la drospirénone, par rapport à ceux de 2ème génération contenant du lévonorgestrel ". De plus, quelques cas particuliers sont mentionnés. Pour la pilule Stediril®, la mention est la suivante : « Le risque d'accident thromboembolique pour Stédiril® est plus élevé par rapport aux contraceptifs estroprogestatifs contenant une dose plus faible d'éthinylestradiol ». Pour les pilules Belara® et Triella® : « Les effets de cette association estroprogestative sur ce risque par rapport aux autres contraceptifs hormonaux combinés ne sont pas connus ». Enfin pour Qlaira® et Zoely® : « Les effets de cette association estroprogestative sur ce risque par rapport aux autres contraceptifs hormonaux combinés ne sont pas encore connus ". 49

Le 7 janvier 2013, la ministre des affaires sociales et de la santé organise une conférence de presse sur les pilules de troisième génération. Lors de cette conférence, elle réaffirme l'importance de la contraception dans les meilleures conditions. Elle va ainsi déclarer qu'elle demande une réévaluation de l'AMM de ces pilules par l'EMA. La France est le premier pays à demander une réévaluation au niveau européen. Elle demande également à l'ANSM de publier ces données de pharmacovigilance. Dès la première alerte de la HAS en septembre 2012, la ministre de la santé avait demandé a l'ANSM de mener une campagne d'information auprès des professionnels de santé, afin qu'ils privilégient la prescription de pilule de 2^{ème} génération. Elle a également demandé qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération soit faite.

En 2013, un plan d'action est mis en place par l'ANSM afin de garantir la sécurité des utilisatrices des pilules contraceptives. Le ministère de la santé demande à l'ANSM d'entamer différentes actions⁵⁰ :

- Information des professionnels et des patientes, des recommandations de prescriptions sont émises, constamment auprès des professionnels de santé, et il leur est rappelé qu'il faut privilégier les pilules de première ou deuxième génération. Les patientes sont régulièrement informées de l'avancée des études par le biais des journaux, ou sur le site internet de l'ANSM. De plus, un numéro vert a été crée en janvier 2013 pour répondre aux questions des femmes ; une ligne qui sera fermée en mars 2013,
- Encadrer la publicité et surveiller l'utilisation en France. Ainsi, comme vu précédemment, des mentions sont rajoutées sur le RCP des contraceptions oestroprogestatives. L'utilisation est étroitement surveillée par le biais de réunions avec les professionnels de santé,
- Entamer des démarches en Europe auprès de l'EMA afin d'étendre ces recommandations au niveau européen et de valider ou non les recommandations émises en France,
- Publier les données de pharmacovigilance, en améliorant l'accès aux déclarations de pharmacovigilance,

- Réaliser une étude pharmaco-épidémiologique, afin d'évaluer le nombre de complications vasculaires chez les utilisatrices de pilules, le rapport sera rendu en mars 2013,
- Evaluer l'impact des mesures décidées.

En février 2013, l'ANSM demande à la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), une analyse sur ces évènements thromboemboliques veineux et artériels, grâce au système national d'information interégime de l'assurance maladie. En juin 2013, la CNAMTS remet son rapport final concernant le risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes, sous contraceptif oral combiné en France. Nous détaillerons ce rapport dans la deuxième partie.

En mars 2013, l'étude pharmaco-épidémiologique lancée par l'ANSM rend ses premiers résultats. Ce rapport donne une estimation du nombre d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux différentes générations de COC, ainsi que la mortalité liée à ces évènements chez des femmes âgées de 15 à 49 ans en France entre 2000 et 2011. Afin de recueillir toutes ces informations, ils utilisent la base nationale du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) qui fournit des informations médicales sur tous les patients hospitalisés. Ce rapport montre que les femmes utilisant un contraceptif oral ont toutes un risque d'accidents thromboemboliques veineux augmenté, et que ce risque augmente avec l'âge. Pour celles utilisant un contraceptif de première ou deuxième génération, le risque est multiplié par 2, et pour celles utilisant un contraceptif de troisième ou quatrième générations, le risque est multiplié par 4. Entre 2000 et 2011, le nombre d'accidents thromboemboliques veineux lié aux COC est estimé à 2 529 cas par an dont 1 751 sont attribuables aux COC de troisième et quatrième générations et 778 attribuables aux premières et deuxièmes générations. Le nombre de décès prématurés annuels par embolie pulmonaire lié aux COC est estimé à 20 dont 6 attribuables aux COC de 1^{ère} ou 2^{ème} génération et 14 à ceux de 3^{ème} ou 4^{ème} génération.⁶³

Aux USA, cette même année, 13 000 femmes portent plainte contre le laboratoire Bayer, contre les pilules de 4^{ème} génération, car plusieurs femmes ont eu des

accidents thromboemboliques et souhaitent obtenir réparation. Bayer va indemniser toutes les plaignantes afin qu'elles retirent leur plainte. Durant l'enquête, un document montre que Bayer connaissait les risques d'accidents veineux, mais ne les a pas transmis à la FDA.

6.3. Les actions en 2014

En février 2014, l'ANSM publie un dossier relatant les actions mises en places, et l'utilisation des contraceptifs depuis un an. Dans ce bilan, elle rappelle les événements qui ont déclenchés cette crise des COC, et les actions qui ont été faites en réponse. Elle rappelle également les bénéfices des COC, à savoir que tous les COC ont une efficacité contraceptive comparable, que tous les COC diminuent l'acné et les manifestations d'hyper androgénie par rapport à un placebo, qu'aucune étude n'a démontré un bénéfice supérieur des nouveaux progestatifs. Enfin, l'ANSM rappelle que tous les COC présentent des bénéfices au long cours vis à vis des cancers ovariens et de l'endomètre.

Concernant l'augmentation du risque thromboembolique en fonction des progestatifs, elle résume les principales études qui ont été faites. On sait désormais, qu'une augmentation du risque thromboembolique est retrouvée avec tous les progestatifs par rapport au levonorgestrel. Ainsi le risque thromboembolique est augmenté avec le gestodene, desogestrel, drospirenone, etonorgestrel, norelgestromin. Le risque semble identique pour le dienogest, mais peu d'études ont été réalisées, donc cela nécessite une confirmation. Enfin, concernant le norgestimate, le risque est identique. Pour le chlormadinone et le nomegestrol le risque est inconnu et nécessite des études supplémentaires.

Enfin l'ANSM a extrapolé les résultats des risques des COC de 3^{ème} et 4^{ème} générations à la France et à l'Europe. Elle a estimé le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) et de décès attribuables à une EP chez les utilisatrices de COC en France. Elle a conclu que l'exposition aux pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération en France exposait à un sur risque de maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) de 1 167 épisodes annuels et à 9 décès supplémentaires annuels. Lorsqu'elle extrapole à l'Europe on trouve 10 000 MTEV et 100 décès.

Ce bilan des actions mises en place conforte l'ANSM dans son devoir de continuer ces campagnes d'information et de prévention, puisque la diminution de prescription des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération montrent que les recommandations ont été suivies.⁵⁹

Au mois de novembre 2014, un nouveau rapport de l'ANSM est publié. Il relate une étude faite sur l'impact de la modification récente des méthodes de contraception en France sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans. Cette étude fait suite aux changements de comportement vis à vis de la contraception orale oestroprogestative, avec une forte augmentation de l'utilisation des pilules de première et deuxième génération et une diminution de celle troisième et quatrième génération, responsable de plus d'accidents thromboemboliques veineux. Ces changements de comportements devraient entrainer une baisse significative du nombre d'embolie pulmonaire. L'ANSM a donc mené une étude sur le nombre de femmes hospitalisées pour embolie pulmonaire en France en 2013, par rapport à 2012, à partir du PMSI de médecine-chirurgieobstétrique. On dénombre en 2013, 2 704 cas d'hospitalisations pour embolie pulmonaire contre 3 045 en 2012, soit une baisse de 11,2%. Ainsi, 341 hospitalisations ont ainsi été évitées en 2013. Cette diminution est observée dans toutes les tranches d'âge, et plus particulièrement chez les femmes de 15 à 19 ans où on note une diminution de 19,1%. Chez les femmes de 20 à 29 ans, la diminution est de 12,0%, chez les femmes de 30 à 39 ans, elle est de 9,4% et chez celle de 40 à 49 ans elle est de 11,2%. Le simple résultat du nombre d'embolie pulmonaire ne peut expliquer l'implication des COC dans les accidents thromboemboliques, car cette diminution est obtenue à partir du nombre total d'hospitalisations pour embolie pulmonaire et non du nombre d'hospitalisations pour embolie pulmonaire survenue sous contraception. Cependant, les analyses complémentaires ont permis de confirmer le lien entre embolie pulmonaire et la prise de COC, tout comme la durée de l'étude sur une période de 4 ans, qui laisse supposer un suivi et une fiabilité des cas retenus. De plus, la polémique autour de ces pilules aurait pu entrainer une augmentation du nombre de déclarations de cas d'embolie pulmonaire, donc la baisse observée aurait pu être plus importante. On peut d'autant plus donner de l'importance à ces résultats, que cette baisse du nombre d'embolie pulmonaire n'a été retrouvée ni chez les hommes du même âge, ni chez les femmes de 50 à 69 ans, deux catégories non utilisatrices de contraception orale. 79

2) <u>Les données de pharmacovigilance et de pharmaco</u> <u>épidémiologie</u>

I. <u>La pharmacovigilance</u>

1. Rappels sur la pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour but de surveiller le risque d'effets indésirables consécutifs à l'utilisation des médicaments et produits à usage humain. Tous les professionnels de santé doivent déclarer les effets indésirables graves susceptibles d'être dus à un médicament, un effet indésirable déjà connu ou indiqué dans le Vidal ou un effet indésirable inattendu. Cette déclaration doit se faire auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Elle va permettre de déclencher des alertes, de modifier des AMM, de réévaluer le rapport bénéfice/risque. Toutes les déclarations sont enregistrées dans la base nationale de données depuis 1985. Ces déclarations permettent de suivre un médicament après sa commercialisation, afin de mieux préciser les risques, et d'évaluer au plus juste, le rapport bénéfice/risque du médicament qui est parfois insuffisamment évalué lors des essais cliniques. 61,62

2. Analyse des cas de décès par évènements thromboemboliques

Depuis 1985, la base nationale de pharmacovigilance recense tous les cas de décès par évènements thromboemboliques veineux chez les femmes exposées à un COC.

Le 4 janvier 2013, on dénombre 15 cas de décès sous COC qui ont été recensés chez des femmes de moins de 50 ans, sous contraception orale combinée estroprogestative entre 1985 et 2013. Ces 15 cas ont été identifiés, grâce à une requête portant sur les événements emboliques et thrombotiques veineux et sur les événements emboliques et thrombotiques, à type de vaisseau non précisé, artériel et veineux mixtes. Sur ces 15 cas, 2 ont été exclus, car pour l'un, il s'agissait d'un effet indésirable après exposition *in utéro*, et pour l'autre, d'un évènement non veineux. Au final, 13 cas de décès par évènement thromboembolique veineux ou

mixtes ont donc été retenus. Sur ces 13 cas, les deux principales causes de décès sont l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse cérébrale

Parmi ces 13 cas, on distingue 1 cas attribuable à un COC de 1^{ère} génération, 6 cas pour la 2^{ème} génération, 4 cas pour la 3^{ème} et enfin 2 cas pour la 4^{ème} génération.

Sur les 13 femmes, l'analyse démographique révèle que 5 femmes étaient âgées de 40 ans ou plus et 8 femmes étaient âgées de moins de 40 ans, dont 6 de moins de 30 ans, la limite étant de 16 et 49 ans.

Concernant le délai de survenue par rapport à l'initiation du COC suspecté, il est non renseigné pour 3 femmes sur 13, et pour 5 d'entre elles, il est inférieur ou égal à un an. Le délai de survenue varie de 2 mois à 19 ans après l'initiation du COC.

Sur les 13 femmes, il a été constaté que seulement une d'entre elles avait un traitement associé à sa prise de COC qui pouvait être impliqué dans la survenue de cet évènement thromboembolique.

De plus, en analysant les facteurs de risques, on retrouve dans 12 cas sur 13, la présence d'au moins un facteur de risque et/ou de circonstances ayant pu favoriser la thomboembolie veineuse. Toutes ces données sont basées uniquement sur le système de déclaration spontanée par les professionnels de santé.

Parmi ces 13 cas, on constate que dans 12 cas sur 13 un facteur de risque a été identifié, ce qui laisse penser qu'un interrogatoire complet et un examen clinique détaillé des patientes, permettraient sûrement d'éviter certains accidents. Il en est de même pour l'âge des patientes, au delà de 40 ans, il est préférable de passer sur un autre type de contraception que la contraception orale. Si tous ces facteurs étaient correctement pris en compte, certains de ces évènements auraient pu peut-être être évités.

Deux nouvelles déclarations de décès ont été enregistrées après le 4 janvier 2013 ; pour l'une d'entre elle, il s'agissait d'un décès survenu en décembre 1999 d'une femme de 45 ans sous COC de 2ème génération, à la suite d'un AVC ischémique. Enfin, la dernière déclaration faite le 8 janvier 2013, concerne une femme de 22 ans sous COC de 3ème génération et traitée pour une migraine au long cours, qui décèdera d'une embolie pulmonaire en septembre 2012. 62

3. Analyse des cas d'évènements thromboemboliques veineux

Au 4 janvier 2013, on recense 567 déclarations enregistrées par les différents centres régionaux de pharmacovigilance. Comme pour les cas de décès, ils ont utilisé une requête portant sur les événements emboliques et thrombotiques veineux et sur les événements thrombotiques et emboliques, à type de vaisseau non précisé, artériel et veineux mixtes. Ces évènements thromboemboliques ont eu lieu chez des femmes de moins de 50 ans exposées à une COC estroprogestative de 2^{ème}, 3^{ème} ou 4^{ème} génération, et après exclusion des cas de décès. La répartition des effets déclarés par génération de COC est la suivante (cf Tableau 11) :

262 cas notifiés pour les COC de 2^{ème} génération, soit 46% 244 cas notifiés pour les COC de 3^{ème} génération, soit 43% 61 cas notifiés pour les COC de 4^{ème} génération, soit 11%

Les principaux effets déclarés concernaient la survenue de thrombose veineuse (TVP des membres inférieurs, des membres supérieurs et quelques thromboses veineuses superficielles, des EP et des thromboses veineuses cérébrales).

Tableau 11 : Répartition des évènements thromboemboliques par type de COC 62

N (%)	COC 2G	COC 3G	COC 4G
Thrombose veineuse profonde (MI + MS) + Thrombose veineuse superficielle	57 (22%)	76 (31%)	17 (28%)
Embolie Pulmonaire	87 (33%)	98 (40%)	29 (48%)
Thrombose veineuse cérébrale	41 (16%)	33 (14%)	9 (15%)
Autres	77(29%)	37 (15%)	6 (9%)
Total	262 (100%)	244 (100%)	61(100%)

Après le 4 janvier 2013, 31 déclarations supplémentaires ont été faites concernant de nouveaux cas de thromboses veineuses, dont 4 dues à une pilule de 2^{ème} génération, 21 à une pilule de 3^{ème} génération et 6 à une pilule de 4^{ème} génération (cf Tableau 13).⁶²

3.1. Les pilules de 3^{ème} génération

Parmi les 244 femmes ayant eu un évènement thromboembolique, l'âge moyen est de 30 ans. On distingue 166 femmes de moins de 35 ans, 54 entre 35 et 45 ans et 24 avaient plus de 45 ans.

