

2013-2014

**Thèse**  
Pour le  
**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**LES RISQUES ET LES BÉNÉFICES  
DE LA CONTRACEPTION  
HORMONALE ORALE**

**Sonnet Mathilde**  
**Née le 15 novembre 1989**

Sous la direction de M. Clere Nicolas et Mme. Belloeil Vanessa

Membres du jury  
Larcher Gérald | Président  
Clere Nicolas | Directeur  
Belloeil Vanessa | Co-directeur  
Benoit Jacqueline | Membre  
Raimbault Marie-Pascale | Membre

Soutenue publiquement le 17 décembre 2014

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée **Sonnet Mathilde** déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **18/11/2014**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Sonnet".

# Année Universitaire 2013-2014

## Liste des enseignants

### Département Pharmacie

#### PROFESSEURS

	<b>Disciplines</b>
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
EVEILLARD Matthieu	Bactériologie – Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie – Biopharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale - Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique - biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie – Biopharmacie

#### PAST

	<b>Disciplines</b>
BRUNA Étienne	Industrie

#### MAITRES DE CONFERENCES

	<b>Disciplines</b>
ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique - Biostatistiques - Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique

#### MAITRES DE CONFERENCES

	<b>Disciplines</b>
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie
FLEURY Maxime	Immunologie

GUILET David	Chimie Analytique
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique - Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie - Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
RIOU Jérémie	Biostatistiques
ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

### A.H.U.

### Disciplines

BRIS Céline	Biochimie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique - Éducation Thérapeutique

### PRCE

(Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)

### Disciplines

BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais
-----------------------	---------

### ATER

(Assistants Enseignement Supérieur et Recherche)

### Disciplines

BOISARD Séverine	Chimie analytique
DESHAYES Caroline	Bactériologie
RODIER Marion	Pharmacologie
VERRIER Julie	Parasitologie et mycologie médicale

## Liste des enseignants

## Département ISSBA

### PROFESSEURS

### Disciplines

BOURY Franck	Biophysique
CALENDÀ Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire

**MAITRES DE CONFERENCES**

BATAILLE Nelly  
BILLAUD Sandrine  
BONNIN Marie  
CALVIGNAC Brice  
DUBREUIL Véronique  
FAISANT Nathalie  
GIRAUD Sandrine  
OGER Jean-Michel  
RICHOMME Anne-Marie

**Disciplines**

Biologie Cellulaire et Moléculaire  
Immunologie – Parasitologie  
Management intégré/qualité logistique  
Génie des procédés bioindustries  
Chimie Analytique  
Génie des produits industriels  
Biologie moléculaire et cellulaire  
Chimie  
Valorisation des substances naturelles

**PRAG (Professeurs Agrégés)**

HANOTTE Caroline  
ROUX Martine

**Disciplines**

Economie – Gestion  
Espagnol

**PRCE**

(Professeurs certifiés affectés dans  
l'enseignement supérieur)

LECOMTE Stéphane  
MEENTS Ulrike

**Disciplines**

Anglais  
Allemand

**PAST**

BERGER Virginie  
BLOUIN Laurence  
COLLE Stéphane  
DELOUIS Ane-Laure  
MATHIEU Éric  
NORMAND Yves  
POURIAS Marie-Anick  
VERBORG Soisik

**Disciplines**

Sureté de fonctionnement des études cliniques  
Management des structures des soins  
Prévention des risques innovation et conception  
Prévention des risques et sécurité  
Ingénierie de projets dans les domaines de santé  
Systèmes d'information santé  
Projets professionnels – Formation continue  
Management – Qualité

**ATER**

(Assistants Enseignement Supérieur  
et Recherche)

MARTINEZ Emilie

**Disciplines**

Biologie et physiologie de la nutrition

## *Serment de Galien*

*En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :*

*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.*

*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.*

# Remerciements

À Monsieur Nicolas Clere,

Maître de conférences en pharmacologie et physiologie à la faculté de pharmacie d'Angers,

Qui a accepté la direction de cette thèse.

Un grand merci pour vos précieux conseils et pour tout le temps que vous m'avez accordé.

Je vous témoigne toute ma reconnaissance.

À Madame Vanessa Belloeil,

Docteur en médecine générale,

Responsable du centre de planification familiale « Flora-Tristan » du CHU d'Angers,

Qui a accepté de m'encadrer dans la réalisation de ce manuscrit.

Merci infiniment pour votre soutien et votre disponibilité.

À Madame Françoise Tourmen,

Docteur en gynécologie,

Ancienne vice-présidente de l'Association française pour la contraception,

Qui m'a guidé dans le choix de mon sujet de thèse.

À Monsieur Gérald Larcher,

Professeur en biochimie à la faculté de pharmacie d'Angers,

Qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

À Madame Jacqueline Benoit,

Maître de conférences en pharmacologie et pharmacocinétique

à la faculté de pharmacie d'Angers,

Qui me fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

À l'ensemble de mes enseignants,

Qui ont su me transmettre leurs connaissances.

Je remercie tout particulièrement Madame Brigitte Pech et Monsieur Sébastien Faure  
pour leur investissement auprès des étudiants de la filière officine de la faculté de  
pharmacie d'Angers.

Au personnel administratif de l'UFR de sciences pharmaceutiques et de la bibliothèque  
universitaire,

À mes maîtres de stage,

À Madame Jacqueline Rabilloud,

Pharmacien titulaire à Grez-en-Bouère,

Pour m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien et m'avoir donné l'envie de me  
diriger vers la filière officine.

À Monsieur Dominique Girard et Madame Marie-Françoise Josse,  
Pharmaciens titulaires à Craon,  
Pour m'avoir accueillie lors de mon stage de 4<sup>ème</sup> année.

À Madame Marie-Pascale Rimbault,  
Pharmacien titulaire à Château-Gontier,  
Pour votre présence dans le jury de cette thèse,  
Pour m'avoir tant appris,  
Pour votre confiance, votre gentillesse, votre humanité et vos encouragements.

Un grand merci également à son équipe : Laurence, Sébastien, Sylvie, Virginie et Audrey,  
pour les bons moments partagés.

À tous les pharmaciens qui m'ont fait confiance,  
Madame Sylvie Delaisement, Monsieur Dominique Pépin, Monsieur Matthieu Guillotin,  
Monsieur Gilbert Brothier, Monsieur Georges-Mathieu et Madame Elise Tritsch,  
Monsieur Jean-Marc Bello et Monsieur Dominique Renard.

À toutes les équipes officinales avec qui j'ai travaillé,

À mes proches,

À toute ma famille,  
Et plus particulièrement à mes parents,  
Qui m'ont permis d'accéder à ces études, m'ont soutenue dans les bons moments comme  
dans les plus difficiles, et sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. J'espère que cette thèse  
vous témoignera tout mon amour et mon respect.

À mes grands-parents,  
Qui ont toujours suivi avec intérêt et affection le parcours de chacun de leurs petits-  
enfants.

À mon frère, à ma sœur, Emilie et Valentin,  
Pour votre bonne humeur et pour les moments de complicités partagés.

À mon adorable filleul Noé,  
Tu grandis si vite! Saches que je suis fière d'être ta marraine.

À mes amis,  
Qui m'ont encouragée et soutenue dans mon travail. Pour tous les bons moments passés  
à la faculté de pharmacie d'Angers.

À tous les autres

À cette nouvelle vie qui commence...

# Table des matières

Liste des abréviations .....	14
Liste des tableaux .....	18
Liste des figures .....	19
Introduction .....	21

## Partie 1 : La contraception

1. Définition et contexte historique .....	22
1.1. Définition de la contraception .....	22
1.2. Historique de la contraception .....	22
1.3. Les différentes méthodes de contraception .....	23
1.3.1. Les méthodes naturelles .....	23
1.3.1.1. Le retrait .....	23
1.3.1.2. La méthode d'Ogino-Knaus .....	23
1.3.1.3. Les méthodes d'auto-observation .....	24
1.3.1.3.1. La méthode des températures .....	24
1.3.1.3.2. La méthode Billings .....	24
1.3.1.3.3. L'allaitement .....	24
1.3.1.3.4. Les moniteurs de contraception .....	25
1.3.2. Les méthodes mécaniques .....	25
1.3.2.1. Les préservatifs .....	25
1.3.2.1.1. Le préservatif masculin .....	25
1.3.2.1.2. Le préservatif féminin .....	26
1.3.2.2. Le diaphragme .....	27
1.3.2.3. La cape cervicale .....	27
1.3.2.4. Le dispositif intra-utérin .....	28
1.3.3. Les méthodes chimiques .....	28
1.3.3.1. Les spermicides .....	29
1.3.3.2. Le patch contraceptif .....	29
1.3.3.3. L'anneau vaginal .....	29
1.3.3.4. L'implant contraceptif .....	30

1.3.3.5. Les injections hormonales .....	30
1.3.3.6. La pilule contraceptive et la pilule du lendemain .....	31
1.3.4. La stérilisation .....	31
1.3.5. L'efficacité des différentes méthodes de contraception .....	31
1.4. Le contrôle des naissances en France .....	32
1.4.1. Législation relative à la contraception et à l'avortement en France .....	32
1.4.2. Le recours aux différentes méthodes de contraception .....	35
1.4.2.1. La prévalence des différentes méthodes de contraception en France .....	35
1.4.2.2. La prévalence des différentes méthodes de contraception dans le monde	39
1.4.3. Le recours à l'avortement .....	40
2. Rappels anatomiques et physiologiques .....	42
2.1. Anatomie et histologie de l'appareil génital féminin .....	42
2.2. Physiologie du cycle menstruel, fécondation et implantation de l'œuf .....	43
3. Les hormones sexuelles .....	45
3.1. L'axe hypothalamo-hypophysaire .....	45
3.2. Les œstrogènes .....	46
3.3. La progestérone .....	47
4. Les différents types de contraception hormonale orale .....	48
4.1. La contraception oestroprogestative : de la 1 <sup>ère</sup> à la 4 <sup>ème</sup> génération .....	48
4.1.1. Les œstrogènes .....	49
4.1.2. Les progestatifs .....	50
4.1.3. Les différents schémas d'administration .....	53
4.2. La contraception progestative .....	54
4.3. La contraception d'urgence .....	55

## **Partie 2 : Les risques et les bénéfices associés à la prise d'une contraception hormonale orale**

1. Les risques associés à la prise d'une contraception hormonale orale .....	58
1.1. Le risque vasculaire .....	58
1.1.1. Le risque thromboembolique veineux .....	58
1.1.1.1. La maladie thromboembolique veineuse .....	58
1.1.1.2. La contraception hormonale orale et l'équilibre de l'hémostase .....	58

1.1.1.3. La contraception hormonale orale et le risque thromboembolique veineux	59
1.1.1.4. Attitude pratique .....	62
1.1.1.4.1. Etude de l'hémostase .....	62
1.1.1.4.2. Contraception hormonale chez les femmes à risque veineux .....	62
1.1.2. Le risque thromboembolique artériel.....	64
1.1.2.1. L'infarctus du myocarde (IDM) .....	64
1.1.2.1.1. Physiopathologie .....	65
1.1.2.1.2. Les risques d'infarctus du myocarde associés à la contraception hormonale orale .....	65
1.1.2.2. Les accidents vasculaires cérébraux .....	66
1.1.2.2.1. Physiopathologie .....	66
1.1.2.2.2. Les risques d'accidents vasculaires cérébraux associés à la contraception hormonale orale .....	66
1.1.2.2.3. Attitude pratique .....	67
1.2. Le risque métabolique .....	68
1.2.1. Les modifications du profil lipidique .....	68
1.2.1.1. Les œstrogènes .....	68
1.2.1.2. Les progestatifs .....	68
1.2.1.3. Les associations oestroprogestatives .....	69
1.2.1.4. Attitude pratique .....	70
1.2.1.4.1. Contraception hormonale orale chez la femme dyslipidémique .....	70
1.2.1.4.2. Contraception hormonale orale chez la femme traitée par normolipémiant .....	71
1.2.2. Les modifications du profil glucidique .....	71
1.2.2.1. Attitude pratique .....	72
1.2.2.1.1. Surveillance biologique .....	72
1.2.2.1.2. La contraception après un diabète gestationnel.....	72
1.2.2.1.3. La contraception chez une patiente diabétique de type 1 (DT1) .....	73
1.2.2.1.4. La contraception chez une patiente diabétique de type 2 (DT2) .....	74
1.2.3. La contraception hormonale orale et le risque d'hypertension artérielle .....	74
1.3. Le risque cellulaire .....	76
1.3.1. Le cancer du sein .....	76
1.3.1.1. La contraception hormonale orale et le risque de cancer du sein.....	78

1.3.1.1.1. La contraception oestroprogestative .....	78
1.3.1.1.2. Contraception progestative .....	80
1.3.1.1.3. La contraception en cas d'antécédent de cancer du sein .....	81
1.3.2. Le cancer du col de l'utérus .....	81
1.3.2.1. La contraception hormonale orale et le risque de cancer du col de l'utérus	82
1.3.3. Les cancers non hormonodépendants .....	84
1.3.3.1. La contraception hormonale orale et le risque de mélanome .....	84
1.3.3.2. La contraception hormonale orale et le risque d'hépatocarcinome .....	85
1.4. Le risque osseux .....	85
1.4.1. L'évolution de la masse osseuse au cours de la vie .....	86
1.4.2. La contraception hormonale orale et la densité minérale osseuse .....	87
2. Les bénéfices associés à la prise d'une contraception hormonale orale .....	89
2.1. Le bénéfice cellulaire .....	89
2.1.1. Le cancer de l'ovaire .....	89
2.1.1.1. La contraception hormonale orale et le risque de cancer de l'ovaire .....	89
2.1.2. Le cancer de l'endomètre .....	91
2.1.2.1. La contraception hormonale orale et le risque de cancer de l'endomètre .....	92
2.1.3. Les cancers non hormonodépendants .....	93
2.1.3.1. La contraception hormonale orale et le risque de cancer colorectal .....	93
2.2. Le bénéfice cutané .....	95
2.2.1. La contraception hormonale orale et l'acné .....	95
2.2.2. « L'affaire Diane 35® » .....	97
3. La balance bénéfice/risque de la contraception hormonale orale .....	98

### **Partie 3 : Les perspectives en matière de contraception**

1. La contraception féminine .....	107
1.1. Les contraceptifs hormonaux .....	107
1.1.1. Les contraceptifs oraux .....	107
1.1.1.1. Pilules oestroprogestatives : les nouveaux concepts .....	108
1.1.1.1.1. Pilules oestroprogestatives avec raccourcissement de l'intervalle libre sans hormone .....	108
1.1.1.1.2. Régimes avec « extensions » .....	109

1.1.1.1.3. Les régimes continus .....	110
1.1.1.2. Les pilules oestroprogestatives à base d'œstrogènes naturels .....	110
1.1.1.3. Les pilules oestroprogestatives à base de nouveaux progestatifs .....	112
1.1.1.4. La contraception d'urgence .....	113
1.1.2. Les contraceptifs oestroprogestatifs injectables .....	114
1.1.3. Les nouvelles formes pharmaceutiques.....	115
1.1.3.1. Le chewing-gum contraceptif .....	115
1.1.3.2. Un nouvel implant contraceptif.....	116
1.2. Les microbicides .....	116
2. La contraception masculine .....	118
2.1. Rappel physiologique .....	118
2.2. Acceptabilité de la contraception hormonale masculine .....	119
2.3. Molécules potentiellement utilisées dans la contraception hormonale masculine ....	120
2.3.1. Les androgènes seuls .....	120
2.3.2. Les progestatifs seuls ou associés aux androgènes .....	122
2.3.3. Les agonistes et antagonistes de la GnRH .....	123
2.3.3.1. Les agonistes de la GnRH .....	123
2.3.3.2. Les antagonistes de la GnRH .....	124
2.4. Vasalgel® .....	125
3. L'immunocontraception .....	126
3.1. Le vaccin anti-hCG .....	126
3.2. Le vaccin anti-spermatozoïdes .....	127
Conclusion.....	129
Bibliographie.....	149

Annexe 1 : Origine des techniques

Annexe 2 : Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS (2011)

Annexe 3 : Législation relative au contrôle des naissances en France

Annexe 4 : Prévalence contraceptive par type de méthode par pays

Annexe 5 : Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1er janvier 2013

Annexe 6 : Document d'aide à la prescription des contraceptifs hormonaux combinés

Annexe 7 : Classement des cancers par incidence et décès en France (2011)

Annexe 8 : Extraits du Résumé Caractéristiques Produit de Diane 35®

Annexe 9 : Support d'information pour les utilisatrices des contraceptifs oraux combinés

