

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESES 2014 TOU3 2098

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Emilie JODAR

**LES PILULES DE 3^{ème} ET 4^{ème} GENERATION :
PROGRES OU DANGER ?
LE ROLE DU PHARMACIEN DANS LEUR
DELIVRANCE**

14 Novembre 2014

Directeur de thèse : Jean-Edouard GAIRIN

JURY

Président : Mr. GAIRIN Jean-Edouard
1^{er} assesseur : Mme SERONIE-VIVIEN Sophie
2^{ème} assesseur : TELLEZ Stéphane



TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 5 |
| LISTE DES FIGURES | 8 |
| LISTE DES TABLEAUX | 10 |
| INTRODUCTION | 11 |
| | |
| PARTIE I. LA CONTRACEPTION | 12 |
| 1. Définition | 13 |
| 2. L’histoire de la contraception | 13 |
| 3. Législation de la contraception en France | 15 |
| 4. Les différents moyens de contraception disponibles en France | 16 |
| 4.1. Les méthodes « naturelles » | 17 |
| 4.2. La contraception hormonale œstroprogestative | 18 |
| 4.3. La contraception hormonale progestative | 19 |
| 4.4. La contraception intra-utérine | 20 |
| 4.5. La contraception locale | 21 |
| 4.6. La contraception d’urgence | 23 |
| 4.7. La stérilisation (contraception définitive) | 24 |
| 5. Efficacité et usage de la contraception en France | 24 |
| 5.1. Les usages de la contraception en France | 24 |
| 5.2. Indice de Pearl | 26 |
| 5.3. Le paradoxe français | 28 |
| | |
| PARTIE II. LA CONTRACEPTION HORMONALE OESTROPROGESTATIVE | 30 |
| 1. Rappels physiologiques | 31 |
| 1.1. Anatomie de l’appareil génital féminin | 31 |
| 1.2. Contrôle de la production hormonale | 32 |
| 1.3. Le cycle ovarien | 33 |
| 1.4. Cycle utérin | 35 |
| 1.5. La fécondation | 37 |

| | |
|--|----|
| 2. La contraception hormonale œstroprogestative | 38 |
| 2.1. Définition | 38 |
| 2.2. Mécanisme d'action | 39 |
| 2.3. Les modalités de prise | 40 |
| 2.4. Classification | 41 |
| | |
| PARTIE III. LES PILULES DE 3^{ème} ET DE 4^{ème} GENERATION | 44 |
| | |
| 1. Pilules : de la première à la quatrième génération | 45 |
| 2. Les molécules utilisées | 48 |
| 2.1. Les œstrogènes de synthèse | 48 |
| 2.2. Les progestatifs de synthèse | 49 |
| 3. Propriétés pharmacologiques | 54 |
| 3.1. Profil pharmacologique des œstrogènes | 54 |
| 3.1.1. Pharmacocinétique | 54 |
| 3.1.2. Pharmacodynamie | 55 |
| 3.2. Profil pharmacologique des progestatifs | 56 |
| 3.2.1. Pharmacocinétique | 56 |
| 3.2.2. Pharmacodynamie | 59 |
| 3.3. Profil pharmacologique des associations œstroprogestatives | 62 |
| | |
| PARTIE IV. IMPACTS DES PILULES DE 3^{ème} ET DE 4^{ème} GENERATION SUR L'ORGANISME | 63 |
| | |
| 1. Pilules et risque vasculaire | 64 |
| 1.1. Pilules de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération et risque thromboembolique veineux | 64 |
| 1.1.1. Thrombose veineuse et embolie pulmonaire : physiopathologie | 65 |
| 1.1.2. Impact des œstrogènes sur l'hémostase | 68 |
| 1.1.3. Impact des progestatifs de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération sur l'hémostase | 69 |
| 1.2. Pilules de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération et risque artériel | 71 |
| 1.2.1. Infarctus du myocarde : physiopathologie | 71 |
| 1.2.2. Impact des pilules de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération sur le risque de survenue d'infarctus du myocarde | 71 |
| 1.2.3. Accident vasculaire cérébral : physiopathologie | 72 |

| | |
|---|-----------|
| 1.2.4. Impact des pilules de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération sur le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral | 72 |
| 1.3. Le risque thrombotique : contraception hormonale et facteurs de risque | 74 |
| 2. Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération et profil lipidique | 77 |
| 2.1. Dyslipidémies : physiopathologie..... | 77 |
| 2.2. Impact des œstrogènes sur le profil lipidique | 77 |
| 2.3. Impact des progestatifs de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération sur le profil lipidique | 78 |
| 3. Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération et hypertension artérielle | 78 |
| 3.1. Hypertension artérielle : physiopathologie | 79 |
| 3.2. Impact des œstrogènes sur l'hypertension artérielle | 79 |
| 3.3. Impact des progestatifs de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération sur l'hypertension artérielle | 80 |
| 4. Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération et acné | 80 |
| 4.1. Acné : physiopathologie | 81 |
| 4.2. Importance des androgènes dans le contrôle de la fonction sébacée | 81 |
| 4.3. Impact des œstrogènes sur l'acné | 82 |
| 4.4. Impact des progestatifs de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération sur l'acné | 82 |
| 5. Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération et hyperandrogénie | 83 |
| 5.1. Hyperandrogénie : physiopathologie | 83 |
| 5.2. Impact des pilules de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération sur l'hyperandrogénie | 83 |
| 5.3. Cas particulier de l'acétate de cyprotérone | 83 |
| PARTIE V. « L'AFFAIRE DES PILULES DE 3^{ème} ET 4^{ème} GENERATION » | 85 |
| 1. L'avis de la commission de transparence concernant les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération (juin 2012) | 86 |
| 1.1. La Commission de Transparence : définition et rôle | 86 |
| 1.2. Rappel des précédents avis de la commission concernant les contraceptifs oraux de 3 ^{ème} génération | 87 |
| 1.3. Conclusion de la commission de transparence en 2012 | 88 |
| 1.4. Conséquence : le déremboursement des contraceptifs de 3 ^{ème} génération | 89 |
| 2. Affaire Marion Larat, le début d'une « crise médiatique » | 89 |

| | |
|--|------------|
| 2.1. La première affaire juridique | 89 |
| 2.2. Conséquences de cette médiatisation : bénéfiques ou risques ? | 90 |
| 3. La place du pharmacien en tant que professionnel de santé | 92 |
| 3.1. Les nouvelles recommandations | 92 |
| 3.1.1. La place des pilules de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération dans la stratégie thérapeutique | 92 |
| 3.1.2. La prévention de l'accident thrombotique | 92 |
| 3.2. Rôles du pharmacien | 93 |
| 3.2.1. La loi « HPST » et l'implication du pharmacien | 94 |
| 3.2.2. La délivrance | 95 |
| 3.2.3. Conduite à tenir en cas d'oubli | 96 |
| 3.2.4. Le rappel des contre-indications | 97 |
| 3.2.5. L'analyse des interactions médicamenteuses | 97 |
| 3.2.5.1. Médicaments pouvant diminuer la biodisponibilité des contraceptifs oraux | 97 |
| 3.2.5.2. Influence des œstroprogestatifs sur l'action d'autres médicaments | 98 |
| 3.2.6. Rassurer : le pharmacien face aux interrogations des utilisatrices | 98 |
| 3.3. Bilan et perspectives | 101 |
| | |
| CONCLUSION | 103 |
| LISTE DES ANNEXES | 104 |
| BIBLIOGRAPHIE | 112 |
| SERMENT DE GALIEN | 120 |

LISTE DES ABREVIATIONS

1G, 2G, 3G : 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} Génération

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AT : Anti-Thrombine

ATCD : Antécédent

ATEV : Accident Thromboembolique Veineux

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CMA : Acétate de Chlormadinone

COC : Contraception Orale Combinée

CPA : Acétate de Cyprotérone

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de Transparence **CYP**

3A4 : Cytochrome P450 3A4

DGS : Direction Générale de la Santé

DHT : Di-Hydro-Testostérone

DIU : Dispositif Intra Utérin

EE : Ethinylestradiol

EP : Embolie Pulmonaire

FDA : Food and Drug Administration

FSH : Follicle Stimulating Hormone

Gn-RH : Gonadotropin Releasing Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

HDL-C : High Density Lipoproteins Cholesterol

HP : Hypophyse

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire

HT : Hypothalamus

HT-HP : Hypothalamo-Hypophysaire

HTA : Hypertension Artérielle

IDM : Infarctus Du Myocarde

INED : Institut National d'Etudes Démographiques

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LDL-C : Low Density Lipoproteins Cholesterol

LH : Luteinizing Hormone

LNG : Lévonorgestrel

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse

NOMAC : Acétate de Nomégestrol

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OP : Oestroprogestatif

PAI : Plasminogen Activator Inhibitor

PCa : Protéine C activée

PS : Protéine S

SHBG : Sex Hormon Binding Globulin

SMR : Service Médical Rendu

TEV : Thromboembolisme Veineux

TF : Tissue Factor (Facteur tissulaire)

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor

TG : Triglycérides

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

WHO : World Health Organisation

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 - Anneau Vaginal..... | 18 |
| Figure 2 - Implant sous cutané..... | 19 |
| Figure 3 - Stérilet au cuivre et stérilet hormonal..... | 21 |
| Figure 4 – Diaphragme..... | 21 |
| Figure 5 - Cape cervicale..... | 22 |
| Figure 6 - Préservatif féminin..... | 22 |
| Figure 7 - Evolution des méthodes contraceptives en France de 1978 à 2010..... | 25 |
| Figure 8 - Anatomie de l'appareil reproducteur féminin..... | 31 |
| Figure 9 - Rétrocontrôle négatif au cours de la phase folliculaire..... | 33 |
| Figure 10 - Rétrocontrôle positif au cours de la phase pré-ovulatoire..... | 34 |
| Figure 11 - Rétrocontrôle négatif au cours de la phase lutéale..... | 35 |
| Figure 12 - Régulation de la fonction de reproduction chez la femme..... | 37 |
| Figure 13 - Les étapes de la fécondation à la nidation..... | 38 |
| Figure 14 - Mécanisme d'action de la pilule œstroprogestative..... | 40 |
| Figure 15 - Structure de l'éthinylestradiol..... | 49 |
| Figure 16 - Structure du valérate d'œstradiol..... | 49 |
| Figure 17 - Structure du lévonorgestrel..... | 50 |
| Figure 18 - Structure du désogestrel | 51 |
| Figure 19 - Structure du norgestimate..... | 51 |
| Figure 20 - Structure du gestodène..... | 51 |
| Figure 21 - Structure de l'acétate de chlormadinone..... | 52 |
| Figure 22 - Structure de l'acétate de cyprotérone..... | 52 |
| Figure 23 - Structure de la drospirénone..... | 52 |
| Figure 24 - Structure du diénogest..... | 53 |
| Figure 25 - Structure de l'acétate de nomégestrol..... | 53 |

| | |
|--|----|
| Figure 26 - Nombre d'accidents thromboemboliques veineux en fonction de l'utilisation ou non de COC, de la grossesse et du post-partum (pour 10 000 femmes par an)..... | 64 |
| Figure 27 - La triade de Virchow..... | 65 |
| Figure 28 - La cascade de coagulation..... | 66 |
| Figure 29 - Les inhibiteurs de la coagulation..... | 67 |
| Figure 30 - Système rénine angiotensine aldostérone..... | 79 |
| Figure 31 - Mécanisme d'action des androgènes sur les cellules cibles..... | 81 |
| Figure 32 - Méthodes de contraception utilisées en France en 2010..... | 91 |
| Figure 33 - Méthodes de contraception utilisées en France en 2013..... | 91 |
| Figure 34 - Présentation schématique de la dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux par le pharmacien..... | 95 |
| Figure 35 - Carte "que faire en cas d'oubli de pilule" disponible dans les officines..... | 96 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 - Principales méthodes contraceptives utilisées par les femmes âgées de 15 à 49 ans en 2010 (en %) | 25 |
| Tableau 2 - Efficacité des méthodes contraceptives selon l’OMS 2011..... | 27 |
| Tableau 3 - Circonstances du dernier recours à la contraception d’urgence au cours de l’année 2004..... | 28 |
| Tableau 4 - Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1er Janvier 2013..... | 43 |
| Tableau 5 - Risque relatif de la MTEV chez les femmes âgées de 15 à 49 ans sous contraception OP orale selon la dose d'EE..... | 69 |
| Tableau 6 -Facteurs acquis ou environnementaux de MTVE et estimation de leur niveau de risque | 70 |
| Tableau 7 - Principaux facteurs de risque artériel..... | 74 |
| Tableau 8 – Risque relatif de MTEV en fonction des tranches d’âges par comparaison avec des femmes non-utilisatrices de COC..... | 74 |
| Tableau 9 - Risque de thrombose veineuse sous COP en fonction des différentes Thrombophilies biologiques..... | 76 |
| Tableau 10 - Risque de TEV associé aux contraceptifs oraux combinés d'après l'ANSM..... | 88 |

INTRODUCTION

La loi Neuwirth en 1967 autorisant l'accès des femmes à la contraception a marqué un tournant majeur dans leur vie et a permis une évolution considérable de la place de la femme dans la société.

Dès lors, les méthodes contraceptives n'ont cessés de se diversifier. Cette évolution traduit la volonté permanente de l'Homme d'améliorer l'efficacité et la tolérance de ces méthodes mais aussi de proposer aux femmes une offre de plus en plus large, leur permettant de choisir une contraception adaptée à leur mode de vie.

En dépit de cette diversité, la contraception hormonale orale reste le moyen de contraception le plus utilisé en France depuis son invention dans les années 1960.

Cependant, il y a un an demi, une controverse autour des pilules œstroprogestatives les plus innovantes - les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération - a éclaté, faisant naître d'importantes interrogations et inquiétudes vis à vis de ce moyen de contraception. En effet, le risque de thrombose veineuse, partagé par toutes les contraceptions hormonales œstroprogestatives, semble plus important avec les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération en comparaison aux pilules de 2^{ème} génération, plus anciennes.

Aujourd'hui, c'est avec un peu plus de recul, même s'il est encore parfois insuffisant, que nous allons tenter d'analyser le mécanisme et l'importance du risque associé à ces pilules de dernières générations.

Mais ces pilules ne représentent-elles finalement qu'un danger ou apportent-elles un bénéfice pour la santé des femmes ?

Afin de répondre à cette question, nous aborderons dans un premier temps quelques rappels sur la contraception. Une seconde partie sera consacrée à la contraception hormonale œstroprogestative. C'est ensuite de façon plus précise que nous nous intéresserons aux pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération ainsi qu'à leurs principaux impacts sur l'organisme.

Après un rappel sur l'origine et le déroulement de la controverse, nous verrons les conséquences de cette polémique en nous intéressant plus particulièrement aux nouvelles recommandations et au rôle du pharmacien.

PARTIE I LA CONTRACEPTION

1. Définition

La contraception se définit comme une méthode qui permet d'empêcher de façon réversible la survenue d'une grossesse pendant une période donnée. Ainsi, une femme peut envisager une grossesse dès l'arrêt du contraceptif, quel que soit la méthode utilisée. [1]

Souvent considérée comme l'un plus grands progrès médico-sociaux en termes de liberté individuelle, la contraception reste un domaine en constante évolution qui bénéficie d'innovations concernant aussi bien les molécules utilisées que les voies d'administration. De nombreux critères entrent en compte lors du choix de la méthode contraceptive : l'efficacité, les effets secondaires (humeur, nausées, prise de poids, perturbations menstruelles, douleurs...), le coût, le rôle du partenaire, la facilité d'usage, etc... [2]

Aujourd'hui, 75% des femmes françaises âgées de 15 à 54 ans sexuellement actives utilisent un moyen de contraception. Cependant, malgré la diversification de l'offre contraceptive, le nombre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) ne diminue pas en France : on compte en effet 220 000 IVG par an et ce, de façon constante depuis les années 1990. [3]

Il est alors primordial que chaque femme ait le libre choix de sa contraception parmi tous les moyens disponibles à ce jour. Cela implique donc de la part des professionnels de santé une connaissance précise des différents moyens de contraception afin de pouvoir conseiller au mieux les patientes.

2. L'histoire de la contraception [4] [5] [6] [7] [8]

C'est probablement depuis la préhistoire qu'existe la volonté de l'homme de contrôler et limiter les naissances. A cette époque, infanticides, avortements et abandons sont beaucoup pratiqués. En effet, des méthodes surprenantes sont utilisées : basées principalement sur la magie, elles sont la plupart du temps inefficaces.

Chez les Egyptiens, les connaissances anatomiques sont un peu plus importantes. Ainsi, bien qu'ils pensent que la semence est produite par la moelle osseuse, ils mettent au point différentes méthodes de contraception locale à base de fiente de crocodile ou de gomme arabique extraite de l'acacia, utilisées alors comme spermicides. Mais la contraception orale était aussi déjà utilisée puisque une graine de ricin prise après l'accouchement protège d'une grossesse pendant un an, et deux graines pendant deux ans.

Dans l'antiquité, diverses potions à ingurgiter à base de plantes médicinales servent de moyen de contraception.

En Grèce, le gynécologue Soranos parle déjà d'abstinence. Il la préconise juste avant et après les règles puisqu'il pense que la femme est fertile pendant cette période. Il évoque aussi une contraception post-coïtale qui consiste à se lever immédiatement, s'asseoir genoux fléchis et éternuer pour faire tomber la semence.

Les Romains se servent de poires vaginales remplies d'eau froide pour tuer les spermatozoïdes. Des « préservatifs » sont aussi utilisés en intestin ou vessie d'animaux, dont le but principal est de limiter la transmission de maladies.

Le coït interrompu, aussi appelé méthode du retrait, est déjà très souvent préconisé à cette époque et est d'ailleurs cité dans la Bible.

Au fil du temps, les progrès scientifiques ont permis l'évolution des différentes méthodes contraceptives. Elle reste cependant principalement influencée par le contexte religieux et moral des époques.

Au moyen âge, l'église prône et multiplie les périodes d'abstinence, pendant le carême, l'avent, avant et pendant les fêtes, le dimanche, pendant les règles et la grossesse. Durant cette époque, la femme est considérée comme « la porte du diable » pour avoir « touché à l'arbre de Satan ». L'enfantement est alors considéré comme la justice de Dieu : aucun intérêt médical n'est porté à la grossesse ou l'accouchement. La contraception est même fortement condamnée par St Jérôme dans la Genèse, y compris pour les couples mariés.

Durant le XVIII^{ème} siècle, les techniques utilisées sont de plus en plus efficaces et la natalité commence à fléchir : elle passe de 6 à 2 enfants par femme au XIX^{ème} siècle. Entre autres méthodes, la douche vaginale après chaque rapport sexuel est très pratiquée, grâce à l'invention d'une pompe qui propulse dans le vagin un mélange d'eau et de divers produits chimiques supposés détruire les spermatozoïdes (acide citrique, vinaigre...).

En 1839, Goodyear découvre le latex : en Angleterre le premier préservatif en latex est commercialisé en 1870, tandis que les Allemands utilisent la cape cervicale en caoutchouc.

En 1846, le premier dispositif intra-utérin est mis au point en Allemagne par Richard Richter. Deux fils de catgut de ver à soie sont reliés en anneau, l'ensemble étant lié par un fil de bronze ou d'aluminium qui sera par la suite remplacé par du zinc, du cuivre ou du nickel. A l'origine de nombreux problèmes infectieux pelviens, il ne sera réellement utilisé qu'après la seconde guerre mondiale.

Outre les moyens de contraception mécaniques, de nouvelles méthodes basées sur l'étude du cycle féminin se développent. Ainsi en 1924, Kiasuku Ogino, médecin Japonnais, met au point une méthode qui consiste à calculer la période de fécondité au moment de l'ovulation et

à pratiquer l'abstinence à ce moment du cycle. Cette méthode Ogino, utilisée par des milliers de femme aboutit à 40% d'échecs.

Apparaît ensuite la méthode des températures ou méthode Knauss, dont le but est de repérer une élévation de la température au moment de l'ovulation. Même si cette méthode représente un échec sur le plan contraceptif, elle s'avère en revanche efficace dans une démarche de désir de grossesse, et est d'ailleurs toujours utilisée aujourd'hui.

L'église catholique n'accepte que ces deux dernières méthodes contraceptives, car elles sont jugées « naturelles ».

La recherche sur les hormones de synthèse commence dans les années 1930, mais dans un premier temps ce n'est pas dans un but contraceptif. En 1951, Grégory Pincus ouvre le premier centre de recherche où il travaille sur les hormones sexuelles. Avec son équipe, il découvre le rôle de la progestérone dans l'inhibition de l'ovulation. En 1956, les premiers essais à Porto Rico démontrent l'efficacité d'une association d'œstrogènes et de progestérone en tant que contraception orale. La première pilule est née : elle se nomme Enovid®.

C'est en 1960 que la première pilule contraceptive est commercialisée aux Etats Unis et autorisée par la Food and Drug Administration (FDA). En France, le pouvoir politique refuse son autorisation et ce n'est qu'à la fin des années 1960 qu'elle sera mise sur le marché.

Le premier stérilet bioactif au cuivre est fabriqué en 1970.

En 1982, la pilule RU 486 aussi appelée « pilule abortive » est mise au point afin d'interrompre une grossesse débutante. Elle est commercialisée en 1988 en France.

Le stérilet, l'implant, l'anneau vaginal et le patch sont de plus en plus utilisés aux Etats Unis vers 1990, puis sont diffusés dans les années 2000 en Europe.

3. Législation de la contraception en France [8] [9]

Les méthodes de contraception demeurant interdites en France jusqu'aux années 1960, la femme n'a de choix que l'abstinence ou l'avortement clandestin pour éviter les grossesses à répétition. En effet le contrôle des naissances est tabou depuis de nombreuses années en raison de la loi qui interdit la propagande anti-conceptionnelle. Cette loi, créée en 1920, a été instaurée pour répondre aux idéaux religieux et au fort besoin de main d'œuvre et de repopulation de l'après guerre.

Le 28 Décembre 1967, après avoir repoussé onze propositions de loi en 10 ans, l'Assemblée Nationale adopte la loi proposée par le député Lucien Neuwirth sur la contraception. Cette

loi, dite « Loi Neuwirth » autorise la fabrication et l'importation de pilules contraceptives, leur vente exclusive en pharmacie sur ordonnance médicale, avec autorisation parentale pour les mineures. La contraception est alors autorisée en France, mais la publicité en reste interdite sauf dans les revues médicales.

La loi est complétée en 1974 lorsque l'Assemblée Nationale vote le projet de Simone Veil, ministre de la Santé, qui libéralise totalement la contraception. La sécurité sociale rembourse la pilule et les mineures, comme les non assurées, ont droit à l'anonymat et à la gratuité des moyens contraceptifs.

En 1987, la loi autorise la publicité du préservatif mais uniquement « en tant que moyen de prévention contre les maladies transmises par voie sexuelle ».

En 1991, la publicité pour le préservatif comme moyen de contraception est autorisée par la loi du 18 Janvier.

En Mars 2001, les infirmières scolaires sont autorisées à délivrer la pilule du lendemain (Norlevo[®]) dans les collèges et les lycées.

La loi du 4 Juillet 2001 autorise la stérilisation contraceptive.

Le 9 Janvier 2002, un décret oblige les pharmaciens à distribuer gratuitement et sans prescription médicale la pilule du lendemain aux mineures.

La loi « HPST » du 21 Juillet 2009 autorise les sages femmes à prescrire une contraception hormonale. Aussi, les pharmaciens et les infirmiers sont autorisés à honorer ou délivrer pour 6 mois non renouvelables une prescription médicale de contraception hormonale remboursable datant de moins d'un an. [10]

4. Les différents moyens de contraception disponibles en France [11]

[12] [13] [14]

Suivant la technique employée, le contraceptif agit sur l'ovulation, la fécondation ou la nidation. La contraception à proprement parler consiste à empêcher l'ovulation ou la fécondation. Quand il s'agit d'empêcher la nidation de l'ovule fécondé, il faut alors parler de contragestion. Cependant, dans la plupart des cas, les contraceptifs combinent plusieurs effets.

4.1. Les méthodes « naturelles »

Ces méthodes sont basées sur une observation minutieuse du cycle féminin ; elles visent à identifier la période d'ovulation de manière à éviter tout rapport sexuel fécondant à ce moment là. Elles ne font appel à aucun dispositif médical ni à aucun médicament. En général peu efficaces, elles nécessitent une bonne compréhension et planification des rapports sexuels. Elles ne protègent pas des maladies sexuellement transmissibles.

Méthode Ogino : Comme nous l'avons vu précédemment, cette méthode se base sur la durée des cycles sexuels précédents et part de l'hypothèse que l'ovulation se produit entre le 12^{ème} et le 15^{ème} jour. Elle consiste alors à éviter les rapports sexuels non protégés pendant les jours fertiles qui précèdent ou suivent l'ovulation. Cependant, même chez les femmes dont le cycle est régulier, l'ovulation n'est pas toujours prévisible.

Méthode des températures : L'augmentation de sécrétion de progestérone au moment de l'ovulation fait monter la température de 0.2 à 0.4°C. La méthode consiste donc à prendre la mesure de la température tous les matins avant le lever et de la noter sur une courbe. Les rapports sexuels non protégés sont autorisés 24 heures après cette phase d'élévation de la température. Mais parfois un simple épisode viral peut faire monter la température...

Méthode de Billings : Au cours de l'ovulation, la glaire cervicale devient abondante, plus claire, plus fluide et coule plus facilement. La méthode consiste à examiner la modification de la consistance et de l'élasticité de la glaire. Les rapports sexuels sont autorisés 4 jours après avoir observé ces changements.

Tests d'ovulation : Ce sont des lecteurs (type lecteur de glycémie) qui, à l'aide d'une bandelette plongée dans les urines du matin, permettent de mesurer la quantité d'hormones fabriquées par les ovaires. Ils déterminent alors les jours d'abstinence. Ces tests ne sont pas remboursés et sont disponibles en pharmacie.

Méthode du retrait : Cette technique, nécessitant que l'homme se retire du vagin de sa partenaire avant d'avoir éjaculé, est utilisable pour les couples qui n'ont pas d'autres moyens de contraception à leur disposition.

Méthode MAMA (Méthode d'Allaitement Maternel et d'Aménorrhée) : L'allaitement peut être utilisé comme une méthode contraceptive pendant les 6 premiers mois qui suivent un accouchement. En effet, la succion du sein par le bébé entraîne la production d'une hormone, la prolactine, qui bloque l'ovulation. Cependant, cette méthode est contraignante puisqu'elle

suppose pour être efficace, un allaitement exclusif (au moins 6 tétées par jour, pas plus de 4h entre chaque tétée le jour et pas plus de 6h entre chaque tétée la nuit) et l'absence de règles.

4.2. La contraception hormonale œstroprogestative

Ce sont des comprimés ou dispositifs contraceptifs associant un œstrogène et un progestatif de synthèses qui ont des actions proches de celles des œstrogènes et de la progestérone naturelles sécrétées par les ovaires. Aussi, leur action contraceptive résulte de trois actions complémentaires au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de la glaire cervicale et de l'endomètre.

Pilule : Aussi appelée pilule combinée, la pilule œstroprogestative est de loin la plus prescrite en France. Mais c'est dans une seconde partie que nous aborderons plus en détail ce moyen de contraception.

Patch : Evra[®] est la seule spécialité contraceptive œstroprogestative transdermique actuellement disponible. Il s'agit d'un patch carré mesurant 4,5 cm de côté qui libère quotidiennement 20µg d'éthinylestradiol et 150µg de norelgestromine, principal métabolite du norgestrel. Le patch s'applique n'importe où sur une peau sèche non lésée et sans poil, sauf sur les seins. Il est posé chaque semaine pendant 3 semaines consécutives suivies d'une semaine sans patch pendant laquelle les règles surviennent. Il n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie. [14]

Anneau vaginal : Un seul anneau vaginal contraceptif est disponible. Nuvaring[®] est un anneau souple de 5.4 cm de diamètre, à placer soi même dans le vagin. Au contact de la muqueuse vaginale, il libère chaque jour 15µg d'éthinylestradiol et 120µg d'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel. Il est la seule méthode contraceptive mensuelle disponible sur le marché. En effet, l'anneau est laissé en place pendant 3 semaines et retiré au début de la 4^{ème} semaine. Il est délivré sur ordonnance en pharmacie mais n'est pas remboursé.



Figure 1 - Anneau Vaginal [15]

4.3. La contraception hormonale progestative

Constituée uniquement d'un progestatif de synthèse faiblement dosé, la contraception progestative aussi appelée microprogestative, est principalement indiquée en cas de contreindication à l'administration d'œstrogènes. Les microprogestatifs peuvent être administrés par voie orale sous forme de pilule, mais aussi par voie sous cutanée sous forme d'implant ou d'injection.

Pilule : Il existe deux types de pilules progestatives actuellement commercialisés. Celles contenant du levonorgestrel dosé à 30µg, comme Microval[®], agissent en épaississant la glaire cervicale. Le comprimé doit être pris tous les jours sans interruption à heure fixe. La tolérance à l'oubli pour Microval[®] est de 3 heures. Cette pilule est remboursée par l'Assurance Maladie. Celles contenant du désogestrel dosé à 75µg, comme Cerazette[®], augmentent la viscosité de la glaire cervicale mais agissent principalement en supprimant l'ovulation. Ainsi, le délai maximal de retard de prise en cas d'oubli est de 12h, comme pour un contraceptif œstroprogestatif. Le comprimé doit aussi être pris tous les jours à heure régulière. Cerazette[®] et ses génériques ne sont pas remboursés.