De plus, différents facteurs de risques ont étaient mis en évidence. Ainsi, on retrouve des facteurs de risques biologiques présents chez 69 femmes, tels que anomalies lipidiques ou thrombophilie, des facteurs de risque intrinsèques présents chez 78 femmes, tels que surpoids (IMC>25) retrouvé chez 25 d'entre elles, migraine, cancer ou lupus et enfin des facteurs de risques extrinsèques présents chez 79 femmes tels que tabac, immobilisation, voyage (avion>5h) ou traitement à risque de thrombose veineuse.⁶²

On constate que parmi les 244 femmes ayant eu un évènement thromboembolique veineux attribuable à un COC de 3^{ème} génération, 226 présentaient des facteurs de risques qui, pour la plupart, auraient dû être un motif de non-prescription dès le départ. En effet, les facteurs de risques intrinsèques et extrinsèques sont facilement détectables lors de l'interrogatoire médical.

3.2. Les pilules de 4^{ème} génération

Parmi les 61 femmes ayant eu un évènement thromboembolique sous COC de 4^{ème} génération, l'âge moyen est de 28,3 ans. On distingue 46 femmes de moins de 35 ans, 12 entre 35 et 45 ans et 3 de plus de 45 ans.

Les facteurs de risques sont les mêmes que ceux concernant les femmes sous COC de 3^{ème} génération. Ainsi, on retrouve 9 femmes qui présentaient des facteurs de risques biologiques, 13 des facteurs de risques intrinsèques dont 7 femmes avaient un IMC>25, et 19 des facteurs de risques extrinsèques.⁶²

Parmi les 61 femmes ayant eu un évènement thromboembolique veineux attribuable à un COC de 4^{ème} génération, on constate que 41 femmes présentaient elles aussi des facteurs de risques.

4. Analyse des cas d'évènements thromboemboliques artériels

On recense 52 déclarations enregistrées par les différents centres régionaux de pharmacovigilance. Comme pour les cas de décès et pour les évènements thromboemboliques veineux, ils ont utilisé une requête portant sur les événements emboliques et thrombotiques artériels. Ces évènements ont eu lieu chez des femmes de moins de 50 ans exposées à une COC estroprogestative de 2^{ème}, 3^{ème} ou 4^{ème} génération et après exclusion des cas de décès.

Parmi ces 52 évènements thrombotiques et emboliques artériels, 25 concernaient une COC 2ème génération, 23 une COC de 3ème génération et 4 une COC de 4ème génération (cf Tableau 12). Dans le cas de ces évènements artériels, les facteurs de risques ne peuvent être pris en compte, car ils ont été rapportés seulement dans moins d'un tiers des cas.

Tableau 12 : Caractéristiques des thromboembolies artérielles par génération de contraceptifs 62

Evénements (N)	COC 2G	COC 3G	COC 4G
AIT	2	2	2
AVC	9	11	1
IDM	11	6	1
Thromb. artérielle autre	3	4	0
Age moyen (min;max) années	33,4 (17;45)	35,04 (18;48)	32,33 (26;38)

Après le 4 janvier 2013, 5 nouvelles déclarations ont été faites concernant 5 cas de thrombose artérielle, dont 1 liée à une pilule de 2^{ème} génération, 3 à une pilule de 3^{ème} génération et 1 liée à une pilule de 4^{ème}génération (cf Tableau 13).⁶²

Le tableau suivant résume les 36 déclarations supplémentaires qui ont été enregistrées à partir du 4 janvier 2013 dans la base nationale de pharmacovigilance. Ces nouveaux cas recueillis entre le 4 et le 31 janvier 2013 s'ajoutent aux cas déjà

déclarés depuis 1985 ; 31 étaient des thromboses veineuses et 5 des thromboses artérielles (cf Tableau 13).

Tableau 13 : Résumé des caractéristiques de ces évènements thromboemboliques par génération de COC ⁶²

Evénements (N)	COC 2G	COC 3G	COC 4G
EP	2	16	2
TVP	1	2	3
TVC	1	1	0
TV autre	1	1	1
IDM	0	0	1
AVC	0	1	0
AIT	0	2	0
Thromb. artérielle autre	0	1	0
Age moyen (min;max) années	27,4 (17;43)	33,6 (16;46)	35,6 (19;49)

Il est important d'analyser tous ces évènements par rapport aux données d'exposition des différentes générations de COC et par rapport à leur date d'AMM. Ainsi, les 1^{ères} et 2^{ème} générations ayant été mises sur le marché bien plus tôt que les 3^{ème} et 4^{ème} génération, les déclarations sont plus anciennes et plus nombreuses. De plus, la polémique sur les pilules en 2013 a participé à la recrudescence de déclarations d'effets indésirables de ces pilules par la suite.

II. La pharmaco épidémiologie

La pharmaco épidémiologie permet d'évaluer les bénéfices et les risques des médicaments dans leur utilisation quotidienne chez les patients. Il s'agit d'une observation de la « vie réelle » du médicament.

Différentes études ont été menées, concernant les données de pharmaco épidémiologie sur les COC. Ainsi, en France une étude de l'Assurance maladie et une étude de l'ANSM ont été menées, afin de corroborer aux résultats des études internationales.

 L'étude de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)

L'étude de la caisse nationale de l'assurance maladie a été faite, afin d'étudier les risques absolus et relatifs d'évènements graves liés à l'utilisation de pilule de première, deuxième et troisième génération. Elle étudie également les risques liés aux types de progestatifs et aux dosages en éthinylestradiol. Cette étude a vu le jour grâce à la collaboration de la caisse d'assurance maladie et de l'ANSM qui, en regroupant leurs informations, ont pu rédiger ce rapport.

En 2013, la ministre de la santé demande à l'ANSM une étude portant sur les risques d'évènements graves liés à ces pilules. L'ANSM va, à son tour, confier ce rapport à l'assurance maladie. Cette demande de la ministre de la santé est justifiée par l'augmentation depuis 2009 de l'utilisation des pilules de troisième et quatrième génération. Ainsi, on compte 50,8% d'utilisatrices de pilules de première et deuxième génération et 49,1% de troisième et quatrième génération alors qu'avant 2008, 60% des pilules utilisées étaient des pilules de première ou deuxième génération. Cette tendance est observée malgré les recommandations de la HAS qui a établi que les pilules de troisième et quatrième génération augmentaient le risque d'évènements thromboemboliques veineux. De plus, la HAS considère que les pilules de troisième et quatrième génération n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux pilules de première et deuxième génération.

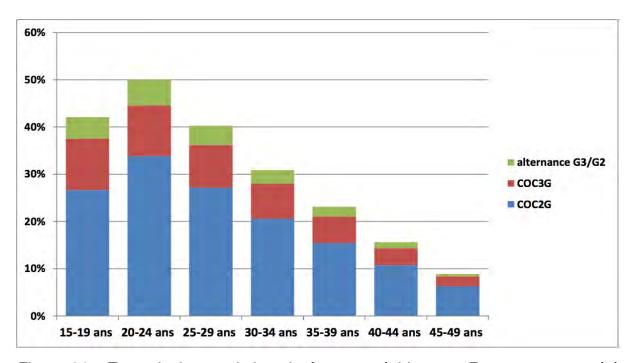
Cette étude porte sur des femmes de 15 à 49 ans résidant en France et ayant eu au moins, un contraceptif oral combiné, remboursé par l'assurance maladie entre le 1 juillet 2010 et le 31 décembre 2011 (cf Figure 20).

Les résultats de cette étude de cohorte ont été extraits à partir des données du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) et du PMSI, qui comprend des informations sur l'ensemble des hospitalisations sur le territoire français. L'objectif de cette étude est de déterminer pour les COC de première, deuxième et troisième génération, les risques relatifs et absolus d'évènements graves, comme une embolie pulmonaire (EP), un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un infarctus du myocarde (IDM). Cette étude a pris en compte le type de progestatif et le dosage en éthinylestradiol. Les femmes ayant des antécédents de cancers, d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels ont été

exclues. Les critères de jugement étaient : le taux de cas d'EP, le taux d'AVC ischémique, le taux d'IDM et un critère composite associant les 3.

Les résultats de l'étude CNAMTS ont été rendus après 4 mois de recherches. L'étude a porté sur 4 343 692 femmes âgées de 28 ans en moyenne dont 69,2% étaient sous COC de 1^{ère} / 2^{ème} génération, 27,2% sous un COC de 3^{ème} génération remboursé et 3,6% avait eu alternativement des COC de 1^{ère}/2^{ème} génération et 3^{ème} génération. On remarque qu'il existe une différence de pourcentages entre l'utilisation des contraceptifs oraux combinés par les femmes incluses dans l'étude, et l'utilisation des COC de manière globale. Cette différence s'explique par le fait que les COC non remboursés de troisième et quatrième génération ne sont pas pris en compte dans cette étude.

Concernant les femmes sous COC de 3^{ème} génération, il s'agit de femmes plus jeunes âgées majoritairement de 15 à 19 ans, plus favorisées économiquement (moins de CMU complémentaire), moins à risque cardiovasculaire (diabète, HTA traitée, marqueur de tabagisme), moins souvent dans les suites d'une grossesse et plus souvent suivies par un gynécologue.⁵⁷



<u>Figure 20 : Taux de la population de femmes résidant en France et ayant été</u> incluses dans l'étude ⁵⁷

1.1. Le risque d'embolie pulmonaire

Sur la période observée, 991 femmes de l'étude avaient eu une embolie pulmonaire. Le risque absolu est de 33 pour 100 000 personnes-années. Après ajustement sur l'âge, le niveau social, les antécédents médicaux, la présence d'acte de gynécologie et le dosage en éthinylestradiol, le risque relatif (RRa) d'EP des COC de 3ème génération par rapport à celle de 2ème génération était de 2,04. On peut donc aisément dire que les COC de troisième génération sont associés à un risque 2 fois plus élevé d'embolie pulmonaire que les COC de première ou deuxième génération.

Concernant le dosage en éthinylestradiol, les résultats montrent que le risque d'EP est significativement inférieur pour des dosages de 20µg dont le RRa est de 0,73 par rapport à un dosage de 30/40µg. De plus, il est montré que le désogestrel et le gestodène ont un risque d'EP bien supérieur au lévonorgestrel (référence lévonorgestrel = 1), ainsi le risque est de 2,14 pour le désogestrel et de 1,56 pour le gestodene. On peut donc dire qu'un dosage de 20µg d'éthinylestradiol réduit le risque d'EP de 26% par rapport à un dosage de 30/40µg.

Concernant l'analyse par progestatif et dosage en éthinylestradiol, on constate que deux associations ont un risque significativement inférieur d'EP. Sachant que la référence est lévonorgestrel et EE à 30/40, l'association noréthistérone et EE à 35µg a un RRa de 0,41 et l'association lévonorgestrel et EE à 20µg a un RRa de 0,74. Dans cette étude, trois associations ont été mises en évidence avec un RRa très supérieur à la référence, il s'agit de l'association norgestrel et EE à 50µg avec un RRa=1,81, l'association desogestrel et EE à 20µg avec un RRa=1,53 et l'association desogestrel et EE à 30/40µg avec un RRa=2,19.

Enfin, après ajustement des variables, on retrouve également un sur risque d'EP chez les femmes bénéficiant de la CMU complémentaire (1,5 fois). En effet, cette population de femme est défavorisée socialement et donc moins suivies médicalement. De plus, il existe également un sur risque d'EP chez les femmes les plus âgées (45-49 ans), avec un risque 4 fois supérieur à celui des 15-19 ans. En effet, dans cette population de femmes, il est plus fréquent de retrouver des facteurs de risques cliniques pouvant favoriser la survenue d'un tel évènement, tout d'abord l'âge en lui même est un facteur de risque puisqu'au-delà de 40 ans il est considéré

comme un facteur de risque clinique. On peut également retrouver dans cette population, la prise de traitements concomitants ou des antécédents personnels qui peuvent participer à ce sur risque.

1.2. Le risque ischémique artériel

Concernant le risque ischémique artériel, on distingue les cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et d'infarctus du myocarde.

S'agissant de l'AVC ischémique, durant la période observée, on retrouve 500 cas de femmes hospitalisées pour un AVC, soit un risque absolu de 17 pour 100 000 personnes-années. L'analyse par dosage d'œstrogènes montre que le risque des dosages à 20µg n'était pas significativement inférieur à celui du dosage à 30/40µg puisque le RRa est de 0,93 (IC 95% : 0,70 à 1,21).

S'agissant de l'IDM on dénombre 226 cas de femmes hospitalisées pour un IDM, soit un risque absolu de 8 pour 100 000 personnes-années. Concernant le dosage en éthinylestradiol, pour un dosage de 20µg le risque d'IDM était significativement inférieur par rapport aux dosages à 30/40µg puisque le RRa est de 0,61(IC 95% : 0,36 à 0,98).

Concernant l'analyse par progestatif et dosage en éthinylestradiol, une association montre un RRa significativement supérieur par rapport à la référence lévonorgestrel et EE à 30/40µg, il s'agit de l'association norgestrel et EE à 50µg dont le RRa est de 2,62 (IC 95% : 1,52 à 4,17) pour l'AVC et 3,01(IC 95% : 2,06 à 4,25) pour l'IDM.

Enfin, après ajustement des variables, comme pour le risque d'embolie pulmonaire, on constate que le risque d'AVC est multiplié par 22 et celui d'IDM par 81 entre le groupe des 15-19 ans et celui des 45-49 ans. De plus, les femmes bénéficiant de la CMU avaient 1,5 fois plus de risque d'AVC et 2,4 fois plus de risque d'IDM. Ces résultats sont liés aux mêmes paramètres que pour l'embolie pulmonaire, à savoir la présence de facteurs de risques cliniques plus fréquents chez les femmes de plus de 45 ans et la défavorisation sociale pour les femmes bénéficiant de la CMU.

1.3. Le critère composite

Concernant le critère composite qui rassemble les 3 évènements, au cours de la période observée 1 717 femmes ont été hospitalisées (991 EP, 500 AVC, 226 IDM), soit un risque absolu de 58 pour 100 000 personnes années. Le RRa de ces évènements pour les COC de 3ème génération est augmenté de 52% par rapport aux COC de 2ème génération. De plus, l'analyse par dosage d'éthinylestradiol montrait un risque significativement inférieur pour les dosages de 20µg par rapport au dosage de 30/40µg, le RRa étant de 0,75.

En conclusion, comparativement aux pilules de première et de deuxième génération, les pilules de troisième génération sont associées à une augmentation d'environ 50% du risque de survenue d'embolie pulmonaire. De plus, le dosage de 30/40µg d'éthinylestradiol est associé à une augmentation de 37% du risque d'EP et de 64% du risque d'IDM par rapport à un dosage de 20µg. La combinaison, qui aujourd'hui est associée à un moindre risque thromboembolique veineux et artériel, est l'association de lévonorgestrel 100µg et de 20µg d'éthinylestradiol, retrouvée dans les pilules Leeloo®, Lovavulo® et Optilova® (pilule de deuxième génération).⁵⁷

2. Le rapport de l'ANSM

Le rapport de l'ANSM rendu public en mars 2013 relate le nombre d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux COC ainsi que la létalité intra hospitalière et la mortalité prématurée, liée à ces évènements, chez des femmes de 15 à 49 ans exposées aux COC en France entre 2000 et 2011.