## **LISTE des ABRÉVIATIONS**

AC	À confirmer
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AELE	Association Européenne de Libre-Échange
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMT	Apport Maximal Tolérable
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANR	Apport Nutritionnel Recommandé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AT	Anti-Thrombine
ATCD	Antécédent
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
ATEV	Accident ThromboEmbolique Veineux
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BRCA	Breast Cancer
CASH	Cancer and Steroid Hormone
CE	Conforme aux Exigences
CEA	Commissariat à l'Énergie Atomique et aux énergies alternatives
CHC	Contraception Hormonale Combinée ou Contraceptif Hormonal Combiné
CIN	Cervical Intra-epithelial Neoplasia
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CPA	Cyprotérone Acétate
CPEF	Centre de Planification et d'Éducation Familiale
CO	Contraception Orale ou Contraceptif Oral
COC	Contraception Orale Combinée ou Contraceptif Oral Combiné
CT	Cholestérol Total
DIU	Dispositif Intra-Utérin
DMO	Densité Minérale Osseuse
DNG	Diénogest

DOM	Département d'Outre-Mer
DREES	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
DRSP	Drospirénone
DSG	Désogestrel
DT1	Diabète de Type 1
DT2	Diabète de Type 2
E2	17 $\beta$ -œstradiol
E2V	Valérate d'Estradiol
E3	Estriol
E4	Estétrol
EE	Ethinyl Estradiol
EMA	European Medicines Agency
ENG	Etonogestrel
EP	Embolie Pulmonaire
ER	Estrogen Receptors
ET	Enanthate de testostérone
FCU	Frottis Cervico-Utérin
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follicule Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotrophin Releasing Hormone
GTD	Gestodène
HCG	Human Chorionic Gonadotrophin
HDL	High Density Lipoprotéins
HPST	Hôpital, Patients, Santé et Territoires
HPV	Human Papilloma Virus
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpès Simplex Virus
HSV-1	Herpès Simplex Virus de type 1
HSV-2	Herpès Simplex Virus de type 2
HTA	HyperTension Artérielle
IC	Intervalle de Confiance
IDM	Infarctus Du Myocarde
IGF1	Insulin-like Growth Factor 1

IMC	Indice de Masse Corporelle
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
INED	Institut National d'Études Démographiques
INPES	Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IST	Infection Sexuellement Transmissible
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
LDL	Low Density Lipoprotéins
LPL	LipoProtéin Lipase
LH	Luteinizing Hormone
MAMA	Méthode de l'Allaitement Maternel et de l'Aménorrhée
MENT	7-alpha-Méthyl-19- Nortestostérone
MFPF	Mouvement Français pour le Planning Familial
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MIT	Massachusetts Institute of Technology
MPA	MedroxyProgesterone Acétate
MTEV	Maladie ThromboEmbolique Veineuse
NETA	Noréthistérone Acétate
NET-EN	Noréthistérone Enanthate
Nomac	Nomégestrol Acétate
NOWAC	Norwegian Women and Cancer Study
NU	Non Utilisatrice
NSWLH	Norwegian Swedish Womens' Lifestyle and Health cohorte study
19-NT	19-Nortestostérone
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
OP	Oestroprogestative ou Oestroprogestatif
OR	Odds Ratio
PACA	Provence Alpes Côte d'Azur
PAF	Polypose Adénomateuse Familiale
PAI	Plasminogen Activator Inhibitor
PC	Protéine C
PGR	Plan de Gestion de Risque

PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRM	Progesterone Receptor Modulators
PS	Protéine S
PTG	Prothèse Totale de Genou
PTH	Prothèse Totale de Hanche
RCGP	Royal College of General Practitioners
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RISUG	Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance
RR	Risque Relatif
SAPL	Syndrome des AntiPhospholipides
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise
SIU	Système Intra-Utérin
SPM	Syndrome PréMenstruel
SPRM	Selective Progesterone Receptor Modulators
TCA	Temps de Céphaline Activée
TG	Triglycérides
THS	Traitemet Hormonal Substitutif
TOM	Territoire d'Outre-Mer
TQ	Temps de Quick
TSH	Thyroïd Stimulating Hormone
TV	Thrombose Veineuse
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
USA	United States of America
UT	Undécanoate de Testostérone
UV	UltraViolet
VCF	Vaccin pour le Contrôle de la Fertilité
VIH	Virus de l'ImmunoDéficience Humaine
VLDL	Very Low Density Lipoproteins
WHO	World Health Organization

## **LISTE des TABLEAUX**

- Tableau 1 Méthodes contraceptives modernes disponibles en France.
- Tableau 2 Prévalence contraceptive des femmes âgées de 15 à 49 ans, mariées ou vivant en union, en France, au cours de l'année 2007.
- Tableau 3 Principales méthodes contraceptives pour chaque groupe d'âge.
- Tableau 4 Principales méthodes contraceptives entre 1978 et 2000 chez les femmes âgées de 20 à 44 ans.
- Tableau 5 Évolution du marché de la contraception de 2004 à 2008 en France.
- Tableau 6 Classification des progestatifs de synthèse utilisés dans les pilules oestroprogestatives.
- Tableau 7 Profil pharmacologique de la drospirénone et autres progestatifs.
- Tableau 8 Risque de thrombose veineuse sous contraception orale combinée et thrombophilie.
- Tableau 9 Risque relatif d'accident thromboembolique veineux en fonction du dosage en éthinodiol, pour un même progestatif.
- Tableau 10 Risque thromboembolique veineux associé aux contraceptifs hormonaux combinés.
- Tableau 11 Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse.
- Tableau 12 Choix des méthodes contraceptives dans la maladie thromboembolique veineuse.
- Tableau 13 Critères d'acceptabilité médicale des méthodes contraceptives
- Tableau 14 Risques relatifs d'AVC et IDM sous contraception œstroprogestative, selon la durée d'utilisation.
- Tableau 15 Choix des méthodes contraceptives dans la maladie thromboembolique artérielle.
- Tableau 16 Effets respectifs des œstrogènes et des progestatifs sur les lipides.
- Tableau 17 Troubles du métabolisme glucidique : critères de l'OMS.
- Tableau 18 Choix des méthodes contraceptives chez la patiente hypertendue.
- Tableau 19 Principaux facteurs de risque et facteurs protecteurs du cancer du sein.
- Tableau 20 Risque de développer un cancer du sein en fonction du temps, pendant et après l'arrêt de la contraception hormonale orale.

- Tableau 21 Apports nutritionnels recommandés en calcium et vitamine D en fonction de l'âge.
- Tableau 22 Liste des laboratoires exploitants les spécialités contenant 2 milligrammes d'acétate de cyprotérone et 35 microgrammes d'éthinyloestradiol.
- Tableau 23 Quelques pilules oestroprogestatives avec raccourcissement de l'intervalle d'arrêt sans hormone.
- Tableau 24 Schéma de rattrapage en cas d'oubli d'un comprimé de Qlaira®.
- Tableau 25 Principales associations oestroprogestatives injectables mensuelles possibles pour demain.

## **LISTE des FIGURES**

- Figure 1 Le préservatif masculin.
- Figure 2 Le préservatif féminin.
- Figure 3 La mise en place du préservatif féminin.
- Figure 4 Le diaphragme.
- Figure 5 Le positionnement du diaphragme au niveau de l'appareil génital féminin.
- Figure 6 La cape cervicale.
- Figure 7 Le dispositif intra-utérin.
- Figure 8 Le positionnement du dispositif intra-utérin au niveau de l'appareil génital féminin.
- Figure 9 Les spermicides : ovules.
- Figure 10 Les spermicides : gel.
- Figure 11 Le patch contraceptif.
- Figure 12 L'anneau vaginal.
- Figure 13 L'implant contraceptif.
- Figure 14 Méthodes de contraception utilisées en France en 2010 selon l'âge des femmes.
- Figure 15 Les méthodes de contraception utilisées en France : évolution entre 1978 et 2010.
- Figure 16 Méthodes de contraception les plus utilisées dans quelques pays du monde.
- Figure 17 Les recours à l'IVG en Europe.
- Figure 18 L'appareil reproducteur féminin.

- Figure 19 Les cycles ovariens et utérins.
- Figure 20 Schéma des rétrocontrôles biologiques au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- Figure 21 Représentation des molécules d'œstradiol, d'œstriol et d'œstrone.
- Figure 22 Représentation de la molécule de progestérone.
- Figure 23 Représentation des molécules de 17  $\beta$ -œstradiol et d'éthinyloestradiol.
- Figure 24 Représentation des molécules de noréthistérone, norgestrel, désogestrel, gestodène et norgestimate.
- Figure 25 La triade de Virchow au cours de la thrombose.
- Figure 26 Choix du mode de contraception dans un contexte de diabète de type 1.
- Figure 27 Choix du mode de contraception dans un contexte de diabète de type 2.
- Figure 28 Evolution de la masse osseuse au cours de la vie.
- Figure 29 Evolution des ventes de contraceptifs oraux combinés de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations entre janvier 2013 et avril 2014.
- Figure 30 Evolution des ventes de contraceptifs oraux combinés de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations entre janvier 2013 et avril 2014.
- Figure 31 Évolution des méthodes de contraception utilisées en France entre 2010 et 2013 selon l'âge des femmes.
- Figure 32 Nombre d'interruptions volontaires de grossesse pratiquées en France métropolitaine entre 2003 et 2013.
- Figure 33 Représentation de la molécule de valérate d'œstradiol.
- Figure 34 Schéma posologique dynamique de Qlaira®.
- Figure 35 Représentation de la molécule d'estétrol.
- Figure 36 Physiologie reproductive chez l'homme.
- Figure 37 Représentation des molécules de testostérone et d'énanthate de testostérone.
- Figure 38 Représentation de la molécule de 7  $\alpha$  méthyl 19 nortestostérone.
- Figure 39 Représentation de la molécule d'undécanoate de testostérone.

# Introduction

La contraception hormonale orale représente une part importante du marché de la contraception. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a en effet estimé qu'en 2011, 4 274 000 femmes, en moyenne, ont été exposées chaque jour à un contraceptif oral combiné (1). Selon le baromètre santé de 2010, 55,5 % des femmes âgées de 15 à 49 ans utilisent la pilule contraceptive (2). Si l'on observe, depuis 2003, une légère baisse de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés, la pilule contraceptive reste aujourd'hui la méthode de contraception la plus utilisée en France (1).

En début d'année 2013, suite au dépôt de plainte d'une patiente, le risque thromboembolique des contraceptifs oraux combinés s'est retrouvé au cœur de l'actualité. Cette médiatisation n'a alors pas été dénuée de conséquences. A l'origine de nombreuses interrogations chez les utilisatrices de la pilule, cette « crise » a renforcé le recul du recours à la contraception hormonale orale initié il y a 10 ans (3).

L'ensemble des professionnels de santé s'est alors retrouvé impliqué. Chacun avec un rôle bien distinct. L'ANSM a émis un certain nombre de recommandations à l'égard des prescripteurs (médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes). Celle-ci demande également à chaque professionnel de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers) de déclarer, au centre régional de pharmacovigilance, tout effet indésirable lié à la prise d'un contraceptif oral combiné dont il a connaissance (4).

Ce travail a pour objectif de souligner le rôle fondamental qu'a eu le pharmacien d'officine dans la gestion de cette crise. Du fait de sa proximité, il a été le premier professionnel de santé à pouvoir répondre aux questions des patientes. Face à leurs inquiétudes, il a su les rassurer. Sans jamais cacher l'existence d'un risque thromboembolique, il a modéré les propos des médias. Certes, le risque thromboembolique est augmenté lors de la prise d'une contraception hormonale orale, en particulier de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations. Toutefois, il reste faible. Le pharmacien d'officine a par ailleurs informé les patientes des bénéfices liés à l'utilisation d'une telle contraception. Pour finir, il a eu un rôle d'information auprès des femmes souhaitant changer de moyen de contraception. Même si la plupart des méthodes de contraception nécessitent, à l'heure actuelle, une prescription médicale, le pharmacien d'officine a pu renseigner sur l'offre contraceptive (Campagne Inpes – juillet 2014 : « Envie de changer de contraception ? Le meilleur moyen c'est d'en parler... »).

En effet, depuis l'apparition de la pilule, dans les années 60, le marché de la contraception s'est considérablement développé. De nouvelles méthodes de contraception sont venues compléter l'offre existante. On a ainsi vu apparaître récemment, l'implant, le patch et l'anneau contraceptif. Il semblerait que les années à venir nous réservent encore de belles innovations en termes de contraception.

# Partie 1 : La contraception

## 1. Définition et contexte historique

### 1.1. Définition de la contraception

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la contraception comme l'utilisation d'agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures pour diminuer la probabilité de conception ou l'éviter (5). Cette définition de l'OMS fait donc surtout référence à la notion de contrôle des naissances.

Dans le dictionnaire Larousse, elle est alors présentée comme une méthode visant à éviter de façon réversible ou temporaire la fécondation d'un ovule par un spermatozoïde, ou s'il y a fécondation, la nidation de l'œuf fécondé (6). Il est alors mis en évidence son caractère réversible.

De façon plus générale, la contraception est un ensemble de moyens permettant d'éviter une grossesse pendant une période donnée.

### 1.2. Historique de la contraception

Bien que les mécanismes de la procréation aient longtemps été ignorés, les hommes ont, depuis la nuit des temps, cherché à agir sur celle-ci ; que ce soit pour limiter ou pour augmenter le nombre des naissances. C'est donc dans ce contexte de recherche du contrôle de la reproduction, qu'est apparue la contraception. Les différentes techniques contraceptives ont chacune une histoire plus ou moins longue (7) (Annexe 1).

Le retrait (ou coït interrompu) a été utilisé par les Grecs et les Romains.

L'abstinence rythmée est employée depuis l'époque des Grecs. Elle a connu son plus grand essor après la découverte faite par Ogino en 1928 et Knauss en 1930 sur la période d'ovulation. La méthode des températures proposée en 1947 par Ferrin s'appuie sur la découverte en 1904 de la courbe biphasique du cycle (Van de Velde). Rubinstein montre, en 1939, la relation entre la montée thermique du 14<sup>ème</sup> jour et le pic oestrogénique tandis que Palmer et Lyon Devillers mettent en évidence la charge en glycogène de l'endomètre, le lendemain de la montée thermique, et l'associent à l'élévation de la testostérone.

La contraception mécanique locale, très ancienne, va connaître un succès important après la découverte du caoutchouc qui permet de fabriquer des préservatifs efficaces. En effet, après le recours à des tissus imprégnés d'herbes, au cæcum de mouton, à la baudruche, le latex sera utilisé seul au dix-neuvième siècle puis associé à des spermicides ou des lubrifiants au vingtième siècle. Son efficacité dans la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST), et plus particulièrement le syndrome d'immunodéficience

acquise (SIDA), en remet l'utilisation au goût du jour, après une certaine baisse de son utilisation liée à l'extension de la contraception féminine.

Les obturateurs féminins tels que le papier huilé, feuilles de bambou, ouate de coton, laine, éponges imprégnées ou non de divers produits (goudron végétal, miel, cire, huile de cèdre, myrte...) ont été remplacés par des diaphragmes en caoutchouc, des obturateurs métalliques, des capes cervicales avec ou sans valves pour les règles.

La contraception chimique locale a aussi évolué. De mélanges de substances très hétéroclites, elle est passée aux éponges vinaigrées, puis à des spermicides en crèmes, gelées, ovules et ovules moussants. En 1982, des tampons en mousse imprégnés de spermicides ont été proposés et utilisés.

Le stérilet est d'usage très ancien puisque des morceaux d'acacia étaient retrouvés à cette fin en Égypte, de la ouate de laine à Rome. A partir de 1959, des travaux japonais et israéliens vont entraîner le développement de ce type de contraception qui aura recours au polyéthylène après 1962. Du cuivre sera ajouté en 1969 et de la progestérone en 1977 (8).

Au fil des époques, nos ancêtres se sont appropriés la maîtrise de la fécondité et à partir du vingtième siècle, nous sommes passés de la maternité subie à la maternité choisie.

### 1.3. Les différentes méthodes de contraception (9)

Parmi les nombreuses méthodes de contraception qui existent aujourd'hui, on distingue les méthodes naturelles, mécaniques et chimiques.

#### 1.3.1. Les méthodes naturelles (10) (11)

Les méthodes de contraception naturelles ne font appel à aucun médicament ou dispositif médical. Elles reposent généralement sur le repérage des périodes fécondes et infécondes du cycle menstruel et nécessitent donc une certaine connaissance de celui-ci. Ces méthodes de contraception naturelles, qui peuvent être utilisées aussi bien pour favoriser une grossesse que pour l'éviter sont : le retrait, la méthode d'Ogino-Knaus, les méthodes d'auto-observation, l'allaitement, les moniteurs de contraception.

##### 1.3.1.1. Le retrait

Le retrait ou coït interrompu : l'homme se retire avant l'éjaculation. Cette méthode nécessite une grande maîtrise de la part de l'homme et expose à un risque de grossesse. Le liquide séminal, qui contient des spermatozoïdes, étant sécrété dès le début de l'éjaculation.