Implant sous cutané : Une seule spécialité contraceptive progestative sous cutanée est actuellement disponible : il s'agit de l'implant Nexplanon[®]. C'est un bâtonnet de 4 cm de long et 2 mm de diamètre qui s'insère sous la peau de la face interne du bras. La pose est réalisée par un médecin, sous anesthésie locale. L'implant libère régulièrement un progestatif, l'étonogestrel, qui agit en bloquant l'ovulation et en modifiant la glaire cervicale. Il reste efficace pendant 3 ans. Il est remboursé par l'Assurance Maladie. Il ne protège pas des infections sexuellement transmissibles (IST).



Figure 2 - Implant sous cutané [16]

Injection : Il consiste en une injection intra musculaire de doses élevées de progestatif réalisée à intervalle régulier par un médecin ou une infirmière. L'injection se fait tous les 3 mois entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour du cycle. Une seule spécialité est disponible en France : il s'agit de Depo-Provera[®]. Elle présente cependant certains inconvénients, et son utilisation est

alors limitée. Elle n'est indiquée que lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives. Cette spécialité est remboursée par la Sécurité Sociale.

4.4. La contraception intra utérine

Le dispositif intra-utérin (DIU) ou stérilet est un petit dispositif contraceptif d'environ 3,5 cm inséré à l'intérieur de l'utérus par un médecin. Il est constitué d'une matière souple ayant la forme d'un T avec un bras horizontal et un bras vertical prolongé par un fil permettant de vérifier sa présence et de le retirer facilement. Aujourd'hui encore, beaucoup de femmes pensent que le stérilet est réservé aux femmes ayant déjà eu une ou plusieurs grossesses. Contrairement aux idées reçues, le stérilet est un moyen de contraception qui peut aussi être envisagé par des femmes nullipares.

Il existe deux sortes de stérilets actuellement commercialisés.

Stérilet au cuivre : Le bras vertical de ce DIU est entouré d'un fil de cuivre. De nombreuses spécialités (douze) sont actuellement disponibles en France. Elles diffèrent par la dimension de la surface de cuivre (375 mm² ou 380 mm²) et par leur taille qui leur permet de s'adapter à la hauteur de la cavité utérine. Le stérilet au cuivre agit principalement en prévenant la fécondation : au niveau de l'utérus, le cuivre crée un milieu chimiquement défavorable qui affecte la mobilité et la survie des spermatozoïdes. Le cuivre provoque également une inflammation de l'endomètre, empêchant l'implantation d'un ovule fécondé.

Il peut être inséré à n'importe quel moment du cycle. Cependant, pour limiter le risque d'expulsion plus important en début de cycle, le meilleur moment pour le mettre en place est entre le 12^{ème} et le 17^{ème} jour. Une fois posé, il est efficace de 4 à 10 ans suivant les spécialités.

Stérilet hormonal : Deux spécialités sont aujourd'hui disponibles : Mirena[®] et depuis peu Jaydess[®], mis sur le marché en Novembre 2013. Ils contiennent dans le bras vertical un petit réservoir de progestatif, le lévonorgestrel, qui est libéré lentement et de façon continue.

Le progestatif agit principalement en amincissant l'endomètre et en épaississant la glaire cervicale. Mirena[®] peut être laissé en place au maximum 5 ans, Jaydess[®] a une durée de vie maximale de 3 ans.



Figure 3 - Stérilet au cuivre et stérilet hormonal [15]

Les deux types de stérilet sont pris en charge par l'Assurance Maladie. Ils ne protègent pas des IST.

4.5. La contraception locale

Spermicides : Ce sont des substances chimiques capables d'inactiver ou de détruire les spermatozoïdes. Ils existent sous forme de crèmes, gels, capsules, ovules, tampons et éponges. Les crèmes et les ovules doivent être introduits dans le vagin avant chaque rapport sexuel. Les tampons et éponges sont efficaces pendant 24 heures. Ils ne protègent pas des IST.

Les spermicides sont le plus souvent utilisés associés à d'autres moyens de contraception locale.

Diaphragme : C'est une membrane ronde et concave en latex ou en silicone, bordée d'un anneau métallique flexible qui se glisse dans le vagin et recouvre le col de l'utérus, empêchant alors le passage des spermatozoïdes à l'intérieur de l'utérus. Il peut être placé jusqu'à 2 heures avant le rapport sexuel et doit rester en place pendant 6 heures après. Il s'utilise associé à un spermicide pour une meilleure efficacité. Le diaphragme peut être réutilisé plusieurs fois, et a une durée de vie de deux ans. A chaque utilisation, il faut de nouveau utiliser un spermicide. Le diaphragme ne protège pas des IST.



Figure 4 - Diaphragme [17]

Cape cervicale : C'est un capuchon très fin en silicone ou en latex qui vient recouvrir le col de l'utérus. Elle doit être placée au maximum 2 heures avant et rester en place 6 à 8 heures après un rapport sexuel. Elle peut être réutilisée plusieurs fois, toujours en association avec un spermicide. La cape cervicale est disponible en pharmacie mais n'est pas remboursée. Elle ne protège pas des IST.



Figure 5 - Cape cervicale [15]

Préservatif masculin : Le plus souvent en latex, parfois en polyuréthane, il se déroule sur le pénis en érection avant la pénétration et retient le sperme. Il est à usage unique. Il est le seul moyen de contraception, avec le préservatif féminin, à assurer la prévention des maladies sexuellement transmissibles.

Préservatif féminin : C'est une gaine de polyuréthane ou de nitrile lubrifiée munie d'un anneau souple aux deux extrémités et qui tapisse entièrement le vagin et les petites lèvres, empêchant tout contact entre les muqueuses de l'homme et de la femme. Il peut être mis en place plusieurs heures avant le rapport sexuel. Il est aussi à usage unique.



Figure 6 - Préservatif féminin [15]

4.6. La contraception d'urgence

Il existe de nombreuses situations à risque qui peuvent entraîner une grossesse non prévue, comme par exemple un oubli de pilule ou un préservatif qui se déchire. Il existe alors des méthodes de rattrapage, à prendre le plus rapidement possible après le rapport non ou mal protégé pour que l'efficacité soit maximale : c'est la contraception d'urgence. Elle permet d'éviter le recours à une éventuelle IVG. Ce n'est en aucun cas une méthode de contraception régulière. Il existe aujourd'hui plusieurs méthodes de contraception d'urgence : le DIU au cuivre et les « pilules du lendemain ».

DIU : Le stérilet au cuivre peut être utilisé comme contraception d'urgence jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel à risque. Cette méthode d'urgence est peu connue et peu utilisée car la pose du stérilet qui nécessite une intervention médicale la rend moins accessible.

Cependant, l'avantage de cette méthode est qu'une fois mis en place, le stérilet peut servir de moyen de contraception au long cours.

Pilule du lendemain : C'est une contraception d'urgence hormonale qui se présente sous la forme d'un comprimé unique. Il en existe deux : Norlevo[®] et EllaOne[®].

_ Norlevo[®] est composé d'un progestatif, le lévonorgestrel dosé à 1.5 mg. Il doit être pris dans les 12 heures qui suivent le rapport pour une efficacité maximale, ou au plus tard dans les 72 heures. Cette méthode est efficace à 95% dans les 24 premières heures puis elle chute à 58% d'efficacité en cas d'utilisation entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure. Il est nécessaire de surveiller la date d'apparition des règles suivantes, en notant qu'elle peut être légèrement modifiée de quelques jours. En cas de retard de règles de plus de 5 jours, un test de grossesse est indispensable. Norlevo[®] est disponible en pharmacie sans ordonnance, et est délivré gratuitement et anonymement aux mineures. Cette pilule du lendemain peut être remboursée pour les majeures si elle est prescrite sur ordonnance.

_ EllaOne[®] est plus récente (sur le marché depuis 2009), et est d'une efficacité meilleure que Norlevo[®] puisqu'elle peut être prise jusqu'à 5 jours après le rapport à risque avec une efficacité de 97% jusqu'à la 120^{ème} heure. Le principe actif est l'ulipristal acétate, un modulateur des récepteurs de la progestérone. EllaOne[®] est délivrée uniquement sur ordonnance et est remboursée.

4.7. La stérilisation (contraception définitive)

La stérilisation à visée contraceptive est autorisée par la loi datant du 4 Juillet 2001. [18]

L'intervention et les démarches sont encadrées de façon stricte et sont définies par un texte législatif. Il s'agit d'un acte chirurgical; ceci la distingue des autres méthodes contraceptives puisqu'elle est alors irréversible. Elle peut être féminine ou masculine.

La stérilisation féminine correspond à la ligature des trompes de Fallope, empêchant la rencontre des spermatozoïdes et de l'ovule.

La stérilisation masculine est aussi appelée vasectomie. Elle consiste à sectionner ou bloquer les canaux déférents qui transportent les spermatozoïdes vers la prostate. Ainsi, le sperme perd son pouvoir fécondant puisqu'il ne contient plus de spermatozoïdes.

5. Efficacité et usage de la contraception en France

Aujourd'hui, comme depuis une dizaine d'années, l'âge moyen du premier rapport sexuel est d'environ 17,5 ans. En revanche, l'âge moyen des mères à la naissance de leur premier enfant est en constante augmentation, passant de 26,5 ans en 1977 à 30 ans en 2004. Ceci implique pour les couples la nécessité de maintenir une contraception efficace plus longtemps. [11]

L'accès à une contraception adaptée est un objectif de santé publique depuis de nombreuses années, notamment depuis la loi du 4 Juillet 2001 relative à l'IVG et à la contraception. [9]

5.1. Les usages de la contraception en France

D'après le Baromètre Santé 2010 de l'INPES, 90,2% des femmes sexuellement actives au cours des 12 derniers mois, non stériles, ayant un partenaire homme, non enceintes et ne cherchant pas à avoir un enfant, utilisent une méthode de contraception ; 2,1% en utilisent une de manière irrégulière et 7,7% n'utilisent aucun moyen de contraception. [11]

La France se situe au 1^{er} rang mondial pour l'utilisation des méthodes contraceptives médicales, notamment avec la pilule et le stérilet. [19]

La pilule est de loin le contraceptif le plus utilisé par les femmes, avec 55,5% d'utilisation : 70,8% des femmes de moins de 35 ans l'utilisent. Avec l'âge, le recours à la pilule diminue au profit du DIU. [20]

Les méthodes contraceptives les plus récentes, l'implant, le patch, l'anneau et les progestatifs injectables, sont encore peu utilisées (4.7% des femmes). [19]

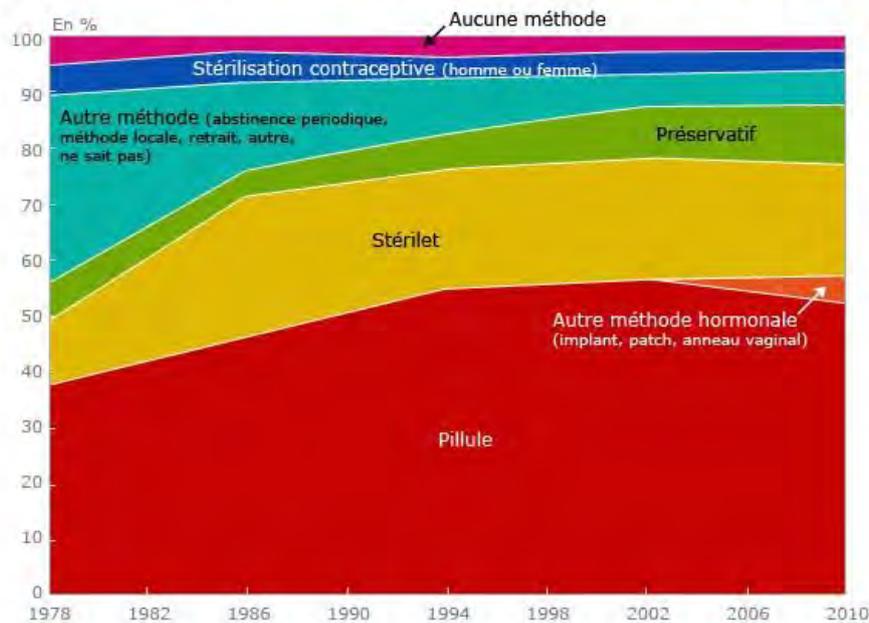
Principales méthodes contraceptives* utilisées par les femmes âgées de 15 à 49 ans en 2010 (en %) déclarant utiliser une méthode contraceptive.

| | Contraception définitive (stérilisation) | DIU (ou stérilet) | Implant, patch, anneau, injection | Pilule | Préservatif | Méthodes locales | Méthodes naturelles |
|--------------|--|-------------------|-----------------------------------|-------------|-------------|------------------|---------------------|
| 15-19 ans | - | - | 2,8 | 78,9 | 18,3 | - | - |
| 20-24 ans | - | 3,7 | 5,4 | 70,8 | 83,4 | - | 0,3 |
| 25-34 ans | 0,5 | 20,3 | 6,2 | 63,4 | 8,7 | 0,1 | 0,8 |
| 35-44 ans | 3,5 | 36,0 | 3,9 | 43,4 | 11,6 | 0,2 | 1,4 |
| 45-49 ans | 5,2 | 43,2 | 3,4 | 35,5 | 9,7 | 0,4 | 2,6 |
| Total | 2,2 | 26,0 | 4,7 | 55,5 | 10,3 | 0,1 | 1,2 |

Tableau 1 - Principales méthodes contraceptives utilisées par les femmes âgées de 15 à 49 ans en 2010 (en%) [3]

Enfin, le recours au préservatif a régulièrement et fortement augmenté depuis 20 ans, notamment avec un usage plus systématique dès le premier rapport sexuel. [19]

Évolution des méthodes de contraception en France



Etude réalisée sur des femmes de 20 à 44 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports sexuels et ne voulant pas d'enfant.

Sources : ined septembre 2012

Figure 7 - Evolution des méthodes contraceptives en France de 1978 à 2010 [19]

5.2. Indice de Pearl

Il faut rappeler qu'aucun moyen de contraception n'est efficace à 100%.

L'efficacité d'une méthode contraceptive se mesure par l'indice de Pearl qui définit la fiabilité de la méthode lorsqu'elle est utilisée de façon optimale. Il s'agit donc d'un indice théorique qui correspond au nombre de grossesses observées pour 100 femmes utilisant une contraception donnée pendant une année. [1]

On distingue cette efficacité théorique de l'efficacité pratique qui tient compte de l'utilisation réelle, avec des erreurs possibles : oubli de pilule, décollement d'un patch, déchirure du préservatif, etc... L'efficacité pratique est calculée sur l'ensemble de l'échantillon, comprenant aussi les couples n'ayant pas fait une utilisation correcte de la méthode. [13]

| Méthode de planification familiale | Taux de grossesses de la première année | | Taux de grossesses sur 12 mois |
|---|---|------------------------------|--------------------------------|
| | Utilisation correcte et régulière | Telle qu'utilisée couramment | Telle qu'utilisée couramment |
| Implants | 0,05 | 0,05 | |
| Vasectomie | 0,1 | 0,15 | |
| DIU au lévonorgestrel | 0,2 | 0,2 | |
| Stérilisation féminine | 0,5 | 0,5 | |
| DIU au cuivre | 0,6 | 0,8 | 2 |
| MAMA (pendant 6 mois) | 0,9 | 2 | |
| Injectables mensuels | 0,05 | 3 | |
| Injectables progestatifs | 0,3 | 3 | 2 |
| Contraceptifs oraux combinés | 0,3 | 8 | 7 |
| Pilules progestatives | 0,3 | 8 | |
| Patch combiné | 0,3 | 8 | |
| Anneau vaginal combiné | 0,3 | 8 | |
| Préservatifs masculins | 2 | 15 | 10 |
| Méthode d'ovulation | 3 | | |
| Méthodes des Deux Jours | 4 | | |
| Méthode des Jours Fixes | 5 | | |
| Diaphragmes avec spermicides | 6 | 16 | |
| Préservatifs féminins | 5 | 21 | |
| Autres méthodes de connaissance de la fécondité | | 25 | 24 |
| Retrait | 4 | 27 | 21 |
| Spermicides | 18 | 29 | |
| Capots cervicaux | 26*, 9** | 32*, 16** | |
| Pas de méthode | 85 | 85 | 85 |



Tableau 2 - Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS 2011 [14]

On remarque une différence d'efficacité importante entre une utilisation correcte et régulière et l'utilisation réelle des utilisatrices pour beaucoup de méthodes contraceptives.

Le recours à la contraception d'urgence fait partie des stratégies de rattrapage pour palier à un défaut ou à une absence de contraception. [21]

**Circonstances du dernier recours à la contraception d'urgence
au cours des 12 mois précédant l'enquête en 2005**

| | 15-19 ans n=75 | 20-24 ans n=58 | 25-34 ans n=84 | 35-54 ans n=47 | 15-54 ans N=264 |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Oubli de pilule | 28,9 | 42,3 | 29,0 | 12,8 | 30,1 |
| Problème avec le préservatif | 40,0 | 22,4 | 29,4 | 27,7 | 30,7 |
| Rapport sans contraception | 22,3 | 18,0 | 23,5 | 29,8 | 22,7 |
| Erreur dans les dates | 3,3 | 9,9 | 4,5 | 14,9 | 6,3 |
| Retrait du partenaire trop tard | 2,2 | 6,9 | 10,3 | 8,5 | 6,7 |
| Autre raisons ou raisons inconnues | 3,4 | 0,7 | 3,2 | 6,4 | 3,5 |

Source : Baromètre Santé 2005.

Tableau 3 - Circonstances du dernier recours à la contraception d'urgence au cours de l'année 2004
[21]

L'efficacité contraceptive dépend de l'observance des utilisatrices qui est elle-même étroitement liée à l'adaptation de cette méthode à leur besoin et leur mode de vie.

Le rôle du professionnel de santé est de faire connaître la diversité des moyens de contraception disponibles.

5.3. Le paradoxe français [3] [11]

La situation française en matière de contraception est paradoxale. En dépit d'une diffusion massive des méthodes contraceptives durant les trente dernières années, le taux d'IVG ne diminue pas.

Les grossesses accidentelles sont majoritairement attribuables à des échecs de contraception. En effet, deux tiers des femmes ayant une grossesse non prévue utilisent une contraception. Les études montrent qu'une femme sur cinq oublie sa pilule au moins une fois par mois.

Cela souligne bien les difficultés que les femmes rencontrent dans la gestion quotidienne de leur pratique contraceptive. Il est donc important que la femme participe activement au choix de sa contraception afin qu'elle soit la plus adaptée possible à ses conditions de vie. Les professionnels de santé ont alors un rôle important à jouer en termes de prévention et de transmission de l'information auprès des patientes, notamment en leur faisant connaître la diversité des moyens de contraception disponibles.

Une amélioration de l'observance et de la tolérance contraceptive ainsi qu'un accès facilité à la contraception sont aujourd'hui des objectifs qui visent à réduire ces échecs.

**PARTIE II LA
CONTRACEPTION
HORMONALE
OESTROPROGESTATIVE**

1. Rappels physiologiques

1.1 Anatomie de l'appareil génital féminin [22]

L'appareil reproducteur de la femme est situé à l'intérieur du bassin dans la cavité pelvienne et est protégé par des os et des muscles. Les organes qui le constituent sont les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin.

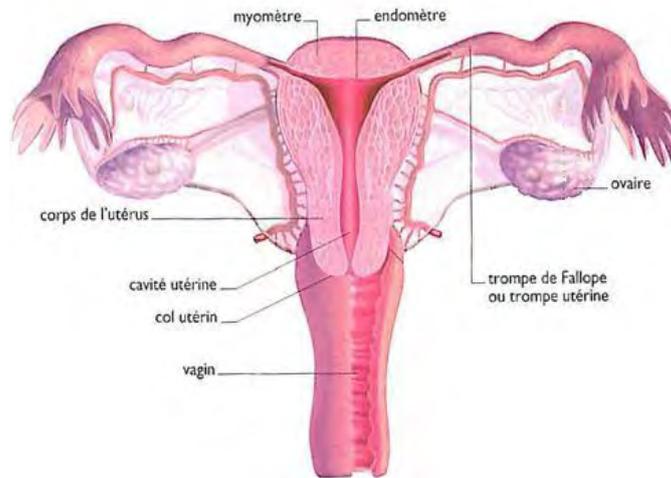


Figure 8 - Anatomie de l'appareil reproducteur féminin [22]

L'ovaire représente la glande génitale féminine. Au nombre de deux, elles sont situées de chaque côté de l'utérus à l'extrémité des trompes de Fallope.

Les ovaires ont deux fonctions distinctes : la production d'ovules, cellules reproductrices de la femme, et la synthèse et sécrétion des hormones sexuelles, les œstrogènes et la progestérone.

Dès la naissance, chaque ovaire possède des milliers d'ovules immatures, les ovocytes, qui sont contenus dans de petites structures appelées follicules. De la puberté à la ménopause, les ovaires sont l'objet de modifications cycliques mensuelles dont l'objectif est de libérer un œuf mature prêt à être fécondé et de préparer la paroi de l'utérus à une éventuelle implantation grâce à la production d'œstrogène et de progestérone. Ainsi, chaque mois, un des follicules parvenu à maturité libère un ovule et l'éjecte de l'ovaire : c'est l'ovulation.

Les trompes de Fallope mesurent environ 10 cm et relient les ovaires à l'utérus. Leur fonction est de capter l'ovule libéré par l'ovaire au moment de l'ovulation, d'assurer le transport des spermatozoïdes de l'utérus vers l'ovaire et une fois l'ovule fécondé, de le pousser vers l'utérus grâce aux cils qui recouvrent l'intérieur des trompes. Les trompes de Fallope constituent donc le siège de la fécondation.

L'utérus est un organe creux et musculaire, destiné à accueillir et nourrir l'ovule fécondé tout au long de ce développement : c'est l'organe dans lequel se développe l'embryon, puis le fœtus jusqu'à son expulsion lors de l'accouchement.

Il mesure environ 8 cm de long et 5 cm de large et est constitué de deux parties, le corps et le col utérin. Le col de l'utérus, situé à l'extrémité du vagin, contient des glandes cervicales qui sécrètent la glaire cervicale empêchant les bactéries présentes dans le vagin de monter jusqu'à l'utérus. La glaire cervicale bloque également l'entrée des spermatozoïdes dans l'utérus, sauf au moment de l'ovulation où sa consistance devient plus visqueuse, glissante et claire afin de faciliter leur passage.

L'endomètre est une muqueuse qui recouvre la paroi interne de l'utérus. Il subit des modifications morphologiques et fonctionnelles dépendantes des hormones sexuelles. En effet, en l'absence de sécrétion hormonale cyclique avant la puberté et après la ménopause, c'est un tissu inactif de repos. Pendant la période génitale active, et à chaque cycle, l'utérus se prépare à l'implantation d'un ovule fécondé par la prolifération et la différenciation de sa muqueuse. En l'absence de fécondation, et donc d'implantation, la partie superficielle de l'endomètre se détache et est éliminée : cela se traduit par les menstruations.

1.2. Contrôle de la production hormonale [23]

L'axe hypothalamo-hypophysaire (HT-HP) est au centre du contrôle hormonal.

L'hypothalamus (HT), situé à la base du cerveau, secrète une hormone sur un rythme pulsatile : la « gonadotropin-releasing hormone » ou Gn-RH. Cette neuro-hormone stimule directement l'hypophyse (HP), une glande située juste en dessous de l'hypothalamus.

L'hypothalamus fait la connexion entre le système neuronal et le système hormonal. Il est en effet sous la dépendance du cortex cérébral et du psychisme de la femme. Ainsi, tout événement important, choc émotionnel ou perturbation psychologique, peut agir sur le cycle de la femme en différent ou bloquant l'ovulation : c'est ce qui explique que la longueur du cycle peut varier d'un mois à l'autre chez une même personne.

Sous l'action de la Gn-RH, l'hypophyse secrète à son tour de façon cyclique deux hormones, la FSH et la LH, aussi appelées gonadostimulines. Ces deux hormones vont ensuite agir au niveau des ovaires.

La FSH est l'hormone folliculo-stimulante. Au cours de la première partie du cycle, elle stimule la maturation des follicules ovariens et la sécrétion d'œstrogènes par ces follicules.

La LH est l'hormone lutéinisante. Elle stimule aussi la croissance et la maturation des follicules ovariens, et donc la production d'œstrogènes. Grâce à un pic de sécrétion en milieu de cycle, elle déclenche l'ovulation. Durant la deuxième partie du cycle, elle stimule la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone par le corps jaune.

1.3. Le cycle ovarien [23]

Les ovaires sont sous le contrôle direct des hormones hypothalamo-hypophysaires. Ils sont aussi influencés de façon indirecte par les hormones sexuelles qui exercent un rétrocontrôle, positif ou négatif selon le moment du cycle, sur l'axe HT-HP.

Le cycle ovarien est constitué de deux phases : la phase folliculaire durant laquelle évoluent les follicules ovariens et la phase lutéale ou progestative caractérisée par la production de progestérone par le corps jaune.

La phase folliculaire a une durée qui peut varier considérablement; elle est en moyenne de 14 jours. La fin de cette phase est marquée par l'ovulation. La phase lutéale a une durée plus constante de 14 jours.

Au cours de la phase folliculaire a lieu le recrutement d'une cohorte de follicules. Ils vont alors se différencier et mûrir sous l'influence principale de la FSH. Les follicules primaires évoluent en follicules secondaires qui produisent alors des œstrogènes. La quantité secrétée est faible mais toutefois suffisante pour exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe HT-HP : la sécrétion de FSH diminue.

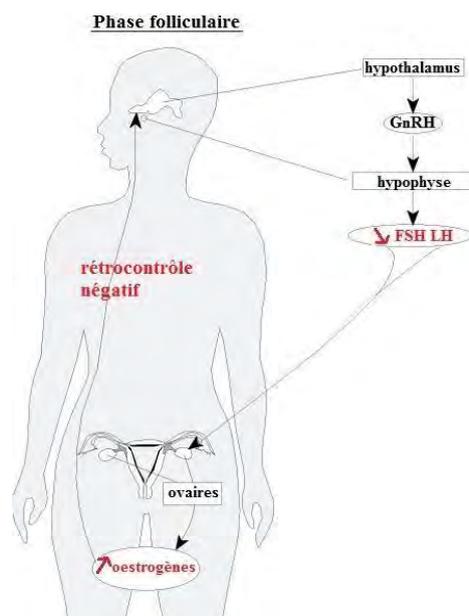


Figure 9 - Rétrocontrôle négatif au cours de la phase folliculaire [23]

Au 5^{ème} jour, un follicule dominant est sélectionné et devient le follicule de De Graaf. Il continue de se développer et secrète alors des quantités de plus en plus importantes d'œstrogènes.

Vers le 13^{ème} jour, le follicule est mûr et libère une forte dose d'œstrogènes. A de telles concentrations, ils ont un effet inverse sur l'hypophyse qui est alors stimulée. Le rétrocontrôle positif provoque une libération massive de LH.

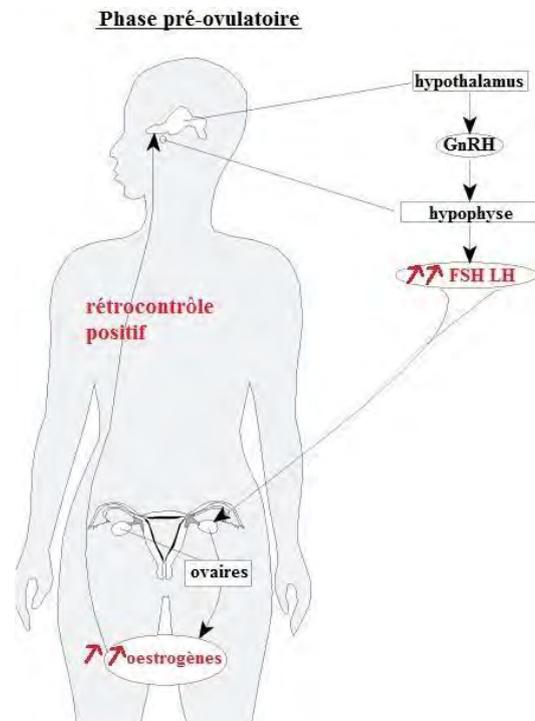


Figure 10 - Rétrocontrôle positif au cours de la phase pré ovulatoire [23]

Ce « pic de LH » déclenche la rupture du follicule et de la paroi d l'ovaire : c'est l'ovulation.

Une fois que l'ovule est expulsé du follicule, celui-ci est envahi par des capillaires sanguins et se transforme en corps jaune. La production d'œstrogènes diminue et le corps jaune, stimulé par la LH, se met à sécréter de la progestérone : c'est ce qui caractérise la phase lutéale. La concentration de progestérone augmente au fur et à mesure que le corps jaune se développe.

Ces fortes quantités d'hormones (progestérone principalement, et œstrogène en quantité plus faible) exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse permettant alors de maintenir des taux de FSH et de LH bas. Ainsi pendant cette phase progestative, la FSH est en quantité trop faible pour permettre le développement de nouveaux follicules.