Dans ce rapport, les données qui ont été utilisées sont les données d'exposition aux COC, par génération et par classe d'âge, estimées à partir des données de déclaration de ventes de médicaments de l'ANSM, et des données transversales des enquêtes Inserm/Ined. Les données du risque absolu de base d'accident thromboembolique veineux (ATEV) et de l'augmentation du risque d'ATEV liée aux COC ont également été utilisées. Elles ont été estimées à partir des données disponibles dans la littérature. Enfin, ont été utilisées, les données de mortalité intrahospitalière immédiate, consécutives à une embolie pulmonaire, et les données de

mortalité prématurée, liée à une EP « dans les cinq années » estimées à partir des données nationales d'hospitalisation (PMSI) et des données de la littérature.

L'objectif de ce rapport est de définir le risque d'accident thromboembolique veineux connu depuis le début et étudié par de nombreux scientifiques tels que Jick en 1995³⁸, Bloemenkamp en 1995⁴⁰, Spitzer en 1996⁴¹ et Lidegaard en 2011⁴³. Ce risque est connu mondialement, et étroitement surveillé par les autorités de santé. Ce rapport relate les différentes publications, et fait un bilan de ces ATEV en France.

Ce rapport prend en compte des femmes âgées de 15 à 49 ans habitant en France, sans pathologie tumorale ni grossesse en cours. Quatre étapes ont été nécessaires pour obtenir les données utiles pour l'estimation du nombre de cas.

La première étape consiste à l'estimation de la population exposée à un COC de 2000 à 2011 (cf Figure 21). Pour cela, ils ont utilisé les données de l'INSEE, les données de déclarations de vente de médicaments auprès de l'ANSM et les données d'enquête Inserm/Ined (enquête Cocoon en 2000 et Fecond en 2010)

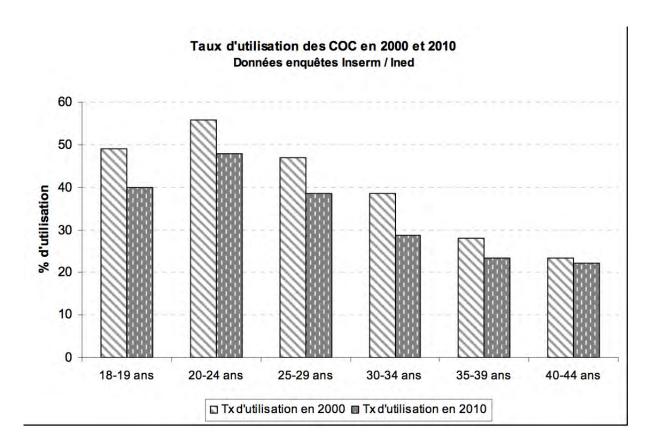


Figure 21 : Utilisation des COC toutes générations confondues en 2000 et 2010 en fonction de l'âge⁶³

La deuxième étape consiste à estimer le risque absolu de base d'ATEV au sein de la population étudiée. Différentes études internationales ont été faites à ce sujet, dont deux études qui évaluent le taux d'incidence d'ATEV dans la population générale utilisatrice ou non de COC. Il s'agit de l'étude américaine de Silverstein en 1998 ⁶⁴ et l'étude norvégienne de Naess en 2007 ⁶⁵, ils ont utilisé les données médico-administratives. Une seule étude française a été menée à ce sujet ; il s'agit d'une étude faite dans 3 hôpitaux brestois ⁶⁶, dans laquelle ils ont recensé les TVP des membres inférieurs et les EP. Trois études de cohorte ont estimé le risque d'ATEV chez les non-utilisatrices de COC ; une étude américaine en population en 1996 de Grodstein ⁶⁷, et deux études utilisant les données médico-administratives une de Seamen en 2003 au Royaume-Uni et une de Lidegaard en 2011 au Danemark ⁴³. Les taux d'incidence des ATEV chez les femmes de 15-49 ans non utilisatrices de COC servant de référence, sont ceux de l'étude danoise de Lidegaard. Ces taux sont décrits dans le tableau ci-dessous (cf Tableau 14).

Actuellement, c'est l'étude de Lidegaard qui sert de référence puisque c'est la plus récente, la plus fiable et la plus complète, les résultats de cette étude sont similaires aux résultats des autres études européennes et françaises.

Tableau 14 : Taux d'incidence des ATEV chez les femmes âgées de 15 à 49 ans non utilisatrice de COC (données issues de l'étude de Lidegaard)

Classe d'âge (années)	Taux d'incidence des ATEV pour 10 000 PA (IC 95%)*
15-19	0,7 (0,5-0,9)*
20–24	2,1 (1,6-2,6)*
25–29	2,9 (2,4-3,4)*
30–34	3,2 (2,8-3,6)*
35–39	3,5 (3,1-3,9)*
40–44	4,8 (4,4-5,2)*
45–49	5,8 (5,3-6,3)*

La troisième étape permet une estimation de l'augmentation du risque d'ATEV lié à l'utilisation de COC. Tout d'abord, en comparant les non-utilisatrices de COC avec les utilisatrices tous types de générations confondues, puis ensuite en comparant les utilisatrices de 3^{ème} et 4^{ème} génération contre celle de 1^{ère} et 2^{ème} génération.

Le risque thromboembolique est connu depuis les années 60, mais ce n'est que dans les années 1995 et 1996 que les publications de l'OMS ou de scientifiques tels que Jick, Bloemenkamp, Spitzer ont permis d'établir que l'augmentation du risque d'ATEV était plus importante avec les nouveaux COC contenant du désogestrel et du gestodène par rapport au lévonorgestrel. Ils ont constaté que ce risque était supérieur la première année de traitement, n'était pas modifié par la durée du traitement et disparaissait 3 mois après l'arrêt du traitement. De plus, les études de Parkin ⁶⁸, Jick ^{38, 69} et Lidegaard ^{35, 43} ont mis en évidence une augmentation du risque d'ATEV, avec l'utilisation de la drospirénone (progestatif de 4^{ème} génération) par rapport aux COC de deuxième génération, sur-risque similaire à celui retrouvé avec les COC de troisième génération.

Après toutes ces études, les hypothèses retenues sont que les femmes utilisant un COC contenant de la noréthistérone et du lévonorgestrel (1ère et 2ème génération)

ont un risque d'ATEV multiplié par 2 par rapport aux femmes non utilisatrices de COC. La deuxième hypothèse est que les femmes utilisant un COC contenant du désogestrel, du gestodène et de la drospirénone (3ème et 4ème génération) ont un risque d'ATEV multiplié par 4 par rapport aux femmes non utilisatrices de COC. Enfin, la dernière hypothèse est que le risque d'ATEV est multiplié par 2 chez les femmes utilisant un COC de 3ème et 4ème génération par rapport aux femmes utilisant un COC de 1ère et 2ème génération. Ces hypothèses sont étendues aux COC contenant du norgestimate ou ceux contenant les nouvelles associations oestroprogestatives (estradiol ou valérate d'estradiol), même si aucune étude n'a été faite avec ces derniers.

Enfin, la quatrième et dernière étape consiste à estimer le risque de mortalité (létalité intra-hospitalière et mortalité prématurée) suite aux ATEV chez les utilisatrices de COC. Tout d'abord, en comparant les non-utilisatrices de COC avec les utilisatrices tous types de générations confondues, puis en comparant les utilisatrices de 3ème et 4ème génération contre celles de 1ère et 2ème génération. Concernant la létalité intra-hospitalière, le taux de cette dernière pour une embolie pulmonaire entre 2007 et 2011 est de 1% chez les femmes de 15 à 49 ans, sans pathologie tumorale ni grossesse. Concernant la mortalité prématurée, c'est-à-dire la mortalité liée à l'embolie pulmonaire à 5 ans, d'après une étude californienne sur 3 456 sujets âgés de 18 à 56 ans, elle est de 2,3%.

Après avoir réuni toutes les informations nécessaires, grâce à une approche pharmaco épidémiologique, ils ont pu estimer le nombre de femmes ayant eu un ATEV lié à l'utilisation d'un COC entre 2000 et 2011, en sachant qu'on dénombre en 2011 en moyenne, 4 274 000 femmes utilisatrices de COC, toutes générations confondues. La répartition des femmes exposées par génération de COC a évolué. Ainsi, entre 2000 et 2008, 40% des femmes utilisaient une contraception de 3ème ou 4ème génération et 60% un COC de 1ère ou 2ème génération. Depuis 2009, la répartition a changé, puisqu'on retrouve 50,8% d'utilisatrices de COC de 1ère ou 2ème génération. Les résultats sont les suivants :

· Le nombre annuel total de cas d'ATEV attribuables aux COC est en

moyenne 2 529 : 778 attribuables aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et 1 751 attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération,

- Le nombre annuel de décès intra-hospitaliers par embolie pulmonaire attribuable à l'utilisation des COC, est en moyenne de 8 à 9 selon les années. En 2011, il est estimé que 2 décès intra-hospitaliers étaient attribuables aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et 6 aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération,
- Le nombre annuel de décès prématurés (incluant les décès intra-hospitaliers) dans les 5 ans liés à l'embolie pulmonaire attribuables à l'utilisation des COC est estimé à 20 décès : 6 décès attribuables aux COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération et 14 attribuables aux COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération.

En conclusion, on sait que le risque d'accident thromboembolique veineux existe dans la population générale et augmente avec l'âge, chez toutes les femmes, qu'elles soient ou non, utilisatrices d'un contraceptif oral combiné. Ce risque est plus important chez les femmes utilisatrices d'un contraceptif oral combiné et, en particulier, quand celui-ci est de troisième ou de quatrième génération. Ce risque peut exceptionnellement se compliquer d'évolution fatale en cas d'embolie pulmonaire.

3) Le cas de Diane 35®

I. Généralités sur Diane 35®

Diane 35® est composé de 2mg d'acétate de cyprotérone et de 35µg d'éthinylestradiol. Elle contient donc un anti androgène et un estrogène faiblement dosé.

L'acétate de cyprotérone agit par inhibition compétitive de la liaison de la 5alpha-dihydrotestostérone au récepteur des cellules cibles. Ce dernier freine la production et l'excrétion de sébum, la croissance et le développement du poil. L'acétate de cyprotérone est également un dérivé de la 17-alpha-hydroxyprogestérone, ce qui lui confère une action progestative. Son action anti gonadotrope est amplifiée par celle de l'éthinylestradiol. L'acétate de cyprotérone ne possède pas d'action estrogénique, mais un effet anti estrogène, ni d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.

L'éthinylestradiol a une action anti gonadotrope et a un effet prolifératif sur la muqueuse utérine.⁷⁰

Concernant, les données démographiques, on sait qu'en 2012, 1,45 millions de boîtes de Diane 35® et ses génériques ont été vendues. En se basant sur une consommation de 13 plaquettes par an, on estime que 315 000 femmes reçoivent Diane 35® ou ses génériques, chaque jour.

Concernant la répartition des ventes, on sait que Diane 35® et ses génériques représentent 6% des ventes de COC en 2012. La majorité des ventes de ce produit est faite par les génériques qui représentent 70 à 80% des ventes. Le leader sur le marché est Minerva (générique de Bayer), en seconde position on retrouve Diane 35; Bayer détient donc environ 45% du marché ⁷². A sa sortie, Diane 35® était commercialisée par le laboratoire Schering qui, aujourd'hui, a été racheté par Bayer en 2006. Ainsi, Diane 35® est devenu le produit leader du laboratoire, puisqu'on estime qu'il était le 12ème médicament le plus vendu en 2011. Il est autorisé dans 135 pays et commercialisé dans 116, dans lequel l'indication majoritaire reste « l'acné », mais dans certains pays, l'indication « contraception orale » est précisée. Ainsi, en Autriche, Belgique, Hongrie ou en France, l'indication est le traitement de l'acné sévère mais dans certains pays comme l'Irlande, Grèce, Finlande, Lettonie ou Portugal on retrouve l'indication « contraception chez la femme ayant de l'acné sévère ».

Concernant les prescripteurs, les données de vente montrent que 60% des prescriptions sont réalisées par un médecin généraliste, 37% par un gynécologue et 3% par un dermatologue. Le plus intéressant est de voir le motif de prescription. Ainsi, les dermatologues prescrivent ce produit à 94% pour une indication anti-acné, alors que les généralistes prescrivent Diane 35® comme anti-acnéique dans 7% des

cas, et comme contraceptif dans 89% des cas. Enfin, les gynécologues, quand à eux, la prescrivent comme anti-acnéique dans 5% des cas, et comme contraceptif dans 77% des cas. Dans les autres cas, on retrouve une prescription de Diane 35® avec la double indication anti-acné/contraceptif, ou en cas d'hirsutisme. On constate donc que les dérives de prescriptions sont majoritairement effectuées par les généralistes et les gynécologues.⁷²

II. Histoire de Diane 35®

1. Naissance de Diane 35®

L'histoire de Diane 35® commence en Allemagne, en 1961. Le laboratoire Schering commence à travailler sur l'acétate de cyprotérone (CPA) comme inhibiteur sexuel masculin. Ils cherchent à créer une pilule destinée à l'homme, mais le projet est abandonné, en raison de son impact sur la libido des patients. En 1969, l'acétate de cyprotérone est utilisé pour la castration chimique des délinquants sexuels en Allemagne. En 1971, un premier cas de décès est relié au CPA. En effet, un décès par insuffisance hépatique est attribué à l'utilisation d'un inhibiteur sexuel contenant du CPA dans un médicament commercialisé sous le nom de SINOVIR. En 1976, une première polémique éclate, la revue Lancet publie un article dans lequel elle met en cause le CPA. En effet, des rats soumis à de fortes injections de CPA ont développé des tumeurs hépatiques. Malgré ces révélations, en Allemagne, en 1978 Diane® est commercialisée comme anti-acnéique, mais également comme contraceptif. Elle est tout d'abord dosée à 50µg d'éthinylestradiol et 2mg de CPA et se nomme Diane 50®. De plus, en 1984, le laboratoire Schering accentue le marketing autour de cet effet contraceptif et met en avant son produit avec, comme slogan, « la pilule qui donne une jolie peau ». Dès 1986, pour des raisons de tolérance, le dosage en éthinylestradiol de Diane est ramenée à 35µg, et elle se nommera désormais Diane 35®. Lorsqu'elle arrive en France en juillet 1987, elle est commercialisée par Schering et l'AMM est accordée uniquement dans l'indication du traitement de l'acné dans ses formes sévères. En effet, son usage contraceptif n'est pas autorisé, et Schering n'a d'ailleurs pas demandé l'enregistrement de cet usage.

En 1991, trois patients atteints de cancer de la prostate et traités par l'acétate de cyprotérone vont développer des tumeurs hépatiques, et deux d'entre eux vont décéder. Dès 1994, en Allemagne, l'autorité de réglementation pharmaceutique allemande publie un avertissement concernant le CPA, qui présente « un risque élevé de développement de tumeurs hépatiques ». Les autorités allemandes ne trouvent pas de preuves irréfutables, confirmant que Diane 35® pourrait être à l'origine de cancer du foie, alors que des études menées sur des animaux en laboratoire tendraient à prouver le contraire. Mais à la suite de ces déclarations, Diane 35® est désormais réservée en Allemagne à un usage spécifique, contre des cas sévères d'acné uniquement. Vingt ans avant la France, l'Allemagne tire la sonnette d'alarme, mais ne suspend pas l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament.³⁴

2. Cas de la France

En France, Diane 35® est, depuis des années, détournée de son usage autorisé. Ainsi, la plupart des utilisatrices de ce produit s'en servent comme contraceptif et ce, avec l'aval de leur médecin et des autorités de santé. Dès la commercialisation de Diane 35®, le laboratoire a axé sa communication sur son effet contraceptif auprès des professionnels de santé, tels que médecins généralistes et gynécologues. Ces derniers ont alors prescrit « hors AMM » ce produit à de nombreuses patientes désireuses d'une contraception et présentant de l'acné. En effet, il était préférable pour le laboratoire, de commercialiser un produit anti-acné non remboursé qu'une pilule, car les études concernant une pilule contraceptive étaient trop coûteuses.