##### 1.3.1.2. La méthode d'Ogino-Knaus

La méthode d'Ogino-Knaus ou abstinence périodique : cette méthode consiste à éviter les rapports sexuels durant la période féconde. Les spermatozoïdes, dans les organes

génitaux internes de la femme, ne conservent leur pouvoir fécondant que pendant quatre à cinq jours, et l'ovule n'est fécondable que dans les 24 heures qui suivent l'ovulation. On peut donc supposer que la période féconde se situe entre les quatre jours qui précèdent l'ovulation présumée et le jour qui la suit. Seulement, il n'est pas rare que la longueur du cycle ne soit pas identique d'un cycle à l'autre. Cette méthode nécessite alors l'étude de la longueur des cycles menstruels sur 12 mois. Elle permet de déterminer une période d'abstinence sexuelle périodique. Des cycles irréguliers et une ovulation imprévisible rendent cette méthode peu efficace, et nécessitent des périodes d'abstinence longues.

#### 1.3.1.3. Les méthodes d'auto-observation

Les méthodes d'auto-observation : il s'agit de méthodes basées respectivement sur l'étude de la température et de l'aspect de la glaire cervicale, au cours du cycle menstruel.

##### 1.3.1.3.1. La méthode des températures

La méthode des températures, aussi appelée méthode de la courbe thermique, consiste en une évaluation quotidienne de la température corporelle. Celle-ci doit être prise tous les matins, à la même heure, avant le lever. La méthode repose sur le fait que la progestérone augmente de quelques dixièmes de degrés la température corporelle (+ 0,2 à 0,5°C). Comme la progestérone n'est sécrétée que par le corps jaune, cette augmentation de température indique l'ovulation. Comme l'ovocyte ne survit que 24 heures, les rapports sexuels non protégés qui ont lieu plus de trois jours après cette élévation de température ne peuvent, en principe, pas entraîner de grossesse. Toutefois, l'ovulation peut avoir lieu n'importe quand. Ainsi, si l'on a eu un rapport sexuel dans les jours qui précèdent l'ovulation, les spermatozoïdes qui survivent jusqu'à cinq jours dans le tractus génital féminin, peuvent féconder l'ovocyte. De plus, différents facteurs, tels que les infections, peuvent également faire augmenter la température corporelle.

##### 1.3.1.3.2. La méthode Billings

La méthode Billings s'appuie sur l'étude de la glaire cervicale, substance sécrétée par le col utérin qui, en période ovulatoire, devient filante et abondante. Cette modification de consistance de la glaire cervicale peut être à l'origine d'un écoulement vaginal caractéristique (« pertes blanches »). Les rapports sexuels non protégés sont possibles à partir du quatrième jour suivant la modification de consistance de la glaire. Cette méthode nécessite un certain apprentissage ainsi qu'une bonne connaissance anatomique. Là aussi, de nombreux facteurs, tels que le désir sexuel ou les infections vaginales, peuvent modifier la glaire cervicale.

##### 1.3.1.3.3. L'allaitement

La méthode de contraception MAMA (méthode de l'allaitement maternel et de l'aménorrhée) est utilisable pendant les six premiers mois après l'accouchement.

Cette méthode peut être très efficace mais est contraignante puisqu'elle suppose un allaitement exclusif, à la demande, jour et nuit et l'absence de règles ; les tétées devant être espacées de 4 heures, au maximum. La succion du sein par le bébé est perçue par le cerveau de la mère et stimule la synthèse et la sécrétion de la prolactine. Cette hormone va alors elle-même stimuler la production de lait. Elle aura aussi pour effet de bloquer l'ovulation.

#### 1.3.1.3.4. Les moniteurs de contraception

Bien qu'elle repose sur l'utilisation d'un dispositif médical, la méthode « Persona » figure parmi les méthodes naturelles. Elle nécessite de s'équiper d'un moniteur de contraception. Celui-ci fonctionne en relevant l'évolution des concentrations de deux hormones : l'hormone lutéinisante et un dérivé oestrogénique, dans l'urine. Ce qui lui permet d'identifier les périodes fécondes et infécondes. En fonction de la présence ou de l'absence d'un risque de grossesse, l'appareil fait apparaître un signal rouge ou vert. Persona a été le premier à apparaître sur le marché français. Aujourd'hui, d'autres laboratoires tels que Clearblue® se sont lancés dans la vente de moniteurs de contraception. Le fonctionnement est le même quelque soit l'appareil. Ces moniteurs de contraception se revendiquent comme étant des dispositifs « d'aide à la contraception ».

### 1.3.2. Les méthodes mécaniques (11)

Les méthodes de contraception mécaniques empêchent la rencontre des deux cellules sexuelles, que sont l'ovule et le spermatozoïde. On compte parmi celles-ci : les préservatifs masculins et féminins, le diaphragme, la cape cervicale et le dispositif intra-utérin.

#### 1.3.2.1. Les préservatifs

Le préservatif est une méthode de contraception, qui protège, en plus, des infections sexuellement transmissibles et notamment du VIH (virus d'immunodéficience humaine).

##### 1.3.2.1.1. Le préservatif masculin

Le préservatif masculin (figure 1) se déroule sur le pénis en érection, empêche le passage des spermatozoïdes dans le vagin et ainsi toute fécondation. Celui-ci doit être mis en place avant toute pénétration et doit être maintenu au moment du retrait. Il existe des préservatifs masculins en latex ou en polyuréthane (utilisés en cas d'allergie au latex). Son efficacité contraceptive n'étant pas totale, il est recommandé de l'associer à un autre moyen contraceptif : pilule ou spermicides par exemple. Un gel lubrifiant peut être associé à l'utilisation du préservatif. Les lubrifiants gras ou à base de vaseline sont à éviter puisqu'ils augmentent le risque de rupture du préservatif (latex). Il faut préférer les lubrifiants à base d'eau ou de silicone.



Figure 1 : Le préservatif masculin (12)

#### 1.3.2.1.2. Le préservatif féminin

Le préservatif féminin (figure 2) est une gaine en nitrile ou polyuréthane, munie d'un anneau souple aux deux extrémités, qui se place dans le vagin afin de recevoir le sexe masculin au moment de la pénétration. Il peut être mis en place plusieurs heures avant le rapport sexuel. Si la mise en place du préservatif féminin est simple, celle-ci doit néanmoins respecter certaines étapes. Celles-ci seront illustrées par la figure 3. Tout d'abord, il convient d'ouvrir l'emballage avec précaution, en utilisant l'encoche qui se trouve au niveau du coin supérieur droit. Pour faciliter l'insertion du préservatif féminin, il est important de choisir une position qui soit confortable : couchée, assise ou accroupie. Tenir le préservatif par son extrémité et pincer l'anneau qui se trouve à l'intérieur, entre le pouce et l'index, de façon à obtenir un « 8 ». Après avoir écarté les grandes lèvres, insérer l'anneau dans le vagin et le pousser aussi profondément que possible. Placer ensuite l'index à l'intérieur du préservatif et l'enfoncer jusqu'au fond du vagin en poussant sur l'anneau interne. Lorsque le préservatif féminin est en place, l'anneau externe doit se trouver à l'extérieur du vagin. Pour retirer le préservatif féminin, tourner l'anneau externe sur lui-même de façon à fermer le préservatif et empêcher le sperme de s'écouler. Puis tirer doucement. Jeter le préservatif à la poubelle.



Figure 2 : Le préservatif féminin (13)



Figure 3 : La mise en place du préservatif féminin (14)

Tous les préservatifs, qu'ils soient masculins ou féminins, sont à usage unique et doivent répondre à des normes européennes (marquage CE). En effet, depuis 1998, la norme EN 600, délivrée par un organisme notifié de l'un des états membres de l'union européenne, est imposée aux fabricants de préservatifs. Elle indique la conformité du produit aux exigences « essentielles » de sécurité et garantit un niveau minimum de qualité. Les contrôles, qui visent notamment à évaluer la solidité et la porosité du préservatif, s'effectuent sur des lots de 500 000 unités.

#### 1.3.2.2. Le diaphragme

Le diaphragme (en latex ou en silicone) (figure 4) est une protection qui se glisse dans le vagin, au contact du col de l'utérus (figure 5), pour empêcher le passage des spermatozoïdes vers l'utérus. Il existe plusieurs tailles. Le diaphragme peut être posé au moment du rapport sexuel mais jusqu'à deux heures avant celui-ci. Il doit être laissé en place pendant huit heures après le rapport (et retiré au plus tard dans les 24 h qui suivent le rapport). Le diaphragme peut être réutilisé plusieurs fois. Il doit être utilisé en association avec des spermicides pour une meilleure efficacité.



Figure 4 : Le diaphragme (15)

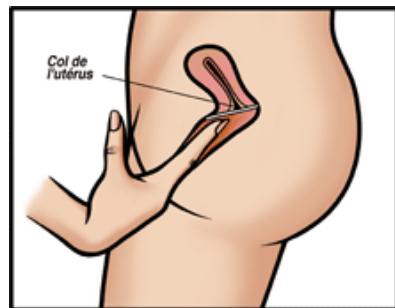


Figure 5 : Le positionnement du diaphragme au niveau de l'appareil génital féminin (16)

#### 1.3.2.3. La cape cervicale

La cape cervicale, représentée sur la figure 6, est une membrane fine en latex ou en silicone qui se place dans le vagin, au contact du col de l'utérus. Elle s'utilise de la même façon que le diaphragme. Il est aussi recommandé de l'associer à des spermicides.

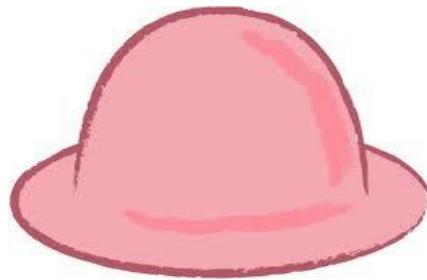


Figure 6 : La cape cervicale (17)

#### 1.3.2.4. Le dispositif intra-utérin

Le dispositif intra-utérin (DIU) (figure 7), aussi appelé stérilet, est un dispositif contraceptif en forme de T qui est inséré dans l'utérus (figure 8). Il en existe deux types : le DIU au cuivre et le DIU hormonal, aussi appelé système intra-utérin (SIU). Le dispositif intra-utérin agit par plusieurs mécanismes. Quelque soit son type, il exerce un effet inflammatoire, qui modifie la paroi interne de l'utérus. Pour le DIU au cuivre, s'ajoute une altération des spermatozoïdes. Le DIU hormonal se situe à l'interface des méthodes mécaniques et chimiques dans le sens où il combine l'action mécanique du dispositif intra-utérin et l'action hormonale du progestatif.



Figure 7 : Le dispositif intra-utérin (18)

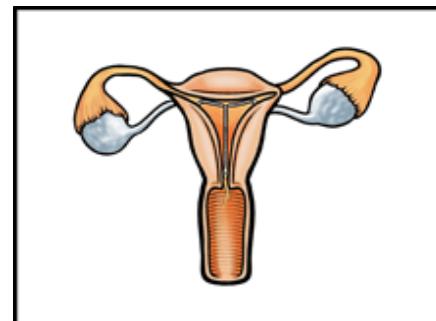


Figure 8 : Le positionnement du dispositif intra-utérin au niveau de l'appareil génital féminin (18)

#### 1.3.3. Les méthodes chimiques

Les méthodes de contraception chimiques peuvent avoir différents mécanismes d'action. Certaines méthodes de contraception chimiques, telles que les spermicides, vont agir directement sur les spermatozoïdes en les détruisant. D'autres vont agir sur la physiologie du cycle féminin. Ce sont : le patch contraceptif, l'anneau vaginal, l'implant contraceptif, les injections hormonales, la pilule contraceptive et la pilule du lendemain.

### 1.3.3.1. Les spermicides

Les spermicides sont des substances qui inactivent ou détruisent les spermatozoïdes. On les trouve sous différentes formes : ovules (figure 9) ou gel (figure 10), que l'on insère au fond du vagin. Ils peuvent être utilisés seuls, mais il est recommandé de les associer à une méthode barrière : le préservatif masculin ou féminin, le diaphragme ou la cape cervicale.



Figure 9 : Les spermicides : ovules (19)



Figure 10 : Les spermicides : gel (19)

### 1.3.3.2. Le patch contraceptif

Le patch contraceptif (figure 11) est un dispositif transdermique de type matriciel. Il contient une association oestroprogestative qui va diffuser en continu à travers la peau et rejoindre la circulation sanguine. Cette forme galénique permet une administration systémique, contrôlée et prolongée des principes actifs, tout en évitant l'effet de premier passage hépatique. Un patch est efficace pendant une semaine ; il doit donc être changé de façon hebdomadaire pendant trois semaines consécutives. Aucun patch n'est posé la quatrième semaine. Les règles apparaissent pendant cette semaine d'arrêt. En pratique, la pose du timbre s'effectue sur une peau non lésée, propre et sèche, toujours le même jour de la semaine et en changeant de localisation chaque semaine : fesses, abdomen, face externe du bras, partie supérieure du dos (jamais à proximité d'un sein).

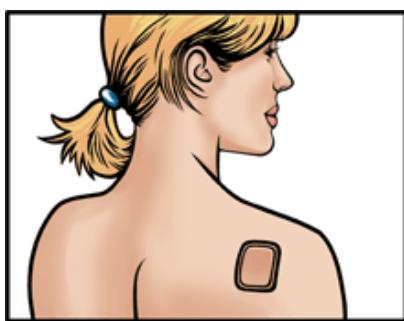


Figure 11 : Le patch contraceptif (20)

### 1.3.3.3. L'anneau vaginal

L'anneau vaginal (figure 12) est un anneau flexible qui a un diamètre d'environ 54 mm. Il contient une association d'hormones : un œstrogène et un progestatif. Inséré au fond du vagin, il est maintenu en place pendant trois semaines. Les hormones diffusent alors

progressivement à travers la paroi vaginale et passent dans le sang. A l'issue de ces trois semaines, l'anneau est retiré pour une période d'une semaine. Des saignements apparaissent au cours de la quatrième semaine : ce sont les menstruations. L'utilisation de la voie vaginale constitue un véritable progrès. Si comme la voie transdermique, elle évite l'effet de premier passage hépatique (biodisponibilité augmentée), l'absorption rapide et régulière (sans pics) des principes actifs a permis de réduire les doses d'œstrogènes et de progestatifs administrés.

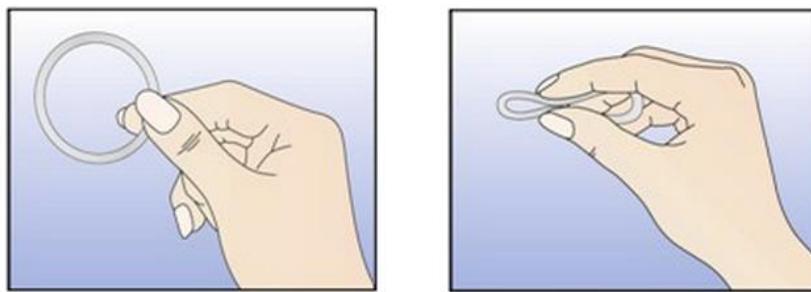


Figure 12 : L'anneau vaginal (11)

#### 1.3.3.4. L'implant contraceptif

L'implant contraceptif (figure 13) est un petit bâtonnet cylindrique, en plastique, de 4 cm de long et 2 mm de diamètre. Ce qui correspond approximativement à la taille d'une allumette. C'est un réservoir souple, inséré sous la peau au niveau de la face interne du bras non dominant (convention internationale). Il est mis en place sous anesthésie locale. L'implant contraceptif va alors libérer régulièrement le progestatif qu'il contient : l'étonogestrel. La quantité d'hormone présente dans l'implant cutané lui assure une efficacité de trois ans (deux ans si indice de masse corporelle (IMC) > 30).

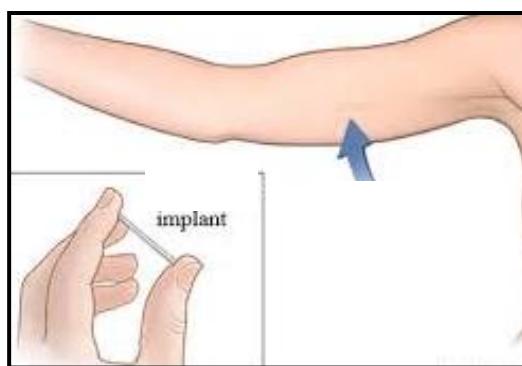


Figure 13 : L'implant contraceptif (21)

#### 1.3.3.5. Les injections hormonales

Les injections hormonales consistent en l'injection trimestrielle d'un progestatif de synthèse : l'acétate de médroxyprogesterone, par voie intramusculaire (dans le bras ou dans

la fesse). Il s'agit d'une méthode de contraception très efficace lorsque le calendrier des injections est parfaitement respecté.