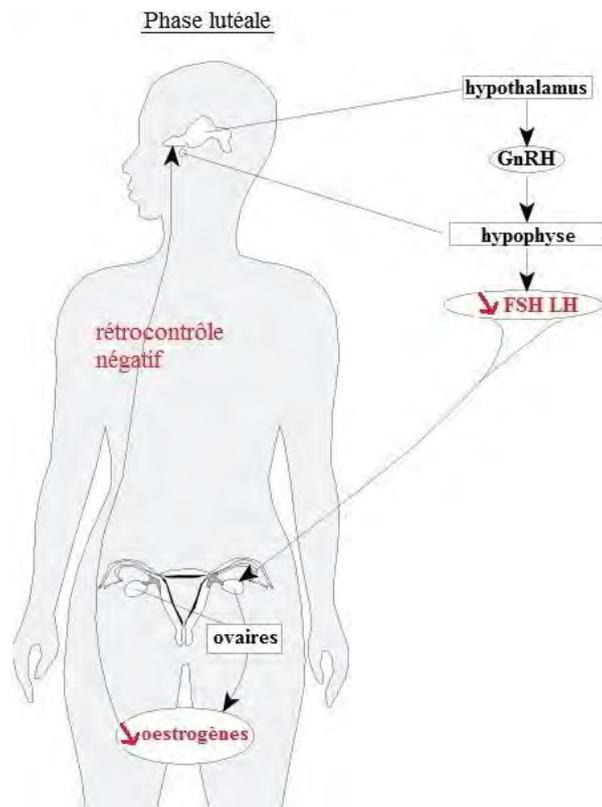


Figure 11 - Rétrocontrôle négatif au cours de la phase lutéale [23]

En l'absence de fécondation, le corps jaune dégénère vers le 26^{ème} jour et les concentrations de progestérone et d'œstrogènes chutent. Le rétrocontrôle négatif est alors levé, les sécrétions de FSH et de LH augmentent progressivement; un nouveau cycle commence.

1.4. Cycle utérin [23]

Une fois synthétisées par les ovaires, les hormones sexuelles vont agir sur l'utérus et y exercer des changements de façon cyclique. Les modifications vont s'opérer au niveau du mucus et de l'endomètre.

La sécrétion de mucus cervical est modulée en fonction de l'hormone dominante. En première partie de cycle et au moment de l'ovulation, l'œstradiol entraîne une sécrétion de mucus abondant, clair, limpide et filant, facilitant le passage des spermatozoïdes. A l'inverse, la progestérone induit au cours de la seconde phase un mucus qui coagule et qui devient imperméable aux spermatozoïdes.

L'endomètre va lui aussi être modifié selon trois phases.

La phase menstruelle, du 1^{er} au 4^{ème} jour, marque le début de chaque cycle. En l'absence de fécondation, la régression du corps jaune provoque la chute des taux circulants des hormones

sexuelles et provoque l'élimination de la partie superficielle fonctionnelle de l'endomètre. C'est ce que l'on appelle communément les règles.

Au cours de la phase proliférative, du 4^{ème} au 14^{ème} jour, la sécrétion d'œstrogènes par les follicules ovariens en croissance est responsable de la prolifération de l'endomètre : l'épithélium se régénère et les glandes prolifèrent.

Enfin, lors de la phase sécrétoire ou lutéale, du 14^{ème} au 28^{ème} jour, sous l'effet de la sécrétion de la progestérone par le corps jaune, l'endomètre se différencie et atteint sa maturité. Les glandes deviennent alors volumineuses et les artérioles sont spiralées. Entre le 19^{ème} et le 23^{ème} jour, c'est la période au cours de laquelle la composition de l'endomètre est la plus propice à la nidation : on parle de fenêtre d'implantation.

En l'absence de fécondation, la concentration en hormones sexuelles chute, et un nouveau cycle commence.

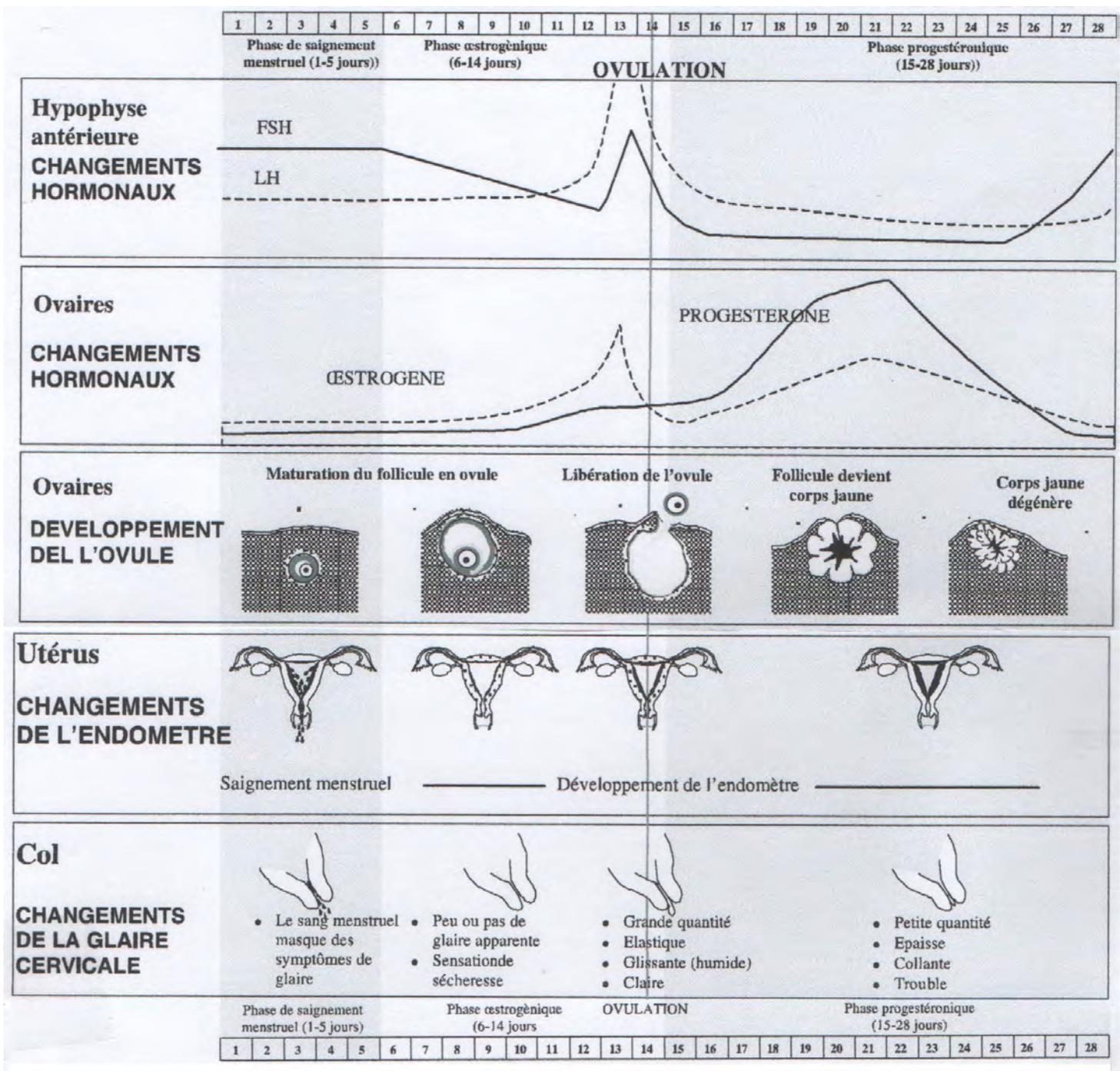


Figure 12 - Régulation de la fonction de reproduction chez la femme [23]

1.5. La fécondation [4]

Au cours du rapport sexuel, le vagin recueille des millions de spermatozoïdes. Constitués d'une tête et d'un flagelle, ils vont tenter de remonter l'appareil génital de la femme jusqu'à l'ovule pour le féconder. Au niveau du col de l'utérus, ils doivent franchir la glaire cervicale : à ce niveau 50% des spermatozoïdes sont déjà éliminés, et seulement une centaine parviendra à approcher l'ovule au niveau de l'une des trompes de Fallope. Au final, un seul

spermatozoïde réussira à traverser l'enveloppe protégeant l'ovule. La fécondation a lieu dans le tiers distal de la trompe.

Pendant qu'il migre vers l'utérus, l'ovocyte fécondé commence sa division cellulaire. Il ne se fixera à l'endomètre qu'au 7^{ème} jour : c'est la nidation.

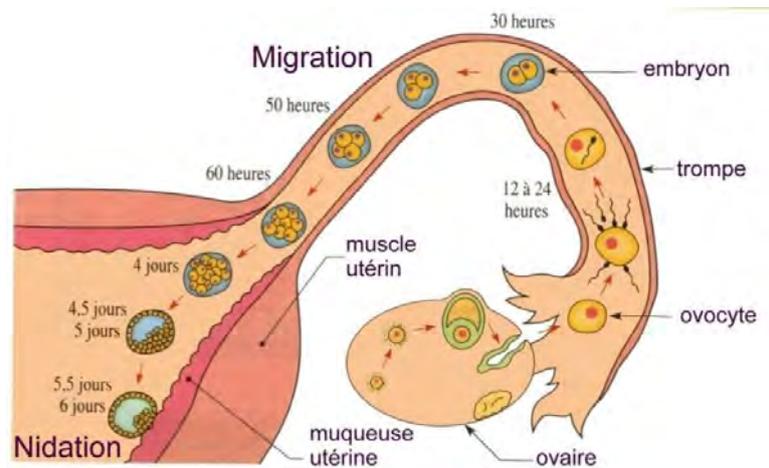


Figure 13 - Les étapes de la fécondation à la nidation [24]

A partir du 10^{ème} jour et jusqu'à la 9^{ème} semaine, l'embryon produit l'hormone gonadotrope chorionique (HCG). C'est elle qui permet au corps jaune de se maintenir et de continuer à sécréter les œstrogènes et la progestérone. En plus d'entretenir l'endomètre et de bloquer le cycle menstruel, ces hormones stimulent le développement des glandes mammaires.

La durée de vie d'un spermatozoïde est de 3 à 5 jours, celle de l'ovule est de 12 à 24 heures. Ainsi, la période de fertilité de la femme peut s'étendre jusqu'à 5 jours : de 4 jours avant l'ovulation à 24 heures après celle-ci.

2. La contraception hormonale œstroprogestative

2.1. Définition

La contraception œstroprogestative (OP) est basée sur l'administration d'un œstrogène et d'un progestatif de synthèse. [1]

Plus communément appelée "la pilule", elle procure, en plus de ces propriétés contraceptives, un confort de vie et a un effet global bénéfique pour la santé.

2.2 Mécanisme d'action [25]

Bien qu'il existe un grand nombre de pilules OP qui diffèrent par leur dosage et leur composition, leur mécanisme d'action général reste le même. Le progestatif joue le rôle de contraceptif proprement dit puisque c'est lui qui bloque l'ovulation. L'œstrogène a une action principalement locale sur l'endomètre et le col de l'utérus, permettant ainsi de maintenir un cycle menstruel régulier et de renforcer l'action contraceptive de la progestérone.

Les hormones synthétiques contenues dans ces pilules ont des actions similaires à celles produites naturellement par le corps de la femme et affectent de la même façon le cycle féminin à différents niveaux.

Tout d'abord, en maintenant un taux d'hormones constamment élevé, la pilule OP « fait croire » à l'hypothalamus qu'une grossesse est en cours, et bloque alors la production de FSH et de LH. Il n'y a donc pas de maturation des follicules: l'ovulation est bloquée.

Le mucus est lui aussi modifié sous l'influence du progestatif qui le maintient épais, formant une barrière naturelle pour les spermatozoïdes.

Enfin, le phénomène d'ovulation étant supprimé, il n'y a plus de production d'œstrogène par les follicules ovariens. Suite à ces faibles taux sanguins d'œstrogène, la glaire ne peut être rendue fertile, et l'endomètre ne se développe pas pour devenir riche et épais et n'est donc pas préparé à la nidation. Ceci explique que l'écoulement menstruel est diminué sous contraception orale.

Ainsi, la pilule combinée exerce son effet contraceptif en agissant à trois niveaux, on parle alors de "triple verrou contraceptif" :

- _ elle supprime l'ovulation
- _ elle modifie l'endomètre, rendant la nidation plus difficile
- _ elle épaissir la glaire cervicale, empêchant la pénétration du sperme

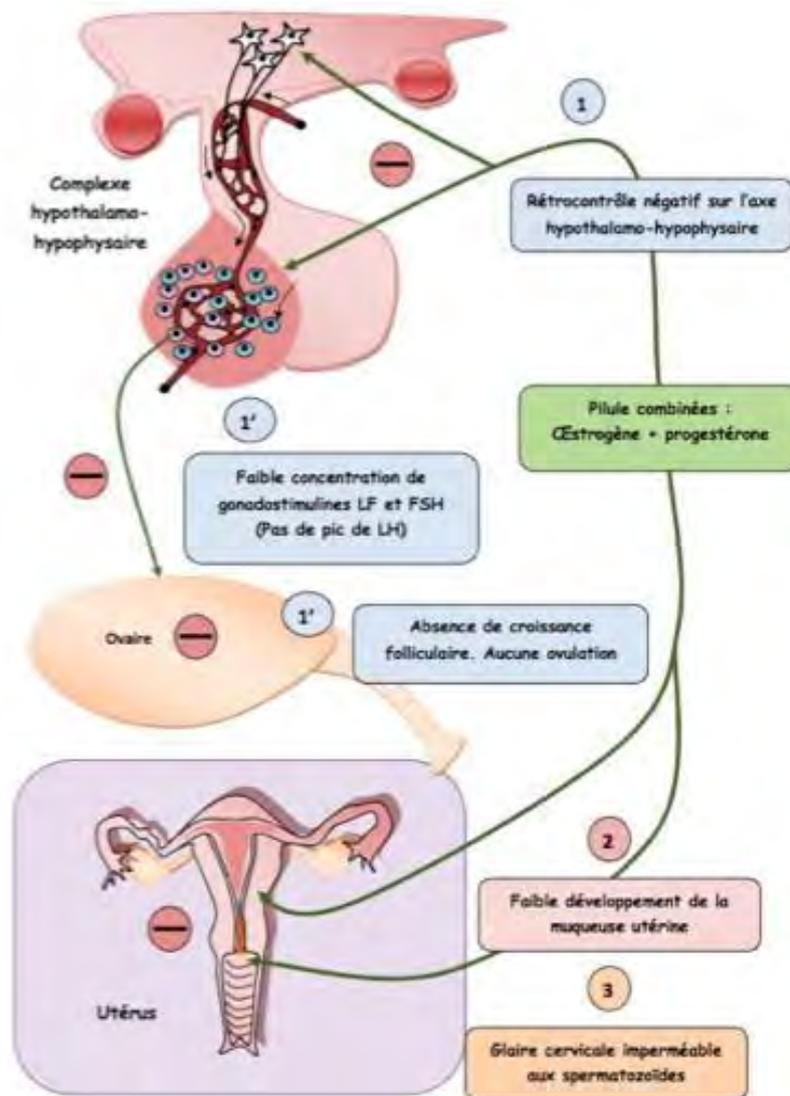


Figure 14 – Mécanisme d’action de la pilule OP [104]

Ces différents effets sur le cycle féminin sont réversibles. En effet, la capacité de la femme à concevoir revient rapidement une fois la pilule arrêtée.

2.3. Les modalités de prise [26] [1]

Lors de l’instauration de la pilule OP, il est conseillé de la débiter le premier jour des règles : elle est alors efficace immédiatement.

Il existe des plaquettes composées de 21 ou de 28 comprimés. Pour celles contenant 21 comprimés, le premier est pris le premier jour des règles puis un chaque jour pendant 21 jours, suivis de 7 jours sans prise. Le 8^{ème} jour, une nouvelle plaquette est commencée. Celles contenant 28 comprimés sont prises les unes à la suite des autres sans faire de pause entre

chaque plaquette. Dans ce type de pilules, les 21 ou 24 premiers comprimés contiennent les hormones tandis que les 7 ou 4 derniers sont des placebos, c'est-à-dire qu'ils ne contiennent aucun principe actif. Il faut alors veiller à prendre les comprimés dans l'ordre indiqué sur la plaquette.

Dans tous les cas, lors de la phase d'arrêt ou de prise des placebos, une hémorragie de privation survient: ce sont des règles artificielles provoquées par la pilule OP.

L'observance étant capitale pour assurer l'efficacité contraceptive, il est conseillé aux utilisatrices de prendre le comprimé à heure fixe : la prise de la pilule peut être associée à un geste de la vie quotidienne (brossage des dents, prise de café...) ou être rappelée à l'aide d'une alarme.

L'utilisatrice doit être informée des situations altérant l'efficacité de la contraception OP, comme la survenue de vomissement moins de 3 heures après la prise d'un comprimé, les épisodes de diarrhées ou encore la prise d'autres médicaments inducteurs enzymatiques comme certains antiépileptiques, antibiotiques, antirétroviraux...

2.4. Classification [4] [27]

Il existe aujourd'hui de nombreuses associations OP disponibles sur le marché. Aussi, afin de faciliter la prescription de ces pilules et de pouvoir les adapter au mieux à chaque femme, on peut les classer selon différents critères. En fonction de l'objectif recherché par le médecin et sa patiente, le prescripteur peut se référer au classement le plus adapté.

On peut tout d'abord classer les pilules suivant leur schéma thérapeutique. En effet, la dose d'hormones de chaque comprimé peut varier ou non au cours de la plaquette selon le type de pilule. Lorsque le dosage quotidien d'hormones reste fixe, on parle de pilule monophasique. Dans les pilules bi-phasiques, l'œstrogène et/ou le progestatif sont à doses plus élevées dans la deuxième partie de la plaquette. Pour les pilules tri-phasiques, l'œstrogène et le progestatif sont à doses variables, créant trois phases différentes : le but de ces pilules est de diminuer la dose totale d'hormones et de mimer au mieux le cycle physiologique. Enfin une pilule quadriphasique est désormais disponible (Qlaira[®]) : la dose d'œstrogène augmente progressivement du premier au 26^{ème} jour selon quatre phases tandis que les doses de progestatif diminuent du 3^{ème} au 24^{ème} jour et sont nulles durant le reste du cycle. Cependant, cette classification présente peu d'intérêt.

Une classification en fonction de la dose d'œstrogène semble plus intéressante. Les premières pilules dosées à plus de 50µg d'éthinylestradiol (EE) ont aujourd'hui disparu du marché.

Aujourd'hui, on parle de pilule normo dosées lorsqu'elles contiennent plus de 35µg d'EE, et mini dosées lorsqu'elles en contiennent moins.

Enfin, la classification traditionnelle habituellement utilisée est la classification des OP suivant le type de progestatif associé. On parle alors de pilules de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et parfois même de 4^{ème} génération faisant référence à la génération de progestatif utilisé, basée uniquement sur l'ordre d'apparition sur le marché de ces progestatifs.

Initialement, on ne parle de générations que pour les progestatifs dérivés de la testostérone.

On classe alors les pilules ainsi :

_ pilules de 1^{ère} génération : 30 à 50 µg d'EE + norethistérone

_ pilules de 2^{ème} génération : 30 à 50µg d'EE + lévonorgestrel

_ pilules de 3^{ème} génération : 15 à 35 µg d'EE + désogestrel ou norgestimate ou gestodène

Ensuite, par abus de langage ou par facilité de classification, les dérivés de la progestérone et de la spironolactone ont été appelés progestatifs de 4^{ème} génération.

C'est donc en s'appuyant sur cette classification largement utilisée aujourd'hui que nous allons étudier l'évolution de ces différentes pilules OP dans une nouvelle partie.

| Génération progestatif | Dénomination commune (DC) | Phases | Dosage | Spécialités |
|---|---------------------------|---|--|---|
| 1 ^{ère} | Noréthistérone | Triphasique | Noréthistérone 500 puis 750 µg puis 1000 µg, EE 35 µg | Triella |
| 2 ^{ème} | Lévonorgestrel | Monophasique | Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg | Minidril – Ludéal - Zikiale |
| | | | Lévonorgestrel 100 µg, EE 20 µg | Leeloo – Lovavulo - Optilova |
| | | Biphasique | Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg | Adépál - Pacilia |
| | Triphasique | Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg | Trinordiol – Amarance – Daily - Evanecia | |
| | Norgestrel | Monophasique | Norgestrel 500 µg, EE 50 µg | Stédiril |
| 3 ^{ème} | Désogestrel | Monophasique | Désogestrel 150 µg, EE 20 µg | Mercilon - Désobel 150/20 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/20 Biogaran - / Zentiva |
| | | | Désogestrel 150 µg, EE 30 µg | Varnoline - Désobel 150/30 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/30 Biogaran / Zentiva Varnoline continu |
| | Gestodène | Monophasique | Gestodène 60 µg, EE 15 µg | Edenelle - Mélodia – Minesse – Optinesse - Sylviane - Gestodène Ethinylestradiol 60/15 Biogaran / Teva / Arrow / Zentiva |
| | | | Gestodène 75 µg, EE 20 µg | Harmonet, Méliane - Carlin 75/20 - Efezial 75/20 - Félixita 75/20 - Gestodène Ethinylestradiol 75/20 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus |
| | Gestodène | Triphasique | Gestodène 75 µg, EE 30 µg | Minulet – Monéva - Carlin 75/30 - Efezial 75/30 - Félixita 75/30 - Gestodène Ethinylestradiol 75/30 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus |
| | | | Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg | Phaéva - Tri-Minulet - Perléane |
| | Norgestimate | Monophasique | Norgestimate 250 µg, EE 35 µg | Cilest - Effiprev |
| | | Triphasique | Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg | Tricilest - Triafemi |
| Autres (parfois appelées 4 ^{ème} génération) | Chlormadinone | Monophasique | Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg | Bélara |
| | Drospirénone | Monophasique | Drospirénone 3 mg, EE 30 µg | Jasmine – Convuline - Drospibel 3 mg / 30 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 30 µg Biogaran |
| | | | Drospirénone 3 mg, EE 20 µg | Jasminelle – Bélanette - Drospibel 3 mg / 20 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran Jasminelle continu - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran continu Yaz – Rimendia |
| | | | | |
| | Diénogest | Multiphasique | Diénogest 5 paliers en mg : 0, 2, 3, 0 puis 0 Valérate d'estradiol 5 paliers en mg : 3, 2, 2, 1 puis 0. | Qlaira |
| Nomégestrol | Monophasique | Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg | Zoely | |

Tableau 4 - Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1er Janvier 2013 [28]

**PARTIE III LES PILULES DE 3^{ème}
ET DE 4^{ème} GENERATION**

1. Pilules : de la première à la quatrième génération [29] [30] [31]

C'est en 1920 que débutent les premières recherches sur les hormones sexuelles. Les connaissances sur la physiologie de la reproduction se développent aussi, notamment après la découverte de la progestérone en 1934 et de ses propriétés inhibitrices de l'ovulation à la suite d'expériences animales. D'autres hormones ayant ces mêmes propriétés sont également identifiées, comme l'œstrone en 1935.

Le coût très élevé des substances extraites d'animaux limite toutefois la poursuite de ces recherches et leurs applications. En 1939, Russel Marker, professeur en chimie organique aux Etats Unis réussit à fabriquer de la progestérone à partir de plantes. Il fonde alors la société Syntex à Mexico en 1944 et dépose un brevet en 1951 sur l'hémi-synthèse de la noréthistérone. À la même époque, une autre compagnie dépose elle aussi une demande de brevet portant sur une substance très voisine : le noréthynodrel. Il s'agit de deux dérivés de la progestérone dont l'hémi-synthèse s'avérera déterminante car la progestérone est une molécule très peu active par voie orale.

Ce n'est réellement qu'à partir de 1951 que les recherches s'orientent vers l'aspect contraceptif de ces hormones, notamment grâce à l'initiative de deux femmes. C'est en effet Margaret Sanger, fondatrice du planning familial américain, qui réussit à convaincre Grégory Pincus un spécialiste internationalement reconnu pour ses travaux sur les hormones, de la nécessité d'une contraception hormonale. Le développement de ce projet de pilule contraceptive est rendu possible grâce à l'aide financière importante et continue de Katherine McCormick, riche héritière et militante féministe.

Afin d'échapper tant à l'hostilité générale concernant les recherches sur la contraception qu'aux restrictions d'ordre strictement légales, le Dr Pincus décide de mener une étude clinique à Porto Rico pour tester l'efficacité de l'association d'un œstrogène de synthèse et d'un progestatif de synthèse, le norethynodrel.

C'est ainsi que le 10 Juin 1957, la Food and Drug Administration (FDA) délivre une première autorisation de mise sur le marché pour l'Enovid[®] 10mg (150µg de mestranol et 9.58mg de norethynodrel) dans l'indication de troubles menstruels et de fausse couche. L'Enovid[®] est toutefois dès ce moment utilisé officieusement par de nombreuses femmes à des fins contraceptives. La première pilule ayant officiellement l'indication contraceptive est Enovid[®] 5mg approuvée par la FDA le 9 Mars 1961 : elle est alors composée de 5 mg de norethynodrel et de 75µg de mestranol. La même année, la première pilule disponible en Europe est Anovlar[®], contenant 1mg de noréthistérone et 50 µg d'EE et c'est seulement en 1967 qu'elle est autorisée en France.

Même si elle représente une étape révolutionnaire dans la vie des femmes, sa tolérance apparaît être médiocre en raison de la dose de stéroïdes utilisée et de l'effet androgénique des progestatifs de première génération qui se traduisent par une prise de poids importante, de l'acné, des problèmes veineux...

Afin d'améliorer cette tolérance, de nouveaux progestatifs présentant une plus faible activité androgénique sont synthétisés : le norgestrel et son dérivé lévogyre, le lévonorgestrel. Les pilules de 2^{ème} génération font ainsi leur apparition dans les années 1970.

Cependant, bien que la recherche de nouvelles molécules ne cesse de se développer et que l'utilisation de ces pilules soit en plein essor, le risque lié à leur utilisation reste sous estimé pendant de nombreuses années. En effet, un grand nombre de thromboses veineuses a été constaté et déploré de suite après la mise sur le marché d'Enovid® aux USA. C'est d'ailleurs en 1961 que le premier cas d'embolie pulmonaire lié à la contraception orale a été décrit par Jordan et publié dans le journal The Lancet [32]. Mais il a fallu attendre une dizaine d'années pour que les études épidémiologiques démontrent ce risque accru d'accident thromboembolique.

Une commission de la FDA se réunit en 1963 et décrit 272 embolies pulmonaires et 30 décès pour 2 millions d'utilisatrices. Elle estime aussi la mortalité suite à une maladie thromboembolique à 12,2 par millions de femmes utilisatrices d'Enovid® et à 8,4 par millions de femmes non utilisatrices, bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative. [30]

En 1968, Vessey et Doll réalisent la première étude cas témoins chez des femmes âgées de 16 à 40 ans hospitalisées dans 19 hôpitaux généraux pour des accidents thromboemboliques veineux non mortels entre 1964 et 1966 : ils concluent alors que ces accidents sont observés chez 10 femmes sur 20 000 prenant une contraception orale et seulement chez 1 sur 20 000 ne prenant pas de contraception orale. [33] [34]

Une nouvelle étude montre que l'augmentation du risque de maladie thromboembolique est proportionnelle à la dose d'éthinylestradiol. [33]

A partir de 1968, le mestranol n'est plus utilisé dans les pilules œstroprogestatives et la dose d'EE est diminuée à 50µg. Aussi à la suite d'un audit au sénat dirigé en 1970, le sénateur Gaylord Nelson oblige les groupes pharmaceutiques à inclure un livret d'information sur les risques des pilules dans leurs boîtes de présentation.

Vers 1976 apparaissent les "mini pilules". Elles sont alors dosées à 30µg d'EE, et contiennent toujours un progestatif de deuxième génération. En effet à ce moment, l'hypothèse retenue est

que le risque thromboembolique veineux est directement lié à la dose d'œstrogène utilisée et deux grandes enquêtes viennent confirmer ce lien. La première enquête suédoise révèle que la diminution des ventes de pilules fortement dosées en EE est associée à une diminution des cas de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). La deuxième étude est britannique et montre que le risque de décès par embolie pulmonaire (EP) est plus faible avec les pilules dosées à 30µg d'œstrogène qu'avec les pilules plus fortement dosées. [30] [33]

Dès lors, un objectif constant de la recherche est de réduire la dose d'EE. C'est l'utilisation de progestatifs très anti-gonadotropes qui permet cette évolution. Ces molécules plus « puissantes » permettent en effet de pallier à la diminution des œstrogènes contenus dans les pilules OP tout en conservant leur efficacité.

C'est ainsi que dès les années 1990, les pilules de 3^{ème} génération arrivent sur le marché. En plus d'être d'avantage anti-gonadotropes, les progestatifs contenus dans ces pilules présentent une activité androgénique diminuée par rapport aux progestatifs de 1^{ère} ou 2^{ème} génération. Ces nouvelles pilules sont alors présentées comme ayant un risque cardiovasculaire diminué et sont donc largement prescrites dès leur commercialisation. Bien que le risque artériel diminué soit effectivement confirmé par plusieurs études, un plus grand nombre d'accidents thromboemboliques veineux (ATEV) est rapidement constaté. Cette augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse est médiatisée en 1995 au travers d'une étude réalisée par Jick et coll. mettant alors en évidence un risque relatif de 1,8-1,9 pour les progestatifs de 3^{ème} génération en comparaison au lévonorgestrel. [35]

La même année, la World Health Organization (WHO) publie une étude cas témoins internationale montrant un risque thrombotique multiplié par 2,6 pour le désogestrel et le gestodène par rapport au lévonorgestrel. [36]

A ce stade, la nature du progestatif est désormais mis en cause dans l'augmentation du risque d'évènements thromboemboliques.

Depuis 1995 et aujourd'hui encore, le risque de thrombose veineuse sous œstroprogestatifs contenant des progestatifs de 3^{ème} génération par rapport aux progestatifs de 2^{ème} génération a été de très nombreuses fois étudié.

En 2001, deux méta-analyses (l'une publiée par Hennessy et coll. et l'autre par Kemmeren et coll.) estiment de nouveau à 1.7 le risque thromboembolique veineux (TEV) des pilules de 3^{ème} génération en comparaison à celles de 2^{ème} génération. [37] [38]

Les molécules les plus récentes, considérées parfois comme des progestatifs de 4^{ème} génération, sont aussi mises en cause dans cette augmentation du risque TEV.