En France, dès 1982, la revue « Prescrire » s'inquiète. Ainsi, dans un article, il déclare « *Un médicament anti-acnéique d'indication limitée risque probablement de devenir un contraceptif largement prescrit*, au prix élevé de *31,70 francs la plaquette, non remboursé, soit cinq fois plus cher que Stédiril* ». Des récentes études ont montré que l'acétate de cyprotérone peut augmenter la fréquence de lésions hépatiques chez le rat, mais les données cliniques actuelles ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques chez l'homme. Désormais, les inquiétudes sur l'innocuité de Diane 35® ne concernent pas le risque potentiel de tumeurs hépatiques mais le risque thromboembolique. Le RCP de Diane 35® mentionne simplement dans ses contre-indications, une maladie du foie grave

ou récente. La polémique sur ce produit va alors se concentrer sur son risque d'accidents thromboemboliques.⁷⁰

III. Le début de la polémique

1. Quelques rappels en date

Le 27 janvier 2013, l'ANSM émet son premier communiqué concernant Diane 35®. Elle informe les patientes qu'une analyse spécifique sur Diane 35® et ses génériques est en cours. Elle précise que ce médicament a aujourd'hui l'AMM, uniquement dans le traitement de l'acné, mais qu'elle est utilisée trop largement comme contraceptif. Elle rappelle également quelques unes de ses contre-indications d'utilisation que sont les antécédents de thrombose artérielle ou veineuse, ou la présence de facteurs de risques cardiovasculaires.

Depuis 2005, l'ANSM a entamé une procédure de révision du rapport bénéfice/risque des médicaments ayant obtenu l'AMM avant 2005. De plus, suite à la polémique des pilules de troisième et quatrième génération, et notamment à la plainte de Marion Larat contre le laboratoire Bayer, l'ANSM a décidé d'entamer une analyse du rapport bénéfice/risque de Diane 35®. Dans le cadre de cette révision, l'ANSM a demandé au laboratoire Bayer en juillet 2011 de clarifier la position de Diane 35®; anti-acné ou contraceptif? Et de leur transmettre les données d'efficacité et de sécurité de ce produit, afin de procéder à une réévaluation de ce rapport. En décembre 2011, le laboratoire transmet leurs données d'efficacité anti-acnéique et anti-ovulatoire de Diane 35® ainsi que les données de sécurité d'emploi du produit.⁷¹

L'ANSM va alors étudier ce dossier et va également s'intéresser aux études de Lidegaard concernant Diane 35® ³⁵. En effet, en 2011, Liedegaard publie des données observationnelles portant sur une cohorte danoise suivie de 1995 à 2009. Ainsi, 1,2 millions de femmes ont été suivies pendant 8 ans. Dans sa publication, Lidegaard définit que, chez les femmes sans contraception orale, le risque d'évènement thromboembolique veineux (ETV) est de 3,7 cas pour 10 000 femmes suivies pendant 1 an, et chez les femmes sous Diane 35®, ce risque est multiplié par 4 (RR=4,10). Il montre donc que Diane 35® présente un risque

thromboembolique veineux comparable à celui des COC de 3^{ème} ou 4^{ème} génération, puisque chez les femmes recevant un COC de 3^{ème} ou 4^{ème} génération, le risque est également multiplié par 4 (RR=4,21 à 4,47). Concernant le risque thromboembolique artériel, Lidegaard a publié en 2012 des données observationnelles portant sur une cohorte danoise suivie de 1995 à 2009. Ainsi, 1,6 millions de femmes âgées 15 à 49 ans sans antécédents de maladies thromboemboliques ont été suivies sur 15 ans et on rapporte 3 311 cas d'accidents vasculaires et 1 725 cas d'infarctus du myocarde. Il en ressort que chez les femmes sans contraception orale, le risque d'AVC est de 2,42 et celui d'IDM de 1,32 cas pour 10 000 femmes suivies pendant 1 an, alors que chez les femmes traitées par Diane 35, le risque d'AVC est multiplié par 1,40 et le risque d'IDM est multiplié par 1,47. Le risque thromboembolique artériel de Diane 35® est donc comparable à celui des COC de 3^{ème} ou 4^{ème} génération puisque chez les femmes utilisant un COC de 3^{ème} ou 4^{ème} génération le RR (AVC)=1,64 à 2,20 et le RR (IM)=1.65 à 2,09.⁷²

Après avoir étudié le dossier de Bayer et les études de Lidegaard, le 30 janvier 2013, l'ANSM dévoile ses conclusions. Elle estime que le rapport bénéfice/risque de Diane 35® et de ses génériques est défavorable dans le traitement de l'acné, au regard notamment du risque thromboembolique veineux et artériel auxquels ils exposent les femmes traitées. De plus, l'usage de ces médicaments en tant que contraceptifs n'est pas conforme aux indications de l'AMM et leur efficacité en tant que tel, n'a pas été démontrée par des études cliniques appropriées. En effet, ils estiment que l'efficacité de Diane 35® dans le traitement de l'acné est modérée, qu'elle ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement et que, surtout, il existe d'autres alternatives thérapeutiques. De plus, sachant que risque thromboembolique veineux est quatre fois plus élevé lors de la prise de ce traitement, ils décident donc d'engager une procédure de suspension de l'AMM de ces médicaments, suspension qui prendra effet dans un délai de 3 mois, soit le 21 mai 2013. En attendant, les recommandations sont les suivantes : pour les médecins, ils ne doivent plus prescrire ce médicament, ni en initiation ni en renouvellement. Pour les pharmaciens, ils doivent délivrer le conditionnement le plus petit (1 mois) afin que la patiente consulte son prescripteur au plus vite. Enfin, concernant les patientes, elles ne doivent pas interrompre brutalement leur traitement. Elles peuvent le poursuivre jusqu'à leur prochaine consultation chez leur prescripteur qui, à ce moment là, décidera d'un nouveau traitement. Dès le mois de février 2013, une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice/risque est en même temps lancée, afin d'harmoniser les décisions, puisque ce médicament est présent en Europe.⁷¹

Le 22 février 2013, l'ANSM adresse une lettre aux professionnels de santé pour les informer de toutes ces décisions et leur préciser les nouvelles recommandations concernant Diane 35®.

Le 26 février 2013, le rapport complet de la réévaluation du rapport bénéfice/risque est publié. Ce rapport sera détaillé ultérieurement.

Le 17 mai 2013, un point d'information est donné par l'ANSM sur Diane 35® et ses génériques, depuis l'annonce en février dernier de la procédure de suspension de l'AMM de ces produits dans un délai de 3 mois. En même temps, la France avait lancé une procédure européenne d'urgence auprès du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA). Ses résultats ont été rendus en mai 2013. Le PRAC a donc considéré que le rapport bénéfice/risque de Diane 35® et ses génériques restait positif. Ils ont admis une efficacité modérée de ces produits dans le traitement de l'acné. C'est pourquoi, ils ont décidé de restreindre l'utilisation de ces produits à une population cible, au vu du risque thromboembolique veineux et artériel. Ils ont donc modifié les indications, les contre-indications et les précautions d'emploi. Désormais, l'utilisation de ces produits est réservée aux femmes en âge de procréer ayant une acné modérée à sévère, dans un contexte d'hyperandrogénie et/ou d'hirsutisme, et en cas d'échec, des traitements de première intention. De plus, il sera précisé que, du fait de leur composition, ces produits ne doivent pas être associés à une contraception hormonale. Le PRAC recommande également l'instauration d'un plan de gestion des risques aux laboratoires. Ils demandent la mise en place de mesures visant à minimiser les risques thromboemboliques et le lancement d'études sur l'utilisation de ces produits. Par ailleurs, ils souhaitent renforcer la communication auprès des professionnels de santé et des femmes concernées. Ces recommandations du PRAC ne sont qu'une première étape du processus européen, c'est la Commission Européenne qui rendra sa décision finale dans les mois suivants. Dans l'attente de cette décision européenne finale, dès le mois de mai

2013, en France, tous les lots de Diane 35® et ses génériques ont été retirés du marché. Mais une baisse de 75% de la vente de ces produits avait déjà été observée dès le mois de décembre 2012.⁷³

Le 25 juillet 2013, la décision finale est rendue par la Commission Européenne et conclue que le rapport bénéfice/risque de Diane 35® et ses génériques est favorable, comme l'avait suggéré le PRAC. Ainsi, la commission européenne valide les recommandations du PRAC et met en place une surveillance renforcée. Suite à cette décision, l'ANSM, qui, malgré les conclusions du PRAC en mai 2013, avait maintenue la suspension d'AMM de ces produits, est désormais obligée de lever cette suspension et de réautoriser la mise sur le marché de Diane 35® et 3 de ses génériques, Minerva®, Evepar®, Cyprotérone/Ethinylestradiol TEVA.

Dès janvier 2014, ces spécialités ont été remises sur le marché. Une lettre a été envoyée aux professionnels de santé afin de les informer des modifications d'indications, des contre-indications et des précautions d'emploi (voir annexe 3). Dans sa lettre d'information, l'ANSM rappelle que le risque de TEV est plus important le première année d'utilisation, qu'il s'agisse d'une initiation de traitement, d'une reprise ou d'un remplacement de COC par Diane 35®, après un arrêt d'au moins un mois. Cependant, sur les 13 spécialités disponibles (Diane 35® et ses génériques) avant leur retrait seules 4 sont de retour sur le marché dès janvier 2014.

2. Etude du rapport de l'ANSM

Le rapport concernant la réévaluation du rapport bénéfice/risque de Diane 35® est rendu public en février 2013. Dans ce rapport, l'ANSM reprend les études concernant l'efficacité anti-acnéique de Diane 35®. Ces études ont été publiées, en janvier 2012 dans la revue Cochrane, et ont évalué l'efficacité des contraceptifs oraux combinés dans le traitement de l'acné. Sept études ont été réalisées sur l'association acétate de cyprotérone à 2mg et 35µg d'éthinylestradiol dont 4 randomisées en double aveugle. Ces différentes études sont résumées dans le rapport de l'ANSM et reprises dans le tableau suivant (cf Tableau 15).

Tableau 15 : Synthèse des différentes études sur diane 35® 72

Référen ce de l'étude	Type d'étude	Produit étudié	Population étudiée	Durée	Critères cliniques	Résultats (+/- écart-type)
Palomba -kinne, 2009 ⁷⁴	Randomisée, multicentrique en double aveugle de mars 2004 à mai 2005 (65 centres d'Europe de l'est)	0,03mg d'EE + 2mg diénogest 0,03mg d'EE + placebo 0,035mg d'EE + 2mg CPA	N: 1 338 femmes de 16 à 45 ans	6 cycles	Nombre de lésions acnéiques inflammatoires	Diane 35 : ▼64.6 +/-31.2% EE/diénogest : ▼65.6 +/-29.9% Placebo : ▼49.4 +/-41.0%. L'efficacité anti-acnéique est quasi identique à celle d'un COC quatrième génération, on remarque surtout que l'effet placébo est très marqué dans cette étude.
Calborg 1986 ⁷⁵	Randomisée, multicentrique en double aveugle en Suède	Diane 35 versus Diane 50 versus Microgynon (levonorges trel+EE)	133 femmes de plus de 15 ans	6 cycles	Nombre total de lésions acnéiques	Pas de différence significative sur le nombre total de lésions entre Diane 35 et Diane 50 Supériorité de l'association EE/CPA par rapport à EE 30µg / lévonorgestrel 150µg Après 4 mois de traitement, les patientes sous Diane 35 et Diane 50 présentent une réduction plus importante du nombre de lésions acnéiques comparé au COC de 2ème génération. Diane 35 semble induire moins d'effets indésirables oestrogéniques que Diane 50 avec une efficacité comparable.
J&J, 2005 ⁷⁶	Randomisée en double aveugle à Taïwan de 2004 à 2005	Diane 35 versus Tricilest/Tria femi (norgestima te +EE)	48 Femmes de 15 à 49 ans avec une acné modérée	3 mois	Nombre total de lésions acnéiques	Pas de différence significative sur le nombre total de lésions entre l'association norgestimate 180-215-250µg + EE 35µg versus CPA 2mg + EE 35µg Dans cette étude, aucune différence significative n'a été observée après 3 cycles de traitement, ni sur le nombre total de lésions ni sur le nombre d'interruptions de traitement dues à un effet indésirable.

Aydinlik, 1986 ⁷⁷	Randomisée, multicentrique en double aveugle dans 8 pays européen	Diane 35 versus Diane 50	425 femmes avec une acné légère à modérée	9 cycles	Cicatrisation ou amélioration de l'acné par rapport à l'état général	Pas de différence significative sur le nombre total de lésions entre l'association EE 50µg + CPA 2mg versus EE 35µg + CPA 2mg
Vartiai nen, 2001	Randomisée, ouverte, multicentrique	desogestrel 25µg + EE 40µg pendant 7 jours suivi de desogestrel 125µg + EE 30µg pendant 15 jours avec une période de 6 jours sans traitement vs EE 35µg + CPA 2mg	172 femmes âgées de 16 à 35 ans	6 cycles	Nombre total de lésions acnéiques	Réduction du nombre de comédons, papules et pustules au cycle 6 : Diane 35 : ▶24%, ▶36% et ▶17% respectivement EE/DSG : ▶37%, ▶38% et ▶19% respectivement. Pas de différence significative sur le nombre total de lésions. Dans les 2 cas, chez la majorité des patientes présentant une acné sévère, le degré de sévérité a été abaissé.
Dieben, 1994	Ouverte, randomisée, multicentrique dans 4 pays d'Europe	desogestrel 25µg + EE 40µg et DSG 125µg + EE 30µg versus EE 35µg + CPA 2mg,	183 femmes âgées de 18 à 35 ans avec au moins 5 lésions acnéiques sur le visage	4 cycles	Nombre total de lésions acnéiques	Réduction du nombre de lésions et du degré de sévérité dans les 2 cas Pas de différence significative entre les 2 associations sur la base d'une évaluation clinique et photographique.
Fugere, 1988	Ouverte, randomisée sur 2 centres	Diane 35 versus Diane 50	62 femmes âgées de 17 à 35 ans avec une acné modérée à grave	12 cycles	Nombre total de lésions acnéiques	Pas de différence significative sur le nombre total de lésions Les 2 dosages de Diane améliorent l'acné même chez les femmes qui sont réfractaires à d'autres traitements de l'acné. Il n'y a pas d'avantage démontré à utiliser une dose supérieure en éthinylestradiol pour l'acné qui nécessite un traitement à long-terme.

En conclusion, on peut dire que l'efficacité anti-acnéique de Diane 35® est comparable à celle des autres progestatifs étudié de 1ère, 2ème, 3ème ou 4ème génération. Diane 35® est efficace dans les acnés modérées, mais l'isotrétinoïne reste le seul traitement efficace dans l'acné sévère. Diane 50® ne montre pas non plus une efficacité supérieure à Diane 35®, c'est pourquoi, elle n'est plus commercialisée aujourd'hui. Enfin, dans la prise en charge médicamenteuse de l'acné, l'ANSM recommande d'utiliser, si une hormonothérapie est nécessaire, la seule association ayant l'AMM dans la contraception de la femme présentant de l'acné, celle associant norgestimate et EE. De plus, concernant Diane 35®, l'ANSM précise que cette dernière n'a pas l'AMM dans la contraception en France, car son effet inhibiteur de l'ovulation n'a pas été validé scientifiquement, c'est à dire par le calcul de l'indice de Pearl. Elle ne peut donc pas être prescrite comme contraception chez une femme traitée par isotrétinoïne orale.