#### 1.3.3.6. La pilule contraceptive et la pilule du lendemain

La contraception hormonale orale, qui regroupe les différents types de pilules : oestroprogestatives, progestatives pures et du lendemain, sera développée ultérieurement.

#### 1.3.4. La stérilisation

La stérilisation masculine ou féminine se distingue des autres méthodes contraceptives puisqu'elle est considérée comme irréversible. Depuis 2001, la loi autorise toute personne majeure qui en fait la demande à subir une intervention chirurgicale à visée contraceptive. La stérilisation masculine à visée contraceptive (la vasectomie ou ligature des canaux déférents) et la stérilisation féminine à visée contraceptive (la ligature des trompes et la méthode ESSURE) sont réalisées en milieu hospitalier.

La stérilisation masculine, aussi appelée vasectomie, a pour but de bloquer l'émission des spermatozoïdes en coupant ou en ligaturant les canaux déférents. Cette intervention, qui ne dure qu'une quinzaine de minutes, est généralement réalisée sous anesthésie locale. Il faut compter un délai d'environ trois mois entre l'intervention et le moment où l'homme n'a plus de spermatozoïdes actifs. Pendant cette période de transition, une contraception est indispensable pour éviter toute grossesse.

La ligature des trompes nécessite une hospitalisation de 24 à 48 heures et une anesthésie générale. Elle peut se faire par voie abdominale, par coelioscopie ou par voie vaginale. Contrairement à la vasectomie, celle-ci est efficace immédiatement. La ligature des trompes empêche la rencontre des spermatozoïdes et d'un ovule.

La méthode ESSURE consiste en la pose de ressorts au niveau de l'orifice des trompes, par voie vaginale. Celle-ci peut avoir lieu en ambulatoire, sans anesthésie, avec la simple utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Comme pour la vasectomie, il existe un délai de trois mois entre l'intervention et l'efficacité contraceptive. Il est donc indispensable d'avoir recours à une autre méthode de contraception durant cette période.

#### 1.3.5. L'efficacité des différentes méthodes de contraception (22)

L'efficacité des méthodes contraceptives peut être évaluée grâce à deux méthodes différentes, qui sont l'indice de Pearl et la méthode de la *life-table*.

Tout d'abord, l'indice de Pearl qui est un indice théorique égal au pourcentage de grossesses accidentelles sur un an d'utilisation de la méthode. Il correspond au nombre de grossesses multiplié par 1200 et divisé par le nombre de mois d'utilisation. Le résultat, qui s'exprime en grossesses pour 100 femmes par an, est un nombre compris entre 0 (aucune

grossesse accidentelle chez 100 femmes utilisant la méthode pendant 1 an) et 1200 (toutes les femmes de l'étude ont eu une grossesse accidentelle le 1<sup>er</sup> mois). Pour l'ensemble des pilules oestroprogestatives ou progestatives disponibles en France, l'indice de Pearl est compris entre 0 et 1 soit un risque théorique inférieur à une grossesse pour 100 femmes traitées pendant un an (Annexe 2).

Ensuite, la méthode de la *life-table* qui permet de calculer un taux de grossesse sur une période déterminée. On peut ainsi construire un taux d'échec cumulatif montrant le nombre de femmes tombant accidentellement enceintes pendant un temps donné (habituellement 12 mois). Les résultats sont exprimés en taux pour 100 femmes après n mois/années d'observation. Il s'agit de la méthode de choix mais l'indice de Pearl continue d'être largement utilisé.

Parce que l'efficacité d'une méthode de contraception dépend aussi de la qualité d'utilisation, il faut distinguer l'efficacité théorique (mesurée lors d'essais cliniques) dite aussi optimale, de l'efficacité pratique (mesurée dans la vie courante).

#### 1.4. Le contrôle des naissances en France

##### 1.4.1. Législation relative à la contraception et à l'avortement en France

La régulation des naissances fait aujourd'hui partie du comportement habituel des couples dans les pays développés, même si la révolution contraceptive est relativement récente dans l'histoire de l'humanité (7). La limitation des naissances ne s'est répandue en France qu'à partir de la fin du dix-huitième siècle. De par son implication démographique, la contraception représente un enjeu philosophique, religieux et politique. Elle a ainsi été l'objet de nombreuses polémiques.

L'interruption volontaire de grossesse (IVG) que l'on appelle plus communément avortement, faisant aussi partie du contrôle des naissances, nous allons donc traiter la législation relative à la contraception et à l'avortement (Annexe 3).

C'est en 1810, dans le code pénal Napoléonien, qu'apparaissent les premiers textes législatifs concernant l'avortement. L'article 317 de cet ouvrage, définit l'avortement comme un acte criminel. Seront punies les personnes qui aident, pratiquent ou subissent un avortement.

Il faudra ensuite attendre le 31 juillet 1920, soit le début du vingtième siècle, pour que soit publié un écrit concernant la contraception. Jusque là, aucune loi n'autorisait ni n'interdisait l'usage de moyens contraceptifs. Ce texte de loi, apparu dans un contexte d'après guerre, réprime la provocation à l'avortement et à la propagande anticonceptionnelle. Il précise que seront punis, les auteurs ou complices de publicité ou d'information sur la contraception, ou encore de distribution de moyens contraceptifs ou abortifs.

Au cours de l'année 1923, il est décidé que l'avortement criminel serait désormais jugé en correctionnelle pour éviter l'indulgence des jurys populaires. En 1942, l'avortement devient un crime d'état, et passible de la peine de mort.

L'année 1955 marque un tournant dans l'évolution de la législation relative à la contraception et à l'avortement. Un décret datant du 11 mai, autorise l'avortement thérapeutique. L'avortement thérapeutique est pratiqué pour des raisons médicales, lorsque la grossesse met en péril la vie de la mère ou du fœtus.

La fondation de la « Maternité heureuse » est créée en 1956. Elle deviendra quatre ans plus tard, le « Mouvement français pour le planning familial » (MFPF). Ce qui aboutira, en Juin 1961, à l'ouverture du premier planning familial à Grenoble.

Une nouvelle loi apparaît le 28 décembre 1967. Il s'agit de la loi Neuwirth (loi n° 67-1176) qui autorise la vente de produits contraceptifs mais encadre la publicité (celle-ci est toujours interdite en dehors des revues médicales). Jusqu'à 21 ans, ce qui équivaut à la majorité légale, une autorisation parentale est nécessaire pour la délivrance de la pilule. La loi Neuwirth prévoit aussi la création de centres de planification et d'éducation familiale (CPEF). Les décrets ne seront appliqués qu'entre 1969 et 1972.

Le 28 juin 1974, l'assemblée nationale vote le projet de Simone Veil, ministre de la santé, qui libéralise totalement la contraception. La sécurité sociale rembourse alors la pilule. Les centres de planification et d'éducation familiale sont autorisés à délivrer gratuitement et anonymement les objets contraceptifs aux mineures.

Le 17 janvier 1975, la loi Veil (loi n°75-17) sur l'interruption volontaire de grossesse est promulguée et mise en place pour une période de cinq ans :

- suspension de l'article 317 réprimant l'avortement, celui-ci ne pourra être effectuée que par un médecin, jusqu'à 10 semaines de grossesse chez une femme en situation de détresse
- le consentement d'un des parents est exigé pour une mineure ainsi qu'une résidence minimale de 3 mois pour une étrangère
- l'avortement thérapeutique est autorisé quelque soit l'âge de la grossesse.

Le 30 novembre 1979, la loi Veil est reconduite définitivement et à partir du 31 décembre 1982, l'avortement est pris en charge par la sécurité sociale.

En janvier 1991, l'interdiction de publicité pour les préservatifs masculins est supprimée. Une nouvelle mission est confiée au centre de planification et d'éducation familiale : le dépistage des infections sexuellement transmissibles.

On remarque alors qu'au cours du vingtième siècle, les législations concernant la contraception ainsi que l'avortement, ont beaucoup évolué. A tel point, que le 27 janvier 1993, apparaît la loi Neiertz (loi n° 93-121) qui punit l'entrave à l'IVG.

Le 13 décembre 2000, la loi relative à la contraception d'urgence (loi n°2000-1209) autorise la délivrance sans ordonnance de contraceptifs d'urgence. Cette délivrance s'effectue, pour les mineures, à titre gratuit dans les pharmacies. Cette loi autorise également les infirmières des établissements d'enseignement du second degré à administrer, à titre exceptionnel et selon un protocole national, une contraception d'urgence aux élèves de ces établissements.

Le 4 juillet 2001, la loi n° 2001-588 précise les modalités de l'IVG :

- elle peut être pratiquée jusqu'à 12 semaines de grossesse ;
- la consultation médicale doit informer sur les techniques possibles et les risques ;
- l'entretien de conseil préalable ne reste obligatoire que pour les mineures ;
- l'autorisation parentale ou tutorale n'est plus obligatoire, une personne majeure choisie par la mineure devant alors l'accompagne, la prise en charge est anonyme et gratuite pour les mineures ;
- la méthode médicamenteuse peut être utilisée sans obligation d'hospitalisation ;
- l'interruption médicale de grossesse (IMG) sans limitation d'âge de grossesse est soumise à une commission de trois membres non exclusivement médicale. La stérilisation à visée contraceptive est autorisée. L'information et l'éducation à la sexualité sont mises en place dans les collèges et lycées.

Plus récemment, certaines professions de santé se sont vues attribuer de nouvelles missions. Depuis 2005, les sages-femmes sont autorisées à prescrire la contraception hormonale en suite de couche ou d'IVG, la contraception hormonale d'urgence et les spermicides. Avec la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » (HPST) du 21 juillet 2009, ces missions s'étendent à la réalisation d'IVG médicamenteuses, la prescription d'examens biologiques, la pose de stérilets et la prescription de contraception hormonale sauf situations pathologiques nécessitant une prise en charge par un médecin. Les pharmaciens et infirmiers sont désormais autorisés à honorer ou délivrer pour six mois non renouvelables, une prescription médicale de contraception hormonale remboursable datant de moins d'un an.

Le 31 mars 2013, les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations sont déremboursées. Leur risque thromboembolique veineux étant supérieur à celui des pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations, elles ne doivent plus être proposées en premier choix.

Au même moment, il est décidé que les frais de soins, de surveillance et d'hospitalisation liés à une IVG (par voie instrumentale ou médicamenteuse) seraient intégralement pris en charge par l'assurance maladie. Cette mesure mettant fin aux différences de prise en charge par l'assurance maladie : 100 % pour les mineures, 70 % en soins de ville et 80 % en établissement de santé, pour les majeures.

En début d'année 2014, dans le cadre du projet de loi sur l'égalité entre les hommes et les femmes, l'Assemblée nationale vote la suppression de la mention « femme en situation de détresse » dans la demande d'IVG (22).

### 1.4.2. Le recours aux différentes méthodes de contraception

#### 1.4.2.1. La prévalence des différentes méthodes de contraception en France

Parmi les méthodes de contraception réversibles, on distingue classiquement les méthodes modernes des méthodes traditionnelles. Les méthodes contraceptives modernes se divisent elle-même en deux catégories : les méthodes hormonales et non hormonales. Aujourd'hui, les méthodes de contraception traditionnelles ne sont plus utilisées que par environ 5 % des femmes en âge de procréer. Ce sont, par exemple, le retrait, l'abstinence périodique, l'abstinence prolongée, l'allaitement maternel ou la douche vaginale.

Tableau 1 : Méthodes contraceptives modernes disponibles en France (22)

Hormonales			Non hormonales	
Oestroprogestatives	Progestatives	Modulateurs du récepteur de la progestérone (PRM)	Intra-utérines	Vaginales
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pilules oestroprogestatives</li> <li>- Patch transdermique oestroprogestatif</li> <li>- Anneau vaginal oestroprogestatif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progestatifs oraux normodosés</li> <li>- Micropilules progestatives pures</li> <li>- Dispositif intra-utérin au progestatif</li> <li>- Implant progestatif sous-cutané</li> <li>- Progestatif injectable retard</li> <li>- Contraceptif d'urgence au progestatif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraceptif d'urgence au PRM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dispositifs intra-utérins au cuivre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Préservatifs masculins et féminins</li> <li>- Spermicides</li> <li>- Eponges spermicides</li> <li>- Diaphragmes et capes cervicales</li> </ul>

La prévalence des différentes méthodes contraceptives, chez les femmes en âge de procréer, en France, en 2007, est donnée dans le tableau 2. On remarque alors que la pilule est de très loin la première méthode contraceptive utilisée en France puisque 43,8 % des femmes âgées de 15 à 49 ans, mariées ou vivant en union, l'utilisent (données *World Contraceptive Use, 2007 United nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division*). La deuxième méthode de contraception la plus utilisée, après la pilule, est le dispositif intra-utérin, aussi appelé stérilet (21,9 %).

Tableau 2 : Prévalence contraceptive des femmes âgées de 15 à 49 ans mariées ou vivant en union en France au cours de l'année 2007 (22)

Moyen de contraception	Prévalence (%)
Pilule	43,8
Dispositif intra-utérin	21,9
Préservatif	4,7
Stérilisation	5,5
Implants et injectables	0
Autres méthodes	5,9
Toutes méthodes	81,8
Méthodes modernes	76,5

La prévalence de ces deux méthodes de contraception est toutefois très différente en fonction de l'âge des femmes. Le tableau 3 fait apparaître la prévalence des principales méthodes de contraception pour différentes tranches d'âge allant de 18 à 44 ans.

Tableau 3 : Principales méthodes contraceptives pour chaque groupe d'âge (22)

Méthode contraceptive	Tranche d'âge (ans)						
	18-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	18-44
Pilule	53,5	68,3	56,7	43,8	33,2	28	45,8
DIU	0	0,9	7,5	18,3	27,6	29,6	16,1
Préservatifs	9,2	8,6	7,7	8	6,2	6,7	7,5
Retrait	0	0,2	3,2	1,4	3,5	2,6	2,1
Contraception vaginale	0,2	0	0,1	0,4	0,5	0,9	0,4
Abstinence périodique	0	0,8	0,8	0,4	2,9	1,7	1,3
Autres méthodes	0	0,4	0,1	0,7	0,7	1,1	0,5
Stérilisation féminine	0	0	0,3	0,9	5,7	16,3	4,5
Sans méthode contraceptive	36,7	20,7	23,6	26,7	19,7	13	22
- stérile	0	0	0,6	0,5	1,7	4,2	1,4
- grossesse en cours	1,5	1,8	7,1	6,9	3,3	0,4	3,8
- tentative de conception en cours	0	1,4	7	6,9	4,5	1,9	4,1
- pas de relation en cours	33,3	17,1	6,6	8,4	6,5	3,4	10

La pilule est incontestablement la première méthode contraceptive utilisée chez les jeunes femmes, avec un maximum d'utilisation chez les 20-24 ans (68,3 %) alors que le dispositif intra-utérin n'est utilisé que par 0,9 % des femmes âgées de 20 à 24 ans. La contraception des jeunes femmes âgées de moins de 25 ans se résume donc principalement à l'utilisation de la pilule et du préservatif (8,6 %).

Au contraire, chez les femmes âgées de plus 40 ans, c'est le dispositif intra-utérin qui devient la première méthode de contraception utilisée (29,6 % chez les 40-44 ans). La pilule n'étant pas très loin derrière avec 28,0 % d'utilisatrices dans cette même tranche d'âge. Ceci nous amène au constat suivant : les méthodes de contraception utilisées sont différentes en fonction de l'âge des femmes.