C'est le cas de l'acétate de cyprotérone (CPA), progestatif utilisé dans Diane® 35 en association avec 35µg d'EE depuis 1987. Vasilakis Scaramozza et coll. rapportent en effet un risque relatif d'accident thromboembolique veineux multiplié par 4 chez les utilisatrices de CPA par rapport à celles utilisant du lévonorgestrel. [39] Il faut toutefois rappeler que ce médicament, bien que possédant un effet contraceptif avéré, est indiqué dans le traitement de l'acné et ne possède en aucun cas une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la contraception.

La drospirénone, un autre progestatif concerné par cette augmentation de risque, est commercialisée pour la première fois en 2002 dans la pilule Jasmine® en association à l'EE. Qualifiée, à tort selon certains professeurs et gynécologues, de progestatif de 4^{ème} génération, elle présente un risque TEV augmenté par rapport au lévonorgestrel selon une étude cas témoins publiée en 2011. [40]

Ainsi, du point de vue épidémiologique, l'utilisation de la pilule œstroprogestative semble clairement entraîner une augmentation du risque d'accident thromboembolique veineux. Il apparaît de plus que ce sont les pilules les plus récentes, de 3^{ème} ou de 4^{ème} génération, qui présentent le risque le plus important, le multipliant par deux par rapport aux pilules de 2^{ème} génération.

C'est maintenant en étudiant ces progestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} génération d'un point de vue pharmacologique que nous allons tenter de comprendre par quels mécanismes elles augmentent la survenue d'accidents thromboemboliques. De plus, en analysant leurs effets sur différents paramètres biologiques dans une autre partie, nous allons essayer de répondre aux questions suivantes : ces pilules, déremboursées aujourd'hui, ne présentent-elles que des risques majorés en comparaison aux pilules de 2^{ème} génération ? Ou est-ce qu'au contraire, les améliorations qu'elles sont censées apporter et qui ont été annoncées lors de leur mise sur le marché sont démontrées ?

2. Les molécules utilisées

2.1. Les estrogènes de synthèse [4] [41]

L'**éthinyloestradiol** a longtemps été le seul œstrogène utilisé dans les contraceptifs oraux combinés (COC) et reste aujourd'hui encore la molécule œstrogénique de référence en matière de contraception. Elle est d'ailleurs retrouvée dans la plupart des associations œstroprogestatives à une dose qui varie de 15 à 40µg par comprimé suivant le type de pilule.

L'EE est un œstrogène stéroïde de synthèse. Il est obtenu par modification de l'hormone naturelle, l'œstradiol, grâce à l'ajout d'un groupement éthinyl sur le carbone 17 (C17). C'est d'ailleurs la présence de ce groupement qui confère à la molécule sa puissante activité œstrogénique. Ce composé de synthèse a en effet une action cent fois plus puissante que celle de l'œstradiol.

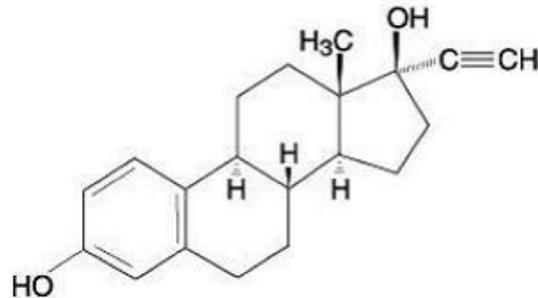


Figure 15 - Structure de l'éthinylestradiol [41]

Très récemment, en 2009, la première pilule à base de **valérate d'œstradiol** a été commercialisée en France sous le nom de Qlaira[®]. C'est la première fois depuis 1960 que la composante œstrogénique évolue. Cela permet d'élargir encore la classification des OP.

Le valérate d'œstradiol est un ester du 17- β -œstradiol naturel. Une fois dans l'organisme, cet œstrogène se comporte comme l'œstradiol endogène, et c'est à ce titre que Qlaira[®] est souvent qualifiée de pilule « naturelle ». [42]

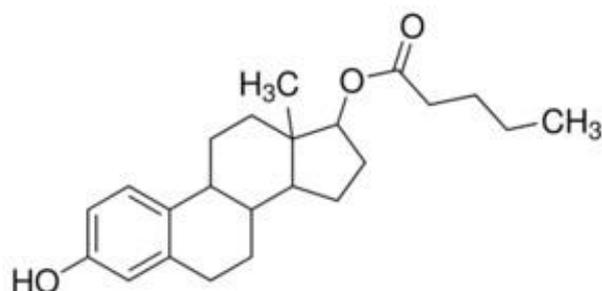


Figure 16 - Structure du valérate d'œstradiol [45]

2.2. Les progestatifs de synthèse [43] [44] [45] [41]

Il existe en revanche de nombreux progestatifs de synthèse disponibles entrant dans la composition des COC. Ils possèdent tous une activité anti-gonadotrope très supérieure à celle

de la progestérone naturelle.

Suivant leur structure chimique, on classe ces progestatifs de synthèse en trois grandes familles : les dérivés de la testostérone, les dérivés de la progestérone et les dérivés de la spironolactone.

Chaque molécule se lie avec plus ou moins d'affinité aux différents récepteurs des stéroïdes (progestérone, androgènes, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, œstrogènes). C'est cette affinité de liaison variable et propre à chaque molécule qui permet de définir leur profil d'activité biologique.

Les progestatifs sont classés en génération en fonction de leur date d'apparition sur le marché.

❖ Les premiers progestatifs synthétisés sont dérivés de la testostérone (dérivés norstéroïdes) et appartiennent au groupe des œstranes (18 atomes de carbone). La **norethistérone** est le seul dérivé de ce groupe encore disponible actuellement retrouvé en association avec un œstrogène dans la pilule Triella[®]. Elle fait donc parti des progestatifs de **1^{ère} génération**, et possède une activité androgénique significative.

Les progestatifs de **2^{ème} génération** sont aussi des dérivés norstéroïdes et appartiennent au groupe des gonanes (17 atomes de carbone). Il s'agit du **norgestrel** et du **lévonorgestrel**, sa forme biologiquement active. Dérivés aussi de la testostérone, leur structure augmente leur puissance progestative mais aussi leur pouvoir androgénique.

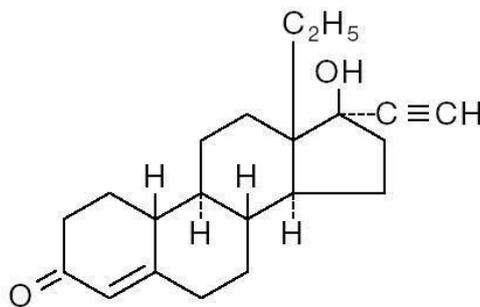


Figure 17 - Structure du lévonorgestrel [43]

Dans ce même groupe des gonanes, le **désogestrel**, le **gestodène** et le **norgestimate** sont obtenus à partir du lévonorgestrel. Ces molécules ont une activité androgénique beaucoup moins marquée : ce sont les progestatifs de **3^{ème} génération**.

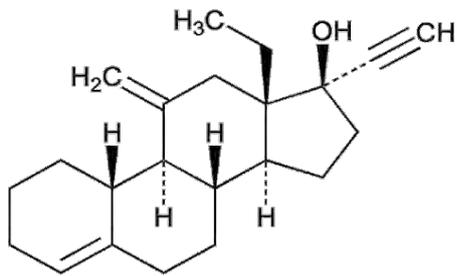


Figure 18 - Structure du désogestrel [43]

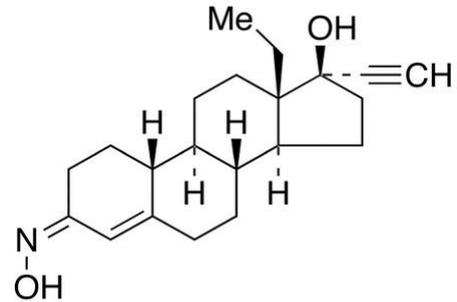


Figure 19 - Structure du norgestimate [43]

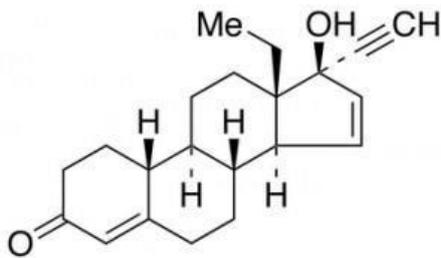


Figure 20 - Structure du gestodène [43]

- ❖ Les dérivés de la progestérone possèdent des propriétés androgéniques faibles voire nulles. Parmi eux, l'**acétate de chlormadinone** (Belara[®]) possède une activité antigonadotrope modéré et quasiment pas d'effet androgénique. L'**acétate de cyprotérone** (Diane[®]35) possède lui une puissante activité anti-gonadotrope et se caractérise par une forte activité anti-androgénique. Cependant, cette dernière molécule n'a pas l'AMM en France en tant que contraceptif.

Faisant partis d'une nouvelle génération de progestatifs, ils sont parfois appelés « progestatifs de **4^{ème} génération** »

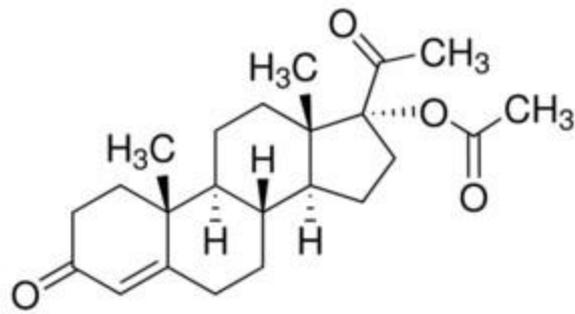


Figure 21 - Structure de l'acétate de chlormadinone [43]

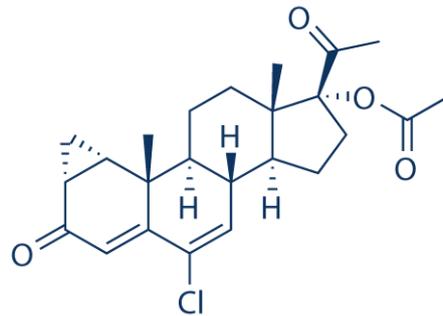


Figure 22 - Structure de l'acétate de cyprotone [43]

- ❖ Parmi ces progestatifs de dernière génération, on retrouve aussi un dérivé de la spironolactone, la **drospirénone**. Elle se caractérise par un profil pharmacologique très proche de celui de la progestérone naturelle. Elle présente en effet des propriétés antiminérocorticoïdes permettant de contrebalancer la rétention hydro-sodée induite par les œstrogènes (prévention cardiovasculaire). La drospirénone possède en plus une activité anti-androgénique qui lui confère un intérêt chez les femmes présentant de l'acné ou de la séborrhée. [46]

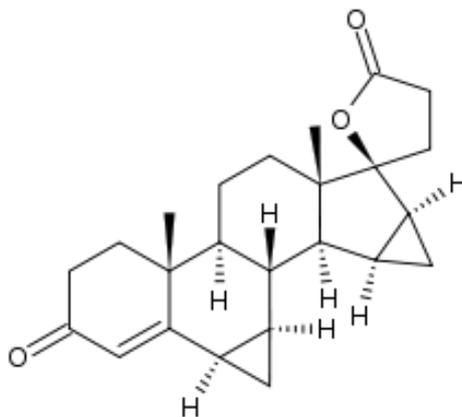


Figure 23 - Structure de la drospirénone [43]

- ❖ Un progestatif plus récent, le **diénogest**, est qualifié de « progestatif hybride ». En effet, bien que dérivé de la nortestostérone, sa structure chimique originale lui confère des propriétés qui associent à la fois les spécificités des dérivés de la testostérone et celles des dérivés de la progestérone. [46]

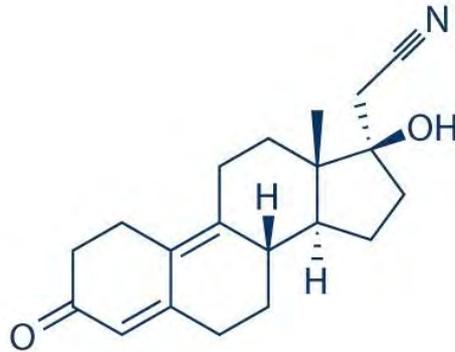


Figure 24 - Structure du diénogest [43]

- ❖ Enfin, l'**acétate de nomégestrol** est le dernier progestatif arrivé sur le marché français en 2011. Il est associé au 17- β -œstradiol et est commercialisé sous le nom de Zoely[®]. Il appartient à la famille des norpregnanes (dérivés de la progestérone). Il est doté d'une activité anti-androgénique modérée et est dépourvu d'activité œstrogénique et glucocorticoïde. Des études ont ainsi démontré les effets bénéfiques métaboliques de l'association de ce progestatif à l'EE, notamment sur les paramètres lipidiques et hémostatiques.

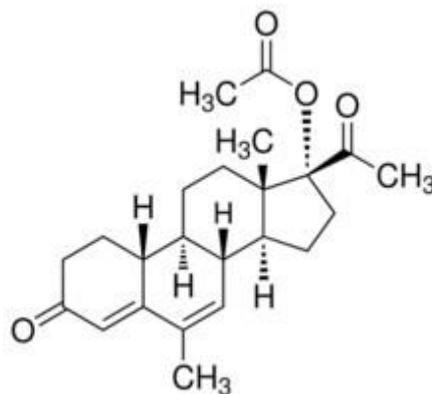


Figure 25 - Structure de l'acétate de nomégestrol [43]

3. Propriétés pharmacologiques

3.1. Profil pharmacologique des œstrogènes

3.1.1. Pharmacocinétique [47]

❖ L'éthinylestradiol

L'EE est absorbé rapidement et complètement au niveau de la paroi intestinale. Son radical en C17 le protège de l'action de la 17-hydroxy-déshydrogénase, une enzyme qui dégrade l'œstradiol naturel en œstrone moins actif.

Le pic plasmatique est atteint environ deux heures plus tard et décroît progressivement jusqu'aux concentrations de bases en 24 heures.

Contrairement aux œstrogènes naturels, il ne se fixe pas à la protéine de transport plasmatique, la sex hormon-binding globulin (SHBG). Il se lie fortement à l'albumine sérique (98%). En revanche, comme la plupart des œstrogènes, il induit la synthèse de la SHBG.

Au niveau du foie, l'EE subit une forte métabolisation par hydroxylation grâce à l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4). Alors qu'une fraction hydroxylée reste fixée aux microsomes hépatiques, d'autres métabolites non fixés sont sulfo-conjugués et glycoconjugués puis éliminés par voie biliaire et urinaire.

Le métabolisme de l'EE est donc modifié en présence d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique.

Enfin, le groupement éthinyl rend la molécule résistante à la dégradation intestinale et hépatique et conduit à son accumulation au niveau du foie (40% de l'EE reste capté dans le foie).

❖ Le valérate d'œstradiol

Le valérate d'œstradiol est obtenu par estérification du 17- β -œstradiol naturel.

Il est absorbé rapidement et complètement dans le tractus gastro-intestinal. Au cours de l'absorption, il subit une hydrolyse et libère de l'acide valérique et de l'œstradiol.

Les concentrations maximales sont observées en général 3 à 6 heures après la prise orale. Les concentrations retombent aux valeurs de bases après 24 heures.

L'œstradiol libéré se comporte comme l'œstradiol endogène et subit une oxydation rapide en œstrone. Cette oxydation est réversible et il existe un équilibre dynamique entre l'œstradiol et l'œstrone.

Dans la circulation, l'œstradiol se fixe fortement à la SHBG et avec une affinité moins importante sur l'albumine. Finalement, 2 à 3% de l'œstradiol reste sous forme libre. C'est cette fraction libre qui est active.

L'élimination des métabolites a lieu essentiellement par voie rénale sous forme conjuguée (glucuronides ou sulfates), et une faible partie d'œstradiol est éliminée sous forme inchangée.

3.1.2. Pharmacodynamie [48] [49] [50]

Les effets des œstrogènes résultent de leur interaction avec les récepteurs aux œstrogènes. Ils sont présents principalement au niveau des organes sexuels féminins, mais on les retrouve au niveau d'autres organes tels que l'hypothalamus, l'hypophyse, les os, le foie et les artères.

La présence ubiquitaire des récepteurs aux estrogènes permet d'expliquer d'une part les effets de l'EE sur les organes génitaux, effets attendus lors de l'utilisation d'une contraception, mais également les effets extra-génitaux observés.

Grâce à sa structure chimique, l'EE présente plusieurs avantages, comme une meilleure biodisponibilité et une puissance biologique près de 100 fois supérieure à celle du β -œstradiol. Mais cette puissance biologique et sa forte affinité pour le foie sont aussi responsables de ses effets secondaires vasculaires et métaboliques.

Bien que l'EE ne se lie pas à la SHBG, elle induit la synthèse de celle-ci. Ainsi, une dose de 20 à 30 μ g multiplie par deux la concentration de SHBG. L'EE est aussi responsable de l'augmentation de la concentration d'angiotensinogène.

Par ailleurs, l'EE circulant librement sous forme non liée et sa $t_{1/2}$ étant supérieure à 24 heures, il s'accumule dans l'organisme.

Ces caractéristiques expliquent qu'il existe une grande variabilité interindividuelle et intra-individuelle, notamment lors de l'administration répétée d'EE.

3.2. Profil pharmacologique des progestatifs

3.2.1. Pharmacocinétique [44] [47] [51] [52]

❖ Le lévonorgestrel

Après administration orale, le lévonorgestrel est rapidement et presque complètement absorbé. Les concentrations sériques maximales sont atteintes au bout d'environ 1 heure.

Dans le sérum, 65% du lévonorgestrel se lie à la SHBG et 35% à l'albumine.

Le métabolisme se produit essentiellement par une réduction du cycle A, des hydroxylations en 1, 2 et 16 suivies d'une conjugaison sous forme de glucuronides.

Le lévonorgestrel et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines, et une plus faible partie est éliminée dans les selles.

❖ Le désogestrel

Le désogestrel est rapidement et presque entièrement absorbé par la muqueuse intestinale. Au cours de l'absorption, il subit une hydroxylation et est totalement converti en étonogestrel, son métabolite biologiquement actif grâce à l'iso-enzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP 2C9).

L'étonogestrel se lie à 98% aux protéines plasmatiques, principalement à la SHBG.

L'étonogestrel est à son tour métabolisé dans le foie à partir du CYP 3A4. Les métabolites, transformés par conjugaison en dérivés glucuronides et sulfates, sont ensuite éliminés par voie urinaire principalement, mais aussi dans la bile et les fèces.

❖ Le gestodène

Après administration orale, le gestodène est résorbé rapidement et complètement. Sa biodisponibilité est d'environ 99%.

Il se lie spécifiquement et avec une forte affinité (50 à 70%) à la SHBG, mais aussi à l'albumine sérique. Seuls 1 à 2% de la concentration sérique totale est sous forme de stéroïde libre.

Le gestodène est complètement métabolisé dans le foie par réduction du cycle A ainsi que par plusieurs étapes d'hydroxylations.

Les métabolites ainsi formés sont éliminés à 60% dans les urines et à 40% dans la bile.

❖ Le norgestimate

Le norgestimate est une pro-drogue qui n'est pas détectable dans le plasma en raison d'un métabolisme intestinal et hépatique très rapide.

Les métabolites pharmacologiquement actifs, la norelgestromine et le norgestrel, atteignent leur pic de concentration plasmatique dans les deux heures qui suivent la prise.

Ces deux métabolites présentent un taux élevé de liaison aux protéines plasmatiques (>97%).

La norelgestromine est liée à l'albumine et non à la SHBG, tandis qu'au contraire le norgestrel est lié principalement à la SHBG et de façon beaucoup plus faible à l'albumine.

La norelgestromine, métabolite principal du norgestimate, est métabolisée dans le foie en norgestrel actif ainsi qu'en d'autres métabolites hydroxylés. Les CYP 3A4 et CYP 2A6 contribuent au métabolisme.

Les métabolites sont ensuite conjugués, puis excrétés à 47% par l'urine et à 37% par les selles.

❖ La drospirénone

Après administration orale, la drospirénone est rapidement et presque complètement absorbée. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues après 1 à 2 heures. Sa biodisponibilité est de 76-85%.

Elle est liée à 96% à l'albumine mais ne se lie pas à la SHBG. Seulement 3 à 5% de la concentration totale se trouve sous forme libre dans la circulation.

La drospirénone est presque complètement métabolisée. L'un des métabolites, la forme acide de la drospirénone, est obtenu par ouverture du cycle lactone. L'autre métabolite principal formé est la 4,5-di-hydro-drospirénone-3-sulfate. La drospirénone est faiblement métabolisée par le CYP3A4.

Ses métabolites sont éliminés à raison de 54-58% par les fèces et de 42-46% par les urines.

❖ L'acétate de chlormadinone

L'acétate de chlormadinone (CMA) est résorbé rapidement et presque totalement après son

administration orale. Sa biodisponibilité systémique est élevée car il n'est pas soumis à un effet de premier passage. Les concentrations plasmatiques sont maximales après 1 à 2 heures.

La liaison du CMA aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, est supérieure à 95%. Il n'a par contre aucune affinité de liaison pour la SHBG.

Après avoir subi plusieurs étapes d'oxydation, de réduction et de conjugaison à l'acide glucuronique et au sulfate, de nombreux métabolites sont obtenus. Les principaux, le 3 α - et le 3 β -hydroxy-CMA, ont une activité anti-androgène et anti-gonadotrope comparable au CMA lui-même.

Le CMA et ses métabolites sont éliminés en proportion égales dans les urines et les selles.

❖ L'acétate de cyprotérone

Après administration orale, l'acétate de cyprotérone est totalement résorbé. La concentration sérique maximale est obtenue au bout d'environ 3 heures. Sa biodisponibilité est de 88%.

Il est presque exclusivement présent dans le plasma sous forme liée à l'albumine. La fraction libre représente environ 3 à 4%.

L'acétate de cyprotérone est métabolisé par hydroxylation et par conjugaison. Ces réactions sont catalysées principalement par le CYP 3A4.

Une faible partie de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans la bile. C'est essentiellement sous forme de métabolites que l'acétate de cyprotérone est éliminé : 30% par l'urine, 70% par les selles.

❖ Le diénogest

Administré par voie orale, le diénogest est absorbé rapidement et presque complètement. Le pic de concentration sérique est atteint au bout d'une heure environ. Sa biodisponibilité est de 91%.

Le diénogest ne se lie pas à la SHBG. Il circule essentiellement lié à l'albumine (90%), et sous forme libre (10%).

Il est presque entièrement métabolisé au niveau du foie par hydroxylation, principalement par le CYP 3A4. Les métabolites obtenus sont pharmacologiquement inactifs et après conjugaison, ils sont rapidement excrétés dans les urines (86%) et dans les selles.

❖ L'acétate de nomégestrol

L'acétate de nomégestrol (NOMAC) administré par voie orale est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes au bout de 2 heures. Sa biodisponibilité est de 63%. Il se lie massivement à l'albumine (97-98%) mais ne se lie pas à la SHBG.

Le NOMAC est métabolisé par les enzymes hépatiques du CYP450, principalement les CYP 3A4 et CYP 3A5 et de façon moins importante les CYP 2C19 et CYP 2C8. Plusieurs métabolites hydroxylés inactifs sont obtenus. Le NOMAC et ses métabolites sont ensuite conjugués au glucuronide et au sulfate.

L'excrétion du NOMAC et de ses métabolites se fait de façon plus importante dans les selles que dans les urines.

3.2.2. Pharmacodynamie [43] [44] [48] [51] [53]

Les progestatifs de synthèse sont tous capables de se lier aux récepteurs de la progestérone et de reproduire les effets biologiques de l'hormone naturelle sur l'endomètre. Cependant, aucun progestatif de synthèse ne reproduit exactement tous ses effets.

Quelle que soit leur génération, les progestatifs de synthèse possèdent tous une activité antigonadotrope supérieure à la progestérone naturelle. Egalement, chaque molécule présente des degrés de liaison variables aux récepteurs des androgènes, des œstrogènes, des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes.

Il en résulte des profils d'activité différents, spécifiques à chaque classe de progestatifs.

❖ Dérivés norstéroïdes

Activité anti-gonadotrope :

Il s'agit de la capacité à inhiber l'axe hypothalamo-hypophysaire et par conséquent l'ovulation.

Parmi tous les progestatifs de synthèse, c'est la classe des norstéroïdes qui présente la plus forte activité anti-gonadotrope. Celle-ci varie ensuite au sein de la classe selon la génération du composé. En classant l'activité anti-gonadotrope des progestatifs par ordre croissant, on retrouve tout d'abord le lévonorgestrel, le norgestimate puis le désogestrel et le gestodène.

Cette augmentation du pouvoir anti-gonadotrope a permis de réduire la dose d'EE dans les

pilules contraceptives.

Activité lutéomimétique :

Elle correspond à la capacité des molécules à induire la transformation sécrétoire de l'endomètre.

C'est le lévonorgestrel qui a la plus forte action lutéomimétique. Son affinité pour le récepteur à la progestérone est égale à cinq fois celle de l'hormone endogène.

Le désogestrel et le gestodène sont aussi des agonistes forts des récepteurs à la progestérone.

Activité anti-œstrogène :

Le lévonorgestrel a l'activité anti-œstrogène la plus puissante, 70 fois plus que la progestérone.

L'activité anti-œstrogène des composés de 3^{ème} génération est plus faible.

Activité anti-minéralocorticoïdes :

La plupart des norstéroïdes induisent une rétention hydro-sodée en stimulant la production d'angiotensinogène hépatique et en augmentant l'activité rénine plasmatique.

Seul le gestodène présente la propriété de se lier au récepteur de l'aldostérone, comme la progestérone. Il a ainsi une action anti-minéralocorticoïde à fortes doses.

Activité androgénique :

Dérivés de la testostérone, les norstéroïdes gardent un potentiel androgénique, variable selon les molécules.

Cet effet androgénique dépend essentiellement de trois facteurs.

_ L'activité anti-gonadotrope du progestatif permet de diminuer la production des androgènes ovariens

_ L'affinité du progestatif pour le récepteur des androgènes est responsable d'un effet périphérique agoniste. Le lévonorgestrel a la plus forte affinité. L'affinité du gestodène est légèrement inférieure à celle du lévonorgestrel et celle du désogestrel deux fois plus faible. Le norgestimate quant à lui ne se lie que très peu à ce récepteur et son caractère androgénique est faible

_ La liaison du progestatif à la SHBG se traduit par un effet androgénique indirect. Plus le progestatif se lie à la SHBG, plus il déplace la testostérone liée et élève la testostérone libre. Cette liaison est forte pour le gestodène et le lévonorgestrel, et plus faible pour le désogestrel.

Le norgestimate ne se lie pratiquement par à la SHBG.

❖ Dérivés pregnanes

L'acétate de chlormadinone a une forte action lutéomimétique et est également anticœstrogène. En revanche, son action anti-gonadotrope est modeste et il n'a pas d'effet androgénique.

L'acétate de cyprotérone a la particularité d'avoir une puissante action anti-androgène. Il agit au niveau du follicule pilo-sébacé en inhibant de façon compétitive la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur. Il présente aussi une activité anti-gonadotrope puissante qui permet de renforcer l'effet anti-androgène périphérique. Enfin, il a une forte activité lutéomimétique.

❖ Dérivé de la spironolactone

La drospirénone présente des propriétés très proches de la progestérone naturelle, et notamment une activité anti-minéralocorticoïde qui lui confère un intérêt particulier. En effet son affinité pour le récepteur aux minéralocorticoïdes est cinq fois plus forte que celle de l'aldostérone. Cette propriété lui permet alors de contrebalancer les effets de l'EE sur la synthèse hépatique d'angiotensinogène qui aboutit à une rétention hydro-sodée. [50]

La drospirénone a une forte affinité pour le récepteur à la progestérone, faisant d'elle un puissant anti-gonadotrope.

La drospirénone possède également une activité anti-androgénique intéressante.

❖ Acétate de nomégestrol

L'acétate de nomégestrol possède un puissant effet anti-gonadotrope. Son affinité pour le récepteur de la progestérone est 2,5 fois supérieure à celle de l'hormone naturelle. Il est dépourvu d'activité œstrogénique, androgénique, glucocorticoïde et minéralocorticoïde. En revanche, il exerce un effet anti-androgénique de l'ordre de 30% de celui de la CPA. [46]

❖ Diénogest

En tant que progestatif "hybride", il combine des propriétés des dérivés des norstéroïdes et des dérivés de la progestérone. Il a une action anti-androgénique puissante mais n'a aucun impact sur les récepteurs œstrogénique, glucocorticoïde et minéralocorticoïde.

3.3. Profil pharmacologique des associations œstroprogestatives [4] [48] [51]

Nous l'avons vu, il existe une grande variabilité inter et intra individuelle des taux circulants d'EE, notamment après une administration répétée. Ceci explique qu'il n'existe pas de dose "idéale", l'objectif actuel étant d'utiliser la plus faible dose possible d'EE par comprimé.

De même, en se liant avec plus ou moins d'affinité à la SHBG, les progestatifs subissent un effet de premier passage hépatique qui module leur biodisponibilité, rendant la cinétique des différentes molécules variable.

Par ailleurs, l'administration conjointe d'œstrogènes augmente la synthèse hépatique de SHBG et donc la demi-vie plasmatique des progestatifs qui se lient à cette protéine de transport.

Il apparaît donc difficile de prévoir le profil pharmacologique exact de chaque association, qui peut différer entre deux utilisatrices mais également entre deux cycles chez une même utilisatrice.

**PARTIE IV IMPACTS DES
PILULES DE 3^{ème} ET DE 4^{ème}
GENERATION SUR
L'ORGANISME**

1. Pilules et risque vasculaire

Nous l'avons vu précédemment, le lien entre la pilule et le risque vasculaire n'est pas une donnée nouvelle. Il est aussi désormais admis que les pilules les plus récentes, de 3^{ème} et 4^{ème} génération, augmentent encore ce risque par rapport aux pilules de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel.