Dans ce rapport, l'ANSM s'intéresse également à l'effet contraceptif de ce produit, puisque c'est ainsi qu'il est utilisé en majorité. En 1999, les laboratoires Bayer demandent une modification d'AMM de Diane 35®, ils souhaiteraient que l'indication devienne « traitement de l'acné chez une femme désirant ou acceptant une contraception ». Pour cela, ils fournissent plusieurs études, dont une étude observationnelle, celle de Aydinlik sur les signes d'imprégnation androgénique. A la suite de cette étude, ils ont calculé un indice de Pearl de 0,12. Ils fournissent également d'autres études mais qui ne donnent aucune information sur l'efficacité contraceptive. L'ANSM avait donc émis un avis défavorable à cette modification d'AMM, estimant que les données fournies ne justifient pas une efficacité contraceptive. En effet, aujourd'hui, aucune étude ne nous renseigne sur l'efficacité contraceptive réelle de Diane 35®. Cependant, Diane 35® étant un oestroprogestatif on retrouve dans son RCP, les mêmes conseils que pour une pilule contraceptive en cas d'oubli d'un comprimé, même si son activité anti-ovulatoire n'est pas validée, ce qui renforce son image ambiguë. Les messages clés à retenir que l'ANSM veut diffuser sont: que Diane 35® n'est pas un contraceptif. Donc, si elle est utilisée comme traitement anti-acnéique la contraception associée devra exclure les COC et DIU hormonaux, afin d'éviter tout surdosage en estrogènes ou progestatifs. De plus, elle ne doit pas être associée à un traitement par l'isotrétinoïne, car ce dernier nécessite une protection fiable contre le risque de grossesse durant le traitement.

Les patientes doivent être conscientes que lorsqu'elles utilisent Diane 35® comme contraceptif, il existe un risque de grossesse. ⁷²

En 2004, l'ANSM et l'INPES avait pourtant clarifié la situation en précisant, dans un rapport sur la stratégie de choix des méthodes contraceptives : « Il est rappelé que les spécialités Diane® et ses génériques ne disposent pas de l'indication «contraception» dans leur AMM et qu'en conséquence leur prescription, avec un objectif contraceptif, relève de la responsabilité propre du prescripteur. En l'occurrence, lorsque les effets contraceptifs et antiacnéiques sont recherchés de manière conjointe, il est recommandé de privilégier l'une des pilules qui dispose de la double AMM «contraceptif et antiacnéique» (en l'état actuel : Tricilest® et Triafémi® pour l'acné légère et modérée). » 72

IV. La pharmacovigilance

Toutes les données de pharmacovigilance détaillées ci-dessous sont issues du rapport de l'ANSM sur la réévaluation du rapport bénéfice/risque de Diane 35®.

1. Analyse des cas de décès par évènements thromboemboliques

En janvier 2013, 7 cas de décès dûs à Diane 35® et ses génériques ont été rapportés depuis 1987, principalement, à cause d'un évènement thromboembolique veineux. Parmi ces 7 cas de décès, on distingue 3 cas d'embolie pulmonaire et 1 cas de thrombose cérébrale. Dans les cas d'embolie pulmonaire, Diane 35® était le seul médicament pris dans 2 cas sur 3, dans le dernier cas, Diane 35® a été associée à la prise concomitante de phytothérapie, dans un contexte de défaillance hépatique. Parmi les 3 autres cas restants, on retrouve des causes de décès diverses; une encéphalopathie hépatique chez une femme de 42 ans atteinte de SIDA et traitée par des antirétroviraux associés à la prise de Diane 35®. On retrouve également un décès lié à une cardiomyopathie chez une femme de 24 ans traitée par desogestrel/EE, isotretinoïne et amphotéricine B. Le décès fait suite à une décompensation cardiaque suite à une surinfection. Enfin, un dernier décès chez une femme de 28 ans avec un carcinome des voies biliaires présentant des antécédents de traitement par Diane 35®. Dans ces trois derniers cas, les pathologies sous-jacentes ont joué un rôle essentiel dans les décès.

C'est pour cela que l'ANSM attribue quatre cas de décès à Diane35®, c'est-àdire, les 3 décès liés à une EP et un décès lié à une thrombose cérébrale.⁷²

> 2. Analyse des cas d'évènements thromboemboliques veineux et artérioveineux

On recense 113 cas d'évènements de ce type dont 110 cas d'effets indésirables thromboemboliques veineux, et 3 cas d'évènements indésirables mixtes, c'est-à-dire artério-veineux. En effet, on distingue 65 cas d'EP associées ou non à une TVP, 38 cas de TVP et 10 cas de TVS. Parmi ces 113 cas, 89 concernent Diane 35® et 24 concernent l'un de ses génériques (Holgyeme®, Minerva®, acétate de cyprotérone/EE, Lumalia®).

L'analyse globale des 113 cas révèle que l'âge moyen des femmes concernées au moment de la survenue de l'effet est de 25 ans, dont 25 ont 18 ans au moins, et 6 ont 40 ans ou plus. Concernant l'IMC, il est de 23,5 en moyenne avec 4 patientes avec un IMC compris entre 25 et 28 et 6 patientes avec un IMC>28. Parmi les indications évoquées dans 40 cas, on retrouve chez 22 femmes une utilisation contraceptive, chez 14 d'entre elles une utilisation contre l'acné, 2 pour une utilisation mixte, 1 pour un hirsutisme et 1 pour dysménorrhée. Concernant le délai de survenue de ces évènements, il est précisé chez 72 femmes. Ainsi, le délai moyen est de 749 jours, soit un peu plus de 2 ans, mais on retrouve 47 cas chez lesquelles le délai est inférieur ou égal à 1 an. Concernant les facteurs de risques, on sait que 54 femmes ne présentaient aucun facteur de risque identifié ; 27 présentaient au moins un facteur de risque lié à un trouble de l'hémostase et 40 présentaient au moins un facteur de risque clinique (âge>40 ans, IMC>25, antécédents personnels ou familiaux, médicaments concomitants, immobilisation). Concernant les médicaments associés, on sait que dans 82 cas, Diane 35® était le seul médicament utilisé; 12 femmes l'ont associé avec Androcur®, 5 avec de l'isotretinoïne et 5 avec des médicaments à risques de thrombose (estradiol, adalimumab, acide tranexamique, carbamazépine). Enfin chez ces 113 femmes, 68 ont guérit sans séquelles, 7 ont eu des séquelles, 30 ne sont pas encore rétablies, c'est-à-dire actuellement sous traitement anti-coagulant, 5 inconnues, c'est-à-dire que l'on n'a pas su la suite de leur prise en charge, et 3 décès.⁷²

Pour conclure sur ces évènements thromboemboliques veineux ou mixtes, la majorité des effets indésirables sont des EP avec ou sans TVP, effets indésirables listés dans le RCP. De plus, 59 cas sur les 113 présentaient des facteurs de risques associés, parmi ces facteurs de risques, certains auraient dû être pris en compte avant l'instauration du traitement. C'est le cas des facteurs de risques cliniques, notamment l'âge, puisqu'il est considéré comme un facteur de risque clinique à partir de 35 ans. De plus, si l'utilisation de ce médicament avait été restreinte à son AMM, certains cas auraient pu être évités, puisque la majorité des prescriptions de ce produit est « hors AMM ». Il s'agit d'une utilisation comme médicament contraceptif, et non comme anti-acnéique.

3. Analyse des cas d'évènements thromboemboliques artériels

12 cas d'évènements thromboemboliques artériels ont été rapportés dont 11 concernent Diane 35® et 1 Minerva®. Parmi ces 12 cas, 3 ont été exclus à cause d'une incertitude sur la nature thrombotique artérielle de l'effet donc l'analyse globale porte sur 9 cas. Parmi ces 9 cas, on retrouve 3 cas d'AVC, 2 cas d'AIT, 1 cas d'IDM et 1 cas associant des symptômes évoquant un AVC.

L'analyse des 9 cas montre que l'âge moyen des femmes est de 31 ans, dont 6 femmes sont âgées de 19 à 34 ans et 3 femmes de 39 à 44 ans. L'indication de ce produit est précisée chez 7 femmes seulement, la principale utilisation est la contraception pour 5 d'entre elles ; une l'utilise pour une hyperpilosité et une autre, pour la double indication acné-contraception. Concernant le délai de survenue, il est précisé dans seulement 4 cas, le délai moyen est de 3 591 jours, soit un peu plus de 9 ans. Pour l'une d'entre elles, l'incident est arrivé dans les 3 mois suivant le début du traitement, pour les autres il est arrivé au moins 4 ans après. La recherche de facteurs de risques montrent que 3 femmes ne présentaient aucun facteur de risque, 4 femmes avaient un facteur de risque lié à la présence d'une pathologie concomitante ou d'antécédents médicaux (foramen ovale, HTA, maladie de Fabry ou migraine), 3 femmes présentaient un facteur de risque lié à l'âge (> 39 ans), 2 présentaient un facteur de risque lié au tabac et 1 femme présentait un facteur de risque lié à des antécédents familiaux (EP chez le père, pontages aorto-coronariens chez la mère). Chez ces 9 femmes, aucune prise de médicament concomitant n'a été retrouvée. Enfin, 5 femmes ont eu une guérison sans séquelle, 3 ont eu des

séquelles et 1 cas est déclaré comme pas encore rétablie.⁷²

En conclusion, on peut noter que la majorité des effets indésirables concernent des cas d'AVC, d'AIT ou des symptômes évoquant un AVC. Parmi les 9 femmes, 6 avaient des facteurs de risques facilement détectables lors de l'interrogatoire ou de l'examen clinique. De plus, l'utilisation majoritaire reste la contraception et le délai de survenue de ces effets indésirables est supérieur à 4 ans pour la majorité des cas.

V. Conclusion sur Diane 35®

Dans les 4 derniers rapports de sécurité fournis par le laboratoire Bayer, les spécialités Diane 35® et Minerva® ont été examinées. L'ensemble des données de pharmacovigilance pour ces spécialités couvre la période d'octobre 2008 à mars 2012 au niveau mondial. Nous savons que ces spécialités sont présentes dans 126 pays et utilisées pour des problèmes androgéniques chez les femmes (acné, alopécie androgénique et hirsutisme). On dénombre 15 millions de traitements/années sur les 4 derniers rapports. Ainsi, on compte 644 cas confirmés dont 286 graves.

Les effets indésirables les plus graves pour ces spécialités sont les effets thrombotiques artériels ou veineux. C'est pour cela que les données des 4 derniers rapports ont été analysées dans ce sens. Ainsi, durant l'analyse des 4 rapports, on dénombre 145 cas d'effets thrombotiques, 28 en France, dont 15 déclarés par les CRPV. 85% des cas sont des effets indésirables thrombotiques veineux. C'est pour cela que ce risque est mentionné dans le RCP du produit. De plus, le délai de survenue de ces accidents est pour 87% des cas au cours de la première année de traitement. Il est donc nécessaire d'informer les prescripteurs et les patientes sur l'importance de consulter si des signes suspects d'évènements veineux apparaissent, surtout au cours de la première année. Les cas d'évènements thromboemboliques veineux sont généralement plus graves et conduisent plus souvent à une évolution fatale, avec 13% de cas de décès suite à un accident veineux contre aucun décès suite à un évènement artériel. Enfin si les contre-indications et les précautions d'emploi du RCP de ces produits étaient respectées, certains évènements thrombotiques veineux ou artériels auraient pu être évités. En

effet, certains facteurs de risques sont détectables lors de l'interrogatoire ou lors de l'examen clinique, comme par exemple l'âge, 22 femmes victimes d'accidents veineux avaient plus de 35 ans, et 4 femmes victimes d'accidents artériels, avaient également plus de 35 ans. De même, pour les troubles de l'hémostase ou la prise d'autres médicaments. Ainsi, 2 femmes victimes d'accidents veineux présentaient une anomalie de l'hémostase et 11 femmes prenaient d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque thromboembolique veineux dont 2 avaient en plus le facteur de risque lié à l'âge. Ainsi, au total 33 femmes sur 125 présentaient un facteur de risque qui, s'il avait été pris en compte, aurait permis de diminuer, voire d'éviter la survenue de ces évènements veineux. Pour les évènements artériels, c'est 5 cas qui auraient pu être évités sur 19, puisque 4 femmes avaient un facteur de risque lié à l'âge, et 1 présentait une maladie de Fabry.⁷²

Enfin l'ANSM a rendu son verdict et elle considère que le rapport bénéfice/risque de Diane 35® et ses génériques n'est pas favorable, d'une part, parce que son efficacité dans le traitement de l'acné est modeste et n'apporte rien de plus par rapport aux traitement existants. D'autre part, car le risque thromboembolique est réel et la survenue de grossesses non désirées possible. De plus, l'ANSM impute à Diane35® 4 cas de décès et 125 cas de thrombose. Cependant, la France doit se conformer à la décision de l'Europe. Ainsi, suite au déclenchement de la procédure d'arbitrage lancée par l'ANSM, l'Agence Européenne du médicament a décidé du retour sur le marché de Diane 35®. Dès janvier 2014, Diane 35® fait donc son retour dans les pharmacies, soit 8 mois après son retrait. La France était le seul pays européen à avoir retiré ce produit du marché contre l'avis de la Commission européenne en février 2013.

4) <u>Impact de la polémique des COC de troisième et quatrième</u> génération

I. Sur les interruptions volontaires de grossesse

En 2013, le nombre total d'IVG en France a augmenté de 4,7% par rapport à 2012, passant de 207 000 à 217 000 avortements, alors qu'on observait une légère diminution ces dernières années. Dès le début de la polémique sur les contraceptifs de troisième et quatrième génération, la vente des contraceptifs d'urgence a augmenté. En effet, sur la période de janvier 2013 à avril 2014, on note une légère augmentation de 5,6% par rapport à la même période l'année précédente. Une tendance à la hausse qui fait suite au débat concernant les pilules. Ainsi, cette augmentation est le reflet d'un arrêt brutal de contraception chez les jeunes femmes ayant peur désormais des contraceptions hormonales et de leurs effets indésirables tels que les phlébites. 60 Cependant, cette augmentation peut également s'expliquer par la mise en place de la gratuité des IVG pour toutes les femmes, et plus seulement, pour les mineures, depuis le 31 mars 2013, et de l'augmentation de la rémunération des établissements hospitaliers qui pratiquent une IVG⁷⁸. En effet, le remboursement à 100% de l'IVG et la prise en charge rapide de la patiente peut déresponsabiliser certaines femmes vis à vis de la pratique d'une IVG. On note désormais un report vers les contraceptions moins efficaces, tels que le retrait, l'abstinence périodique ou les méthodes locales, ce qui, inévitablement augmente, le risque de grossesses non désirées et risque donc d'entraîner une augmentation du taux d'interruptions volontaires de grossesse. Le tableau suivant permet de comparer l'efficacité des différentes méthodes existantes grâce à la comparaison de l'indice de Pearl (cf Tableau 16).