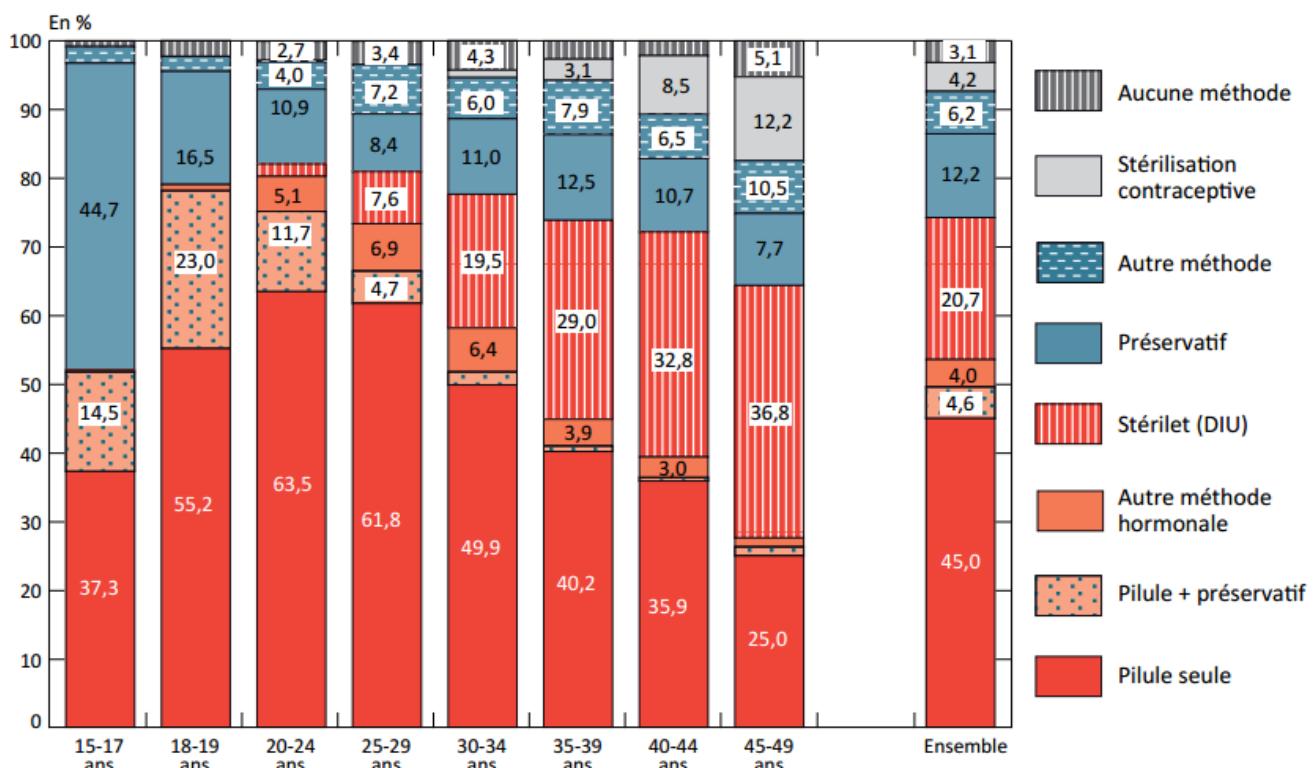


Figure 14 : Méthodes de contraception utilisées en France en 2010 selon l'âge des femmes (23)

Le recours aux différentes méthodes de contraception a également évolué au fil du temps. En 1978, la pilule qui existait alors depuis une quinzaine d'années, était déjà le premier moyen de contraception utilisé par les femmes (28,3 % des femmes toutes tranches d'âge confondues) suivi du retrait (18,0 %) et du dispositif intra-utérin (8,6 %). Au fil des années, l'utilisation de la pilule contraceptive n'a cessé d'augmenter et a atteint 45,4 % d'utilisatrices au début du vingt-et-unième siècle. De même, le marché du dispositif intra-utérin s'est développé : on comptait 17,3 % d'utilisatrices au cours de l'année 2000. L'utilisation du retrait n'a, en revanche, fait que diminuer au cours des trente dernières années. Il n'était plus utilisé, en 2000, que par 2,3 % des femmes et fait aujourd'hui partie des méthodes de contraception traditionnelles.

Tableau 4 : Principales méthodes contraceptives entre 1978 et 2000 chez les femmes âgées de 20 à 44 ans (22)

Année	1978	1988	1994	2000
Pilule	28,3	33,8	40,2	45,4
DIU	8,6	18,9	15,8	17,3
Abstinence	5,5	5	3,9	1,3
Préservatifs	5,1	3,4	4,6	7,4
Retrait	18	4,8	2,4	2,3
Autres méthodes	2,1	1,8	0,8	4,5
Stérilisation féminine	4,1	3,9	3	4,7

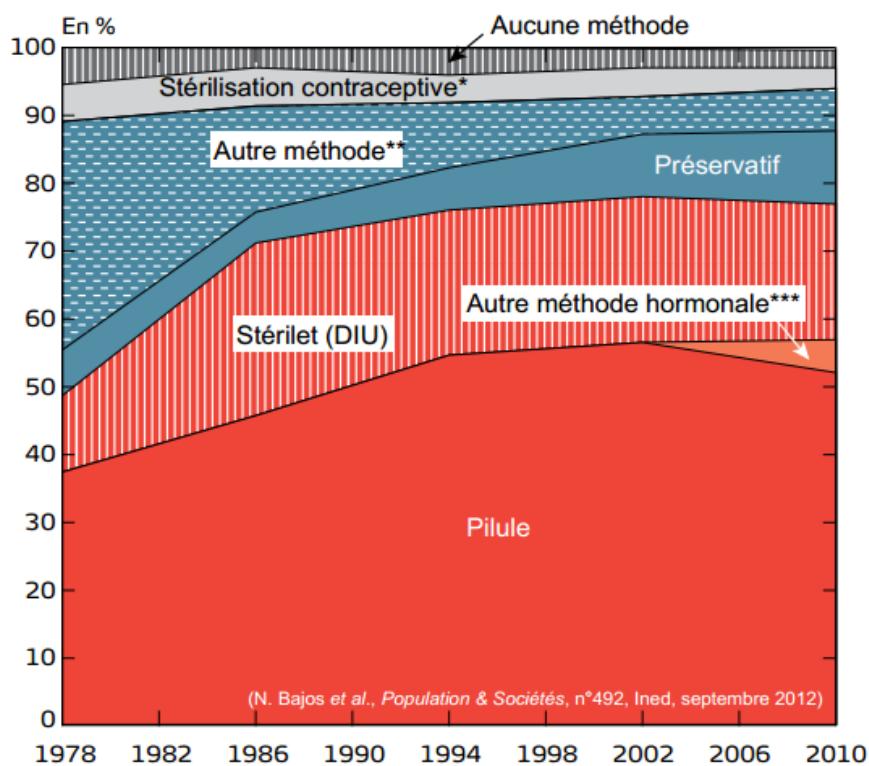


Figure 15 : Les méthodes de contraception utilisées en France : évolution entre 1978 et 2010

\*l'homme ou la femme, \*\*retrait, abstинence périodique, méthode locale, autre, ne sait pas

\*\*\* implant, patch, anneau vaginal (23)

Récemment, de nouvelles méthodes de contraception, telles que l'implant contraceptif, l'anneau vaginal ou le patch transdermique, sont apparues sur le marché français. Même si celles-ci ne représentent, pour l'instant, qu'une faible part du marché contraceptif, elles sont destinées à se développer de plus en plus. Ces méthodes, qui n'étaient en 2005, utilisées que par 1,3 % des femmes âgées de 15 à 49 ans, bouleverseront peut être dans les années à venir, la hiérarchie des méthodes de contraception les plus utilisées.

Tableau 5 : Evolution du marché de la contraception de 2004 à 2008 en France (24)

	2004	2005	2006	2007	2008
Pilules oestroprogestatives(en plaquettes/an)	64 448 627	64 098 470	63 225 832	61 415 188	60 808 682
Dispositif transdermique EP (en boîtes de 3 patchs/an)	199 022	305 309	361 085	360 400	406 682
Anneau vaginal EP (en unités/an)	91 110	270 619	465 152	670 283	870 171
Pilules micro-progestatives(en plaquettes/an)	4 813 280	5 368 774	5 912 297	6 261 899	6 867 479
Système intra-utérin au lévonorgestrel (en unités/an)	276 243	296 951	322 670	340 118	353 532
DIU au cuivre (en unités/an)	325 000	320 000	294 000	268 000	287 811
Implant hormonal à l'étonogestrel(en unités/an)	87 658	107 694	108 322	118 053	140 089
Progestatifs injectables (en unités/an)	28 645	21 313	18 610	20 211	21 588
Contraceptifs d'urgence (en unités/an)	926 228	1 033 533	1 099 928	1 181 104	1 209 278

\* à l'exclusion des préservatifs masculins et féminins et des spermicides - Source : Industrie pharmaceutique

Toutes les méthodes de contraception, évoquées précédemment, sont des méthodes réversibles. La stérilisation, qui n'est légalisée en France que depuis 2001, fait partie des méthodes de contraception irréversibles. D'après les Nations Unies, 5,5 % des femmes âgées de 15 à 49 ans, y ont eu recours en 2007. De par son caractère irréversible, cette méthode de contraception est presque inexistante chez les femmes de moins de 30 ans. Elle est, en revanche, beaucoup plus utilisée chez les femmes au delà de 40 ans.

Les tendances essentielles de ces pratiques contraceptives sont donc :

- une progression lente mais régulière de la pilule : 28,3 % en 1978 et 45,4 % en 2002 ;
- une relative stabilité en ce qui concerne le dispositif intra-utérin : 18,9 % en 1978 et 17,3 % en 2000 ;
- une utilisation stable et modeste du préservatif comme méthode principale de contraception (il est plutôt utilisé en association avec une autre méthode de contraception) : 3,4 % en 1988 et 7,4 % en 2000 ;
- une utilisation modeste des autres méthodes et notamment du retrait qui est en très nette diminution : 18 % en 1978 et seulement 2,3 % en 2000.

La contraception française est, en résumé, très médicalisée : pilule et dispositif intra-utérin constituent l'essentiel de la contraception en France. Parmi les nombreuses utilisatrices d'un moyen de contraception, 83 % ont recours à la pilule ou au stérilet.

#### 1.4.2.2. La prévalence des différentes méthodes de contraception dans le monde

Les pays européens possèdent une couverture contraceptive importante. Les moyens de contraceptions utilisés sont néanmoins variables d'un pays à l'autre. La figure, présente en annexe 4, fait apparaître la prévalence des différentes méthodes contraceptives dans plusieurs pays d'Europe mais aussi aux États-Unis, au Canada, au Brésil, en Chine et au Japon.

Des différences existent au sein même de l'Europe de l'ouest. On remarque, par exemple, que la pilule contraceptive est utilisée par 52,6 % des femmes en Allemagne, par 30,8 % des femmes en Autriche et encore beaucoup moins dans certains pays d'Europe de l'est : la Pologne, l'Estonie et la Lituanie. De même alors que la pilule est largement utilisée en Europe de l'ouest, on s'aperçoit que celle-ci l'est moins sur le continent Américain (États-Unis, Canada, Brésil) et presque pas en Asie (Chine, Japon).

En 2011, la prévalence du stérilet était de 22,7 % en France contre 5,3 % en Allemagne. Celui-ci est peu utilisé dans les pays tels que les États-Unis, le Canada ou le Brésil mais l'est énormément en Chine.

En France, la stérilisation ne représente qu'un faible pourcentage des méthodes utilisées (11 %). Et pourtant, il s'agit de la première méthode de contraception aux États-Unis, au Canada, au Brésil et en Chine.

#### 1.4.3. Le recours à l'avortement (22)

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'histoire de la contraception et celle de l'avortement sont étroitement liées. En 1974, la loi Veil libéralise l'usage de la contraception et l'année suivante, cette même loi autorise l'avortement.

Nous pouvons alors nous demander quel impact ont eu ces deux lois sur le nombre d'IVG. En 1976, on estimait à 250 000 le nombre d'IVG réalisées dans l'année. En 1990, ce sont 197 406 IVG qui ont été déclarées. Depuis cette date, on constate une relative stabilité du nombre d'IVG (soit environ 210 000 IVG par an en France). Alors que la légalisation de l'avortement aurait pu faire augmenter le nombre d'IVG, la légalisation de la contraception a contribué à le diminuer. C'est ainsi que nous sommes arrivés à un équilibre relatif du nombre d'IVG réalisées chaque année en France. Le recours à l'IVG est toutefois variable selon les régions. Il demeure plus fréquent dans la région PACA (Provence Alpes Côte d'Azur), en Corse et en Ile de France. Il reste le plus faible dans la région Pays de la Loire.

Bien que la légalisation de l'avortement n'ait pas eu de réel impact sur le nombre d'IVG, celle-ci est à l'origine d'une médicalisation de son recours. Ce qui a conduit à une importante chute du nombre de complications et de décès. Par exemple, le taux de décès pour 100 000 avortements, qui était de 0,5 entre 1976 et 1985, est passé à 0,3 entre 1983 et 1992. Alors qu'on comptait environ un décès par jour dans les années soixante, on en compte aujourd'hui, moins de deux par an (liés aux risques de l'anesthésie générale).

L'avortement concerne essentiellement des jeunes femmes. En effet, l'âge moyen du recours à l'IVG est de 28 ans. Les recours à l'IVG des femmes âgées de 20 à 39 ans représentent 83 % des IVG. Ce sont les femmes âgées de 20 à 24 ans qui ont le plus recours à l'IVG. Elles représentent 25,5 % des IVG. En 2007, ce sont 12 560 jeunes femmes âgées de 15 à 17 ans, ainsi que 850 mineures de moins de 15 ans, qui ont eu recours à l'IVG. Les mineures représentent environ 6 % de l'ensemble des femmes ayant recours à l'IVG.

L'IVG médicamenteuse, qui n'est autorisée en France que depuis 2004, représente aujourd'hui presque la moitié des IVG.

Parmi les 20 pays européens pour lesquels le taux d'IVG est connu, la France, avec un taux de 14,7 pour 1000 femmes de 15 à 49 ans, occupe le 14<sup>ème</sup> rang. Ce taux est comparable à celui du Royaume-Uni et de la Slovaquie. Les premiers rangs sont occupés par des pays d'Europe de l'Est tels que l'Estonie, la Roumanie, la Bulgarie, et la Lettonie. Au contraire, le pays d'Europe, dans lequel le taux d'IVG est le plus bas, est la Grèce.

IVG pour 1000 femmes

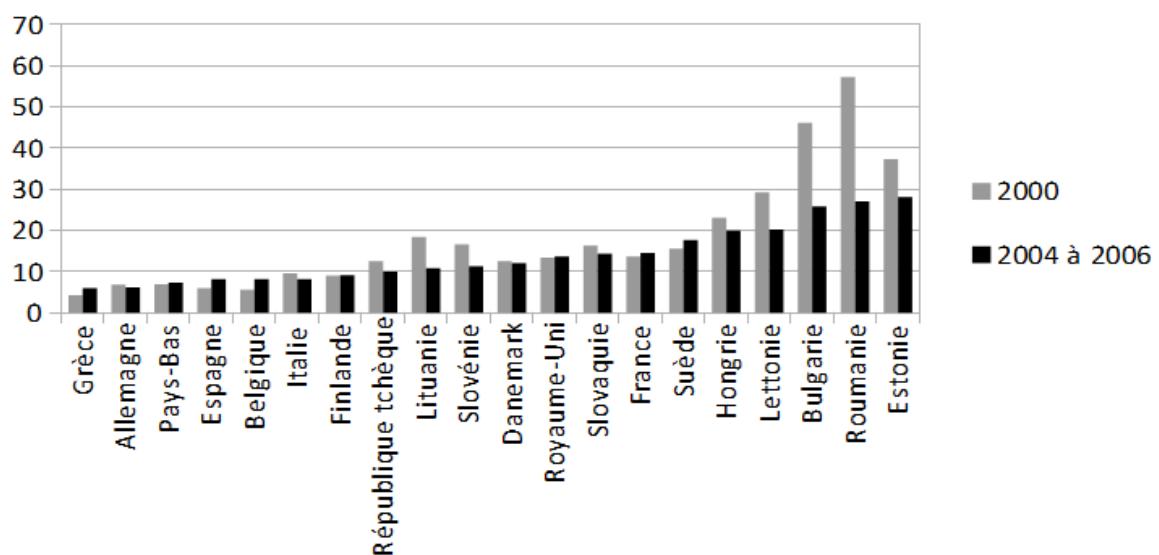


Figure 17 : Le recours à l'IVG en Europe (25)

La situation actuelle se caractérise donc par une banalisation de l'usage de la contraception. L'extension du marché des contraceptifs oraux en est d'ailleurs le reflet. Le profil contraceptif français est à priori satisfaisant, et pourtant, la France conserve un taux d'IVG relativement élevé.

Ce « paradoxe » a probablement motivé les dernières lois favorisant le contrôle des naissances en France, notamment :

- la loi du 13 décembre 2000 sur la contraception d'urgence, qui rend sa prescription facultative, et prévoit sa gratuité pour les mineures.
- la loi du 30 mai 2001 sur la contraception, l'éducation sexuelle et la stérilisation volontaire à visée contraceptive.

Ainsi que la mise sur le marché de nouvelles méthodes de contraception facilitant l'observance : implant, anneau vaginal, patch, pilules oestroprogestatives continues.

## 2. Rappels anatomiques et physiologiques

### 2.1. Anatomie et histologie de l'appareil génital féminin

Le système reproducteur féminin est constitué d'organes qui interagissent avec les flux hormonaux et contrôlent le cycle menstruel. On distingue alors les organes génitaux internes, retrouvés à l'intérieur du bassin ou de la cavité pelvienne, et les organes génitaux externes (vestibule, petites et grandes lèvres, clitoris, hymen).