Le terme de risque vasculaire regroupe deux notions: il faut ainsi différencier le risque artériel du risque veineux. Les facteurs de risques de thrombose veineuse sont différents des facteurs de risque de thrombose artérielle. Sous contraception orale combinée, le risque artériel est considéré comme dix fois moins fréquent que le risque veineux. [54]

1.1. Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération et risque thromboembolique veineux

Tout d'abord, il convient de rappeler quelques notions importantes quant au risque d'accident thromboembolique veineux chez la femme. Ce risque existe chez toutes les femmes, qu'elles prennent ou non une contraception orale combinée. Il augmente effectivement lors de la prise d'une pilule OP et même d'avantage lorsque celle-ci est de 3^{ème} ou 4^{ème} génération. Toutefois, le risque sous COC reste toujours inférieur à celui qu'encourt une femme enceinte ou en postpartum. [55] [56]

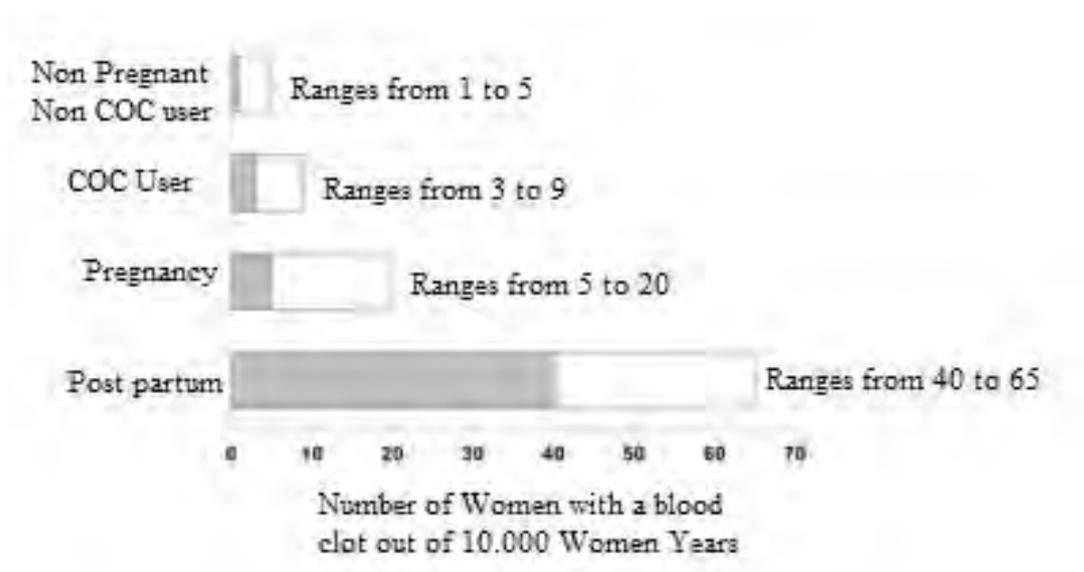


Figure 26 - Nombre d'ATEV en fonction de l'utilisation ou non de COC, de la grossesse et du post partum (pour 10 000 femmes par an) [57]

L'augmentation du risque thromboembolique sous contraception orale combinée est une conséquence de l'effet des œstrogènes. En effet, il a été montré dans plusieurs études que les contraceptions progestatives pures, toutes générations confondues, n'ont aucun impact sur la coagulation et n'augmentent pas le risque de thrombose veineuse. [56]

1.1.1. Thrombose veineuse et embolie pulmonaire : physiopathologie [58] [59]

Une thrombose veineuse désigne la formation d'un caillot sanguin, aussi appelé thrombus, qui obstrue une veine et s'oppose à la circulation du sang. La thrombose peut affecter n'importe quelle partie du système veineux mais elle touche de façon plus fréquente les membres inférieurs. Lorsque le thrombus se forme dans une veine se trouvant près de la surface de la peau, on parle de thrombose veineuse superficielle. Au contraire, la formation d'un caillot dans le système veineux profond caractérise la thrombose veineuse profonde qui est une affection plus grave.

Trois principaux facteurs, rassemblés sous le terme de Triade de Virchow, peuvent être impliqués dans la survenue d'une thrombose :

- _ la stagnation du sang dans une veine (peut favoriser la coagulation sanguine)
- _ une anomalie du système de la coagulation (peut rendre le sang trop facilement coagulable)
- _ un traumatisme de la paroi du vaisseau sanguin (peut activer le système de la coagulation)

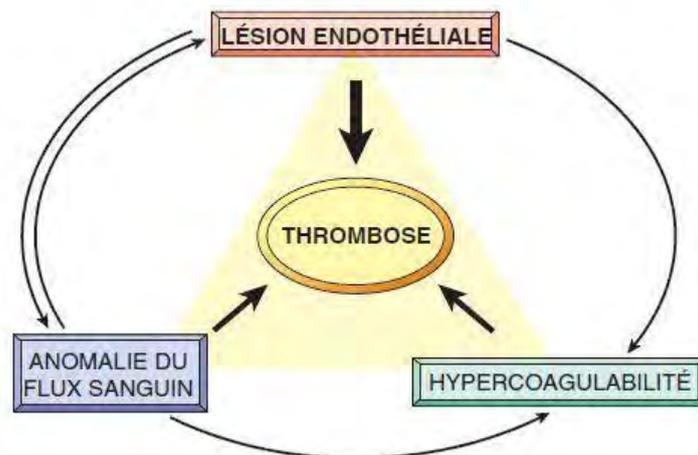


Figure 27 - La triade de Virchow [60]

On distingue trois principales étapes à la formation d'un thrombus, aussi appelé hémostase : _
 L'hémostase primaire, immédiatement déclenchée lorsqu'il y a une brèche vasculaire se traduit par l'agrégation de plaquettes au niveau de cette blessure. Un premier caillot irréversible est formé; c'est ce que l'on appelle le clou plaquettaire.

_ Bien qu'irréversible, ce clou plaquettaire reste fragile et doit donc être consolidé grâce à la coagulation proprement dite. Via une succession de réactions enzymatiques qui s'effectuent en cascade, elle aboutit à la génération d'une enzyme clé, la thrombine, qui transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble afin de former l'armature du caillot. (cf. figure 28)
 Ces différentes réactions enzymatiques faisant intervenir les facteurs de la coagulation se déroulent à la surface des plaquettes activées.

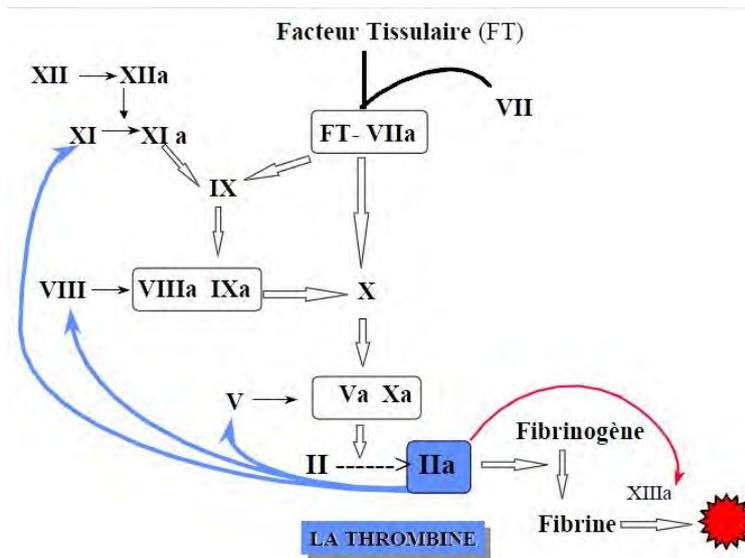


Figure 28 - La cascade de coagulation [59]

Cependant, il est capital que les enzymes formées lors de cette étape ne circulent pas dans le plasma puisqu'elles risqueraient alors d'entraîner une activation diffuse de la coagulation dans l'organisme. Pour limiter ce phénomène, il existe pour chaque facteur activé un inhibiteur spécifique.

L'antithrombine inhibe principalement le facteur IIa (FIIa) mais aussi et le facteur Xa, le facteur IXa et partiellement le facteur XIa.

La protéine C (PC) circule sous forme inactive et peut être activée par la thrombine en protéine C activée (PCa) qui est alors un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est amplifiée par une autre substance circulant dans le sang, la protéine S (PS) : c'est pour cette raison que l'on parle le plus souvent de "système protéine C-protéine S". Il peut

exister des déficits en PC et PS chez certaines femmes, les exposant alors à un risque de thrombose augmenté.

Un autre inhibiteur, le « tissue factor pathway inhibitor » (TFPI), neutralise le complexe membranaire facteur tissulaire-FVIIa.

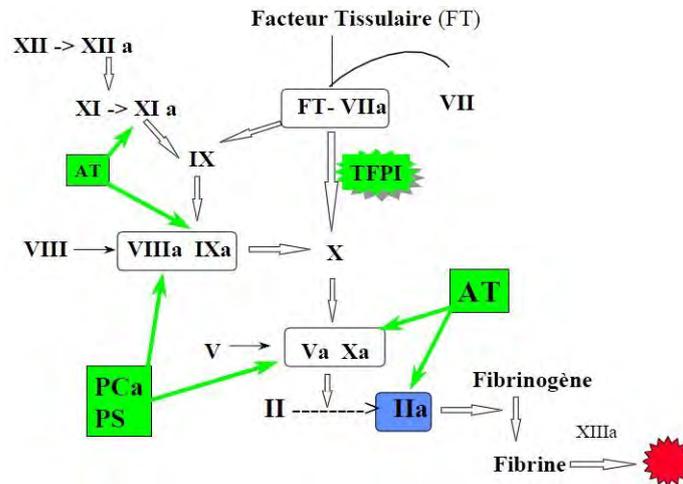


Figure 29 - Les inhibiteurs de la coagulation [59]

- La fibrinolyse est la troisième et dernière étape de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation et surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique permet de le repermeabiliser.

Les signes cliniques d'une thrombose veineuse profonde (TVP) sont peu spécifiques et peu sensibles. Toutefois, on peut distinguer des signes évocateurs qui sont le plus souvent unilatéraux et de survenue brutale. On retrouve notamment une douleur spontanée ou provoquée par la palpation, un œdème ferme qui supprime le ballotement du mollet et des signes inflammatoires avec un aspect érythémateux et une chaleur au niveau de la zone atteinte.

Une TVP doit être prise en charge de façon urgente : elle est en effet souvent indissociable de sa complication immédiate, l'embolie pulmonaire (EP) mettant en jeu le pronostic vital. L'EP correspond à la migration d'un thrombus dans l'arbre artériel pulmonaire causant alors un essoufflement brutal, une forte douleur thoracique et une toux pouvant faire apparaître des expectorations de sang. L'association de ces deux pathologies, présente dans plus de 70% des cas, justifie le terme de « maladie thromboembolique veineuse ».

1.1.2. Impact des œstrogènes sur l'hémostase [29] [61]

Les premières modifications biologiques induites par les œstrogènes sont une hypercoagulabilité marquée à la fois par une augmentation du fibrinogène et des facteurs VII, VIII et X, et par une diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, l'antithrombine et la protéine S.

Une résistance acquise à la protéine C activée est aussi observée. Elle est due selon certaines études aux fortes concentrations du facteur VIII.

Toutes ces modifications induisent un effet pro-coagulant qui aboutit à une formation accrue de fibrine.

De plus, les marqueurs d'activation de la coagulation (le fragment 1+2 de la prothrombine, les complexes thrombine-anti thrombine) ainsi que certains marqueurs de fibrinolyse (les Ddimères) sont également augmentés. Ces D-dimères sont un marqueur indirect d'une formation excessive de fibrine, c'est-à-dire d'hyper-coagulation.

Enfin, les œstrogènes induisent d'autres modifications allant dans le sens d'une hyperfibrinolyse : on remarque en effet une augmentation du taux de plasminogène, précurseur de la plasmine qui est une enzyme fibrinolytique, et une diminution de l'inhibiteur physiologique de la fibrinolyse, le « plasminogen activator inhibitor » (PAI).

Toutefois, l'amplitude de ces modifications reste généralement modeste.

De plus, chez les femmes ayant une hémostase de base normale, l'hyper-fibrinolyse induite par les œstrogènes devrait en théorie contrebalancer l'effet pro-coagulant observé chez les utilisatrices de COC.

En revanche, un déséquilibre peut survenir chez les femmes qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque modulant le risque de MTEV, comme par exemple une anomalie de l'hémostase. C'est en effet dans ce cas que la survenue de thrombose veineuse est la plus fréquente. Nous reviendrons plus tard sur ces différents facteurs de risque.

Aujourd'hui, il est clairement admis que le risque thromboembolique (TE) est corrélé à la dose d'EE. Aussi, l'incidence de thrombose veineuse est plus élevée lorsque la dose d'EE utilisée est supérieure à 50µg par rapport aux pilules contenant des doses inférieures ou égales à 50µg.[55] Il a d'ailleurs été montré que parmi plusieurs associations œstroprogestatives (à base de norethistérone, lévonorgestrel, gestodène ou désogestrel), le risque TE diminue avec la dose d'œstrogène. [63]

| | RR (Intervalle de Confiance) | | |
|----------------|------------------------------|---------------------|---------------------|
| | Doses d'EE | | |
| | 50µg d'EE | 30-40µg d'EE | 20µg d'EE |
| Progestatif | | | |
| Noréthistérone | 6.24 (2.95 to 13.2) | 2.24 (1.12 to 4.51) | - |
| Lévonorgestrel | 4.49 (2.94 to 6.85) | 2.92 (2.23 to 3.81) | - |
| Désogestrel | - | 6.61 (5.60 to 7.80) | 4.81 (4.15 to 5.56) |
| Gestodène | - | 6.24 (5.61 to 6.95) | 5.07 (4.37 to 5.88) |

Tableau 5 - Risque relatif de la MTEV chez les femmes âgées de 15 à 49 ans sous contraception OP orale selon la dose d'EE [63]

Le valérate d'œstradiol semble avoir un impact moins important que l'EE vis à vis de ce risque. Mais les données actuelles sont encore insuffisantes pour se prononcer clairement.

1.1.3. Impact des progestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} génération sur l'hémostase

Bien que n'ayant pas un impact direct sur l'hémostase, les progestatifs jouent aussi un rôle dans le risque TEV. Comment expliquer autrement le risque thrombotique supérieur des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération malgré une importante diminution des doses d'œstrogènes ?

Les progestatifs exercent une action indirecte en modulant l'impact qu'ont les œstrogènes sur l'hémostase. Ils influent sur ce que l'on appelle alors le « climat hormonal » de la pilule. [29] [64]

Le climat d'une pilule est défini par le caractère dominant (œstrogénique ou progestatif) des effets observés chez une femme suite à la prise d'une COC.

Ainsi, une pilule OP est dite à « climat œstrogénique » si elle provoque chez l'utilisatrice une mastodynie, une irritabilité, des troubles digestifs et des règles abondantes. Au contraire, une pilule à « climat progestatif » entrainerait plus volontiers une hypoménorrhée et un effet anabolisant tel qu'une prise de poids, de l'hirsutisme et/ou de l'acné.

Le climat des OP a été défini lors de l'utilisation des formulations contenant 50µg d'EE. Avec l'apparition de pilules beaucoup plus faiblement dosées en EE, le climat est moins évident à déterminer.

La caractéristique commune des progestatifs de 3^{ème} et de 4^{ème} génération est leur faible, voire leur absence d'activité androgène ou même leur activité anti-androgénique marqué. Les

pilules contenant ces progestatifs ont alors un climat hormonal plus œstrogénique. En effet, plus le progestatif est anti-androgénique, plus la pilule est œstrogénique. De plus, il existe une plausibilité biologique puisque le climat œstrogénique d'une pilule peut être estimé par le taux de SHBG plasmatique reflétant ainsi le niveau de risque de thrombose veineuse associé à la pilule. En effet, plusieurs études mettent en évidence que les taux de SHBG sont plus élevés avec les progestatifs de 3^{ème} génération, l'acétate de cyprotérone et la drospirénone qu'avec les progestatifs de 2^{ème} génération. [65] [64] [66]

Ainsi, pour une même dose d'œstrogène, le risque thromboembolique veineux est fonction du progestatif utilisé. Les progestatifs de 3^{ème} génération sont associés à un risque deux fois plus élevé que ceux de 2^{ème} génération. [4] [67] Toujours en comparaison avec le lévonorgestrel, le risque thromboembolique est 2 à 3 fois plus élevé avec la drospirénone et 2 à 4 fois plus avec l'acétate de cyprotérone. [63] [72] [40] Par contre, le norgestimate semble associé au même risque TEV que le lévonorgestrel. [63]

Mais il est difficile de définir avec précision le risque thrombotique d'un progestatif donné en association avec un œstrogène. Il existe en effet de nombreux facteurs de risque de thrombose veineuse, autres que la contraception OP, qui interviennent, et qui sont variables d'une femme à une autre. (cf. tableau 6)

Egalement, le risque veineux est plus élevé durant la première année d'utilisation du contraceptif. La survenue des accidents thromboemboliques décline avec le temps et devient moindre lorsque l'utilisation dépasse un an puis continuerait à diminuer jusqu'à quatre années d'utilisation. [4] [68]

| Facteurs de risque | 1- Niveaux de risque relatif |
|---|------------------------------|
| <u>Acquis :</u> | 7-20 |
| _ Augmentation de l'âge | 3-8 |
| _ Cancer, syndrome myéloprolifératif, hémopathies | 3-10 |
| _ Thrombophilies | 3-4 |
| _ Maladies inflammatoires digestives | 3-10 |
| _ Maladies rénales, transplantation rénale _ VIH | 3-10 |
| <u>Environnementaux :</u> | 5-50 |
| _ Chirurgie, traumatisme, immobilisation, plâtre | 4-10 |
| _ Grossesse et post-partum | 4-7 |
| _ Contraception estroprogestative | 3-6 |
| _ Traitement hormonal de ménopause par voie orale et autres traitements hormonaux (tamoxifène, raloxifène...) | 2-3 |
| _ Surpoids, obésité | 2-3 |

Tableau 6 -Facteurs acquis ou environnementaux de MTVE et estimation de leur niveau de risque [69]

1.2. Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération et risque artériel

Après le risque veineux, les accidents artériels arrivent en deuxième position dans la balance bénéfique/risque liée à la contraception hormonale. Dix fois moins fréquents que les accidents veineux, leur incidence chez les utilisatrices de COC a considérablement diminué grâce à l'évolution de leur composition. [54]

1.2.1. Infarctus du myocarde : physiopathologie [70]

Plus couramment appelé « crise cardiaque », l'infarctus du myocarde (IDM) correspond à la destruction partielle par nécrose du muscle cardiaque. Il est déclenché par l'obstruction d'une artère coronarienne, causée le plus souvent par une plaque athéromateuse.

L'IDM est une urgence médicale, il est donc primordial que les symptômes soient connus. On retrouve une douleur aiguë et persistante dans la poitrine, irradiant dans les bras gauche, le dos et la mâchoire. D'autres signes cliniques sont fréquemment associés à cette douleur : sueurs profuses, vertiges, nausées ou vomissement.

1.2.2. Impact des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération sur le risque de survenue d'infarctus du myocarde

Une méta-analyse publiée en 2013 a regroupé les résultats de plusieurs études publiées à partir de 1990, permettant ainsi de tenir compte à la fois des pilules les plus récentes et de l'amélioration de la prescription des COC qui consistent à exclure les femmes à haut risque vasculaire. Le risque d'IDM lié à l'utilisation d'une contraception hormonale est ainsi estimé à 1,7. Certaines études montrent un risque légèrement augmenté avec les pilules contenant 30 à 40µg d'EE (risque relatif de 2,3) par rapport aux pilules dosées à 20µg. [71]

Également, en comparaison aux non utilisatrices, le risque d'IDM semble plus élevé avec les COP de 1^{ère} génération qu'avec les COC de 2^{ème} et 3^{ème} génération. Il n'existe que très peu de données épidémiologiques permettant d'étudier le risque d'IDM des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération. Alors que certaines études s'accordent à dire qu'il n'existe pas de différence de risque entre contraceptifs oraux de 2^{ème} et 3^{ème} génération, une méta analyse canadienne datant de 2002 montre un risque relatif de 2.2 chez les utilisatrices d'une pilule de 2^{ème} génération (pilule 2G) et de 1.1 chez celle qui utilisent une pilule de 3^{ème} génération (pilule 3G). D'autres études suggèrent aussi un moindre risque d'IDM avec les pilules 3G, en comparaison aux pilules 2G. [4]

D'après les données de la FDA, il existe une majoration du risque artériel global avec les pilules contenant la drospirénone par rapport au lévonorgestrel. [73] Mais ce risque majoré est observé uniquement chez des femmes de plus de 35 ans.

En revanche, toutes les études s'accordent sur un même point : le risque d'IDM sous COC est amplifié lorsqu'il existe des facteurs de risques pré-existants tels que le tabagisme, l'âge >35 ans, l'obésité, la dyslipidémie et l'hypertension. [74] [75]

1.2.3. Accident vasculaire cérébral : physiopathologie [76]

L'accident vasculaire cérébral (AVC) correspond à l'obstruction ou à la rupture d'un vaisseau cérébral, secondaire à un thrombus d'origine embolique ou athéromateux.

La sévérité d'un AVC est variable, allant de l'accident ischémique cérébral qui régresse en quelques minutes sans laisser de séquelle, à l'AVC conduisant au décès en quelques heures ou quelques jours, en passant par l'AVC qui laissera des séquelles irréversibles plus ou moins lourdes.

Comme pour l'IDM, il s'agit là aussi d'une urgence médicale et les signes d'alerte doivent être connus. Ils dépendent de la zone du cerveau atteinte et de l'étendue des lésions et sont donc extrêmement variables. Cependant, certains signes les plus fréquents doivent donner l'alerte :

- _ faiblesse, engourdissement, fourmillement d'un côté du corps
- _ déformation ou engourdissement de la bouche
- _ difficulté à parler
- _ trouble de l'équilibre ou de la coordination des membres
- _ mal de tête brutal, intense et inhabituel

1.2.4. Impact des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération sur le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral

C'est en 1962 que le premier cas d'AVC survenant chez une femme utilisant un contraceptif OP fortement dosé a été rapporté. En tenant compte de la diminution du dosage en EE et l'utilisation de progestatifs les plus récents, le risque d'AVC ischémique lié à l'utilisation d'une COC est estimé à 1.8. Comme pour l'IDM, cette augmentation du risque est significativement plus importante avec les pilules de 1^{ère} génération (risque probablement lié aux fortes doses d'estrogènes). [71]

C'est en effet les œstrogènes qui semblent impliqués dans ces complications cardiovasculaires. Bien que les mécanismes ne soient pas encore connus à ce jour, certaines hypothèses sont évoquées. Aussi des études anatomiques réalisées chez des femmes ayant suivi une contraception orale montrent un épaissement intimal secondaire à une prolifération des cellules musculaires lisses et endothéliales et une fibrose sous endothéliale en rapport avec une augmentation de synthèse du collagène. La possibilité d'une action athérogène de l'œstradiol a aussi été évoquée. Cependant, cette même étude ne met pas en évidence de lésions d'athérome chez ces femmes. [4]

Lidegaard, publie une nouvelle étude sur les accidents thrombotiques veineux et artériels et rapporte un risque relatif non significatif de 1.4 avec les pilules 3G contre 2.1 avec les pilules 2G. [77]

Mais la nature du progestatif n'est pas toujours incriminé, comme le montre une méta-analyse de 2000 qui rapporte un risque d'AVC équivalent pour ces deux générations de pilules. [78]

Comme pour l'IDM, c'est en présence de facteur de risque tels que le tabac, l'HTA ou le diabète que le risque d'AVC sous pilule OP est le plus important.

Pour conclure sur le risque artériel sous COC, on peut dire qu'il est aujourd'hui globalement faible chez les utilisatrices âgées de moins de 35 ans et n'ayant pas de facteur de risque associé.

La réduction du contenu œstrogénique des pilules a en effet permis de diminuer la fréquence de ces complications, faisant passer le risque relatif artériel de 5 pour les pilules dosées à 150µg d'EE, à moins de 2 pour celles dosées à 20 ou 35µg d'EE. [79]

D'autre part, les différences entre pilules de 2^{ème} et de 3^{ème} génération doivent être relativisées: les pilules les plus prescrites actuellement semblent avoir des impacts assez comparables sur le plan artériel.

En revanche, certains facteurs de risque sont indéniablement impliqués dans la survenue de ces accidents cardio-artériels et doivent être pris en compte.

Les facteurs de risque vasculaire sont résumés dans le tableau ci-dessous. Aussi, leur évaluation est obligatoire avant toute prescription ou renouvellement de pilule œstroprogestative.

| Facteurs de risque non modifiables | Facteurs de risque modifiables |
|------------------------------------|--------------------------------|
| Age > 35 ans | Diabète |
| Sexe | Dyslipidémie |
| Antécédents familiaux | Tabac |
| Migraine avec aura | Hypertension |
| | Surpoids-Obésité |
| | Sédentarité |
| | Trouble du rythme cardiaque |

Tableau 7 - Principaux facteurs de risque artériels [69]

1.3. Le risque thrombotique : contraception hormonale et facteurs de risque

Les facteurs de risque qui majorent le risque d'accidents thrombotiques sont nombreux et doivent évidemment être pris en compte lors de l'utilisation d'une contraception OP.

Tout d'abord, le risque d'accident thrombotique augmente avec l'âge et devient particulièrement important à partir de 35 ans.

Une étude réalisée en 2000 indique que le risque de MTEV augmente avec l'âge et précise même qu'il s'intensifie particulièrement après 39 ans. [80]

| Tranche d'âge | Risque Relatif de MTEV (IC) |
|---------------|-----------------------------|
| < 30 ans | 3,1 (2,2-4,6) |
| 30-40 ans | 5 (3,8-6,5) |
| 40-50 ans | 5,8 (4,6-7,3) |

Tableau 8 – Risques relatifs de MTEV en fonction des tranches d'âges par comparaison avec des femmes non-utilisatrices de COC [80]

Concernant le risque thrombotique artériel, l'impact de l'âge est semblable. Ainsi, une augmentation du nombre d'AVC et d'IDM est observée respectivement chez les femmes âgées de plus de 30 ans et de 35 ans. [81]

Le **tabagisme** représente le facteur de risque d'IDM le plus important. La majorité des cas d'IDM est d'ailleurs observée chez des femmes fumeuses. Les effets de la contraception hormonale viennent s'ajouter à ce risque, déjà majeur. Aussi, on observe un risque d'IDM deux fois plus élevé chez une femme non fumeuse prenant une contraception OP, alors qu'il est quatorze fois plus élevé chez une utilisatrice qui fume. [75] [81]

La consommation de tabac expose également l'utilisatrice de COC à un risque d'AVC et de MTEV, même si l'intensité des accidents veineux est moins franche que la survenue d'accidents artériels.

L'évolution du nombre d'accident thrombotique associé à la contraception hormonale orale est également liée aux prédispositions morphologiques. C'est le cas notamment du **surpoids** (IMC>25) et de l'**obésité** (IMC>30) qui sont des facteurs de risque incontestables dans la survenue de ces accidents thrombotiques.

L'obésité est une pathologie qui affecte l'hémostase puisque l'on retrouve des concentrations plasmatique en facteurs pro-coagulants (FVIII et FIX) plus élevés chez des patients obèses.

La contraception OP et le surpoids ont des effets synergiques par rapport au risque de thrombose (veineuse ou artérielle) qui est alors dix fois plus élevé chez les femmes ayant un IMC>25.

Egalement, le surpoids et l'obésité sont étroitement liés aux dyslipidémies, au diabète et à l'hypertension artérielle (HTA) qui représentent à eux seuls des prédispositions vasculaires majeures et augmentent d'autant plus le risque d'AVC et d'IDM. [4] [82]

Les **thrombophilies** (anomalie de l'hémostase) constitutionnelles ou héréditaires représentent aussi un facteur de risque avéré. Elles incluent des mutations au niveau de gènes codant pour certaines protéines anticoagulantes (AT, PC, PS) et des facteurs de la coagulation (fibrinogène, prothrombine, facteur V de Leiden). [69]

La mutation du facteur V de Leiden peut provoquer la résistance de la protéine C activée qui est responsable de la mauvaise réponse anticoagulante plasmatique à cette protéine.

La mutation du gène de la prothrombine est associée à une augmentation des taux plasmatique de prothrombine.

Ces deux thrombophilies constitutionnelles sont les plus fréquentes. Les personnes atteintes de ces mutations sont particulièrement sujets à une aggravation du risque thrombotique tant au niveau du réseau veineux qu'au niveau du réseau artériel.

| Thrombophilies biologiques | Odd Ratio |
|-------------------------------------|-----------|
| Facteur V Leiden | 15,6 |
| Mutation du gène de la prothrombine | 6,1 |
| Déficit en antithrombine | 12,6 |
| Déficit en protéine C | 6,3 |
| Déficit en protéine S | 4,8 |

Tableau 9 - Risque de thrombose veineuse sous COP en fonction des différentes thrombophilies biologiques [69]

De même, les sujets atteints d'une thrombophilie acquise sont également fragilisés face à ce risque thrombotique et son aggravation sous contraception œstroprogestative est probablement majeure. Cependant, l'association de contraceptif à ce type de thrombophilie est très peu documentée, rendant cette évaluation imprécise.

La **grossesse** et le **post-partum** sont des situations à risque thrombotique bien connues. On observe en effet au cours de la grossesse une augmentation des facteurs de la coagulation, du fibrinogène et une diminution des anticoagulants naturels. Ces changements entraînent un risque accru de thrombose veineuse, au moins jusqu'au 42^{ème} jour de postpartum.