Tableau 16 : Efficacité comparative des différentes méthodes contraceptives 84

Méthodes contraceptives	Indice de Pearl
Pilule oestroprogestative	0,3
Pilule progestative	0,3
DIU hormonal	0,2
DIU au cuivre	0,6
Préservatifs masculins	2
Spermicides	18
Diaphragme	6
Cape cervicale	9 à 26
Méthodes naturelles	1 à 9
Implants	0,05

II. Sur l'utilisation de stérilets et d'implants

Dans les rapports mensuels que l'ANSM a publié dès le mois de février 2013, l'utilisation de stérilets et d'implants a été étudiée, et l'on note que, dès le mois de décembre 2012, une augmentation de l'utilisation de ces contraceptifs s'est amorcée. En effet, les femmes sous contraceptif de 3ème ou 4ème génération se sont reportées vers les COC de 1ère ou 2ème génération, mais également vers les moyens de contraception autre que la contraception orale, telles que les stérilets (hormonal ou non) et les implants contraceptifs. Il est à noter que les dispositifs intra-utérins (DIU) non imprégnés de progestatifs, c'est-à-dire les stérilets au cuivre, représentent plus de 40% des ventes de stérilets. Sur la période de janvier 2013 à avril 2014, les ventes de ces dispositifs non hormonaux ont augmenté de 45% par rapport à la même période l'année dernière, alors que les ventes d'implants et de DIU hormonal

ont augmenté de 16% par rapport à l'année précédente, ce qui montre que les femmes se portent désormais vers une contraception non hormonale mais plutôt mécanique, car les effets indésirables sont moindres. Enfin, la tendance à une contraception non hormonale se confirme, même chez les jeunes femmes, car une augmentation de l'utilisation des DIU au cuivre est retrouvée chez les 20-29 ans et chez les 30-39 ans, avec une hausse de leur utilisation respectivement de 60% et de 46% dans ces tranches d'âges. En effet, l'utilisation des DIU au cuivre ou au lévonorgestrel sont possibles chez une femme nullipare de tout âge.

Le recours à ces différents contraceptifs, stérilets ou implants, a augmenté dans toutes les tranches d'âge, mais les 30-39 ans reste la catégorie qui l'utilise le plus, avec 41% des ventes réalisées auprès de ces femmes. Cependant, la hausse la plus marquée est retrouvée chez les 20-29 ans, avec 47% d'augmentation dans cette catégorie sur la période de décembre 2012 à août 2013. La distribution d'âge pour les DIU a peu évolué, puisqu'actuellement, c'est toujours la tranche des 30-39 ans qui l'utilise le plus (cf Tableau 17). 60

Tableau 17: % des ventes de DIU par tranche d'âge 60

Tranche d'âge	% des ventes
30-39 ans	41%
40-49 ans	29%
20-29 ans	25%
15-19 ans	3%
> 50 ans	2%

Enfin, on note que, depuis le mois de décembre 2012, une augmentation des ventes de ces contraceptifs (stérilets ou implants) s'est amorcée. Sur la période de janvier 2013 à avril 2014, la hausse globale observée était de 26% comparativement aux ventes de la même période de l'année précédente (cf Figure 22).

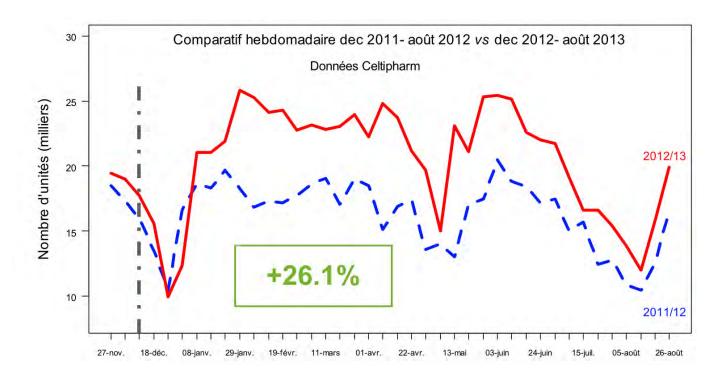


Figure 22 : Vente des contraceptifs autre que la contraception orale (DIU au cuivre, DIU progestatif, implants)⁵⁸

Partie 3 : Fiche mémo

Une fiche mémo a été réalisée, destinée aux patientes utilisatrices de la contraception orale. Elle leur rappelle les effets indésirables que l'on peut retrouver avec ce type de contraception. Elle les informe sur la fréquence et la gravité de ces effets et leur permet de distinguer rapidement la gravité de l'effet. En effet, cette fiche rappelle les signes d'urgence qui doivent alerter la patiente car ils sont annonciateurs d'accidents thromboemboliques. Par ailleurs, un schéma simple leur rappelle quoi faire en cas d'oubli de pilule.

LA CONTRACEPTION ORALE ET VOUS...



La contraception orale ou pilule est un des moyens de contraception les plus efficaces si elle est prise régulièrement. C'est un médicament qui comme tout médicament présente des contre-indications, des précautions d'emplois et des effets indésirables.

Les effets indésirables peu graves :80,81

- Les plus fréquents : migraines, saignements irréguliers entre les règles
- <u>Les plus rares</u>: troubles vaginaux, modification de l'humeur ou de la libido, troubles digestifs, cutanés, gonflement (oedème), modification du poids, absence de règles ou douleurs pendant les règles, tension ou écoulement des seins



L'apparition ou l'aggravation de maux de tête ou tout effet indésirable apparaissant après la prise de pilule doit être signalé à votre médecin prescripteur

Les accidents graves mais rares = formation d'un caillot dans un vaisseau sanguin (phlébite, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral)

→URGENCE

!!!!!Fumer augmente de façon importante ce risque

Comment reconnaître les signes qui doivent vous alerter ?80

1. La phlébite

- → gonflement d'une cuisse ou d'une jambe
- → douleur avec ou sans gonflement d'un mollet

2. L'embolie pulmonaire

- → essoufflement brutal au repos ou inhabituel lors d'activités
- → apparition de crachats sanglants
- → accélération des battements du cœur (tachycardie) inhabituelle et inexpliquée

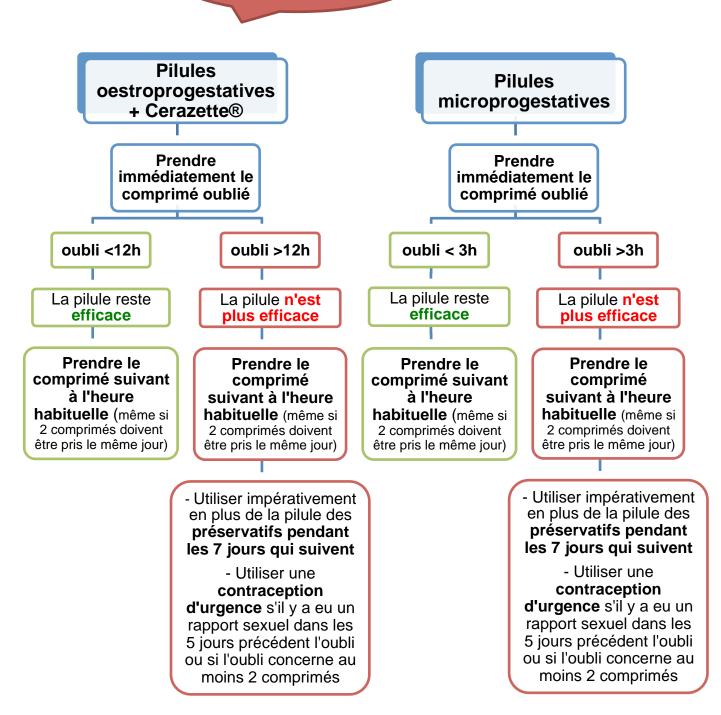
3. L'infarctus du myocarde

→ douleur dans la poitrine irradiant ou non vers la mâchoire, les épaules, le bras gauche ou les 2 bras et ne cédant pas en moins d'une minute

4. L'accident vasculaire cérébral

- → déformation ou engourdissement brutal de la bouche
- → faiblesse ou engourdissement soudain d'un côté du corps, bras ou jambe
- → difficulté à parler
- → perte ou anomalie de la vision

FAITES LE 15 !!!!!!



Oubli de pilule, que faire ?82,83

Plus il y aura d'oubli sur une plaquette, même en dessous du délai de rattrapage, moins la pilule sera efficace. Au delà de 2 oublis, il est recommandé d'utiliser en plus de la pilule des préservatifs jusqu'au début de la plaquette suivante

Si la plaquette a 21 comprimés et que l'oubli a eu lieu au cours de la dernière semaine : supprimer les 7 jours d'arrêts habituels, et dès le lendemain de la prise du dernier comprimé de la plaquette en cours prendre le premier comprimé de la plaquette suivante

Si la plaquette a 28 comprimés dont 4 à 7 inactifs (de couleur différente) et que l'oubli a eu lieu au cours des 7 derniers comprimés actifs : jeter les comprimés inactifs, et, dès le lendemain de la prise du dernier comprimé actif, prendre le premier comprimé de la plaquette suivante

N'hésitez pas à DEMANDER CONSEIL à votre pharmacien ou à votre médecin

CONCLUSION

La polémique de 2013 sur les contraceptifs oraux a remis au centre des préoccupations les risques thromboemboliques associés à la prise d'une contraception orale. Ce débat a permis avant tout d'informer les patientes des risques encourus lors de la prise d'un tel médicament mais il a permis également de rappeler toutes les précautions d'emploi et les contre-indications liées à l'utilisation d'une contraception orale, informations quelque peu oubliées ces dernières années. De plus, le message clé qui ressort de cette polémique est de privilégier en première intention la prescription d'une contraception orale de première ou deuxième génération. Désormais les prescripteurs s'attachent à privilégier une pilule de première ou deuxième génération laissant les pilules de troisième ou quatrième génération pour une prescription de seconde intention. Le lien est ainsi établit entre une diminution du nombre de délivrance de pilule de troisième ou quatrième génération et la baisse constatée du nombre d'embolie pulmonaire, ce qui confirme que le risque thromboembolique est plus important lors de l'utilisation de pilule de troisième ou quatrième génération.

Le pharmacien d'officine a toute sa place auprès des femmes afin de les informer et de les conseiller sur les différents modes de contraception. Cependant le choix du contraceptif est une décision que le couple doit prendre ensemble, l'homme doit également être investi. C'est ainsi que le pharmacien via son rôle d'information et le dialogue instauré avec le couple va permettre une meilleure compréhension du traitement et une meilleure utilisation. Aujourd'hui différentes méthodes existent et le couple peut trouver le moyen contraceptif qui lui correspond le mieux, le pharmacien a alors tout son rôle à jouer dans l'explication des différentes méthodes contraceptives.

Références bibliographiques

- 1. DHONT Marc. History of oral contraception. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care [en ligne]. Décembre 2010, Vol. 15, Suppl 2, p. 12-18
- 2. Médarus, Portrait de médecins, Gregory Pincus et Margaret Sanger [en ligne] (consulté en 10/2013) :

Disponible sur : http://medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/pincus.g-g.html

- 3. CHRISTIN-MAITRE Sophie. History of oral contraceptive drugs and their use worlwide. Best Practice and research clinical endocrinology and metabolism [en ligne]. Février 2013, Vol 27, Issue 1, p. 3–12
- 4. Université de Case Western Reserve à Cleavland. Oral contraceptive pill [en ligne], 2010 (consulté en 10/2013) :

Disponible sur : http://www.case.edu/affil/skuyhistcontraception/online-2012/pill.html

5. Philippe BOUCHARD, Alfred SPIRA, Yves VILLE, Jacqueline CONARD et Régine SITRUK-WARE. Contraception orale et risque vasculaire, rapport du 26 février 2013. Académie nationale de médecine [en ligne] (consulté en 10/2013):

Disponible sur : http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/07/contraception-et-risque-vasculaire-27-02-131.pdf

6. CHOSSON Martine. La contraception au fil du temps. Association Nationale des Centres d'Interruption volontaire de grossesse et de Contraception [en ligne]. Novembre 2013. (consulté en 11/2013) :

Disponible sur: http://www.avortementancic.net/spip.php?article36

7. Collège Jean Dasté. Appareil génital féminin [en ligne], janvier 2009 (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : http://jer4292.free.fr/blog/index.php?2009/01/28/601-4eme-2-appareil-genital-feminin

8. HENNEN Georges

Endocrinologie

Bruxelles, Edition De Boeck Université, 2001, 519 pages, Collection Sciences Médicales, série Claude Bernard

9. SERFATY David et al.

Contraception

Paris, Edition Elsevier Masson, 2011, 543 pages, Abrégés de Médecine, 4^{ème} édition.

10. GARAY Emilie

Evaluation des connaissances des patientes consultant dans le centre d'orthogénie d'Evreux sur les différentes méthodes contraceptives et leurs modes d'utilisations-109 pages

Th.D: médecine: Rouen: 2012

11. Soins infirmiers. L'appareil génital féminin [en ligne], 25/02/2009 (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : http://www.soins-infirmiers.com/appareil_genital_feminin.php

12. FAURE Anne-Karen. Université Joseph Fourier de Grenoble. Chapitre 2 : Ovogénèse, folliculogenèse, fécondation [en ligne]. Année 2010/2011, (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/paces2011/faure_anne_karen/faure_anne_karen_p 02/faure_anne_karen_p02.pdf

13. Eureka santé par Vidal. Les hormones féminines et le cycle menstruel [en ligne]. Janvier 2014, (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : http://www.eurekasante.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine.html

14. PELLESTOR Franck. Histologie des appareils génitaux féminins, Module Intégré 5 «Reproduction, génétique et développement ». Université de médecine de Montpellier-Nîmes [en ligne]. Année 2009-2010 (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI5_genetique/ressources_locales_MI5/Reproduction/MI5_reproduction_histologie_female.pdf

15. DOLYAN DESCORNET Gayane. Les estrogènes dans la santé des femmes. Women Info [en ligne] (consulté en 11/2013) :

Disponible sur: http://www.women-info.com/fr/les-oestrogenes-sante-femmes

16. MONASSIER Laurent. Module E04 : Pharmacologie clinique, Chapitre 15 : bases pharmacologiques du maniement de contraceptifs et des antagonistes des estrogènes et de la progestérone. Université de médecine de Strasbourg [en ligne]. Janvier 2013 (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap15-Oestrogenes_Progestatifs2013v.pdf

17. ALLAIN P. Estrogènes. Progestérone et progestatifs. Pharmacorama : Extrait de "Les médicaments" 3ème édition [en ligne]. Aout 2008, (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : www.pharmacorama.com

18. LAURENT M-C. Progestatifs et anti-androgènes. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français, extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique [en ligne]. Tome XX, décembre 1996 (consulté en 11/2013) :

Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1996_GO_157_laurent.pdf

19. Merck. Formule chimique [en ligne], (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : www.merck.ca

20. Ministère des Affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Les différentes méthodes contraceptives [en ligne]. Janvier 2011 (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/les-differentes-methodes-contraceptives.html

21. Haute Autorité de Santé. Contraceptifs oraux oestroprogestatifs : préférez les pilules de 1^{ère} et 2^{ème} génération [en ligne]. Novembre 2012 (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf

22. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français. Item 27 : Contraception, support de cours (version PDF) [en ligne]. Année 2010-2011 (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item27_1/site/html/cours.pdf

23. Choisir sa contraception. La pilule [en ligne] (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/la-pilule/

- 24. MERCIER Anne Laure.
- « Tiens, des pilules naturelles ».

Le pharmacien de France, février 2013, fascicule n°1247, pp 30-31

- 25. CLERC Clémence.
- « Quel avenir pour la pilule ? ».