Parmi les organes sexuels internes, on retrouve les ovaires qui sont les glandes sexuelles féminines. Ils sont accolés aux trompes utérines, aussi appelées trompes de Fallope ou oviductes, conduits par lesquels l'ovule peut rejoindre l'utérus. L'utérus, organe creux, entouré d'une paroi musculaire, est destiné à recevoir l'ovule fécondé. Il se situe dans le pelvis, entre la vessie et le rectum. La partie inférieure de l'utérus : le col utérin communique avec le vagin. C'est par l'intermédiaire du col utérin que les spermatozoïdes rejoignent l'utérus.

Revêtu d'une couche épithéliale unistratifiée, l'ovaire comprend plusieurs zones distinctes. L'albuginée est une capsule conjonctive qui enveloppe l'ovaire. La région corticale, partie périphérique de l'ovaire, aussi appelée cortex, renferme des follicules ovariens dispersés au sein du stroma, ces follicules ayant différents stades d'évolution. La région médullaire, partie centrale de l'ovaire, est riche en vaisseaux sanguins, lymphatiques et nerfs. Elle comporte une zone parenchymateuse conjonctive et une zone hilaire fibreuse. La vascularisation de l'ovaire se fait par le biais des artères ovariques, ramifiées en artères utérines.

Les principales fonctions de l'ovaire sont, d'une part la production de gamètes et d'autre part, la synthèse d'hormones telles que les œstrogènes et la progestérone (hormones sexuelles), l'inhibine (hormone protéique ovarienne exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'hormones gonadotropes hypophysaire) et la relaxine (hormone lutéinique à l'origine du relâchement des ligaments pelviens favorisant ainsi l'accouchement).

Les trompes de Fallope se situent entre l'ovaire et l'utérus et ont un rôle essentiel dans la migration de l'ovule vers la cavité utérine. Elles comprennent trois tuniques : une externe conjonctive recouverte en majeure partie par le péritoine, une couche moyenne musculaire lisse, et une couche interne muqueuse formant de nombreux plis. Cette muqueuse est revêtue d'un épithélium unistratifié, celui-ci dont l'aspect se modifie durant le cycle menstruel renferme des cellules ciliées et d'autres sécrétoires.

L'utérus comprend deux parties : le corps et le col utérin, reliés par une zone un peu plus étroite : l'isthme.

La paroi utérine est composée de trois types de tissus dont le perimetrium, le myomètre et l'endomètre. Le perimetrium est une séreuse qui fait partie du péritoine viscéral et le

myomètre est constitué de myocytes lisses (ayant un rôle important lors de l'accouchement). L'endomètre est la muqueuse en contact de la lumière, lui-même séparé en deux couches. Contrairement à la couche basale, la couche fonctionnelle (superficielle) subit des transformations au cours du cycle. Cette zone se prépare à la nidation de l'œuf chaque mois. En l'absence de fécondation, une partie sera éliminée par des contractions, provoquant ainsi les règles. L'organe est irrigué par les artères utérines, ramifiées en artère droite et en artères spiralées ou hélicines.

Le col utérin relie l'utérus au vagin. Il comprend deux parties. L'une inférieure intravaginale, appelée exocol, est revêtue d'un épithélium malpighien stratifié. L'autre dénommée endocol, s'étend de l'orifice externe du col à la région isthmique. Cet endocol est recouvert d'un épithélium simple glandulaire. Les cellules y sont cylindriques et muco-sécrétantes. La sécrétion du mucus, ou glaire cervicale, est d'abondance variable selon le moment du cycle, le maximum de sécrétion correspondant au pic œstrogénique de l'ovulation. Ce mucus contient des glycoprotéines, des lipides, des enzymes et des sels organiques. Il devient moins visqueux et plus alcalin en période d'ovulation, ce qui facilite la capacitation des spermatozoïdes. En dehors de cette période, le mucus forme un bouchon qui bloque le passage des spermatozoïdes du vagin vers la cavité utérine.

Le vagin est un canal musculo-membraneux qui s'étend du col de l'utérus à la vulve. La muqueuse vaginale comporte une paroi musculaire lisse et une muqueuse revêtue d'un épithélium malpighien non kératinisé. Celui-ci est identique à celui de l'exocol et est sensible aux variations hormonales.

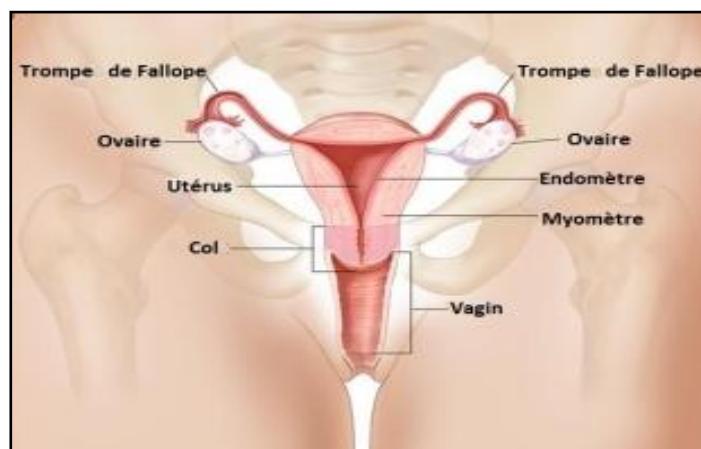


Figure 18 : L'appareil reproducteur féminin (26)

## 2.2. Physiologie du cycle menstruel, fécondation et implantation de l'œuf

Le cycle menstruel, qui est induit par des sécrétions hormonales de l'hypophyse et de l'ovaire, se manifeste par des modifications au niveau de l'ensemble de l'appareil génital féminin. Celui-ci dure en moyenne 28 jours et rythme la vie des femmes entre la puberté et

la ménopause. Le cycle menstruel peut être divisé en deux parties : le cycle ovarien et le cycle utérin.

Le cycle ovarien peut, lui-même, être divisé en trois phases : la phase folliculaire, l'ovulation et la phase lutéale.

La phase folliculaire représente la première partie du cycle, c'est à dire du 1<sup>er</sup> jour des menstruations (J1) à l'ovulation (J14). Pendant cette période, l'hypophyse sécrète la FSH (*Follicule Stimulating Hormone*). C'est sous l'influence de cette dernière, que les follicules pré-antraux, entament leur croissance et leur développement. Dès lors que les follicules ont atteint une taille suffisante, ils commencent à sécréter des œstrogènes. Ces derniers vont alors, par rétrocontrôle négatif, diminuer la sécrétion de FSH au niveau de l'hypophyse et la plupart des follicules, qui ne sont plus stimulés, vont dégénérer. Seul un follicule, le plus sensible à la FSH, va continuer sa croissance et arriver à maturation à la fin de cette phase. C'est le follicule dominant, dit aussi follicule de « De Graff ».

Dès que le taux d'œstrogènes atteint un certain seuil, il stimule la sécrétion de LH (*Luteinizing Hormone*) par l'hypophyse. Le taux de cette hormone augmente rapidement, on parle de pic de LH. Il provoque l'ovulation, qui a généralement lieu le quatorzième jour du cycle. L'ovocyte mature est libéré par l'ovaire et capté par la trompe de Fallope. Il y restera entre douze et vingt-quatre heures en attendant qu'un spermatozoïde vienne le féconder.

La phase lutéale correspond à la deuxième partie du cycle. Elle commence après l'ovulation et dure jusqu'à l'arrivée des règles, qui marquent le début d'un nouveau cycle. Pendant cette période, le follicule de « De Graff », qui a libéré l'ovocyte mature, va se transformer en corps jaune et secréter une seconde hormone : la progestérone. Celle-ci a pour rôle de finir de préparer l'endomètre à l'implantation de l'œuf fécondé. Si aucun œuf fécondé ne s'implante, le corps jaune commence à régresser. Les taux de progestérone et d'œstrogènes diminuent.

Les variations hormonales influencent également au cycle utérin. Celui-ci se caractérise par une évolution de la muqueuse utérine et comprend trois phases : la phase proliférative, la phase sécrétoire et la phase menstruelle.

Pendant la phase proliférative (J5 à J14) et sous l'action des œstrogènes, l'endomètre, paroi interne de l'utérus, s'épaissit et s'enrichit en vaisseaux sanguins pour commencer à se préparer à l'implantation d'un ovule fécondé. Pendant ce temps, le mucus sécrété par le col utérin (aussi appelé « glaire cervicale ») forme un maillage très serré qui empêche le passage des spermatozoïdes. Au contraire, il devient lâche en période ovulatoire, facilitant le passage des spermatozoïdes vers la cavité utérine.

Pendant la phase sécrétoire (J14 à J28) et sous l'action de la progestérone sécrétée par le corps jaune, l'endomètre continue de se développer en vue d'une éventuelle nidation. Sa

paroi s'épaissit, se vascularise et la muqueuse utérine se transforme alors en dentelle utérine.

La phase menstruelle (J1 à J5) n'intervient qu'en l'absence de fécondation. Suite à l'arrêt de sécrétion des œstrogènes et de la progestérone, les artères de la muqueuse se dilatent, leurs parois se rompent, la muqueuse se détache et est éliminée dans un flux sanguin, à l'origine des menstruations.

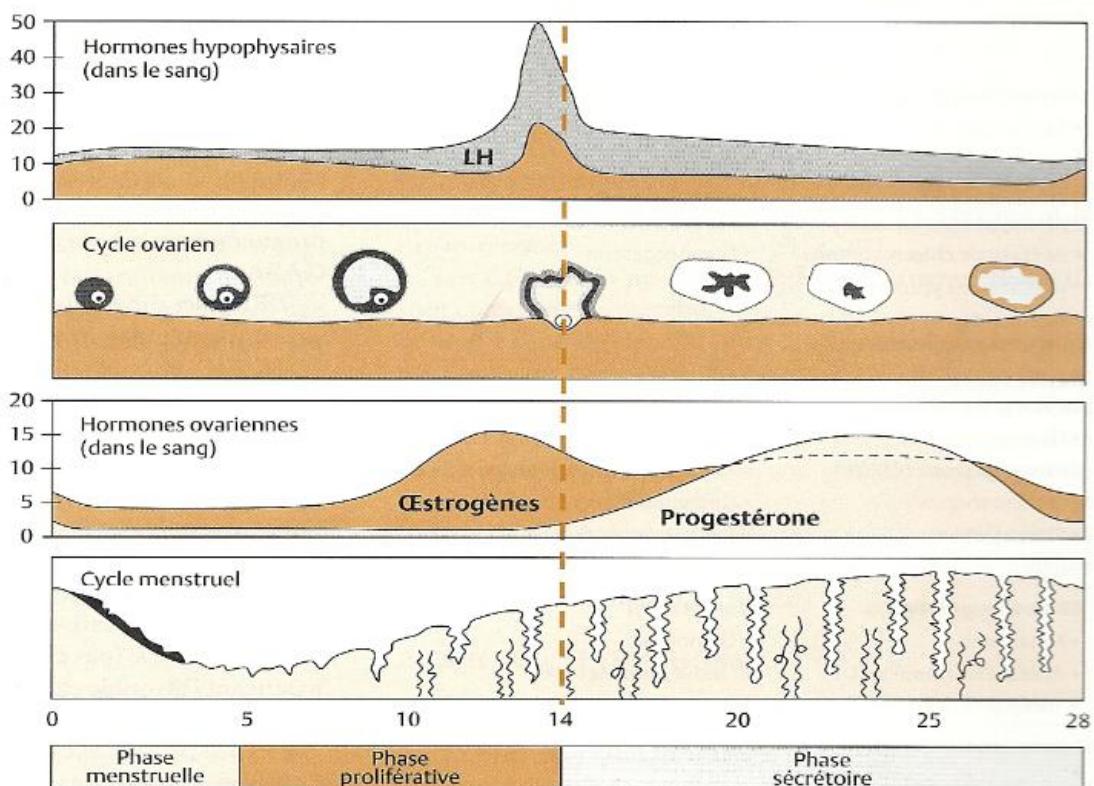


Figure 19 : Les cycles ovariens et utérins (27)

### 3. Les hormones sexuelles

#### 3.1. L'axe hypothalamo-hypophysaire (28)

Pendant la période de fécondité de la femme, les ovaires produisent non seulement les gamètes mais sécrètent également deux hormones stéroïdiennes, dont les concentrations plasmatiques varient au cours du cycle menstrual : les œstrogènes et la progestérone.

Les sécrétions de ces deux hormones et celle des gonadotrophines (LH et FSH) sont modulées par un mécanisme de rétrocontrôle biologique. La sécrétion d'œstrogènes (essentiellement l'œstradiol) nécessite les gonadotrophines, qui sont des hormones glycoprotéiques, produites par la glande pituitaire antérieure (l'antéhypophyse). La libération de LH et de FSH est elle-même contrôlée par l'hypothalamus, qui sécrète de façon pulsatile la GnRH (*Gonadotrophin Releasing Hormone*).

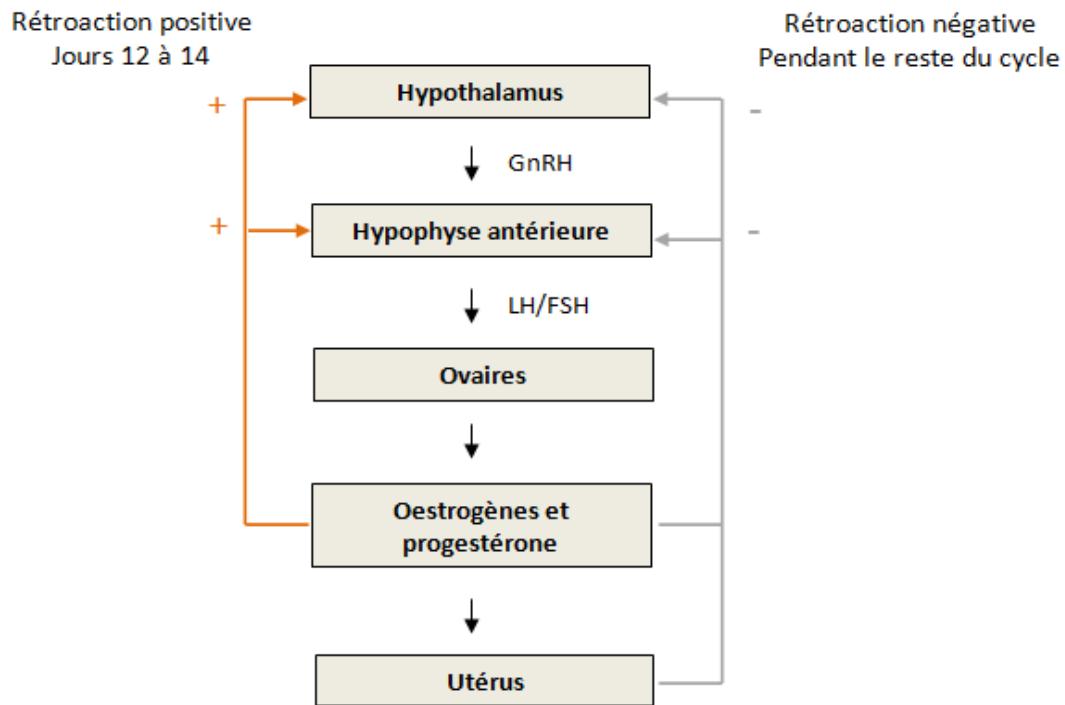


Figure 20 : Schéma des rétrocontrôles biologiques au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire (27)

Dans l'ovaire, la FSH (et la LH) stimulent le développement folliculaire et la synthèse d'œstradiol par les cellules de la granulosa. Pendant la première phase du cycle, les faibles taux d'œstradiol, qui circulent dans le sang, exercent une rétroaction négative sur la FSH, assurant la maturation du follicule dominant. Au milieu de celui-ci, les taux d'œstradiol sont élevés. Ils exercent alors une rétroaction positive sur la sécrétion de LH, provoquant un pic de LH qui induit l'ovulation. Ces effets rétroactifs de l'œstradiol s'exercent sur l'hypothalamus (modification des quantités de GnRH sécrétées) et l'hypophyse (altération de la réponse à la GnRH). Le follicule de « De Graff » rompu se transforme en corps lutéal qui sécrète des œstrogènes et de la progestérone jusqu'à la fin du cycle. Au cours de la phase folliculaire du cycle, les œstrogènes stimulent la prolifération de l'endomètre. Dans la phase lutéale, l'augmentation de la libération de progestérone stimule la maturation et le développement glandulaire de l'endomètre, qui se prépare alors aux menstruations.