Les effets des COC se surajoutent donc à ce risque qui est d'ailleurs bien plus élevé durant ces périodes que lors de l'utilisation isolée d'une pilule OP. [4]

Enfin, une autre situation à risque fréquente est l'**immobilisation prolongée**. La situation immobile, principalement en position assise, diminue le retour veineux et entraîne une accumulation de sang au niveau des membres inférieurs, favorisant alors la survenue d'ATEV. Une étude cas témoin a analysé ce facteur de risque. Le risque est multiplié par 20 chez les femmes sous contraception orale ayant effectué un trajet en voiture, en bus ou en train. La situation est semblable en avion, avec un risque 14 fois plus élevé. [83]

L'immobilisation prolongée a également un impact sur le réseau artériel, même si les données sont plus rares.

2. Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération et profil lipidique

De nombreuses études ont permis de connaître les effets respectifs des œstroprogestatifs sur les paramètres lipoprotéiques et lipidiques. L'impact des différents contraceptifs dépend de la dose d'œstrogène, du type de progestatif et de la sensibilité individuelle.

2.1. Dyslipidémies : physiopathologie [84]

Il existe deux grands types de dyslipidémies, les hypercholestérolémies et les hypertriglycéridémies. Les deux pathologies sont parfois associées, on parle d'hyperlipidémie mixte.

Le dépistage de l'hyperlipidémie comporte la détermination des concentrations du cholestérol total, des triglycérides (TG) et du HDL-cholestérol (HDL-C). Le LDL-cholestérol est calculé selon la formule de Friedewald : $LDLc (g/L) = [HDLc - TG(g/L)] / 5$ et correspond à la fraction dite athérogène du cholestérol. Sa diminution est l'objectif principal des thérapeutiques hypolipémiantes puisqu'elle permet de réduire de façon significative le risque d'évènements coronaires.

Le LDL-C est cependant à évaluer en fonction d'autres facteurs de risque cardiovasculaire associés :

- _ âge (>50 ans pour les hommes, >60 ans pour les femmes)
- _ antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire chez un parent de 1^{er} degré de moins de 55 ans pour un parent masculin et 65 ans pour un parent féminin
- _ tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- _ HTA traitée ou non
- _ diabète de type 2 traité ou non
- _ HDL-C < 0.4 g/L

Au contraire, un HDL-C > 0.6 g/L est un facteur protecteur.

2.2. Impact des œstrogènes sur le profil lipidique [49] [85]

Ils dépendent de la voie d'administration, de la dose utilisée et de leur type.

On note essentiellement :

- _ une augmentation des TG, dépendante de la dose d'œstrogènes (environ 20% pour une dose faible de 20 à 30µg d'EE)
- _ une élévation du HDL-C par diminution de l'activité de la lipase hépatique et augmentation de la synthèse hépatique des apolipoprotéines A1 et A2
- _ un effet variable sur le LDL-C avec globalement une tendance à l'élévation avec des doses élevées d'EE et qui s'abaisse avec des doses d'œstrogène plus faibles.

Dans l'ensemble, ces variations lipidiques ne conduisent pas à un profil clairement athérogène.

2.3. Impact des progestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} génération sur le profil lipidique

Les différences d'impact des progestatifs sur le métabolisme lipidique dépendent essentiellement de leur pouvoir androgénique. Aussi, plus le progestatif est androgénique, plus il diminue le HDL-C et augmente le LDL-C.

Les progestatifs de 3^{ème} génération diminuent le taux de TG, comme les progestatifs de 2^{ème} génération. En revanche, la drospirénone et le diénogest, grâce à leur structure dérivée de la progestérone n'ont pas d'action significative sur les paramètres lipidiques.

Ainsi, avec les associations les plus récentes utilisant une faible dose d'EE ou le valérate d'œstradiol associé à un progestatif de 3^{ème} ou 4^{ème} génération (diénogest), il est rapporté une élévation des TG et du cholestérol total comparable aux pilules de 2^{ème} génération. Le HDL-C est augmenté de 10 à 15%, et le LDL-C diminué de 5 à 10% avec ces progestatifs. Ces changements sont aussi observés avec la drospirénone, mais de façon plus franche. [36]

De façon globale, le profil lipidique apparaît plus favorable avec les progestatifs de 3^{ème} et de 4^{ème} génération.

3. Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération et hypertension artérielle

La contraception OP élève de façon quasi constante la pression artérielle de 5 à 7 mmHg (augmentation mineure) mais n'entraînerait une hypertension artérielle authentique que chez 0,6 à 2,8% des utilisatrices. [86]

3.1. Hypertension artérielle : physiopathologie [86]

L'hypertension artérielle correspond à une hyperpression du sang sur la paroi des artères. Elle constitue un risque majeur d'accident cardiovasculaire.

L'HTA est caractérisée par des chiffres tensionnels égaux ou supérieurs à 140 mmHg pour la pression systolique ou 90 mmHg pour la pression diastolique, après plusieurs mesures répétées.

Cette pathologie est directement corrélée au risque thromboembolique artériel et ce d'autant plus s'il existe d'autres facteurs de risque vasculaire (tabac, diabète, surpoids ou obésité, dyslipidémie, antécédents familiaux d'accident artériel).

3.2. Impact des œstrogènes sur l'hypertension artérielle [87] [69]

Les œstrogènes agissent sur la pression artérielle en modifiant l'équilibre du système rénineangiotensine-aldostérone.

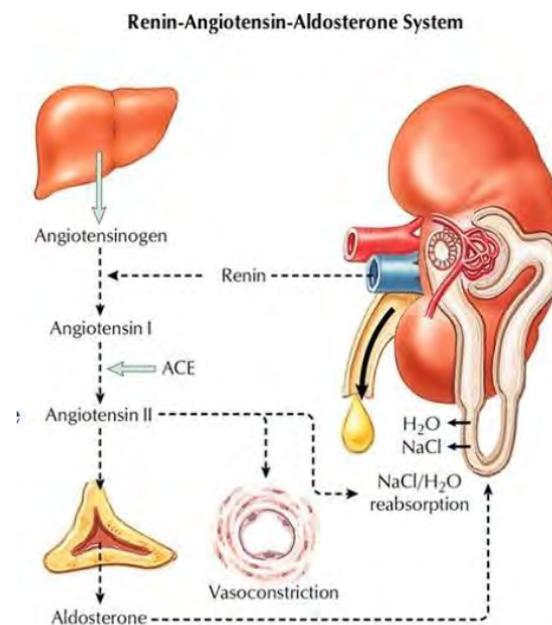


Figure 30 - Système rénine angiotensine aldostérone [87]

Dans ce système, l'angiotensine régule les résistances vasculaires et l'aldostérone le volume sanguin plasmatique.

C'est l'impact hépatique des œstrogènes qui explique le mécanisme physiopathologique. Ils stimulent en effet la synthèse d'angiotensinogène au niveau du foie, entraînant une activation

du système et aboutissant principalement à une rétention hydro-sodée. Cette rétention hydrosodée augmente le volume sanguin circulant et donc la pression artérielle.

3.3. Impact des progestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} génération sur l'hypertension artérielle

Le rôle des progestatifs n'est pas exclu mais paraît mineur. Les progestatifs norstéroïdes augmentent la synthèse hépatique d'angiotensinogène, favorisant la rétention hydro-sodée de la même façon que les œstrogènes. Bien que des différences entre progestatifs aient été mises en évidence dans des études cliniques, les données restent insuffisantes et il semble plus raisonnable pour le moment de considérer que toutes les contraceptifs OP présentent la même action.

Aussi, d'autres études ont montré qu'il n'existait pas d'augmentation de pression artérielle avec la drospirénone, allant même jusqu'à une baisse lorsque ce progestatif était associé au 17- β -œstradiol. Cette molécule présente en effet une action particulière sur la balance hydrosodée : grâce à son activité anti-minéralocorticoïde, elle pourrait alors contrebalancer l'hyperaldostéronémie induite par les œstrogènes. En raison d'un niveau de preuve encore insuffisant, mais aussi par manque de recul sur l'utilisation de cette nouvelle molécule, l'action à priori bénéfique de la drospirénone sur l'HTA n'a pour le moment pas d'impact pratique. [46]

Les données sont également très limitées concernant les nouvelles associations œstroprogestatives à base de valérate d'œstradiol associé au diénogest ou de 17- β -œstradiol associé à l'acétate de nomegestrol.

Il convient donc que la prise de mesure de la pression artérielle doit être impérative au moment de chaque consultation de contraception. De même, toute HTA dépistée doit être considérée comme une contre-indication formelle à la prise de COC.

4. Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération et acné

La peau est un organe cible des hormones stéroïdiennes, et leur rôle dans la physiopathologie de l'acné est incontestable, comme en témoignent les modifications observées au cours de la puberté, la grossesse ou la ménopause. Aussi, la contraception hormonale apparaît donc comme un risque d'apparition ou d'aggravation d'une acné.

4.1. Acné : physiopathologie [88]

L'acné est la plus fréquente des affections cutanées : elle touche 4 adolescents sur 5 et concerne aussi 20% des adultes.

Chaque pore de la peau présente une petite ouverture appelée follicule pilosébacé d'où s'écoule le sébum provenant de la glande sébacée. Le sébum protège l'épiderme en formant une mince couche lipidique à sa surface.

La physiopathologie de l'acné est caractérisée par une inflammation chronique du follicule pilosébacé impliquant trois étapes :

- _ une hypersécrétion sébacée dépendante des androgènes
- _ une obstruction du canal folliculaire due à une hyper kératinisation qui dépend également des androgènes
- _ une prolifération d'une bactérie au sein du follicule, *Propionobacterium Acnes*, qui induit et maintient un état inflammatoire chronique

4.2. Importance des androgènes dans le contrôle de la fonction sébacée [89]

La glande sébacée est non seulement un tissu cible des androgènes mais également un lieu de synthèse du seul androgène actif, la di-hydro-testostérone (DHT).

Les androgènes circulent dans le plasma sous forme libre et sous forme liée à la SHBG. Les formes libres pénètrent dans les cellules sébocytes qui possèdent les enzymes nécessaires à la transformation des androgènes en DHT, notamment la 5- α -réductase qui transforme la testostérone en DHT. Les sébocytes possèdent également les récepteurs cytosoliques spécifiques aux androgènes (AR). La DHT se fixe à celui-ci et le complexe formé pénètre dans le noyau et active les synthèses protéiques et enzymatiques nécessaire à la production de sébum.

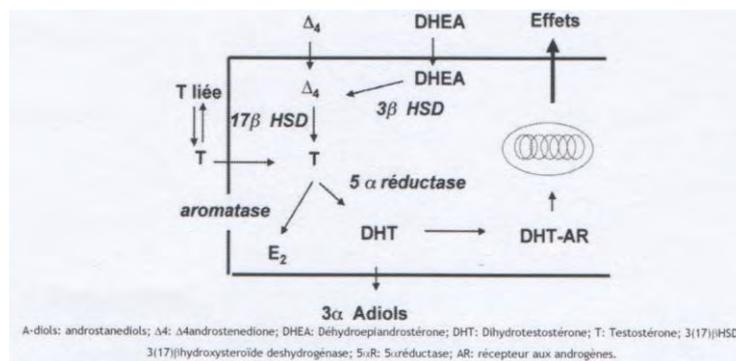


Figure 31 - Mécanisme d'action des androgènes sur les cellules cibles [89]

La sensibilité aux androgènes des récepteurs et les activités enzymatiques du sébocyte sont liées à différents polymorphismes génétiques. Ceci explique les grandes variations individuelles de la production de sébum.

4.3. Impact des œstrogènes sur l'acné [89]

Les œstrogènes, en induisant une augmentation de la synthèse hépatique de la SHBG, exercent une action anti-androgénique indirecte. En effet, une fraction plus importante des androgènes se retrouve sous forme liée, et on observe une diminution des quantités d'androgènes libres qui pénètrent dans la cellule sébacée.

Par ailleurs, les œstrogènes de synthèse ayant un certain effet anti-gonadotrope responsable d'une mise au repos des ovaires, entraînent une diminution de la production ovarienne d'androgène.

Les œstrogènes induisent ainsi au travers de ces deux mécanismes, un effet antiandrogénique.

4.4. Impact des progestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} génération sur l'acné [51] [90]

Tous les progestatifs de synthèse dérivés de la nortestostérone ont un pouvoir androgénique par diminution de la SHBG.

Cependant, en comparaison aux progestatifs de 1^{ère} et 2^{ème} génération, les progestatifs les plus récents tels que les progestatifs de 3^{ème} génération, le diénogest et la drospirénone ont une activité androgénique très faible, et même anti-androgénique pour certains.

De même, l'acétate de chlormadinone et plus particulièrement l'acétate de cyprotérone, qui sont des dérivés pregnanes, ont des effets anti-androgénique marqués.

Les associations œstroprogestatives de 3^{ème} et 4^{ème} génération semblent donc avoir un effet bénéfique sur l'acné et s'avèrent ainsi être des moyens de contraception intéressants chez les femmes acnéiques. Toutefois, les données actuelles restent insuffisantes pour conclure sur leur efficacité réelle dans cette indication.

Il est cependant important de rappeler que la COC de 3^{ème} génération à base de norgestimate est la seule association œstroprogestative ayant l'indication dans le traitement de l'acné en France. [91]

5. Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération et hyperandrogénie

5.1. Hyperandrogénie : physiopathologie [92] [93]

Chez toutes les femmes, les androgènes sont sécrétés par les glandes surrénales et les ovaires. Les androgènes ont des effets physiologiques importants par leurs effets directs sur les récepteurs des androgènes mais aussi en tant que précurseurs de la biosynthèse des œstrogènes.

L'hyperandrogénie chez la femme peut avoir divers degrés de gravité et affecte principalement d'une part le système pilosébacé, conduisant à un hirsutisme, de l'acné et une alopecie et d'autre part la fonction ovulatoire, pouvant se traduire par une aménorrhée, une dysfonction ovulatoire et/ou une infertilité.

Les hyperandrogénies cliniques sont le plus souvent liées à une hyperproduction stéroïdienne ovarienne ou surrénalienne, ou à une hyperactivité de la 5- α -réductase au niveau des tissus périphériques.

En dehors des formes tumorales nécessitant un traitement spécifique, le traitement idéal est un traitement contraceptif afin d'agir à trois niveaux : freiner l'hyperproduction stéroïdienne, augmenter la liaison plasmatique des androgènes avec les protéines de transport, bloquer l'action des androgènes en périphérie.

5.2. Impact des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération sur l'hyperandrogénie

En plus de l'effet contraceptif, la contraception hormonale combinée peut avoir un effet bénéfique sur les signes d'hyperandrogénie. D'ailleurs la pilule OP est le traitement de première intention de cette manifestation clinique, à condition d'utiliser des progestatifs à faible pouvoir androgénique en association à l'œstrogène, c'est à dire des progestatifs de 3^{ème} ou de 4^{ème} génération (drospirénone, diénogest). L'action anti-gonadotrope des progestatifs diminue la production ovarienne d'androgènes, et les œstrogènes, en augmentant la synthèse de SHBG, diminuent d'autant la forme libre des androgènes et donc leur activité périphérique.

Toutefois, il convient d'évaluer la balance bénéfique/risque avant d'instaurer ce type de traitement.

5.3. Cas particulier de l'acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone (CPA) est un progestatif anti-androgène puissant. Il agit au niveau de la cellule cible par liaison compétitive avec la DHT sur les récepteurs aux androgènes. Il induit également une baisse de la concentration de la testostérone et de la Δ -4 androstènedione par inhibition de la LH.

Il peut être utilisé à fortes doses comme traitement de deuxième intention de l'hyperandrogénie. Mais administré seul, il expose à des signes de carence œstrogénique.

Aussi, le CPA est le plus souvent utilisé combiné à un œstrogène. C'est d'ailleurs cette association qui est retrouvée dans la spécialité Diane[®]35, contenant 35 μ g d'EE et 2mg de CPA. Son mécanisme d'action est comparable à celui des associations œstroprogestatives de 3^{ème} génération. [4] [94]

Cependant, bien que possédant des propriétés contraceptives, Diane[®]35 n'a jamais eu l'indication de contraception orale. C'est pourtant pour une visée contraceptive que la majorité des utilisatrices ont pris ce médicament qui présente les mêmes effets secondaires que les pilules de 3^{ème} ou 4^{ème} génération. L'usage détourné de cet anti acnéique a donc conduit à une augmentation de l'incidence de MTEV.

**PARTIE V « L’AFFAIRE DES
PILULES DE 3^{ème} ET 4^{ème}
GENERATION »**

Depuis leur mise sur le marché, les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération ont connu un essor croissant. Elles représentent ainsi 40% des parts du marché en 2010 et ont à ce moment là une place centrale dans la stratégie thérapeutique puisqu'elles sont indiquées en 1^{ère} intention, au même titre que les générations précédentes. [95]

1. L'avis de la commission de transparence concernant les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération (juin 2012)

1.1. La Commission de Transparence : définition et rôle [96]

La Commission de la Transparence (CT) de la HAS est définie comme « une instance scientifique composée de médecins et de pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie ».

La CT évalue les médicaments ayant obtenu leur AMM et donne un avis sur leur demande d'inscription (ou de renouvellement d'inscription) à la liste des médicaments remboursables. Cet « avis de transparence » est fondé essentiellement sur deux critères : le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Le SMR prend en compte le rapport efficacité/effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné et son intérêt pour la santé publique. Il peut être classé comme important, modéré, faible ou insuffisant au regard des autres médicaments disponibles pour justifier sa prise en charge par la sécurité sociale. Le SMR ne sert pas à comparer le médicament aux autres produits mais il permet de définir le taux de remboursement. Ainsi un médicament dont le SMR est insuffisant n'est pas inscrit sur la liste des médicaments remboursables.

L'ASMR évalue l'amélioration du service médical rendu d'un médicament par comparaison aux autres médicaments à même visée thérapeutique déjà commercialisés. Elle est évaluée en 6 niveaux : les niveaux I (amélioration majeure) à V (absence d'amélioration) correspondent à un avis favorable à l'inscription au remboursement, et le niveau VI correspond à un avis défavorable de prise en charge.

1.2. Rappel des précédents avis de la commission concernant les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération [38]

❖ Demandes d'inscription en Juillet 2002 et Février 2003

Durant cette période et dans le cadre de leur inscription au remboursement, la CT a évalué les spécialités à base de désogestrel/EE et leurs génériques (Cycléane[®]20, Cycléane[®]30, Mercilon[®], Varnoline[®], Varnoline[®]continu, Mirlette[®]30, Mirlette[®]20), les spécialités à base de gestodène/EE et leurs génériques (Harmonet[®], Minesse[®], Minulet[®], Triminulet[®], Meliane[®], Melodia[®], Moneva[®], Phaeva[®]), la spécialité à base de norgestimate/EE (Cilest[®], Effiprev[®]).

En conclusion de cette évaluation, la CT a rapporté une efficacité contraceptive équivalente entre les OP de 2^{ème} et de 3^{ème} génération, avec un risque relatif thromboembolique veineux compris entre 1.5 et 2 pour chacune des générations. La CT n'a par contre pas pu conclure à une différence entre les deux générations étudiées concernant le risque de thrombose artérielle. Aussi, un SMR important et l'absence d'ASMR sont attribués à ces spécialités, justifiant un éventuel remboursement par l'Assurance Maladie.

Toutefois, à l'issu de cette évaluation, la CT a demandé des informations complémentaires à un laboratoire concernant une spécialité. Ces données n'ont jamais été fournies.

❖ Réévaluation des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en octobre 2007

En vue de leur éventuelle admission au remboursement, le ministre de la santé a demandé à la CT de réévaluer les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération sur la base des nouvelles données scientifiques.

Depuis 2002, aucune étude n'apporte de nouveauté en termes d'efficacité. Les nouvelles données concernent la tolérance de ces contraceptifs oraux et montrent que leur prise est associée à un risque plus élevé de survenu d'un ATEV par rapport à un contraceptif de 2^{ème} génération.

Concernant la survenue d'AVC ischémique et d'IDM, aucun argument scientifique de niveau de preuve suffisant ne permet de mettre en évidence une différence entre les pilules de 2^{ème} et de 3^{ème} génération.

Les conclusions de la CT restent identiques à l'évaluation précédente concernant le SMR et l'ASMR. En revanche, elle recommande de n'utiliser ces contraceptifs de 3^{ème} génération

qu'en deuxième intention après les contraceptifs de 2^{ème} génération, en raison du risque TEV supérieur qui avait déjà attiré l'attention d'experts. Les contraceptifs de 3^{ème} génération ne doivent donc être envisagés qu'en cas d'intolérance à ceux de 2^{ème} génération.

Malgré l'ensemble de ces informations et en raison d'un manque de preuves de niveau élevé, 38 spécialités de COC de 3^{ème} génération ont reçu un avis favorable pour leur inscription sur la liste des médicaments remboursables depuis 2007.

1.3. Conclusion de la commission de transparence en 2012 [61]

Cette réévaluation de 2012 a été réalisée à la demande de la Direction Générale de la Santé (DGS) suite aux différents points d'information de l'ANSM.

Les nouvelles données cliniques concernant la tolérance des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération confirment et quantifient le sur-risque d'évènements thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} et de 1^{ère} génération.

| Progestatif contenu dans le CHC (associé à l'éthinylestradiol, sauf mention contraire) | Risque relatif vs. lévonorgestrel | Incidence estimée (pour 10 000 femmes par année d'utilisation) |
|--|-----------------------------------|--|
| Non utilisatrice de CHC, non enceinte | - | 2 |
| Lévonorgestrel | Réf. | 5-7 |
| Norgestimate / Noréthistérone | 1,0 | 5-7 |
| Gestodène / Désogestrel / Drospirénone | 1,5-2,0 | 9-12 |
| Étonogestrel / Norelgestromine | 1,0-2,0 | 6-12 |
| Chlormadinone / Diénogest/ acétate de nomégestrol (E2) | AC ¹ | AC ¹ |

E2 – estradiol ; AC – à confirmer

¹ Des études supplémentaires sont en cours ou planifiées pour collecter des données suffisantes afin d'estimer le risque de ces spécialités.

Tableau 10 - Risque de TEV associé aux contraceptifs oraux combinés d'après l'ANSM [97]

Le rapport bénéfice/risque est cette fois estimé comme faible.

Par conséquent il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ces contraceptifs. De plus, la CT rappelle que la contraception en France expose un large panel de choix, offrant alors aux femmes de nombreuses alternatives.

Ainsi donc, la réévaluation des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération en 2012 amène la commission de la transparence à considérer que le service médical rendu par ces spécialités est jugé insuffisant pour une prise en charge par la sécurité sociale.

1.4. Conséquence : le déremboursement des contraceptifs de 3^{ème} génération

Suite à l'avis défavorable de la commission de transparence jugeant le SMR des pilules contraceptives de 3^{ème} génération insuffisant, Marisol Touraine, Ministre des Affaires sociales et de la Santé, prend la décision en septembre 2012 de mettre fin au remboursement de cette classe de pilule. [97]

La ministre annonce à ce moment-là que le déremboursement sera effectif à compter du 30 Septembre 2013. Une période de un an est laissée entre l'annonce et la prise d'effet du déremboursement afin que les femmes utilisant ce type de pilules puissent choisir un autre moyen de contraception, après consultation de leur médecin traitant.

2. Affaire Marion Larat, le début d'une « crise médiatique »

2.1. La première affaire juridique [98]

Le 14 décembre 2012, une jeune femme porte plainte en justice contre le laboratoire Bayer et le directeur de l'ANSM pour « atteinte involontaire à l'intégrité de la personne humaine ».

En effet, en 2006 cette étudiante alors âgée de 19 ans est victime d'un AVC qu'elle impute à la pilule Méliane[®] qu'elle prend depuis 3 mois. Méliane[®] est une pilule commercialisée par le laboratoire Bayer associant l'EE au gestodène, un contraceptif de 3^{ème} génération. Marion Larat est porteuse d'une anomalie de la coagulation.

Le jour même où l'avocat de Marion Larat dépose la plainte, des articles sont publiés dans le journal Le Monde.

L'annonce de cette plainte, la première en France, a ouvert la voie à plusieurs dizaines d'autres, centralisées au Pôle de Santé Publique de Paris.

Fin février 2012, 112 plaintes ont été déposées, visant quatorze marques de pilules et six laboratoires.

Pour l'heure, la procédure judiciaire en est toujours au stade de l'enquête préliminaire, mais cet épisode a marqué l'annonce d'une crise sanitaire nourrie par des titres, parfois alarmistes, qui se multiplient dans les médias.

2.2. Conséquences de cette médiatisation : bénéfiques ou risques ?

Le 2 Janvier 2012, la ministre de la santé annonce dans un communiqué sa décision d'avancer le déremboursement des pilules de 3^{ème} génération au 31 Mars 2013. Elle évoque aussi dans ce même communiqué la possibilité que leur prescription soit réservée aux seuls gynécologues. [97]

Tandis que la polémique enflera sur la dangerosité des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération, les inquiétudes des utilisatrices grandissent. Certaines questions semblent effectivement se poser. Alors que depuis 2007 la HAS recommande aux médecins de ne plus prescrire les pilules de 3^{ème} génération en première intention, comment expliquer qu'elles représentent malgré tout 45% des ventes de pilules en 2012 ?

Il semble évident que l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules considérées comme « un vrai bénéfice pour les femmes », « plus performantes » et avec « une tolérance meilleure » a attiré aussi bien les prescripteurs que les utilisatrices. Il est indéniable que de nos jours l'effet de mode et le marketing prennent une place de plus en plus importante dans notre société.

D'ailleurs, cette affaire prouve que même le domaine de la santé n'est pas épargné par ce phénomène. C'est parfois même grâce à un design de plus en plus évolué des boîtes de pilules que les laboratoires pharmaceutiques tentent de séduire les adolescentes et les jeunes femmes. Mais le message des laboratoires, transmis notamment au travers des discours de gynécologues très médiatisés, ne prend-il pas parfois le dessus sur les alertes des autorités sanitaires ?

Entretenu par les médias, on voit apparaître une véritable méfiance qui grandit à l'égard des médicaments mais aussi des professionnels de santé. Si une prise de conscience des risques est nécessaire, la perte de confiance au corps médical risque au contraire de mettre en danger les patientes. Aussi, la gestion parfois chaotique de l'information autour des risques associés aux pilules suscite des interrogations et peut affaiblir la crédibilité des grandes instances de sécurité sanitaire auprès du public. [54]

De ce fait, c'est un abandon massif de la contraception et une hausse concomitante du nombre de grossesses non désirées qui inquiètent certains spécialistes. Un tel phénomène a en effet été observé dans des circonstances semblables en Grande Bretagne où le nom de « pill scare » lui avait été attribué.

Les chiffres publiés aujourd'hui par l'INSERM et l'INED montrent une désaffection à l'égard de la pilule contraceptive, quelle que soit sa génération. La nouvelle édition de l'enquête FECOND indique qu'entre 2010 et 2013, le recours à la pilule est passé de 50 à 41%.