Pharma, octobre 2013, fascicule n°105, pp 40-42

26. Haute Autorité de santé. Contraception chez l'homme et chez la femme [en ligne]. Avril 2013, (consulté en 11/2013) :

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/contraception_fiches_memo_rapport_delaboration.pdf

27. Ministère des Affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Questions/réponses sur Diane 35® [en ligne]. Février 2013, (consulté en 12/2013) :

Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/questions-reponses-sur-diane-35-r.html

28. Agence nationale de Sécurité des médicaments et des produits de santé. Diane 35 et ses génériques : remise sur le marché en France avec restriction de l'indication, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde - Lettre aux professionnels de santé [en ligne]. Janvier 2014 (consulté en 01/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-secu

29. PAITRAUD David. DIANE 35 et ses génériques : remise à disposition mi-janvier sur le marché français. Vidal [en ligne]. Janvier 2014 (consulté en 01/2014) :

Disponible sur:

http://www.vidal.fr/actualites/13541/diane_35_et_ses_generiques_remise_a_disposition_mi_janvier_sur_le_marche_francais/

30. Contraception orale : infirmiers et pharmaciens autorisés à prolonger. Prescrire [en ligne]. Décembre 2012 ; 32 (350) : 903, (consulté en 12/2013) :

Disponible sur: http://www.prescrire.org/fr/3/31/48290/0/NewsDetails.aspx

31. Assurance maladie. Délivrance de la contraception [en ligne]. Octobre 2013 [mis à jour en mars 2014], (consulté en 12/2013 et 03/2014) :

Disponible sur : http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/exercer-au-quotidien/delivrance-de-la-contraception/la-contraception.php

32. BAJOS Nathalie, BOHET Aline, LE GUEN Mireille, MOREAU Caroline et l'équipe de l'enquête Fecond. La contraception en France : nouveaux contextes, nouvelles pratiques ?. Institut national d'études démographiques [en ligne]. Septembre 2012, numéro 492, (consulté en 04/2014) :

Disponible sur: http://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19160/pes492.fr.pdf

33. Sénat. Inventaire des produits contraceptifs et traitements oestrogénique en vente sur le marché, 9^{ème} législature. Réponse du ministère : Santé [en ligne]. Octobre 1992, publication au JO du 22/10/1992, p 2393 (consulté en 04/2014) :

Disponible sur: http://www.senat.fr/questions/base/1991/qSEQ910314478.html

34. CADOR Yannick. Suspension du médicament Diane 35 en France. Arte Journal [en ligne]. Février 2013, (consulté en 05/2014) :

Disponible sur: http://www.arte.tv/fr/suspension-du-medicament-diane-35-en-

france/7291334,CmC=7291592.html

35. Øjvind Lidegaard, Lars Hougaard Nielsen, Charlotte Wessel Skovlund, Finn Egil Skjeldestad, Ellen Løkkegaard.

Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study. British Medical Journal [en ligne]. 2001-9, 2011;343:d6423

36. Øjvind Lidegaard, Dr. Med. Sci., Ellen Løkkegaard, Ph.D., Aksel Jensen, M.Sc., Charlotte Wessel Skovlund, M.Sc., and Niels Keiding, M.Sc.

Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. New England journal of Medecine [en ligne]. 2012; 366:2257-2266

37. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception

Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. The *Lancet* [en ligne]. 1995; 346: 1582-8,

Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case- control study. The *Lancet* [en ligne]. 1995; 346: 1575–82

38. Jick et al. Site de Pubmed.

Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. The *Lancet* [en ligne]. 1995; 346:1589-93

- 39. Farmer RTD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives, The *Lancet* [en ligne]. 1997; 349: 83–88
- 40. Bloemenkamp et al.

Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. The *Lancet* [en ligne]. 1995; 346:1593-6

- 41. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, Mac-Rae KD. Third-generation oral contraceptives and venous thrombosis. British Medical Journal [en ligne]. 2001;323:131-4
- 42. HANSEN-KOENIG Danielle. Information européenne lettre circulaire 7/2001 : contraceptifs oestroprogestatifs de 3^{ème} génération (à base de desogestrel ou gestodene) et risque thromboembolique veineux. Direction de la Santé du Grand Duché du Luxembourg [en ligne]. Octobre 2001 (consulté en juin 2014) :

Disponible sur : http://www.sante.public.lu/fr/recommandations/direction-sante/contraceptifs-oestroprogestatifs-risque-thromboembolitique-veineux-2001/contraceptifs-oestroprogestatifs-risque-thromboembolitique-veineux-2001.pdf

- 43. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow up study. British Medical Journal [en ligne]. 2009;339: b2890
- 44. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Contraceptifs oestroprogestatifs de troisième génération et risque thromboembolique veineux [en ligne]. Septembre 2001, (consulté en 06/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contraceptifs-oestroprogestatifs-de-3eme-generation-et-risque-thromboembolique-veineux

45. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Point d'information de novembre 2011 : contraceptifs oraux oestroprogestatifs et risque de thrombose veineuse [en ligne]. Novembre 2011, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : <a href="http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-infor

46. Haute Autorité de Santé. Contraceptifs oraux de troisième génération, réévaluation par la commission de la transparence (version PDF) [en ligne]. Juin 2012, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe_reevauation_c3g.pdf

47. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Point d'information d'octobre 2012 : contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse : prescription des pilules de 2e génération contenant du lévonorgestrel en première intention [en ligne]. Octobre 2012, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-prescription-des-pilules-de-2e-generation-contenant-du-levonorgestrel-en-premiere-intention-Points-d-information

48. ROLLOT Catherine. 14 décembre 2012 : Marion Larat lance l'alerte sur la pilule. Le Monde [en ligne]. Juillet 2014, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : http://www.lemonde.fr/festival/article/2014/07/29/14-decembre-2012-marion-larat-lance-l-alerte-sur-la-pilule_4464213_4415198.html

49. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Annexe 5 : recommandations concernant la publicité pour les COC et autres contraceptifs combinés [en ligne], (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Annexes/(offset)/7

50. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Plan d'action de l'ANSM sur les COC, point de situation en juin 2013 [en ligne]. Juin 2013 (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Plan-d-actions-sur-les-contraceptifs-oraux-combines-point-de-situation-a-juin-2013-Communique

51. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Actualisation des données sur les COC (version PDF), [en ligne]. Février 2013, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Actualisation-des-donnees-sur-les-contraceptifs-oraux-combines-COC-Communique

52. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risque thromboembolique veineux attribuable aux COC et évolution de leur utilisation : résultat des études de l'ANSM [en ligne]. Mars 2013, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Risque-thromboembolique-veineux-attribuable-aux-contraceptifs-oraux-combines-COC-et-evolution-de-leur-utilisation-resultats-des-etudes-de-l-ANSM-Communique

53. BISCH Aline

Evaluation du risque thromboembolique veineux de la drospirénone, 86 pages (consulté en juillet 2014) :

Th.: sage-femme: Strasbourg: 2012-2013

54. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'ANSM publie un nouveau point sur l'évolution de l'utilisation des pilules oestroprogestatives [en ligne]. Avril 2013, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/L-ANSM-publie-un-nouveau-point-sur-l-evolution-de-l-utilisation-des-pilules-estroprogestatives-Communique

55. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Nouveau point sur l'évolution récente de l'utilisation des contraceptifs en France [en ligne]. Mai 2013, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Nouveau-point-sur-l-evolution-recente-de-l-utilisation-des-contraceptifs-en-France-Communique

56. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Plan d'action sur les COC : point de situation [en ligne]. Juin 2013, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : <a href="http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/(offset)/1

57. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Risque d'EP, d'AVC ischémique et d'IDM chez les femmes sous contraceptifs oral combiné en France : une étude de cohorte sur 4 millions de femmes de 15 à 49 ans à partir des données du SNIIRAM et du PMSI. Juin 2013, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etude-des-risques-sous-contraceptif-oral-combine.php

58. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'ANSM publie un nouveau point sur l'évolution de l'utilisation des contraceptifs sur 9 mois [en ligne]. Septembre 2013, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/L-ANSM-publie-un-nouveau-point-sur-l-evolution-de-l-utilisation-des-contraceptifs-sur-9-mois-Communique

59. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'utilisation des contraceptifs depuis 1 an et les actions mises en place : 2013-2014 [en ligne]. Février 2014, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : <a href="http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/(offset)/1

60. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evolution récente de l'utilisation en France des COC et autres contraceptifs [en ligne]. Juin 2014, (consulté en 07/2014) :

Disponible sur : <a href="http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/(offset)/1

61. Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Pharmacovigilance et informations sur le médicament, CRPV [en ligne]. Janvier 2005, (consulté en 08/2014) :

Disponible sur: http://www.chu-toulouse.fr/-pharmacovigilance-et-informations-

62. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Quelles sont les données sur le risque thrombotique issues de la base nationale de pharmacovigilance [en ligne]. Janvier 2013 (consulté en 08/2014) :

Disponible sur : <a href="http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-sont-les-donnees-sur-le-risque-thrombotique-issues-de-la-base-nationale-de-pharmacovigilance/(offset)/4

63. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux COC en France entre 2000 et 2011, rapport de mars 2013 (version PDF) [en ligne]. Mars 2013 (consulté en 08/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Risque-thromboembolique-veineux-attribuable-aux-contraceptifs-oraux-combines-COC-et-evolution-de-leur-utilisation-resultats-des-etudes-de-l-ANSM-Communique

- 64. Marc D. Silverstein, MD; John A. Heit, MD; David N. Mohr, MD; Tanya M. Petterson, MS; W. Michael O'Fallon, PhD; L. Joseph Melton III, MD. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. Archives of internal medicine [en ligne]. 1998;158(6): 585-93
- 65. Næss, Inger Anne; Christiansen, SC; Romundstad, Pål Richard; Cannegieter, SC; Rosendaal, FR; Hammerstrøm, Jens. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [en ligne]. 2007; Volum 5.(4) s. 692-699

66. Oger E.

Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale [en ligne]. Mai 2000;83(5):657-60.

67. Grodstein F1, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH.

Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women [en ligne]. Octobre 1996, 12;348(9033):983-7.

68. Parkin S, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS.

Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. British Medical Journal [en ligne]. 2011;342:d2139.

69. Jick SS, Hernandez RK.

Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. British Medical Journal [en ligne]. 2011;342:d2151

70. Vidal. Diane 35® [en ligne]. Septembre 2014 (consulté en 09/2014) :

Disponible sur: http://www.vidal.fr/Medicament/diane_35-5099.htm

71. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Diane 35® et ses génériques. Février 2013, (consulté en 09/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/(offset)/0

72. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Réévaluation du rapport bénéfice/risque de Diane 35 (version PDF) [en ligne]. Février 2013, (consulté en 09/2014) :

Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/(offset)/0

73. Agence Européenne du médicament. Benefits of Diane 35 and generics outweigh risks in specific patient group (version PDF), [en ligne]. Mai 2013, (consulté en 09/2014):

Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/05/news_detail_001790.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

74. Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, GräserT.

Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. Contraception [en ligne]. 2009; Vol. 79, issue 4:282–9.

75. Calborg L.

Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica [en ligne]. Supplement 1986, 134 (1986) 29-32

76. Johnson, Johnson Taiwan Ltd.

Comparison of efficacy and

safety of norgestimate-ethinyl estradiol and cyproterone acetate-ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris [en ligne]. Clinical trials. 2005

Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00752635

77. Aydinlik S, Lachnit-Fixson U, Lehnert J.

Reduced estrogen ovulation inhibitor in acne therapy

Double-blind study comparing Diane-35 to Diane. Fortschritte der Medizin [en ligne]. 1986 Jul 24;104(27-28):547-50.

78. VILAIN Annick, MOUQUET Marie-Claude. Les interruptions volontaires de grossesse en 2012 (version PDF). Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques, [en ligne]. Juin 2014 n°884, (consulté en 10/2014) :

Disponible sur : http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er884.pdf

79. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etude de l'impact de la modification récente des méthodes de contraception sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans - Point d'Information. Novembre 2014 (consulté en 11/2014) :

Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points

80. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Brochure « vous et vos contraceptifs oestroprogestatifs » (version PDF), [en ligne]. Janvier 2014, (consulté en 12/2014) :

Disponible sur : <a href="http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-infor

81. Haute Autorité de Santé. Fiche mémo contraception hormonale orale : dispensation en officine (version PDF), [en ligne]. Décembre 2013, mis à jour janvier 2015, (consulté en 12/2014) :

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1720982/fr/contraception-hormonale-orale-dispensation-en-officine

- 82. Pierre Fabre dermatologie. Ordonnance en dermatologie. Février 2014, (consulté en 12/2014)
- 83. Laboratoire Expanscience. Guide du pharmacien pour la délivrance de Procuta®. Février 2014, (consulté en 12/2014)
- 84. Assurance Maladie. L'efficacité des moyens contraceptifs [en ligne]. Décembre 2014, (consulté en 12/2014) :

Disponible sur : http://www.ameli-sante.fr/contraception/efficacite-des-moyens-contraceptifs.html

ANNEXES

ANNEXE 1 : Document d'aide à la prescription des contraceptifs hormonaux combinés

ANNEXE 2 : Fiche de bon usage du médicament, Contraceptifs oraux oestroprogestatifs : Préférez les « pilules » de 1^{ère} ou 2^{ème} génération

ANNEXE 3 : Lettre aux professionnels de santé, Diane 35® et ses génériques : remise sur le marché français avec restriction de l'indication, modifications des contre-indications et renforcement des mises en garde

ANNEXE 1 : Document d'aide à la prescription des contraceptifs hormonaux combinés



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

DOCUMENT D'AIDE A LA PRESCRIPTION CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS

Veuillez utiliser ce document d'aide à la prescription conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit lors de toute consultation relative à l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (CHC).

L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) est associée à un risque thromboembolique (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

Le risque thromboembolique associé aux CHC est plus élevé :

- o au cours de la première année d'utilisation ;
- o lors de la reprise d'une contraception hormonale combinée après une interruption de 4 semaines ou plus.

Les CHC contenant de l'éthinylestradiol en association avec du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont considérés comme ceux qui présentent le risque thromboembolique veineux (TEV) le plus faible.

Le risque encouru par une patiente dépend également de son risque thromboembolique intrinsèque. La décision d'utiliser un CHC doit par conséquent prendre en compte les contre-indications et les facteurs de risques de la patiente, en particulier ceux liés au risque thromboembolique (voir les encadrés ci-dessous ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit).

La décision d'utiliser tout autre CHC que l'un de ceux associés au risque le plus faible de TEV doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend:

- le risque thromboembolique associé à ce CHC;
- l'influence de ses facteurs de risque intrinsèques sur son risque de thrombose ;
- o la nécessité de rester attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Si v	Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas de CHC. La patiente a-t-elle :				
	des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?				
	un trouble personnel connu de la coagulation ?				
	des antécédents de migraine avec aura ?				
	un diabète avec complications vasculaires ?				
	une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique \geq 160 mmHg ou une pression diastolique \geq 100 mmHg ?				
	une hyperlipidémie importante ?				
	une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est elle prévue ? Si tel est le cas, suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.				
Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence de					

l'utilisation d'un CHC

La patiente présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m²?

La patiente a-t-elle plus de 35 ans ?

conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.
La patiente présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mmHg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg ?
La patiente a-t-elle un parent proche ayant présenté un évènement thromboembolique (voir liste ci- dessus) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
La patiente ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
La patiente a-t-elle des migraines ?
La patiente présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
La patiente est-elle diabétique ?
La patiente a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
La patiente est-elle sur le point de faire un long voyage aérien (> 4 heures) ou effectue-t-elle des trajets quotidiens de plus de 4 heures ?
La patiente présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
La patiente utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?

La patiente fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, il est impératif de lui

évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser ce document à chaque consultation.