### 3.2. Les œstrogènes (27)

Les œstrogènes naturels circulent sous forme de  $17\beta$ -œstradiol, d'œstrone et d'œstriol. Ces molécules sont dérivées du cholestérol et ont un noyau stéroïdien constitué de 18 atomes de carbone (dit estrane). La synthèse du  $17\beta$ -œstradiol a lieu essentiellement dans les follicules ovariens, dans les cellules de la granulosa. L'œstrone et l'œstriol sont les métabolites hépatiques du  $17\beta$ -œstradiol. Leur concentration tissulaire varie en fonction de la présence ou de l'absence de récepteurs spécifiques. L'utérus, le sein, le cerveau, l'os, le tractus urinaire, l'intestin et le système cardiovasculaire possèdent tous des récepteurs œstrogéniques. Il en existe deux types : ER  $\alpha$  et  $\beta$  (*Estrogen Receptors*). Les effets de

l'oestradiol sur les tissus cibles sont principalement obtenus par interaction avec les récepteurs  $\alpha$ .

La structure stéroïdique des œstrogènes en fait des molécules liposolubles qui diffusent passivement à travers les membranes cellulaires. Ils se lient ensuite aux récepteurs nucléaires, que l'on trouve au niveau des organes cibles, et forment un complexe hormone-récepteur. Le complexe activé va alors agir comme facteur de transcription en se liant à des sites particuliers de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Il s'ensuit une réponse cellulaire dépendante de l'organe cible. Ainsi, les œstrogènes sécrétés par les cellules de la granulosa, ont une activité pro-mitotique. Ils vont stimuler la prolifération des cellules endométriales, dans la première partie du cycle utérin.

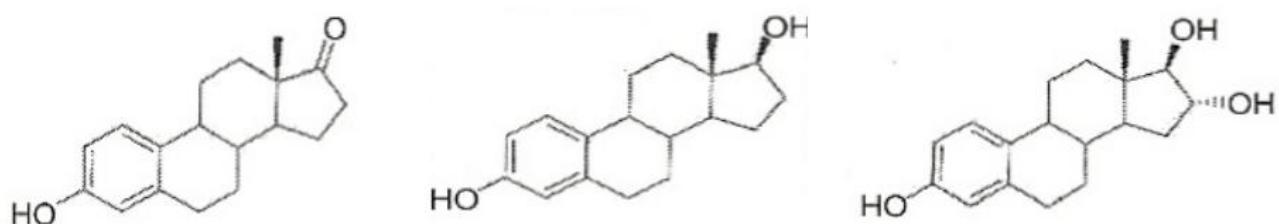


Figure 21 : Représentation des molécules d'œstrone, d'œstradiol et d'œstriol (29)

œstrone : œstrogène de la post-ménopause, œstradiol : œstrogène du cycle menstruel,  
œstriol : œstrogène de la grossesse.

Les œstrogènes produisent de nombreux effets. Ils sont utilisés comme traitement hormonal de substitution dans l'hypogonadisme primaire et chez la femme ménopausée pour prévenir les bouffées de chaleur, l'atrophie vaginale et l'ostéoporose. Ils sont également utilisés dans certains troubles menstruels (dysménorrhée spasmodique...) et en combinaison avec les progestatifs comme contraceptifs.

### 3.3. La progestérone (27)

Les ovaires sécrètent une deuxième hormone : la progestérone. De nature stéroïdique, celle-ci est constituée de 21 atomes de carbone et est synthétisée, comme les œstrogènes, à partir du cholestérol. La progestérone est produite par le corps jaune, pendant la deuxième phase de cycle et le placenta au cours de la grossesse. Elle a pour principaux tissus cibles l'utérus, le sein et le cerveau, et joue un rôle important dans la nidation de l'ovule fécondé.

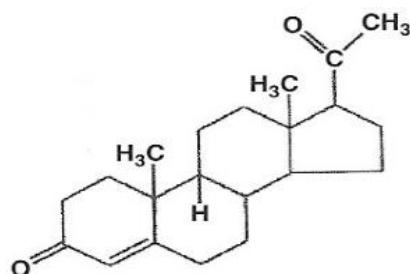


Figure 22 : Représentation de la molécule de progestérone (29)

Les progestatifs sont utilisés principalement pour la contraception hormonale.

#### 4. Les différents types de contraception hormonale orale

La pilule fut inventée en 1954 par l'endocrinologue américain Grégory Pincus, en collaboration avec Min-Chueh Chang et John Rock. Deux ans plus tard, des essais cliniques menés à Porto Rico sont concluants et le FDA (*Food and Drug Administration*) délivre la première autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Enovid® 10 mg, le 10 juin 1957. Cette autorisation ne vaut alors que dans l'indication de troubles menstruels et de fausses couches. L'AMM pour l'utilisation à des fins contraceptives sera délivrée le 23 juin 1960. Le premier contraceptif oral est alors commercialisé aux États-Unis. En France, il faudra attendre juillet 1967, et le vote de la loi Neurwirth, pour que le parlement autorise l'usage de la pilule.

La première pilule appelée Enovid® contenait 150 µg de mestranol (précurseur inactif de l'éthinyloestradiol) et 9,58 mg de noréthynodrel. Elle a été une étape révolutionnaire dans la vie des femmes, mais sa tolérance était médiocre en raison de la dose des stéroïdes utilisée et de l'effet androgénique des progestatifs de 1<sup>ère</sup> génération : prise de poids importante, acné, problèmes veineux etc.

Aujourd'hui, la contraception hormonale orale est devenue la méthode de contraception la plus utilisée en France. Entre l'âge de 20 et 25 ans, c'est près d'une femme sur deux qui l'utilise. Le marché des contraceptifs hormonaux oraux n'a donc cessé de se développer depuis les années 1960. La diversité des pilules commercialisées en France est à l'origine de leur classification. On distingue les pilules oestroprogestatives, dites aussi combinées, qui associent un œstrogène et un progestatif et les pilules progestatives qui ne contiennent qu'un progestatif (Annexe 5).

##### 4.1. La contraception oestroprogestative : de la 1<sup>ère</sup> à la 4<sup>ème</sup> génération

La contraception oestroprogestative est basée sur l'administration d'un œstrogène et d'un progestatif de synthèse, qui imitent l'œstradiol et la progesterone, secrétés naturellement par les ovaires. Ils exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : les sécrétions de FSH et de LH sont alors inhibées, empêchant la croissance folliculaire et l'ovulation. On parle de « triple verrou contraceptif ». La contraception oestroprogestative inhibe non seulement l'ovulation, mais elle modifie également le mucus cervical et l'endomètre, ce qui empêche les spermatozoïdes de franchir le col utérin, et rend impossible une éventuelle nidation.

Puisqu'elle est assurée par les progestatifs, l'action sur la glaire cervicale est identique qu'il s'agisse d'oestroprogestatifs ou de progestatifs seuls. Sous l'effet des contraceptifs oraux, la composition et la structure de la glaire cervicale se trouvent modifiées. Elle devient alors difficilement perméable à la progression des spermatozoïdes et réalise un barrage mécanique efficace.

Toujours sous l'effet des oestroprogesteratifs, la muqueuse utérine va subir des modifications de structure. Elle devient dystrophique et donc impropre à la nidation d'un éventuel œuf fécondé.

Au niveau de l'ovaire, l'abaissement du taux de gonadotrophines inhibe l'ovulation, induisant une dégénérescence du corps jaune et une chute du taux de progestérone.

Différentes générations de pilules oestroprogesteratives sont aujourd'hui commercialisées en France. Le terme « génération » fait alors référence à l'évolution de leur composition et de leur dosage en œstrogènes et progestatifs.

#### 4.1.1. Les œstrogènes

L'œstradiol est l'œstrogène naturel le plus puissant. Toutefois, administré par voie orale, il devient inactif. C'est pourquoi, l'œstrogène retrouvé dans les contraceptifs oraux est généralement l'éthinyloestradiol. Il est obtenu par l'ajout d'un radical éthynyl en position 17 de l'œstradiol. Ce qui permet son absorption oro-intestinale.

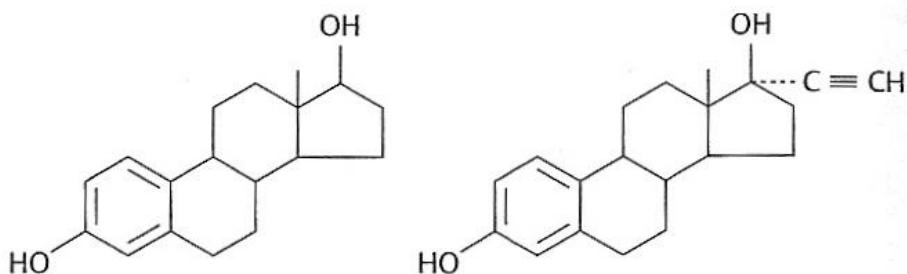


Figure 23 : Représentation des molécules de 17 β-œstradiol et d'éthinyloestradiol (27)

L'éthinyloestradiol présente l'avantage, par rapport au 17 β-œstradiol, d'avoir une meilleure biodisponibilité et une puissance biologique cent fois supérieure. Néanmoins, cette puissance biologique et la forte affinité de l'éthinyloestradiol pour le foie sont à l'origine d'effets secondaires métaboliques et vasculaires importants. Un des principaux objectifs de la recherche pharmaceutique a donc été de réduire progressivement le dosage des oestroprogesteratifs en éthinyloestradiol, sans pour autant diminuer leur efficacité contraceptive. Ceci a été possible grâce à l'introduction de progestatifs plus fortement antigonadotropes et/ou une modulation du dosage en éthinyloestradiol (EE) des comprimés de la plaquette de pilule.

On distingue donc plusieurs types de pilules oestroprogesteratives en fonction de leur dosage en éthinyloestradiol. Une pilule oestroprogestative peut être normodosée si la quantité d'éthinyloestradiol qu'elle contient est supérieure à 50 µg, minidosée si celle-ci est comprise entre 30 et 40 µg ou microdosée si celle-ci est égale à 15 ou 20 µg.

Jusqu'à maintenant, l'éthinyloestradiol était le seul œstrogène utilisé en contraception oestroprogestative. Depuis quelques années, des pilules oestroprogesteratives contenant du

valérate d'œstradiol ou  $17\beta$ -œstradiol, ont été mises sur le marché. En 2009, est apparue la première pilule à base d'œstrogènes naturels : Qlaira®. Il s'agit d'une pilule multiphasique qui associe le valérate d'œstradiol et le diénogest. Elle fut suivie de près par Zoely®, pilule monophasique à base d'acétate de nomégestrol et d'œstradiol, qui est commercialisée depuis 2012.

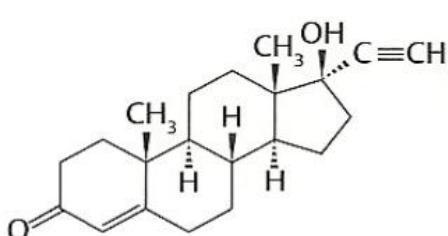
#### 4.1.2. Les progestatifs

La progestérone naturelle existe sous forme micronisée (Utrogestan®, Estima Gé®...). On utilise également un isomère bioactif de la progestérone, la dihydroprogesterone (Duphaston®). Le pouvoir anti-gonadotrope de la progestérone étant naturellement faible, les progestatifs retrouvés dans les pilules contraceptives sont tous d'origine synthétique. Ces progestatifs, dont le pouvoir anti-gonadotrope est augmenté, présentent une plus grande efficacité contraceptive.

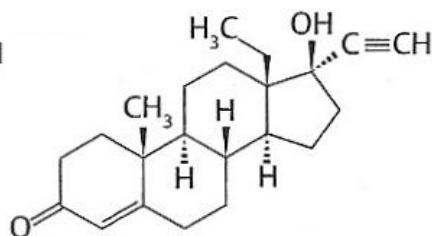
Principalement dérivés des androgènes naturels, ils sont au nombre de onze et divisés en deux principales familles : ceux dont la structure est dérivée de la progestérone (noyaux prégnanes et nor-prégnanes) et ceux dont la structure est dérivée de la testostérone (noyaux estranes et gonanes). Ces molécules progestatives possèdent chacune des degrés de liaison variables avec les récepteurs aux androgènes, œstrogènes et minéralocorticoïdes.

Tableau 6: Classification des progestatifs de synthèse utilisés dans les pilules oestroprogestatives (22)

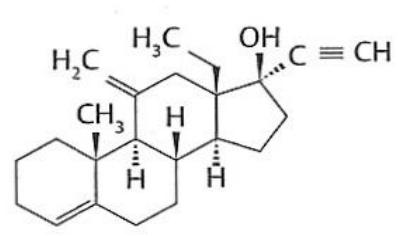
Dérivés de la nortestostérone			4ème génération			
1ère génération	2ème génération	3ème génération	Dérivés de la 17-hydroxy-progestérone	Dérivés de la spironolactone	Progestatif hybride	Dérivé norprégna
Noréthistérone	Norgestrel Lévonorgestrel	Désogestrel Gestodène Norgestimate	Acétate de cyprotérone Acétate de chlormadinone	Drospirénone	Diénogest	Acétate de nomégestrol



Noréthistérone



Norgestrel



Désogestrel

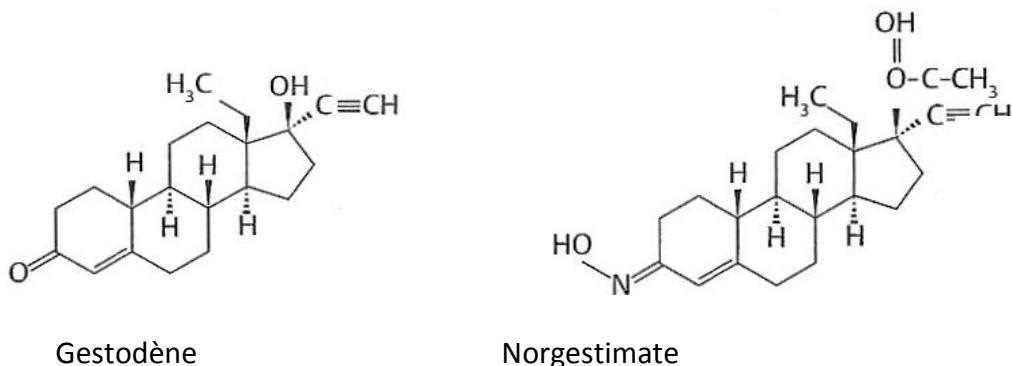


Figure 24 : Représentation des molécules de noréthistérone, norgestrel, désogestrel, gestodène et norgestimate (27)

Les progestatifs dérivés de la 17-hydroxyprogesterone se caractérisent par la présence dans leur structure d'un noyau prégnane (21 atomes de carbone) et sont des dérivés de l'acétate de 17-hydroxyprogesterone, obtenu par addition et acétylation d'un groupement hydroxyle sur le carbone 17 de la progesterone. En effet, la 17 hydroxyprogesterone, elle-même, n'a pas d'effet biologique. C'est l'estéification du radical hydroxyle (OH) en position 17 qui lui redonne ses propriétés progestatives. Aujourd'hui, on n'en compte plus que deux parmi l'ensemble des progestatifs disponibles sur le marché français. Ce sont l'acétate de cyprotérone et l'acétate de chlormadinone.

L'acétate de cyprotérone possède une double liaison entre C6 et C7 ainsi qu'un groupement méthylène en C1-C2. Il est doté d'une activité anti-androgénique par inhibition compétitive de la liaison de la dihydrotestostérone au récepteur des androgènes. Cette propriété lui confère un intérêt dans le traitement de manifestations cliniques de l'hyperandrogénie, qu'il soit utilisé seul à fortes doses (Androcur®) ou à faibles doses en association avec l'éthinyloestradiol (Diane 35® et ses génériques).

L'acétate de chlormadinone, qui possède un chlore en position 6 et une double liaison entre C6 et C7, est un autre dérivé de la 17-hydroxyprogesterone. Une pilule associant 2 mg d'acétate de chlormadinone et 30 µg d'éthinyloestradiol est disponible en France (Belara®). Elle possède également des effets anti-androgéniques.

Le noyau norprégnane est obtenu par suppression du carbone 19 du noyau prégnane. Il est donc constitué de 20 atomes de carbone, au lieu de 21 pour le noyau prégnane. Aujourd'hui, le seul progestatif dérivé de la progesterone ayant un noyau de type norprégnane, est l'acétate de nomégestrol. Une pilule oestroprogestative (Zoely®) à base d'acétate de nomégestrol (2,5 mg) et d'oestradiol (1,5 mg) est disponible en France.

Ces molécules présentent une affinité sélective pour le récepteur de la progesterone et possèderaient une certaine innocuité sur le plan vasculaire et métabolique. Elles possèdent un pouvoir antigonadotrope mais n'ont pas, en France, d'autorisation de mise sur le marché en contraception progestative pure discontinue.

Les progestatifs dérivés de la testostérone se caractérisent par la présence dans leur structure d'un noyau oestrane (18 atomes de carbone) ou d'un noyau gonane (17 atomes de carbone). Ces progestatifs, aussi appelés norstéroïdes, sont obtenus par suppression du groupement méthyle en position 19 et adjonction d'un radical éthinyl en C17 de la testostérone. Ces modifications de structure expliquent les propriétés des norstéroïdes : un pouvoir progestatif puissant et une affinité réduite pour les récepteurs aux androgènes.