Contrairement à ce qui était attendu, l'utilisation des contraceptifs oraux de 2^{ème} génération n'a pas augmenté, mais les utilisatrices se sont tournées vers de nouveaux moyens de contraception. En revanche, l'impact de la polémique autour des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération a été important puisqu'une femme sur cinq a changé de méthode de contraception au cours de l'année écoulée. [95] [99]

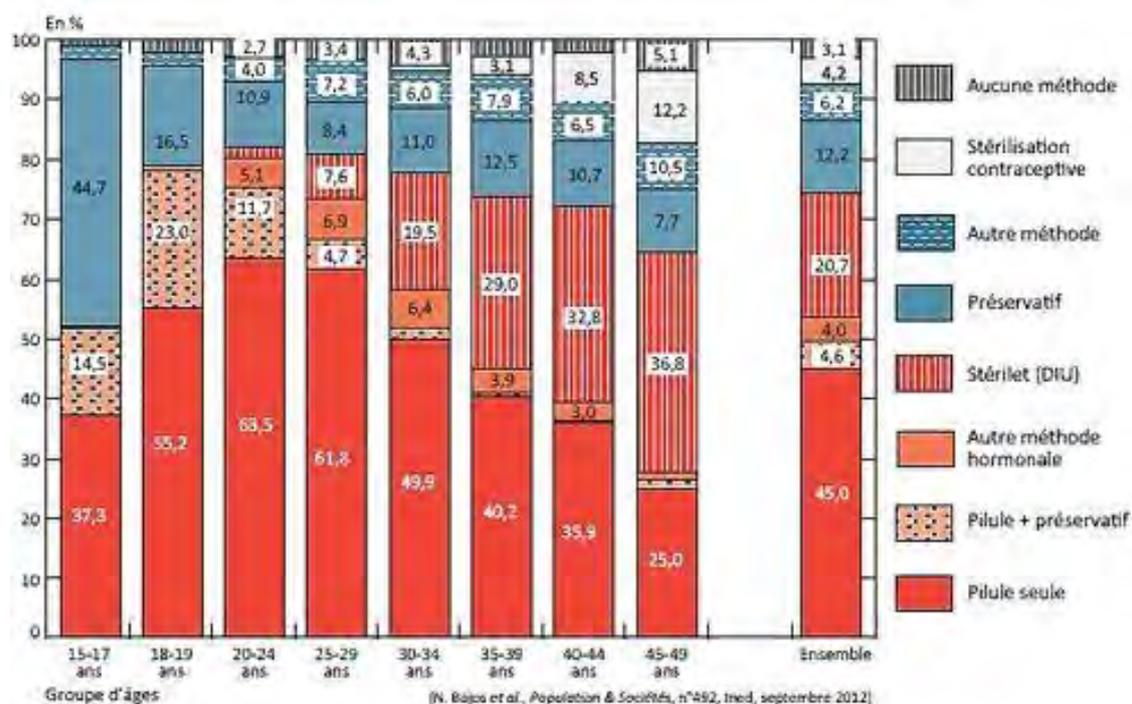


Figure 32 - Méthodes de contraception utilisées en France en 2010 selon l'âge des femmes [95]

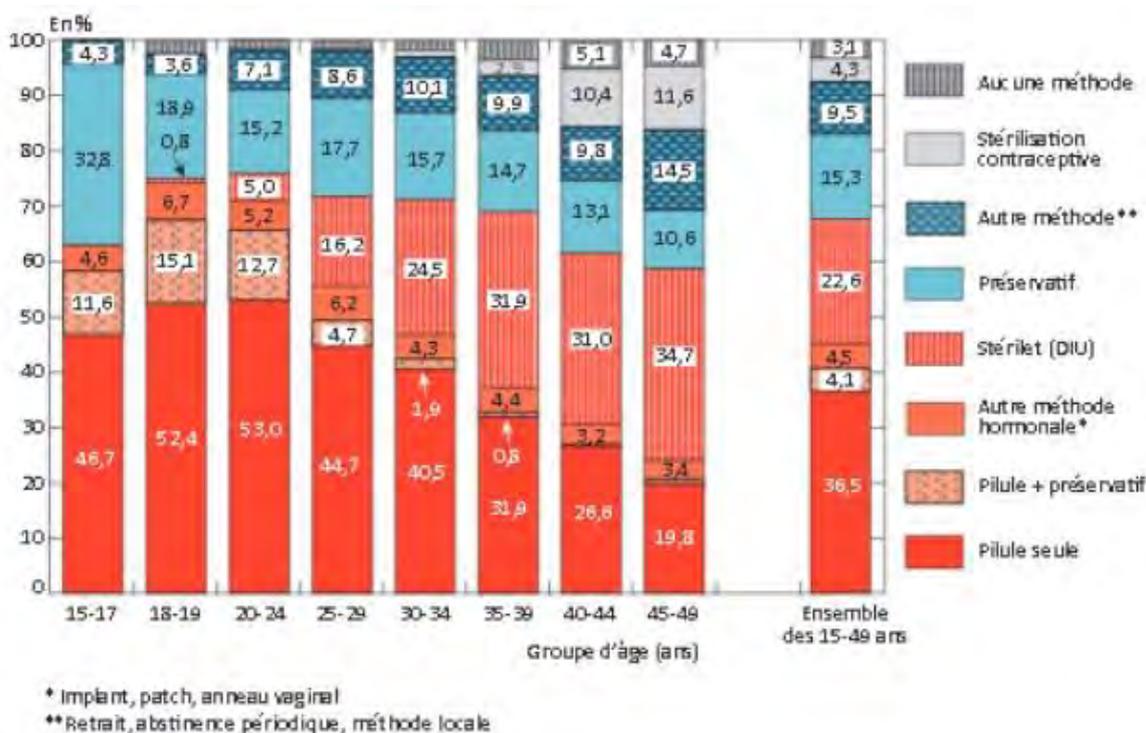


Figure 33 - Méthodes de contraception utilisées en France en 2013 selon l'âge des femmes [99]

3. La place du pharmacien en tant que professionnel de santé

3.1. Les nouvelles recommandations

3.1.1. La place des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération dans la stratégie thérapeutique

Dès 2012, la HAS avait publié un document à l'attention des prescripteurs leur demandant de privilégier les pilules de 1^{ère} et 2^{ème} génération en première intention. Mais c'est en Janvier 2013 que la recommandation se fait plus formelle, lorsque la Ministre de la santé demande à ce que les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération ne soient plus proposées en premier choix. [54] [100]

La prescription des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération est ainsi aujourd'hui très restreinte, se limitant aux seules femmes chez qui les pilules de 2^{ème} génération sont mal tolérées.

Toutefois, comme l'ANSM le rappelle, il n'est pas nécessaire d'arrêter une pilule œstroprogestative de 3^{ème} ou 4^{ème} génération lorsque la patiente ne présente aucun nouveau facteur de risque.

Afin d'uniformiser la prise en charge de chaque patiente, les prescripteurs disposent d'outils d'évaluations et de formations. (cf. annexe 4) D'ailleurs la HAS revoit ses recommandations de 2004 et réalise plusieurs fiches mémos d'aide à la prescription et de conseils aux femmes concernant la contraception. [101]

3.1.2. La prévention de l'accident thrombotique [2]

Face à la prescription massive des contraceptifs oraux, l'ANSM résume dans une lettre publiée en 2014 et destinée à tous les professionnels de santé, la conduite à tenir lors de la prescription d'une contraception OP. [105]

❖ L'interrogatoire

Lors de la première consultation, l'évaluation du risque thrombotique se fait au travers de l'interrogatoire établi par le professionnel de santé. Il recherche en particulier d'éventuels antécédents personnels ou familiaux d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels, d'hypertension artérielle et/ou de maladie métabolique telle que le diabète, ou une dyslipidémie.

❖ L'examen clinique

L'examen clinique lors d'une consultation dans le cadre d'une première prescription contraceptive a pour but de définir l'IMC de la patiente ainsi que sa pression artérielle. La prise de la pression artérielle est d'ailleurs le seul examen clinique recommandé par l'OMS avant toute prescription de pilule OP chez une femme sans antécédent familial ou personnel particulier.

❖ Les examens biologiques

Pour une patiente en bonne santé, n'ayant aucun antécédent personnel ou familial et non fumeuse, le premier bilan biologique peut être réalisé dans les 3 à 6 mois après le début de la contraception. Cet examen comporte la détermination du cholestérol total, des TG et de la glycémie à jeun. Il doit être renouvelé tous les 5 ans. Un bilan de l'hémostase n'est pas nécessaire dans ce cas.

En cas d'antécédent d'hyperlipidémie, un bilan biologique doit être réalisé avant de débiter la contraception, puis doit être renouvelé entre 3 et 6 mois après l'initiation du traitement. En effet, la prévision de l'effet métabolique étant difficile à évaluer selon les individus, il est utile de contrôler le dosage après plusieurs mois.

Lorsque la patiente présente une anomalie de l'hémostase ou des antécédents familiaux thromboemboliques veineux profonds documentés (antécédents familiaux thromboemboliques veineux ayant touché un ou plusieurs sujets de moins de 50 ans), elle est orientée de préférence vers un angiologue, médecin spécialiste. La recherche d'une anomalie de l'hémostase sera conseillée chez la femme ayant des antécédents personnels et familiaux de thrombose veineuse avant l'âge de 50 ans.

Egalement, depuis 2009, les nouvelles recommandations incitent le professionnel de santé à rechercher une thrombophilie avant la prescription d'une contraception OP chez les femmes ayant des antécédents familiaux au premier degré (enfants, parents, fratrie).

3.2. Rôles du pharmacien

La plupart des moyens de contraception sont disponibles en pharmacie, sur ordonnance ou en libre accès, remboursés ou non.

Le pharmacien détient une place privilégiée et dispose d'atouts pour intervenir dans la prévention et l'information auprès des patients. C'est en effet un professionnel de santé facile d'accès, et de plus en plus disponible. Leur proximité facilite le contact avec le public et chaque jour 4 millions de personnes franchissent les portes des officines.

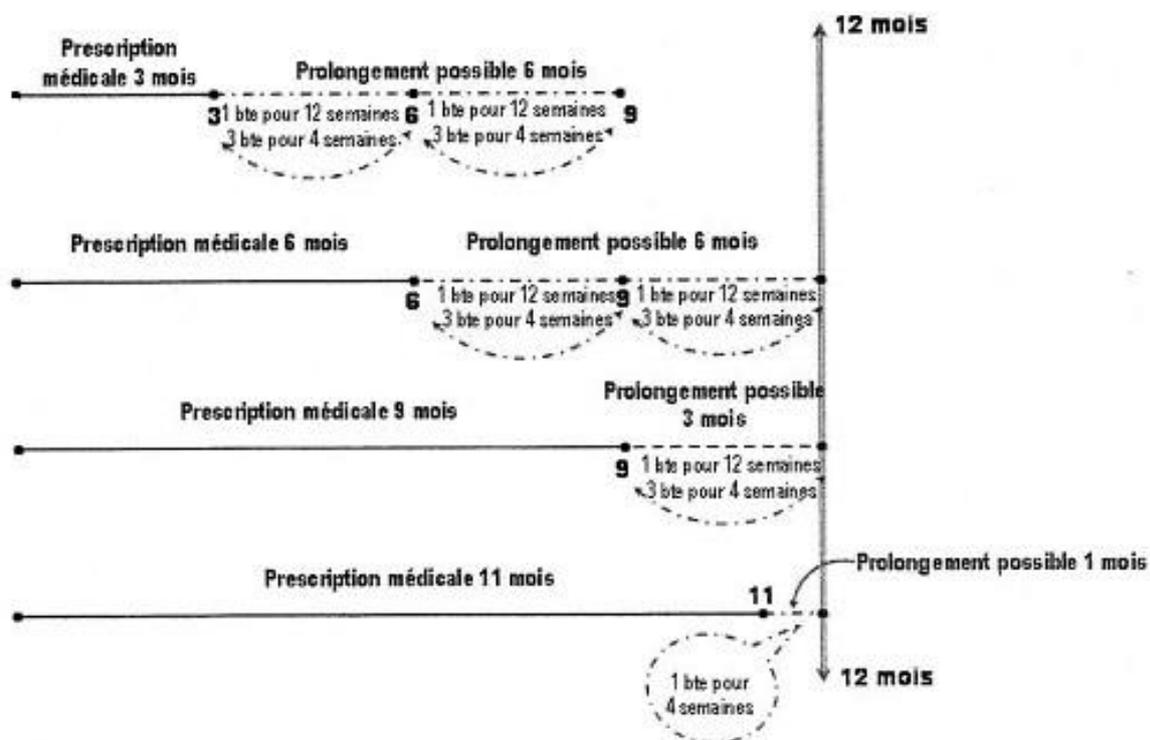
La pilule reste aujourd'hui encore la méthode de contraception la plus utilisée en France : de ce fait son utilisation peut parfois être banalisée, faisant oublier son statut de médicament. Le rôle du pharmacien lors de sa dispensation est alors primordial, notamment afin de rappeler qu'elle présente, comme tout médicament, des contre indications, des précautions d'emploi et des effets indésirables.

3.2.1. La loi « HPST » et l'implication du pharmacien

Adoptée en 2009, la loi « Hôpital, Patient, Santé, Territoire » a été élaborée dans le but de réorganiser et moderniser l'ensemble du système de santé. [10] Cette loi étend les compétences des officinaux et définit les nouvelles missions du pharmacien, faisant plus que jamais de lui un acteur à part entière du système de soin.

En 2012, un décret vient compléter cette loi et apporte des modifications quant à la dispensation des contraceptifs oraux. Dès lors, le pharmacien d'officine a une place d'autant plus importante dans la délivrance des pilules contraceptives qu'il est autorisé à renouveler leur prescription pour une durée supplémentaire de 6 mois, dans des conditions bien définies.

Il faut pour cela qu'il s'assure que la durée de validité de l'ordonnance soit expirée, que la prescription date de moins d'un an et que la totalité des contraceptifs ait été délivrée (Art. L.5125-23-1 du Code de la Santé Publique). [103]



Dans tous les cas s'assurer de la prescription médicale (médecin, sage-femme ou infirmière) qu'il vous ait demandé de prolonger

Figure 34- Présentation schématique de la dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux par le pharmacien [104]

Les nouvelles dispositions introduites par cette loi du 21 Juillet 2009 en rapport avec la prescription et la délivrance de la contraception concernent le pharmacien ainsi que d'autres professionnels de santé. (cf. annexe 1) [10]

3.2.2. La délivrance

C'est particulièrement au moment de la première délivrance de contraceptifs oraux que les conseils du pharmacien sont indispensables. Cependant, le pharmacien doit à chaque fois qu'il délivre un moyen de contraception s'assurer que l'utilisatrice connaît bien son utilisation.

Lors de la première délivrance, il est utile de rappeler que pour que la contraception soit efficace immédiatement, la plaquette doit être débutée le premier jour des règles. Si l'utilisatrice désire commencer la contraception à n'importe quel moment du cycle, il lui faut alors utiliser une méthode complémentaire (préservatif) durant les 7 premiers jours. Une fois la plaquette commencée, il est important de respecter la prise quotidienne toujours au même moment de la journée. Le schéma d'administration de la pilule contraceptive peut être contraignant et ne convient pas toujours au mode de vie de l'utilisatrice. Alors, lorsque ces oublis deviennent trop fréquents, c'est aussi le rôle du pharmacien de rappeler à la patiente

qu'il existe de nombreux autres moyens de contraceptions disponibles. C'est d'ailleurs concernant ces oublis que le pharmacien d'officine est très souvent interrogé spontanément par les patientes.

3.2.3. Conduite à tenir en cas d'oubli

Au total, près de 6 millions de femmes prennent la pilule quotidiennement et seule une minorité la prend correctement. Deux tiers des utilisatrices (66%) sont concernés par des oublis fréquents de pilule. [3]

Les femmes sont insuffisamment informées sur la conduite à tenir en cas d'oubli de pilule ou de retard à la reprise d'une plaquette.

Afin d'apporter une réponse adaptée et un conseil de qualité face à ce type de problème, le pharmacien doit recueillir auprès de la patiente le maximum d'informations, dans un espace de confidentialité si possible. Les recommandations à ce sujet sont complexes et la conduite à tenir diffère selon le type de pilule, le nombre de comprimés oubliés, le moment du cycle auquel a lieu l'oubli... (cf. annexes 2 et 3)

Il est donc important que l'équipe officinale mette à jour régulièrement ses connaissances en matière de contraception.

Bien entendu le rôle de prévention du pharmacien est primordial dans cette situation. Aussi, des cartes « que faire en cas d'oubli » sont disponibles dans les officines et peuvent être distribuées au moment de la délivrance d'une pilule contraceptive.

Que faire en cas d'oubli de pilule* ?
Il faut réagir vite.

Nom de votre pilule :

Votre plaquette contient des comprimés inactifs (derniers comprimés de la plaquette) : oui non nombre

Délai au-delà duquel il existe un risque de grossesse : 3 h 12 h

Si le décalage est inférieur au délai ci-dessus, prenez immédiatement le comprimé oublié (2 comprimés peuvent être pris le même jour), puis les comprimés suivants à l'heure habituelle. Il n'y aura pas de risque de grossesse.

* Recommandations de la HAS. La notice de votre pilule peut donner des indications différentes. En cas de doute ou d'incompréhension, demandez conseil à un professionnel de santé.

413 899 11C

Logos : République Française, Ministère de la Santé, inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé)

Figure 35 - Carte "que faire en cas d'oubli de pilule" disponible en dans les officines [105]

3.2.4. Le rappel des contre-indications

Bien que les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération ne soient aujourd'hui plus remboursées, leur délivrance n'est pas anodine et doit être accompagnée des mêmes conseils que les autres pilules contraceptives.

L'interrogatoire sur les antécédents familiaux, personnels et les facteurs de risque cardiovasculaires doit être d'autant plus rigoureux et complet que ces pilules exposent à un risque accru d'accidents thromboemboliques.

Les contre-indications et précautions d'emploi des pilules OP doivent être rappelées afin de sensibiliser l'utilisatrice.

3.2.5. L'analyse des interactions médicamenteuses [4] [106] [107]

Le pharmacien est aussi amené à détecter les éventuelles interactions avec des médicaments délivrés avec ou sans ordonnance. Ces interactions peuvent être repérées au moyen de l'historique de délivrance de l'officine ou du dossier pharmaceutique. Parfois aucun de ces deux outils n'est disponible, et le pharmacien doit savoir poser les bonnes questions.

La concentration sanguine des hormones contraceptives peut être augmentée ou diminuée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments, selon qu'ils produisent une induction ou une inhibition enzymatique. Ces interactions amplifient les variations pharmacocinétiques inter et intra individuelles déjà importantes des contraceptifs oraux.

Les contraceptifs oraux peuvent aussi à leur tour modifier le métabolisme d'autres médicaments, altérant l'efficacité ou les effets secondaires de ceux-ci.

3.2.5.1. Médicaments pouvant diminuer la biodisponibilité des contraceptifs oraux

Les inducteurs enzymatiques sont nombreux. Parmi eux, on retrouve certains anticonvulsivants, antifongiques, antibiotiques et anti-rétroviraux. (cf. annexe 5)

Ils induisent en particulier le CYP 3A4 qui est majoritaire chez l'homme et qui catalyse une hydroxylation de l'EE. Le métabolisme de l'œstrogène est accéléré diminuant alors sa bioactivité.

Certains antibiotiques sont inducteurs enzymatiques tandis que d'autres interfèrent avec le cycle entéro-hépatique des contraceptifs oraux. Ils modifient la flore intestinale qui est

normalement responsable de l'hydrolyse des stéroïdes conjugués afin qu'ils puissent être réabsorbés pour prolonger leur demi-vie. Les antibiotiques empêchent donc la dé-conjugaison des stéroïdes, augmentent leur excrétion fécale et diminuent leur efficacité.

3.2.5.2. Influence des œstrogénostatifs sur l'action d'autres médicaments

Un grand nombre de médicaments sont des substrats des CYP 2D6 et 2C19, dont l'activité peut être modifiée par la prise régulière d'EE. Ainsi, l'EE pourrait ralentir la dégradation hépatique de certains médicaments, augmenter ainsi leur demi-vie plasmatique, leur activité mais aussi leur toxicité.

On peut ainsi noter une légère diminution de l'élimination de certaines benzodiazépines, de la théophylline, de la caféine et de la prednisolone chez les utilisatrices de pilules OP. Au contraire, l'élimination de certains antalgiques, tels que l'aspirine et le paracétamol, augmente. Cependant, ces modifications restent modérées et ne justifient à priori aucune attitude systématique.

En revanche, l'influence des œstrogénostatifs sur d'autres médicaments nécessite une surveillance et une éventuelle adaptation des doses. C'est le cas de l'insuline, de certains antidiabétiques oraux, de la ciclosporine et du flunarizine (Sibélium®). (cf. annexe 5)

3.2.6. Rassurer : le pharmacien face aux interrogations des utilisatrices

Face à la controverse très médiatisée autour des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération, les questions des utilisatrices grandissent alors qu'elles ne savent plus qui croire ni vers qui se tourner. Le pharmacien est donc en première ligne pour rassurer les utilisatrices et répondre à leurs inquiétudes.

Le pharmacien en tant que professionnel de santé doit être capable de répondre aux interrogations des patients. Il doit pour cela se tenir informé et actualiser sans cesse ses connaissances dans le domaine de la santé.

Mais le devoir du pharmacien est aussi de savoir réorienter vers un médecin ou un autre professionnel de santé lorsque cela dépasse ses compétences.

❖ Exemples de questions fréquemment posées par les utilisatrices [4] [92]

« Je prends une pilule de 3^{ème}/4^{ème} génération, mais vu les risques, je me demande si je ne devrais pas arrêter de la prendre »

Non, en arrêtant votre contraception, vous vous exposeriez à un risque de grossesse non désirée.

Si vous prenez cette pilule depuis plusieurs années et que vous ne présentez aucun nouveau facteur de risque, il n'est pas nécessaire de changer de moyen de contraception. Le risque de thrombose est en effet maximal durant la première année d'utilisation.

Si vous voulez changer de méthode de contraception, parlez-en avant avec votre gynécologue ou votre médecin traitant qui vous orientera vers la méthode la plus adaptée à votre situation.

« Est-ce réellement dangereux si j'utilise une pilule de 3^{ème}/4^{ème} génération ? »

La pilule est un médicament. C'est un moyen de contraception efficace, mais comme tout médicament elle présente des effets indésirables.

Le risque vasculaire des pilules, même s'il est rare, est un effet indésirable connu. On sait désormais aussi que le risque de thrombose veineuse est plus important avec les pilules de 3^{ème}/4^{ème} génération. C'est pour cette raison que les pilules de 1^{ère} et 2^{ème} génération sont prescrites en première intention. Toutefois, en fonction des situations et en analysant la balance bénéfique/risque, les pilules de 3^{ème} ou 4^{ème} génération apparaissent parfois plus adaptées.

N'hésitez pas à en parler à votre médecin qui vous expliquera ce choix de prescription ou vous orientera vers un autre moyen de contraception.

« Les pilules de 3^{ème}/4^{ème} génération ne sont plus remboursées, cela veut dire qu'elles ne sont pas efficaces ? »

Non, les pilules de 3^{ème}/4^{ème} génération sont aussi efficaces que les autres pilules œstroprogestatives.

Pour être remboursé par la sécurité sociale, un médicament doit faire preuve d'un service médical rendu satisfaisant, basé sur plusieurs critères parmi lesquels on retrouve son efficacité, ses effets indésirables et sa place dans la stratégie thérapeutique.

La commission de la transparence, en prenant en compte le sur-risque d'ATEV mais aussi l'absence de bénéfice supplémentaire des pilules de 3^{ème}/4^{ème} génération par rapport aux pilules de 2^{ème} génération, considère que le SMR de ces médicaments est insuffisant pour bénéficier d'une prise en charge par l'assurance maladie. Elle rappelle cependant qu'en termes d'efficacité il n'y a pas de différence entre ces générations.

« Je voudrais prendre la pilule, mais comment savoir si je peux prendre n'importe quelle génération ? »

Avant toute prescription d'une contraception hormonale, le médecin généraliste ou gynécologue évaluera votre risque thrombotique au travers d'un interrogatoire précis. De plus, il vous sera prescrit un bilan biologique (cholestérol, triglycérides, glycémie) qui est réalisé de façon systématique au moment de la mise en route d'une contraception.

Le bilan d'hémostase n'est pas systématique. Il n'est réalisé que chez les femmes qui présentent une anomalie de l'hémostase et/ou des antécédents personnels ou familiaux de maladie thromboembolique.

« Je prends Varnoline® (pilule de 3^{ème} génération) depuis plusieurs années, et je fume. Qu'est ce que vous me conseillez ? »

Patiente âgée de moins de 35 ans :

Le tabac est un facteur de risque cardiovasculaire qui vient ici se surajouter au risque de la contraception hormonale. En termes de prévention, la meilleure solution pour vous serait d'arrêter de fumer. Si l'arrêt du tabac n'est pas envisageable, une contraception faiblement dosée en œstrogènes ou sans œstrogène serait préférable. Vous avez le choix parmi les pilules microprogestatives, l'implant sous cutané, le stérilet...n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

Patiente âgée de plus de 35 ans :

A partir de 35 ans, l'âge est aussi considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire. La conduite à tenir dans cette situation est alors beaucoup plus stricte : toute contraception œstroprogestative est contre-indiquée chez une patiente de plus de 35 ans qui fume.

Parlez-en à votre médecin qui vous prescrira une contraception adaptée à votre situation : pilules micro progestative, implant sous cutanée, stérilet...

3.3. Bilan et perspectives

Cette réforme aura cependant eu le mérite de renforcer l'éducation des médecins et des autres professionnels de santé en matière de contraception.

Dans un contexte où les femmes se réfèrent de plus en plus à internet et aux médias, il est primordial que les professionnels de santé retrouvent une place de confiance auprès des patientes, Ils doivent pour cela les informer sur les risques liés à leur contraception mais aussi leur permettre un accès au large choix de méthodes disponibles. La maîtrise de la contraception et la qualité de vie des femmes passent en effet par un choix personnel et éclairé de leur méthode contraceptive.

La fiabilité et la protection des grossesses sont les premiers critères recherchés pour une contraception.

Aujourd'hui, de nouvelles exigences apparaissent. Aussi, pour la majorité des femmes, la contraception idéale doit être :

- facile d'utilisation et peu encombrante
- de longue durée d'action (une prise quotidienne est perçue comme une contrainte)
- réversible
- « naturelle »
- dénuée d'effets secondaires. Elle doit même conférer des avantages supplémentaires à la prévention de la grossesse comme la réduction (voire la disparition totale) des règles.
- efficace également contre les MST

Et pourquoi pas....

- masculine

Le développement de nouvelles stratégies de recherche s'impose alors. D'ailleurs diverses contraceptions sont actuellement en cours de développement et feront peut être partie de l'arsenal contraceptif des années à venir. [109]

Parmi les différents axes de recherche, on retrouve le développement d'œstrogènes « naturels », à savoir l'estérol. C'est un œstrogène naturel produit pendant la grossesse par le foie fœtal à partir de l'œstriol maternel. Une pilule combinée l'associant à un progestatif non androgénique est en cours de développement.

Des contraceptifs de longue durée d'action sont aussi à l'étude. Il s'agit de nouveaux DIU hormonaux de taille réduite afin d'en faciliter la pose, en particulier chez les femmes nullipares chez qui ce type de contraceptif est encore peu utilisé.

Enfin, le développement de méthodes combinant un effet contraceptif et une action antivirale représente un enjeu majeur de santé publique. Aussi, des anneaux vaginaux délivrant du lévonorgestrel et des anti-rétroviraux sont actuellement au stade de prototype. Dans cette même optique, des spermicides microbicides, des diaphragmes et préservatifs féminins combinés à des agents anti-rétroviraux sont à l'étude.

CONCLUSION

En théorie, les pilules œstroprogestatives les plus récentes ont été développées dans le but de réduire les concentrations d'œstrogènes afin de limiter les effets indésirables.

Or, en pratique, en passant des pilules de 2^{ème} à 3^{ème} génération, les effets secondaires les moins graves ont effectivement diminué mais le risque de thrombose veineuse a lui augmenté. Le caractère œstrogénique de ces pilules explique leur tolérance clinique supérieure mais c'est aussi cette caractéristique qui est à l'origine du risque thromboembolique plus élevé.

Afin de limiter l'augmentation du risque d'ATEV, les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération sont désormais utilisées en deuxième intention.

Le risque artériel est commun à tous les OP et impose le dépistage des facteurs de risques spécifiques tels que l'âge et le tabac, qui sont les facteurs de risque les plus fréquents.

Mais le déremboursement de ces pilules doit il vraiment être utilisé comme un moyen de prévention de ces ATEV ?

L'annonce du déremboursement de cette catégorie de contraceptifs, alors très utilisée, est diversement accueillie, faisant naître des inquiétudes mais aussi des inégalités. En effet, il ne faut pas oublier que pour certaines utilisatrices ne présentant aucun facteur de risque ces pilules de 3^{ème} génération sont parfois mieux tolérées que celles de 2^{ème} génération. Le déremboursement de ces pilules représente alors une limite à leur accès.

L'évaluation des risques et le respect des règles de prescription devraient être des moyens suffisants pour prévenir et réduire le risque thromboembolique, permettant ainsi de maintenir un accès à la contraception.

Aujourd'hui, le recours aux pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération a fortement diminué. Il faut toutefois rester vigilant puisque cet emballement médiatique semble avoir apporté une perte de crédibilité vis à vis de la pilule et du médicament en général.

En contrepartie, on assiste à une volonté grandissante des femmes d'utiliser des méthodes plus "naturelles". Cette tendance s'explique d'une part par le fait que certaines femmes rejettent toute contraception à base d'hormones, et d'autre part par la situation financière précaire de certaines utilisatrices qui se tournent alors vers ces méthodes pour des raisons économiques.