La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'un CHC. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risques de chaque patiente peuvent

Veuillez-vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle utilise un contraceptif hormonal combiné si elle :

- · doit subir une intervention chirurgicale;
- doit subir une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre);
- Dans ces situations, il est recommandé de discuter avec la patiente de l'opportunité d'utiliser une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.

Veuillez également informer votre patiente que le risque de caillot sanguin est accru si elle :

- fait des trajets prolongés (> 4 heures);
- présente toute contre-indication ou tout facteur de risque relatifs aux CHC;
- à accouché au cours des semaines précédentes.
- Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Veuillez conseiller à votre patiente de vous informer en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus. Veuillez encourager vivement vos patientes à lire la notice d'information de l'utilisateur qui figure dans l'emballage de chaque CHC, y compris la description des manifestations associées à la formation de caillots sanguins, auxquelles elles doivent rester attentives.

Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont vous avez connaissance au Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) ou dans le dictionnaire Vidal®.

ANNEXE 2 : Fiche de bon usage du médicament, Contraceptifs oraux oestroprogestatifs : Préférez les « pilules » de 1^{ère} ou 2^{ème} génération



BON USAGE DU MÉDICAMENT

Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1^{re} ou 2^e génération

- Les contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) sont parmi les moyens les plus efficaces (indice de Pearl < 1) pour la prévention des grossesses non désirées.
- L'efficacité des différents types de COEP est du même ordre.
- Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thromboembolique artériel ou veineux. Avant leur prescription, il est indispensable de rechercher des facteurs de risque thromboembolique personnels ou familiaux. Chez les femmes ayant des facteurs de risque constituant une contre-indication, un autre mode de contraception devra être proposé.
- Les COEP dits de 3º génération (C3G, contenant du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate) exposent les femmes à un surrisque d'accident thromboembolique veineux par rapport aux COEP dits de 1º ou 2º génération (C1G ou C2G).
- Aucune étude n'a démontré que les C3G apportaient un bénéfice supplémentaire par rapport aux C1G/C2G sur les effets indésirables comme l'acné, la prise de poids, les nausées, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrrhée et les méno-métrorragies.
- Du fait de leur moindre risque thromboembolique veineux pour une efficacité comparable, la HAS considère que les contraceptifs oraux de 1^{re} ou de 2^e génération doivent être préférés à ceux de 3^e génération.

1. Quels sont les différences entre les « générations » de contraceptifs oraux estroprogestatifs ?

- Selon le progestatif utilisé, la plupart des COEP ont été divisés en trois classes ou « générations », appellation qui laisse entendre que les plus récents sont préférables aux précédents, sans que ce soit avéré. Ces trois « générations » (C1G, C2G et C3G) utilisent le même estrogène, l'éthinyl-estradiol (EE) à des doses variées, associé à un progestatif norstéroïdien (voir au verso les autres COEP). Cette classification ne préjuge en rien des avantages ou inconvénients d'une « génération » par rapport aux autres.
- Tous les C1G/C2G sont remboursables. En revanche, seuls certains C3G ont été inscrits au remboursement. Les laboratoires concernés n'ayant pas demandé le remboursement des autres COEP de cette classe (*en italiques dans le tableau ci-dessous*), ceux-ci ne sont pas remboursables.

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités	
C1G	EE (35 μg)	Noréthistérone	Triella®	
C2G	EE (20, 30 ou 40 μg)	Lévonorgestrel	Adepal®, Amarance®, Daily Gé®, Evanecia®, Leeloo®, Lovavulo®, Ludeal Gé®, Minidril®, Optidril®, Optilova®, Pacilia®, Trinordiol®, Zikiale®	
	EE (50 μg)	Norgestrel	Stediril [®]	
	EE (20 ou 30 μg)	Désogestrel	Desobel®, Varnoline Continu® et EE/désogestrel Biogaran®	Cycleane®, Mercilon®, Varnoline®
C3G	EE (15, 20, 30 ou 40 μg)	Gestodène	Carlin®, Efezial® et EE/gestodène Arrow®, Biogaran®, Ranbaxy®, Ratiopharm®, Sandoz®, Winthrop®	Harmonet [®] , Meliane [®] , Melodia [®] , Minesse [®] , Minulet [®] , Moneva [®] , Optinesse [®] , Phaeva [®] , Triminulet [®] et neuf génériques *
	EE(35 μg)	Norgestimate	-	Cilest®, Effiprev®, Triafemi®, Tricilest®

^{*:} Edenelle®, Felixita®, Sylviane®, Perleane® et EE/gestodène Actavis®, Biogaran®, EG®, Teva®, Zydus®.

2. Certains contraceptifs oraux estroprogestatifs sont-ils plus efficaces que d'autres ?

- Les COEP sont l'un des moyens contraceptifs les plus efficaces. Leurs indices de Pearl (nombre de grossesses pour 100 femmes prenant un COEP pendant un an) sont inférieurs à 1, à condition qu'il n'y ait pas d'oubli de prise.
- Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les COEP : leurs indices de Pearl sont tous du même ordre.

Les COEP plus récents utilisent des progestatifs de types différents. Les laboratoires concernés n'ayant pas demandé leur remboursement, la HAS n'a pas eu à se prononcer sur ce point.

Selon les données disponibles, il n'y a pas d'argument pour les préférer aux précédents. De plus, il est apparu que les COEP contenant de la drospirénone présentent un surrisque thromboembolique par rapport aux C2G*.

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités
	EE (30 μg)	Chlormadinone	Belara®
Autres	EE (20 ou 30 µg)	Drospirénone	Belanette®, Convuline®, Drospibel®, Jasmine®, Jasminelle®, Jasminelle Continu®, Rimendia®, Yaz®, EE/drospirénone Biogaran® et Biogaran Continu®
COEP	Estradiol (1,5 mg)	Nomégestrol	Zoely®
	Valérate d'estradiol (3/2/1 mg)	Diénogest	Qlaira [®]

3. Certains contraceptifs oraux estroprogestatifs sont-ils mieux tolérés que d'autres ?

Aucune étude jusqu'à présent n'a démontré que les C3G avaient un intérêt clinique supplémentaire par rapport aux C1G/C2G sur les effets indésirables comme l'acné, la prise de poids, les nausées, les jambes lourdes, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrrhée ou les méno-métrorragies.

4. Comment réduire le risque de survenue d'un événement thromboembolique (veineux ou artériel) lié aux contraceptifs oraux estroprogestatifs ?

- Tous les COEP entraînent une augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. C'est pourquoi toute prescription de COEP doit être précédée d'une recherche des facteurs de risque personnels ou familiaux de thrombose.
- En effet, si le risque cardiovasculaire lié aux COEP est faible dans l'absolu, il est accru en cas d'association à d'autres facteurs de risque, à réévaluer à chaque prescription, notamment :
 - tabagisme : l'arrêt du tabac doit être préconisé et accompagné ;
 - anomalies de la coagulation, d'origine génétique en particulier : il faut les rechercher en cas d'antécédents familiaux (et bien sûr personnels) d'accidents cardiovasculaires;
 - âge : le risque thromboembolique augmentant avec l'âge, le rapport bénéfice/risque des COEP devra être réévalué individuellement et de façon régulière à partir de 35 ans.
- Par ailleurs, les utilisatrices de COEP doivent être informées des signes évocateurs d'accident vasculaire.

5. Quel est le risque thromboembolique veineux avec les C3G par rapport aux C1G/C2G?

- De l'ensemble des travaux publiés, il ressort que le risque d'événement thromboembolique veineux est accru avec les C3G par rapport aux C1G/C2G*.
- Chez la femme en bonne santé sans autre facteur de risque, ce risque est d'environ 0,02 % par an avec les C1G/C2G*; avec les C3G, il passe à 0,04 % par an (soit 4 accidents par an au lieu de 2 pour 10 000 utilisatrices).
- Le risque thromboembolique veineux lié aux COEP est maximal dans les 12 premiers mois. Il diminue avec la durée de prise de la contraception, mais le surrisque lié aux C3G par rapport aux C1G/C2G* persiste.
- Lors de la prescription d'une contraception orale estroprogestative, il convient de préférer les C1G/C2G*.
- Le surrisque thromboembolique veineux ne justifie pas un arrêt brutal d'une C3G jusque là bien supportée. À l'issue de la prescription en cours, le prescripteur envisagera avec la femme déjà sous C3G la méthode contraceptive la plus appropriée pour elle (autre contraceptif oral, dispositif intra-utérin, etc.).
- *: contenant moins de 50 μg d'éthinyl-estradiol (EE).



Compte tenu des données scientifiques disponibles et au regard de l'existence d'alternatives (les C1G et C2G), le service médical rendu par les contraceptifs oraux estroprogestatifs dits de troisième génération est insuffisant pour leur prise en charge par la solidarité nationale.

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Novembre 2012

© Haute Autorité de Santé - 2012

ANNEXE 3 : Lettre aux professionnels de santé, Diane 35® et ses génériques : remise sur le marché français avec restriction de l'indication, modifications des contre-indications et renforcement des mises en garde



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de Santé

Diane 35 et ses génériques (acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 μ g) : Remise sur le marché français avec restriction de l'indication, modification des contreindications et renforcement des mises en garde.

Information destinée aux médecins généralistes, dermatologues, endocrinologues, gynécologues et pharmaciens d'officine

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

A la suite d'une procédure européenne engagée par la France au mois de février 2013 pour la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités contenant l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg, la Commission européenne a restreint l'utilisation de Diane 35 et de ses génériques au traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie, après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique, chez les femmes en âge de procréer.

Elle précise également que Diane 35 et ses génériques ont une action contraceptive et ne doivent pas être prescrits en même temps qu'un autre contraceptif hormonal.

L'indication de Diane 35 et de ses génériques est ainsi désormais définie comme suit :

« Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.

Pour le traitement de l'acné, l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 μ g doit être utilisée uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg est également un contraceptif hormonal, elle ne doit pas être utilisée en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.3). »

La Commission européenne a, par ailleurs, demandé :

- que les informations concernant le risque thromboembolique associé à l'utilisation de Diane 35 et de ses génériques soient précisées dans l'AMM: des informations concernant les facteurs de risque, tels que l'âge, le tabagisme, l'obésité et l'immobilisation prolongée, ont donc été renforcées dans les rubriques mises en garde et précautions d'emploi du Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités pharmaceutiques concernées:
- qu'un Plan de Gestion du Risque (PGR) soit mis en place par les laboratoires concernés, incluant la mise en place de mesures de minimisation du risque et notamment d'études d'utilisation du médicament. Un matériel éducationnel sera par ailleurs mis à disposition des prescripteurs et des patientes dans les semaines à venir.

Nous vous invitons à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice des spécialités pharmaceutiques concernées, disponibles sur le site Internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr].

Informations complémentaires

Ces dispositions sont basées sur l'évaluation des données disponibles sur le risque thromboembolique ainsi que sur les bénéfices de Diane 35 et de ses génériques.

Cette évaluation a confirmé le risque thromboembolique connu et rare de Diane 35 et de ses génériques. Des études observationnelles ont montré que le risque thromboembolique veineux (TEV) est 1,5 à 2 fois plus important chez les utilisatrices de ces médicaments que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et pourrait être similaire à celui associé aux COC contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone. Les données concernant le risque thromboembolique artériel (TEA) de Diane 35 et de ses génériques sont peu nombreuses et indiquent que ce risque est inférieur à celui des TEV.

Le sur-risque TEV est plus important pendant la première année d'utilisation de Diane 35 ou de ses génériques, qu'il s'agisse d'une initiation de traitement, d'une reprise de traitement ou du remplacement d'un COC par Diane 35 ou ses génériques après un arrêt d'au moins un mois.

Il est important que les professionnels de santé et les femmes utilisant Diane 35 ou ses génériques soient conscients du risque TEV afin de prévenir les complications graves y compris le risque de décès et de faciliter un diagnostic rapide et correct de la TEV.

Déclaration des cas de pharmacovigilance

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'ANSM: www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal*.

Lire aussi

- Les RCP modifiés de Diane 35 et de ses génériques (http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php)
- Décision de la Commission européenne sur Diane 35 et ses génériques : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho24937.htm
- Dossier Diane 35 et génériques sur le site de l'EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp.jsessionid=6TthSWrNpJ1406DFC0HL1qMplC4BtLCztCmvpTJhF9zQh6XxHPBII-931503490?curl=pages/medicines/human/referrals/Cyproterone-_and_ethinylestradiol-containing_medicines/human_referral_prac_000017.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
- Dossier Diane 35 et ses génériques sur le site de l'ANSM http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Actualite/(offset)/0

Tableau : liste des laboratoires exploitant les spécialités contenant 2 milligrammes d'acétate de cyprotérone et 35 microgrammes d'éthinylestradiol :

<u>Laboratoire</u> exploitant	<u>Spécialité</u>	Contact Information médicale et pharmaceutique
Bayer Santé	DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé	Tél (n° vert) : 0800 87 54 54
Biogaran	MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé	0811 907 917
Mylan	EVEPAR 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé	0810 12 35 50
Teva Santé	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé	Tél (n° vert) : 0800 51 34 11

La remise à disposition de Diane 35 et de ses génériques sur le marché français se fera à compter de courant janvier 2014. Merci de vous rapprocher de chaque laboratoire pour la date effective de remise à disposition de chaque spécialité.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

LES DIFFERENTS CONTRACEPTIFS ORAUX : LEUR PRESCRIPTION, LEUR UTILISATION, LEURS RISQUES D'UTILISATION, EVOLUTION DES CONNAISSANCES ET CONSEQUENCES EN TERME DE PRESCRIPTION ET D'UTILISATION

Résumé en français :

Les contraceptifs oraux contiennent un progestatif seul dans les pilules progestatives ou associés à un estrogène dans les pilules combinées. Parmi les pilules combinées, différentes générations de pilule existent classées en fonction du progestatifs qu'elles contiennent de la première génération jusqu'à la quatrième, la plus récente. L'utilisation d'une pilule combinée augmente le risque thromboembolique. Ce risque dépend du type de progestatif, ainsi, les pilules de troisième et quatrième génération présentent un risque plus élevé que celle de première ou deuxième génération. Dès les années 2000, l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et la Haute Autorité de Santé ont étudié ces risques thromboemboliques et ont démontré par le biais de plusieurs études l'existence de ce sur-risque. Paradoxalement l'augmentation de la consommation de pilules de troisième et quatrième génération qui s'est amorcée dès 2009 conduit les autorités de santé à réévaluer les prescriptions et informer les prescripteurs sur ces risques.

Titre en anglais: The various oral contraceptives: prescription, use, risk of use, evolution of the knowledge and consequences in term of prescription and use

Résumé en anglais :

The oral contraceptives contain only one progestogen in progestational pills or an oestrogen in combined oral contraceptives. Among combined pills, many generations of pills exist, classified according to the progestogen they contain to the first to the fourth, the most recent. Use of combined pill increases thrombotic risk. This risk also depends on the type of progestogen. Consequently, the third and fourth generation pills have higher risk than first or second generation. From the 2000 years, the ANSM and the HAS have highlighted this higher thrombotic risk by means of several studies. Paradoxically, the increase of third and fourth generation pills use, that begins since 2009, lead health authority to review the prescriptions and inform the doctors on this risks.

Discipline administrative : Pharmacie

Mots clés : Contraception orale, risques thromboemboliques, pilule de troisième ou quatrième génération

Université Paul Sabatier-Toulouse 3 Faculté des Sciences Pharmaceutiques 35 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse cedex 9

Directrice de thèse : Madame BOUTET Elisa