Dans ce contexte de méfiance croissante à l'égard des médicaments, le professionnel de santé a plus que jamais un rôle indispensable à jouer dans l'information et la prévention auprès des utilisatrices.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 - Nouvelles dispositions introduites par la loi du 21 Juillet 2009 en matière de prescription et de délivrance de la contraception

Annexe 2 - Conduite à tenir en cas d'oubli de pilule œstroprogestative

Annexe 3 - Conduite à tenir en cas d'oubli de la pilule Qlaira®

Annexe 4 - Document d'aide à la prescription des COC d'après l'ANSM

Annexe 5 - Résumé des principales interactions médicamenteuses des contraceptifs OP

Annexe 1 - Nouvelles dispositions introduites par la loi du 21 Juillet 2009 en matière de prescription et de délivrance de la contraception [110]

| Professionnels | Code de la santé publique | Type de contraception | Conditions | Avant la loi HPST | Après la loi HPST | Prise en charge par l'Assurance maladie ¹ |
|----------------|--------------------------------|-----------------------------------|---|---|--|--|
| Infirmier(e) | Art. L.4311-1 | Contraception orale | Être en possession d'une prescription datant de moins d'un an | | Renouvellement de la prescription pour six mois maximum | Oui |
| Pharmacien(ne) | Art. L.5125-23-1 | Contraception orale | Être en possession d'une ordonnance périmée datant de moins d'un an | Délivrance à titre exceptionnel d'une boîte avec obligation de prévenir le médecin | Délivrance pour une durée supplémentaire de six mois maximum | Oui |
| Sage-femme | Art. L.4151-1 Art. L.5134-1 | Contraception hormonale et locale | | Prescription limitée, pour la contraception hormonale, aux suites de couches ou d'IVG | Prescription sans restriction (sauf situations pathologiques) qui doivent être renvoyées vers un médecin | Oui |

¹ Sous réserve que les produits concernés soient inscrits sur la liste des produits remboursables

Plaquette 21 comprimés (avec arrêt de 7 jours)

Oubli de moins de 12 heures  **Pas d'inquiétude**

Prendre immédiatement le comprimé oublié puis les suivants à l'heure habituelle
(2 comprimés peuvent être pris le même jour)

Oubli supérieur à 12 heures (y compris le 1^{er} comprimé)

 **Dans tous les cas : 2 réflexes**
Prendre immédiatement le comprimé oublié puis les suivants à l'heure habituelle
(2 comprimés peuvent être pris le même jour)

Protéger les rapports sexuels ou abstinence pendant 7 jours

 **Si oublié dans la 3^{ème} semaine : comprimé 15 à 21**
Finir la plaquette, supprimer l'arrêt des 7 jours et enchaîner immédiatement une nouvelle plaquette (bloque les règles)



Contraception d'urgence
Si rapport sexuel non protégé dans les 5 jours précédant l'oubli

Accord professionnel

Test de grossesse si doute 21 jours après oubli

Accord professionnel ANAES 12-2004

Plaquette 28 comprimés (avec 4 ou 7 placebo)

Conduite à tenir identique

 **Si oublié (> 12 heures) au cours des 7 derniers comprimés actifs**

Finir les comprimés actifs de la plaquette

Jeter les 4 ou 7 placebo

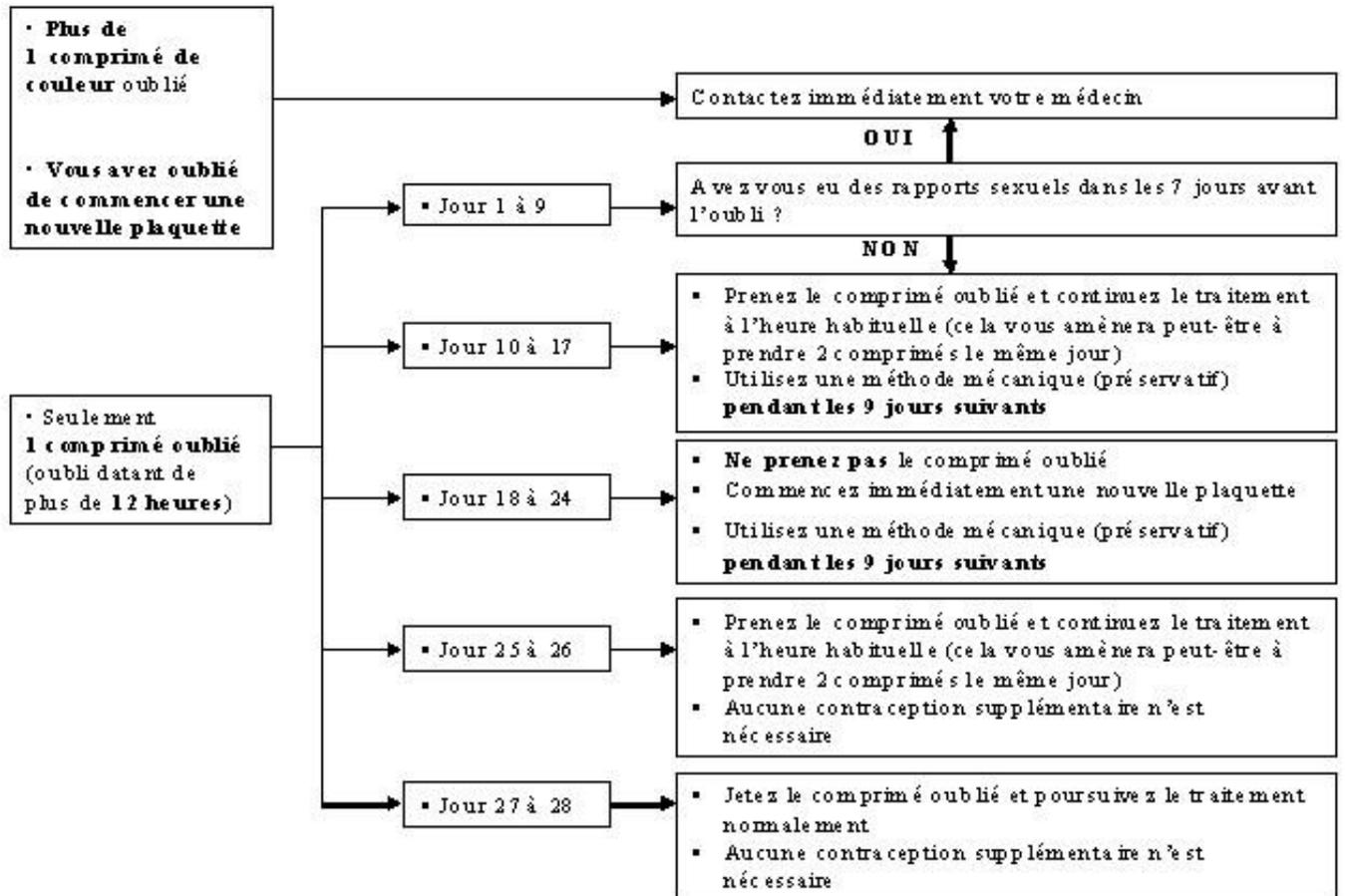
Enchaîner immédiatement une nouvelle plaquette



NB : Ces recommandations ne concernent pas Glaira®, qui comporte 2 placebo et a une conduite à tenir très spécifique, se reporter au RCP

ANAES 12-2004

Annexe 3 - Conduite à tenir en cas d'oubli de la pilule *Qlaira*® [112]





INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

**DOCUMENT D'AIDE A LA PRESCRIPTION
CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS**

Veillez 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 :
 - au cours de la première année d'utilisation ;
 - 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 norethistérone 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 ;
 - la nécessité de rester attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

| Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas de CHC. La patiente a-t-elle : | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> | 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 ? |
| <input type="checkbox"/> | un trouble personnel connu de la coagulation ? |
| <input type="checkbox"/> | des antécédents de migraine avec aura ? |
| <input type="checkbox"/> | un diabète avec complications vasculaires ? |
| <input type="checkbox"/> | une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique ≥ 160 mmHg ou une pression diastolique ≥ 100 mmHg ? |
| <input type="checkbox"/> | une hyperlipidémie importante ? |
| <input type="checkbox"/> | une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est elle prévue ? Si tel est le cas, <u>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.</u> |

| Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence de l'utilisation d'un CHC | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> | La patiente présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m ² ? |
| <input type="checkbox"/> | La patiente a-t-elle plus de 35 ans ? |
| <input type="checkbox"/> | La patiente fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, <u>il est impératif de lui</u> |

| | |
|--|--|
| | conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale. |
| <input type="checkbox"/> | 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 ? |
| <input type="checkbox"/> | 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) ? |
| <input type="checkbox"/> | La patiente ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ? |
| <input type="checkbox"/> | La patiente a-t-elle des migraines ? |
| <input type="checkbox"/> | La patiente présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ? |
| <input type="checkbox"/> | La patiente est-elle diabétique ? |
| <input type="checkbox"/> | La patiente a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ? |
| <input type="checkbox"/> | 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 ? |
| <input type="checkbox"/> | 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) ? |
| <input type="checkbox"/> | La patiente utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ? |
| 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 évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser ce document à chaque consultation. | |

Veillez-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.

Veillez 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 ;
 - a accouché au cours des semaines précédentes.
- Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Veillez **conseiller à votre patiente de vous informer** en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus. **Veillez 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®.

| Interactions | Mécanisme d'interaction | Conséquences |
|--|--|---|
| <u>Associations contre indiquées :</u> • millepertuis <u>Associations déconseillées :</u> • anticonvulsivants : Phénobarbital, Carbamazépine, Oxcarbamazépine, Phénytoïne, fosphénytoïne, Topiramate, Primidone, Lamotrigine* • antibiotiques : Rifabutine, Rifampicine • antirétroviraux (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse): Efavirenz, Nevirapine • traitement de l'hypersomnie : Modafinil <u>Précautions d'emploi :</u> • antifongiques : Griséofulvine • anticonvulsivants : Lamotrigine*, Rufinamide • traitement de l'HTAP : Bosentan | Effet inducteur enzymatique (CYP 3A4) ↓ Augmentation du métabolisme hépatique des OP ↓ Augmentation de la clairance des OP | Diminution/ suppression de l'effet contraceptif ↓ risque de grossesse |
| <u>Associations déconseillées :</u> • antirétroviraux (inhibiteurs de la protéase boostés par le Ritonavir) : Amprénavir, Atazanavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir | Mécanisme d'interaction avec le métabolisme hépatique | <u>Conduite à tenir :</u> utiliser une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif, stérilet) pendant la durée de l'association et un cycle suivant |
| <u>Associations déconseillées :</u> • antibiotiques : pénicillines, tétracyclines | Interférence avec le CEH ↓ Diminution de l'hydrolyse des stéroïdes conjugués ↓ Augmentation de l'élimination des OP | |

| | | |
|--|--|---|
| <p><u>Précautions d'emploi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciclosporine • flunarizine | <p>Diminution de l'activité des CYP 3A4 et 2D6 par l'EE</p> <p>↓</p> <p>Diminution du métabolisme des médicaments</p> <p>↓</p> <p>Augmentation de leur activité et/ou de leur toxicité</p> | <p>Augmentation de la concentration sanguine</p> <p>↓</p> <p>Augmentation des effets indésirables</p> <p>ciclosporine : augmentation de la créatinine et des transaminases</p> <p>flunarizine : galactorrhée</p> <p><u>Conduite à tenir :</u> diminuer les doses de ces médicaments</p> |
| <p><u>Précautions d'emploi :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuline • Metformine • sulfamides hypoglycémiant | <p>Diminution de l'activité des CYP 2C19 par l'EE</p> <p>↓</p> <p>Augmentation du métabolisme des médicaments</p> <p>↓</p> <p>Diminution de leur activité</p> | <p>Augmentation de l'élimination</p> <p>↓</p> <p>Diminution de l'activité</p> <p>↓</p> <p>Déséquilibre du diabète</p> <p><u>Conduite à tenir :</u> augmenter les doses de ces médicaments</p> |

BIBLIOGRAPHIE

1. GRONIER H., ROBIN G., DEWAILLY D. Contraception. La revue du praticien. 2011;61:849-857
2. AFSSAPS, ANAES, INPES. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme-Recommandations pour la pratique clinique. 2004.15p. [ressource électronique] Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/04/dp041207.pdf> (Consulté en Mars 2014)
3. INPES. Contraception : les Françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie ?. Dossier de presse, Octobre 2011
4. SERFATY D. Contraception. - 4ème ed. Paris : Elsevier Masson, 2011.- 562p.
5. CHOSSON M. Il était une fois la contraception...Une histoire de la contraception. [Ressource électronique] Mis à jour le 11 Aout 2014. Disponible sur : <http://www.bluets.org/spip.php?article173>
6. VAN DE WALLE E. Comment prévenait-on les naissances avant la contraception moderne ? Population&sociétés. 2005;418: 1-4
7. TAHOU C. Histoire de la contraception. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. 2007
8. LANSAC J. La contraception de l'antiquité à nos jours. CNGOF-31ème journées Nationales. 2007
9. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Contraception et IVG : les lois.2010 [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/contraception-et-ivg-les-lois.html>
10. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. La loi "Hôpital, patients, santé et territoires". 2010[Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/la-loi-hopital-patients-sante-et-territoires.html>
11. INPES. Contraception: que savent les Français ? Connaissances et opinions sur les moyens de contraception : état des lieux. Dossier de presse du 5 Juin 2007
12. HAS. Etat des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée. Document de synthèse de la HAS. 2013. 50p.
13. Collège Lyonnais des généralistes enseignants. Les méthodes contraceptives : présentation, utilisation, indications, bénéfiques et inconvénients. Mars 2007. 24p.
14. HAS. Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. Document de synthèse de la HAS. 2013 (mis à jour en Mars 2014). 55p.
15. Santé Journal des Femmes. Contraception : laquelle choisir ? [Ressource électronique] Mis à jour en Octobre 2013. Disponible sur : <http://sante.journaldesfemmes.com/genitalurinaire/conseil/contraception-laquelle-choisir/contraception-laquelle-choisir.shtml>

16. Le Digabel J.F. Implant contraceptif sous cutané. [Ressource électronique] Mis à jour en Octobre 2012. Disponible sur : <http://www.gyneco-ledigabel.fr/implant-contraceptif.html>
17. Bivéa Médical. Contraception par diaphragme. [Ressource électronique] Disponible sur : http://www.bivea-medical.fr/diaphragme-milex-922_r.htm
18. Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Circulaire DGS/DS 6D n°2003-71 du 13 Février 2003. [Ressource électronique] Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2003/03-09/a0090621.htm>
19. FREOUR P. Contraception : recul inédit de la pilule en France. *Le Figaro santé* [Ressource électronique]. 2012. Disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2012/09/12/19023-contraception-recul-inedit-pilule-france>
20. LERIDON H., OUSTRY P., BAJOS N. La médicalisation croissante de la contraception en France. *Population&société*, Bulletin mensuel d'information de l'Institut d'études Démographiques. 2002;381
21. MOREAU C., LYDIE N., WARSZAWSKI J., BAJOS N. Activité sexuelle, IST, contraception : une situation stabilisée. *Baromètre santé 2005, Attitudes et comportements de santé*. 2007:329-353
22. ENCHA-RAZAVI F., ESCUDIER E. Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur et du sein : organogenèse, tératogenèse. Issy-les-Moulineaux:Elsevier Masson, 2012.256p.
23. MTAWALI G., PINA M., ANGLE M., MURPHY C. Le cycle menstruel et sa relation avec les méthodes contraceptives [Document électronique]. Chapel Hill, INTRAH, Projet PRIME. 1998. Disponible sur : http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNACJ259.pdf
24. Tunisie-SVT-Cours en ligne. La procréation.[Ressource électronique]. Disponible sur : <http://zarrouk.e-monsite.com/pages/content/la-procreation.html> (Consulté en Aout 2014)
25. Bayer HealthCare. Some basic facts about oral contraceptives. *In: Oral contraceptive in perspective*. Octobre 2010:8-10 Disponible sur : <http://www.bayerscheringpharma.de>
26. HAS. Fiche mémo-Contraception hormonale orale: dispensation en officine. Décembre 2013. 4p.
27. JAMIN C. Comment classer les contraceptifs hormonaux ?[Ressource électronique] Mis à jour le 6 Octobre 2014. Disponible sur : <http://www.gynecoonline.com/gyn%C3%A9cologie/comment-classer-les-contraceptifs-hormonaux>
28. ANSM. Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1er Janvier 2013.[document électronique] Mis à jour le 11 Février 2013. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5f6858e2543406c2134c12001e7c54d3.pdf (consulté en Septembre 2014)
29. TCHAIKOVSKU S., ROSING J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2010;126:5-11

30. BOUCHARD P., SPIRA A., VILLE Y., CONARD J., SITRUK-WARE R.
Contraception orale et risque vasculaire. Académie Nationale de Médecine. Rapport du 26
Fevrier 2013
31. VANDERBROUCKE J., ROSING J., BLOEMENKAMP K., MIDDELDORP S.,
HELMERHORST F., BOUMA B. et coll. Oral contraceptives and the risk of venous
thrombosis. National England Journal of Medicine. 2001;344:1527-1535
32. JORDAN W., ANAND J. Pulmonary embolism. The lancet. 1961 ;278(7212)
:11461147
33. ODELL W. An analysis of the reported association of oral contraceptives to
thromboembolic disease. West J Med. 1975;122:26-33
34. VESSEY M. Oral contraceptives and thromboembolic disease. Am Heart Journal.
1969;77:153-7
35. JICK H., JICK S., MYERS M., VASILAKIS C., GUREWICH V. Risk of idiopathic
cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral
contraceptives with differing progestagen components. Lancet. 1995;346:1589-1593
36. Worl Health Organization Collaborztive Study of Cardiovascular Disease and Steroid
Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral
contraceptives on venous thromboembolic disease. Lancet. 1995;346:1582-1588
37. HENNESSY S., BERLIN J., KINMAN J., MARGOLIS D., MARCUS S., STROM B.
Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and
desogestrel versus levonorgestrel:a meta analysis and formal sensitivity analysis.
Contraception. 2001;64:125-133
38. KEMMEREN J., ALGRA A., GROBBEE D. Third generation oral contraceptives and
risk of venous thromboembolism:meta-analysis. BMJ. 2011;323:1-9
39. VASILAKIS-SCARAMOZZA C., JICK H. Risk of venous thromboembolism with
cyproterone or levonorgestrel contraceptives. Lancet. 2001;358:1427-1429
40. PARKIN L., SHARPLES K., HERNANDEZ R., JICK S.S. Risk of venous
thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel :
nested case control study based on UK General Research Database. BMJ. 2011;342:1-7
41. KATZUNG G. Pharmacologie fondamentale et clinique - 9ème ed. Italie. Piccin
Nuova Libraria. 2006.1169p.
42. QUEREUX C., ROCHE C., DEFERT S., GRAESSLIN O. Nouveautés en
contraception orale : contraceptifs saisonniers, pilules au 17b-oestradiol. Extrait des Mises à
jour en Gynécologie et Obstétrique-Collège National des Gynécologues et Obstétriciens
Français. 2009;33:77-100
43. SCHINDLER A., CAMPAGNOLI C., DRUCKMANN R., HUBER J., PASQUALINI
J., SCHWEPPE K., THIJSSSEN J. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas.
2003;46S1:S7-S16
44. COUZINET B. La contraception progestative. Médecine thérapeutique.
2000;6(5):399-404
45. BEAULIEU P., LAMBERT C. Précis de pharmacologie-Du fondamental à la clinique.

Les Presses de l'Université de Montréal. 2010-877p.

46. FOIDART J., PINTIAUX A. Nouveaux progestatifs : drospirénone et dienogest. 1999. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=263
47. Vidal. Médicaments-Recherche par substance active-Rubrique Pharmacocinétique. [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.vidal.fr/Sommaires/Substances-A.htm>
48. PLU-BUREAU G., RACCAH-TEBEKA B., THONNEAU P., SPIRA A. La contraception oestro-progestative aujourd'hui. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique-Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français 1995;19:297-310
49. SITRUK-WARE R., NATH A., et AL. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2013;27:13-24
50. SITRUK-WARE R. Pharmacology of different progestogens : the special case of drospirenone. *Climateric*. 2005;8(suppl3): 4-12
51. SIRUK-WARE R. New progestagens for contraceptive use. *Human Reproduction Update*. 2006;12(2):169-178
52. Le site du vidal. Monographie des médicaments [Ressource électronique]. Mis à jour le 08 Aout 2014. Disponible sur : <http://www.vidal.fr/Medicament/melodia-10709pharmacocinetique.htm> (consulté en Septembre 2014)
53. SIBERT L., KUHN J.M., ROSSI D., TOSTAIN J. Interactions médicamenteuses avec l'équilibre androgénique de l'homme adulte. *Progrès en Urologie*. 2004;14:679-683
54. ROCHE C. Contraception : quoi de neuf ?. *Réalités en gynécologie obstétrique*. 2013; 168:15-22
55. MERKI-FELD G., BITZER J., SEYDOUX J., BIRKHAUSER M. Avis d'expert concernant le risque thromboembolique sous contraception hormonale. *Forum Medical Suisse*. 2014;14(16-17):339-341
56. Bayer HealthCare. Putting OC benefits and risks in perspective. *In: Oral contraceptive in perspective*. Octobre 2010:11-24 Disponible sur : <http://www.bayerscheringpharma.de>
57. BERNANOSE , PEROCHON. Contraception: risque de thrombose confirmé avec les pilules de 3ème génération. *Santé log.com*. 2012 [Ressource électronique]. Disponible sur : http://www.santelog.com/modules/connaissances/actualite-sante-contraception-risque-dethrombose-confirmeacute-avec-les-pilules-de-3egravemegeacuteneacuteration-_8050.htm
58. Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. 2011-2012 [Ressource électronique]. Disponible sur : http://umvf.univ-nantes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_135/site/html/cours.pdf (Consulté en Aout 2014)
59. SCHVED J.F. Physiologie l'hémostase. Faculté de Médecine Montpellier-Nimes [Document électronique].2007. 6p. Disponible sur : http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf

60. Université Médicale Virtuelle Francophone. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires.2010-2011 [Ressource électronique] Mis à jour en Juillet 2012. Disponible sur : http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/2.html
61. HAS. Contraceptifs oraux de troisième génération, réévaluation. Commission de la Transparence. Juin 2012-Mis à jour en Octobre 2012.27p.
62. COLDITZ G.A. Contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the nurses' Health study. *Annals of Internal Medicine*. 1994;120(10):821-826
63. LIDEGAARD O., NIELSEN L.H., SKOVLUND C., SKJELDESTAD F., LOKKEGAARD. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses : Danish cohort study. 2011
64. MONASSIER L. Bases pharmacologiques du maniement des contraceptifs et antagonistes des oestrogènes et de la progestérone. Module E04 Pharmacologie Clinique. 2013. [Ressource électronique]. Disponible sur : http://udsmc.ustrasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap15Oestrogenes_Progestatifs2013v.pdf
65. ODLIND V., MILSON I., PERSSON I., VICTOR A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills ? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81:482-490
66. VAN VLIET H.A., FROLICH M., CHRISTELLA M., THOMASSEN L.G., DOGGEN C.J., et al. Association between sex hormone binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Hum reprod*. 2005;20:563-568
67. VAN HYLCKAMA Vlieg A., HELMERHORST F., VANDENBROUCKE J., DOGGEN C., ROSENDAAL F. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:1-8
68. DELLUC A., LE MOIGNE E., MOTTIER D. Risque de maladie veineuse thromboembolique chez la femme en âge de procréer. 2011;17(3):213-233
69. RACCAH-TEBEKA B., PLU-BUREAU G. La contraception en pratique, De la situation clinique à la prescription. Paris : Elsevier Masson, 2013.249p.
70. INSERM, STEG P. Infarctus du myocarde. Dossier d'information INSERM.2013 [ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulationmetabolisme-nutrition/dossiers-d-information/infarctus-du-myocarde> (Consulté en Septembre 2014)
71. PLU-BUREAU G., HUGON-RODIN J., MAITROT-MANTELET L et al. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2013;27:35-45
72. VASILAKIS-SCARAMOZZA C., JICK H. Risk of venous thromboembolism with cyprotérone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet*. 2001;358(9291):1427-1429

73. FDA. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. 2011.57p.
74. WHO Collaborative Study Of Cardiovascular Disease and steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet*. 1997;349:1202-1209
75. MARGOLIS K., ADAMI H., LUO J., YE W., WEIDERPASS E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish woman. *Fertility and Sterility*. 2007;88(2):310-316
76. INSERM, MAS J.L. Accident vasculaire cérébral. Dossier d'information INSERM. 2013 [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/avc-accident-vasculaire-cerebral> (consulté en Septembre 2014)
77. LIDEGAARD O., KREINER S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002;65:197-205
78. GILLIUM L., MAMIDIPUDI S., JHNSON S. Ischemie stroke risk with oral contraceptive. A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*.2000;284:72-8
79. VALLE J.P., GALLOIS P., LE NOC Y. Risques vasculaires de la contraception étroprogestative. *Médecine*. 2013;9(3):121-127
80. NIGHTINGALE A., LAWRENSEN R., SIMPSON E., WILLIAMS T., MAC-RAE K., FARMER R. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2000;5(4):265-274
81. LIDEGAARD O., LOKKEGAARD E., JENSEN A., SKOVLUND C., KEIDING N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *the New England Journal of Medicine*. 2012;366(24):2257-2266
82. ESCHWEGE E., CHARLES M.A., BASDEVANT A. ObEpi 2012-enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. INSERME/Kantar Health/Roche. 2012. 60p.
83. CANNEGIETER S., DOGGEN C., VAN HOUWELINGEN H., ROSENDAAL F. Travel-related venous thrombosis:results from a large population-based case control study (MEGA study).*Plos Medicine*. 2006;3(8):1258-1265
84. MEDinfos Informations médicales. Dyslipidemies. [Ressource électronique]. Mis à jour le 27 Août 2007. Disponible sur : <http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-endhyperlipoprot.shtml> (consulté en Septembre 2014)
85. LAURENT M.C. Progestatifs et anti-androgènes. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique-Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français 1996;20:157-188

86. INSERM, TEDGUI A. Hypertension artérielle. Dossier d'information INSERM. 2014 [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulationmetabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hypertension-arterielle> (consulté en Septembre 2014)
87. Collège Universitaire Enseignants Néphrologie. Physiopathologie de l'IRC. 2010 [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?article9>
88. EurekaSanté. Acné. [Ressource électronique] Mis à jour le 28 Août 2014. Disponible sur : <http://www.eurekasante.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne.html>
89. CEDEF. Fonction sébacée [Document électronique]. Cours sémiologie, UE revêtement cutané, 2011. Disponible sur : http://document.cedef.org/enseignement/cours_semiologie/CEDEF_fonction_sebacee.pdf (consulté en Mai 2014)
90. AROWOJOLU A., GALLO M., LOPEZ L., GRIMES D. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database of Systematic Review. 2012;6
91. Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale. Quelle "pilule" en cas d'acné?. *Bibliomed*. 2007;481
92. Dr. FRANTZ-BLANCPAIN. Syndrome des ovaires polymicrokystiques. DESC de médecine de la reproduction. 2010 [Ressource électronique]. Disponible sur : <http://www.medecine.ups-tlse.fr/>
93. SULTAN C., JEANDEL C., PARIS F., TRIMECHE S., SULTAN A., ORIO F. Hyperandrogénies de l'adolescente. CNGOF-27^{ème} journées nationales. 2003
94. BERUBE J., PAPILLON M.J. Contraception et traitement de l'acné : pourquoi et comment ?. *Le Médecin du Québec*. 2006;41(3):99-100
95. BAJOS N., BOHET A., LE GUEN M., MOREAU C. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? *Populations&Sociétés, Bulletin mensuel d'information de l'Institut d'études Démographiques*. 2012;492. Disponible sur : www.ined.fr/fr/ressources-documentation/publications/pop_soc/
96. Pharmacovigilance. Commission de la transparence: à quoi sert-elle ?. *Bulletin de Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament Champagne Ardenne*. 2003;24: 1-4
97. ANSM. L'utilisation des contraceptifs depuis un an et les actions mises en place. 20132014. 14p.
98. CABUT S., KREMER P., SANTI P. Alerte sur la pilule de 3e et 4e génération. *Le monde*. 2012. (Mis à jour le 15 Janvier 2013)
99. BAJOS N., ROUZAUD-CORNABAS M., PANJO H., BOHET A., MOREAU C. La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? *Populations&Sociétés, Bulletin mensuel d'information de l'Institut d'études Démographiques*. 2014;511. Disponible sur : www.ined.fr/fr/ressources-documentation/publications/pop_soc/

100. HAS. Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les "pilules" de 1^{re} ou 2^e génération. Bon usage du médicament. Novembre 2012.2p.
101. HAS. Fiche mémo-Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. Juillet 2013.
102. ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques. 2014.2p.
103. Assurance Maladie. Délivrance de la contraception.[ressource électronique] Mis à jour le 20 Mars 2014. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/exercer-au-quotidien/delivrance-de-la-contraception/la-contraception.php> (consulté en septembre 2014)
104. DARRES A. Le rôle et la connaissance du pharmacien d'officine dans le conseil et la délivrance de la contraception-Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. 2013
105. CESPARM. Prévention santé-Catalogue. "Que faire en cas d'oublie de pilule?".[Ressource électronique] Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Preventionsante/Catalogue/Que-faire-en-cas-d-oublie-de-pilule-carte> (Consulté en Septembre 2014)
106. D'AMOURS M. Interactions médicamenteuses et contraceptifs oraux...Petit guide de poche 101. Le Médecin du Québec. 2006;41(5):65-67
107. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. [Document électronique] Mis à jour en Janvier 2014. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf (Consulté en Septembre 2014)
108. ANSM. Questions-Réponses pilule contraceptive. 2013. 8p.
109. SITRUK-WARE., NATH A., MUSHELL Jr. Contraception technology : past, present, future. Contraception. 2012;87 :319-330
110. AUBIN C., JOURDAIN MENNINGER D., CHAMBAUD L. Evaluation des politiques de prévention des grossesses non désirées et de prise en charge des interruptions volontaires de grossesse suite à la loi du 44 Juillet 2001-Rapport de synthèse. IGAS. 2009: 93p.
111. CESPARM. Prévention santé-Actualités 2011. Conduite à tenir en cas d'oubli de pilule. [Ressource électronique] Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Preventionsante/Actualites/2011/Une-campagne-pour-interpeller-les-femmes-sur-leur-contraception>
112. ANSM. Notice Qlaira. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [Ressource électronique] Mis à jour le 25 Janvier 2011. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67361246&typedoc=N&ref=N0186859.htm>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



RESUME EN FRANCAIS :

La France est un pays où la contraception occupe une place très importante et où l'offre contraceptive est sans cesse renforcée. L'accès à une contraception adaptée est un objectif de santé publique depuis de nombreuses années, notamment depuis la loi du 4 Juillet 2001 relative à l'IVG et à la contraception. C'est dans ce contexte d'évolution permanente qu'est apparue une « crise médiatique » autour des pilules les plus récentes, à savoir les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération. Elles sont en effet associées à un risque de thrombose veineuse deux fois plus élevé que les pilules de 2^{ème} génération.

Bien que ce risque soit rare avec une incidence inférieure à celle observée au cours de la grossesse, l'absence d'étude comparative montrant un bénéfice supplémentaire de ces pilules a conduit à la restriction de leur prescription et à leur déremboursement.

Alors que cette annonce a laissé place à de vives inquiétudes de la part des utilisatrices et que certains spécialistes craignent de voir le nombre d'IVG augmenter, de nouvelles recommandations destinées aux professionnels de santé sont mises en place. Ainsi, il est important que toutes les méthodes contraceptives actuelles soient accessibles et connues des femmes. De plus, leur prescription doit s'accompagner systématiquement d'un dépistage des facteurs de risque et d'une information des patientes.

TITRE EN ANGLAIS : Third- and fourth-generation combined pills : progress or risks ? The pharmacist's role in their dispensing

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES :

pilules œstroprogestatives - 3^{ème} et 4^{ème} génération - risque thromboembolique – médias - pharmacien

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier
Faculté de Pharmacie
35, chemin des maraîchers
31062 TOULOUSE cedex4
France

DIRECTEUR DE THESE : Mr. GAIRIN Jean-Edouard