Bien que les progestatifs dérivés de la testostérone se comportent comme des androgènes faibles, les pilules oestroprogestatives contenant ces progestatifs peuvent avoir une activité androgénique participant aux effets secondaires de la contraception. Ainsi, après la réduction des doses d'éthinyloestradiol, le deuxième objectif de la recherche pharmaceutique a donc été de mettre au point des progestatifs de moins en moins androgéniques. Nous sommes passés progressivement des progestatifs de 1<sup>ère</sup> génération aux progestatifs de 2<sup>ème</sup> puis de 3<sup>ème</sup> génération. Leur propriété androgénique a été diminuée mais pas complètement éliminée.

L'éthistérone étant un dérivé synthétique oralement actif de la testostérone, on obtient la noréthistérone (parfois appelée noréthindrone) par soustraction d'un carbone en position 19 de cette molécule. La noréthistérone, dont la structure figure ci-dessous, est un progestatif de 1<sup>ère</sup> génération.

La deuxième génération de progestatifs dérivés de la testostérone, correspond aux gonanes et estranes dont la molécule mère est la noréthistérone. Les gonanes présentent un groupement éthyle synthétique en C13 à la place d'un méthyle. Ils sont représentés par le norgestrel dont le levonorgestrel est la forme biologiquement active. La suppression du groupement cétone en C3 et l'addition d'un groupe méthyle en C11 du lévonorgestrel donnent le désogestrel et son métabolite actif, l'étonogestrel, le gestodène et le norgestimate avec son métabolite actif, le norelgestromine. Le desogestrel, le gestodène et le norgestimate font partie des progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération.

Récemment, de nouveaux progestatifs ont été utilisés. C'est, par exemple, le diénogest, dérivé du groupe estrane avec un radical 17  $\alpha$  cyanométhyl. Proche du groupe pregnane, celui-ci n'exerce aucun effet androgénique et semble avoir, au contraire, des effets anti-androgéniques. La drospirénone est un progestatif dérivé de la spironolactone. Ces deux progestatifs peuvent être considérés comme des progestatifs de 4<sup>ème</sup> génération.

Le diénogest, introduit en 2009 en France, est un progestatif hybride ayant les propriétés des progestatifs norstéroïdes et celles de la progestérone. Il entre dans la composition de la pilule quadriphasique au valérate d'oestradiol (Qlaira®) à la dose de 2 à 3 mg selon les phases de cette pilule. Le diénogest a un tropisme endométrial marqué avec un effet sélectif sur la transformation de l'endomètre qui réduit la fréquence des saignements indésirables.

La drospirénone introduite sur le marché en 2002, est une molécule qui se caractérise par une affinité relativement importante pour le récepteur minéralocorticoïde, une affinité faible pour le récepteur à la progestérone, et aucune affinité pour le récepteur aux androgènes. Elle possède un rôle inhibiteur des gonadostimulines. La drospirénone inhibe l'ovulation à la dose de 3mg/jour. Elle est associée à 30 µg d'EE (Jasmine®) ou 20 µg d'EE (Jasminelle® et Yaz®). Ces pilules peuvent avoir des effets anti-minéralocorticoïdes et anti-androgéniques.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs progestatifs ont donc vu le jour, tant pour une utilisation contraceptive que pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause. Toutefois, la recherche du progestatif idéal est toujours d'actualité. En effet, le progestatif qui se caractériserait par une action progestative et anti-oestrogénique suffisante pour inhiber la prolifération endométriale, antigenadotrope afin d'inhiber l'ovulation, le tout sans effet androgénique ou glucocorticoïde, pourrait être le candidat idéal. Parmi les nouveaux progestatifs, certains possèdent des propriétés intéressantes. C'est le cas de l'acétate de cyprotérone qui a un effet anti-androgénique ou encore la drospirénone qui a un effet anti-minéralocorticoïde.

Tableau 7 : Profil pharmacologique de la drospirénone et autres progestatifs (27)

	Activité progestative	Activité androgénique	Activité anti-androgénique	Activité anti-minéralocorticoïde
Progestérone	+	-	(+)	+
Drospirénone	+	-	+	+
Lévonorgestrel	+	(+)	-	-
Gestodène	+	(+)	-	(+)
Norgestimate	+	(+)	-	-
Désogestrel	+	(+)	-	-
Acétate de cyprotérone	+	-	+	-

+ Effet distinct (+) : Effet négligeable à doses thérapeutiques

- Aucun effet

#### 4.1.3. Les différents schémas d'administration

Comme expliqué précédemment, les pilules oestroprogestatives associent un œstrogène et un progestatif. Cette association est souvent de durée variable. Elle peut avoir lieu pendant 21, 24, 26 ou 28 jours et peut être de deux types : combinée ou séquentielle. Dans la pilule combinée, chaque comprimé contient l'œstrogène et le progestatif. Dans la pilule séquentielle, pendant la première phase du cycle (7 à 14 jours), les comprimés ne contiennent que des œstrogènes alors que dans une seconde phase (7 à 14 jours), ils associent un œstrogène et un progestatif. Cette méthode a pour avantage de reproduire

plus fidèlement les variations hormonales du cycle menstruel. Aujourd'hui, il n'existe plus de pilule séquentielle sur le marché français. Les commercialisations d'Ovanon® et Physiostat®, les dernières pilules séquentielles disponibles en France, ont été arrêtées respectivement en avril et mai 2002.

Selon l'évolution du dosage des comprimés au cours de la plaquette, les pilules combinées peuvent être soit monophasiques, lorsqu'il n'y a qu'un seul dosage, diphasiques lorsqu'il y a deux dosages et triphasiques lorsqu'il y en a trois.

Les pilules monophasiques contiennent la même quantité d'œstrogène et de progestatif dans chaque comprimé. Les pilules biphasiques et triphasiques modifient la quantité d'œstrogène et de progestatif à différents moments du cycle de la prise de la pilule. Pour la pilule biphasique, les 10 premiers comprimés ont un dosage donné et ensuite les 11 comprimés suivants ont un autre dosage d'œstrogène et de progestatif. Pour les pilules triphasiques, les 7 premiers comprimés ont un dosage donné, les 7 comprimés suivants ont un autre dosage et les 7 derniers comprimés ont encore un autre dosage.

Toutes les générations de pilules oestropogestatives sont associées à une augmentation du risque d'accident thromboembolique et de survenue de certains cancers, notamment du sein et du col utérin. Cependant, la pilule oestropogestative est l'une des méthodes contraceptives de première intention pour les femmes ne présentant pas de facteurs de risque particulier. A contrario, des effets bénéfiques potentiels de la contraception oestropogestative orale sur la survenue des cancers de l'endomètre, de l'ovaire et du cancer colorectal ont été mis en évidence.

#### 4.2. La contraception progestative

Contrairement à la pilule oestropogestative qui associe œstrogène et progestatif, la pilule progestative ne contient qu'un progestatif. Il s'agit, dans tous les cas, d'un progestatif de synthèse dont la dose peut varier de 0,03 à 0,6 milligrammes. Il existe donc des pilules macroprogestatives, qui contiennent des progestatifs à doses relativement élevées et des pilules microprogestatives, qui renferment des progestatifs à faibles doses.

Aujourd'hui, les pilules macroprogestatives ayant une AMM en contraception, ont toutes été supprimées du marché français. A titre d'exemple, Orgamétril® a été retiré du marché en novembre 2008. Il ne reste donc plus que deux pilules microprogestatives pures, qui sont Cérazette® (désogestrel 75 µg) et Microval® (lévonorgestrel 30 µg). Seule, Microval® est pour le moment, remboursée par l'assurance maladie.

Ces pilules microprogestatives, administrées sans interruption, permettent d'assurer une contraception essentiellement par leurs effets périphériques : la coagulation de la glaire cervicale et les modifications de l'endomètre. L'inhibition de l'ovulation dépend de la dose et du progestatif utilisé, et n'est observée que pour certaines pilules progestatives microdosées.

Les progestatifs faiblement dosés en continu exercent dans certains cas une inhibition gonadotrope partielle. Le pic ovulatoire peut être supprimé mais les sécrétions basales de LH et FSH persistent, permettant une maturation folliculaire partielle. En raison de ces modifications hormonales, on observe fréquemment des irrégularités menstruelles. L'atrophie endométriale qui survient en cas d'inhibition gonadotrope plus complète se manifeste par une aménorrhée totale ou par des petits saignements, discontinus, en dehors de la période des règles, que l'on appelle *spotting*.

En pratique, cette contraception hormonale est proposée aux femmes présentant un risque artériel important ou des contre-indications vasculaires ou métaboliques.

#### 4.3. La contraception d'urgence

La contraception d'urgence, aussi appelée contraception de rattrapage, se définit comme l'ensemble des méthodes contraceptives qu'une femme peut utiliser pour prévenir la survenue d'une grossesse après un rapport non protégé. Il existe deux principales méthodes. La méthode mécanique consiste en l'insertion d'un dispositif intra-utérin au cuivre dans un délai de cinq jours après le rapport à risque. La méthode hormonale, plus communément appelée pilule du lendemain, repose sur l'administration d'un progestatif par voie orale et dans un délai pouvant aller jusqu'à cinq jours après le rapport non protégé.

La contraception d'urgence par lévonorgestrel est utilisée depuis longtemps dans certains pays européens. En France, le lévonorgestrel bénéficie d'une AMM, dans la contraception d'urgence par progestatif seul, depuis 1999. Cette contraception d'urgence consiste en l'administration d'un comprimé de lévonorgestrel 1,5 mg dès que possible et au plus tard 3 jours (72 heures) après un rapport sexuel non protégé. Cette contraception d'urgence par Norlevo® est d'autant plus efficace qu'elle est utilisée précocement. Elle ne doit, en aucun cas, se substituer à une méthode contraceptive régulière.

Le lévonorgestrel inhibe l'ovulation pendant 5 à 7 jours, temps de perte du pouvoir fécondant des spermatozoïdes éventuellement présents dans le tractus génital. Son efficacité en tant que contraception d'urgence n'est donc obtenue que si sa prise est antérieure à l'ovulation. Norlevo® doit être pris le plus rapidement possible, idéalement dans un délai de 12 heures et sans dépasser 72 heures après un rapport sexuel non ou mal protégé. Ce contraceptif d'urgence n'entraîne pas d'interruption d'une éventuelle grossesse déjà existante et ne semble pas avoir d'effet sur le fœtus.

En France, cette « pilule du lendemain » peut être dispensée en pharmacie sans prescription médicale ou délivrée dans les centres de planification et d'éducation familiale. Pour les mineures en situation d'urgence, la dispensation est anonyme et gratuite.

En 2009, une nouvelle molécule est apparue dans l'indication contraception d'urgence : l'acétate d'ulipristal. Cette dernière appartient à la classe thérapeutique des modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRM). Il agit en se liant avec une forte affinité

aux récepteurs de la progestérone. Son mécanisme d'action est le même que pour le lévonorgestrel ; il inhibe ou retarde l'ovulation. La fécondation ne pouvant se produire que si le rapport sexuel a eu lieu dans les 5 jours qui précèdent l'ovulation, un retard dans la survenue de celle-ci empêchera la fécondation. Si les mécanismes d'action des deux molécules sont proches, l'acétate d'ulipristal a pour avantage d'être efficace jusqu'à la rupture folliculaire. Il permet ainsi d'éviter une grossesse même si le rapport a eu lieu en période pré-ovulatoire. L'acétate d'ulipristal doit être pris le plus rapidement possible et dans un délai maximum de 5 jours (soit 120 heures) après le rapport non protégé.

Dans cette indication, l'acétate d'ulipristal (Ellaone®) est dosé à 30 mg et ne peut être délivré que sur prescription médicale. Ellaone® est gratuite pour les mineures et remboursée par l'assurance maladie pour les majeures.

Fin 2012, le laboratoire HRA Pharma a déposé une demande de modification du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) et de la notice de Norlevo®. Cette demande a alors fait l'objet d'une évaluation au niveau européen. En novembre 2013, l'ANSM a conclu que l'efficacité contraceptive était réduite chez les femmes dont le poids était supérieur ou égal à 75 kg et que le lévonorgestrel n'était plus efficace chez les femmes dont le poids était supérieur à 80 kg. Cette information est donc désormais mentionnée dans les RCP et notices françaises de Norlevo® et de ses génériques (31).

## Partie 2 : Les risques et les bénéfices associés à la prise d'une contraception hormonale orale

La contraception hormonale orale est aujourd’hui la méthode de contraception la plus utilisée en France. Depuis l’arrivée des contraceptifs hormonaux oraux sur le marché français, dans les années 60, leur utilisation n’a cessé d’augmenter. D’après l’agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, on comptait environ 4 274 000 utilisatrices de pilules oestroprogestatives en 2011 (32). L’utilisation de la pilule contraceptive est pourtant associée à un certain nombre d’effets indésirables et risques pour la santé.

Les risques de la contraception hormonale orale sont de différentes natures. Ils interviennent aussi bien au niveau cardiovasculaire (accidents thromboemboliques veineux, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, hypertension artérielle) que cellulaire (cancers hormonodépendants : cancer du sein, cancer du col de l’utérus ; cancers hépatiques). La contraception hormonale orale peut également avoir un retentissement sur les métabolismes lipidiques, glucidiques et osseux.

Au fil du temps, la composition des pilules contraceptives a évolué. Le contenu en éthinyloestradiol a tout d’abord diminué puis les progestatifs utilisés se sont diversifiés. Ainsi, il existe plusieurs générations de pilules oestroprogestatives. Les risques liés à la prise d’une contraception hormonale orale diffèrent en fonction du type de pilule.

En début d’année 2013, le risque thromboembolique veineux des pilules oestroprogestatives de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations s’est retrouvé au cœur de l’actualité. Tout a commencé, en décembre 2012, avec le dépôt de plainte d’une patiente contre le directeur général du laboratoire Bayer et celui de l’ANSM. Celle-ci accusait sa pilule oestroprogestative Méliane® (3<sup>ème</sup> génération) d’avoir provoqué son accident vasculaire cérébral (AVC) (33). Des mesures de retraits d’urgence ont alors été prises par le ministère de la santé.

Cette forte médiatisation du risque thromboembolique des pilules oestroprogestatives de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations a impacté la confiance des femmes à l’égard de leur moyen de contraception. Si ce scandale a permis une prise de conscience en ce qui concerne les risques de la pilule contraceptive, il a également entraîné une confusion et une inquiétude chez beaucoup de françaises.

Les différents risques et bénéfices liés à la prise d’une contraception hormonale orale seront abordés dans cette deuxième partie.

## 1. Les risques associés à la prise d'une contraception hormonale orale

### 1.1. Le risque vasculaire

#### 1.1.1. Le risque thromboembolique veineux

Depuis leur mise sur le marché français, en 1961, le risque d'accident thromboembolique veineux (ATEV) associé à la prise des contraceptifs oestroprogestatifs est bien connu. Il s'agit le plus souvent de thromboses veineuses des membres inférieurs ou d'embolies pulmonaires (EP). Certaines localisations sont moins fréquentes ; il peut s'agir de thromboses veineuses cérébrales.

##### 1.1.1.1. La maladie thromboembolique veineuse

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie qui comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs compliquée d'une embolie pulmonaire. L'incidence annuelle de la MTEV en France est de plus de 100 000 cas, à l'origine de 5 à 10 000 décès (34).

La thrombose veineuse profonde, aussi appelée phlébite, est un trouble de la circulation provoqué par la formation d'un caillot sanguin dans le réseau veineux profond. Les mécanismes qui interviennent dans la formation des thromboses veineuses profondes sont les trois éléments de la triade de Virchow (Emmerich, 1996) :

- la stase sanguine (anomalie du flux sanguin)
- les lésions de la paroi du vaisseau (lésion endothéliale)
- l'altération de l'équilibre de l'hémostase congénitale ou acquise (hypercoagulabilité)

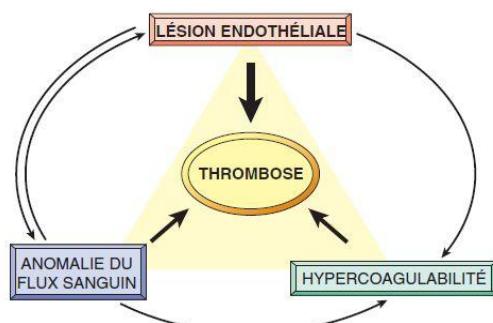


Figure 25 : La triade de Virchow au cours de la thrombose (35)

L'embolie pulmonaire est la complication majeure des thromboses veineuses profondes. Elle correspond à l'obstruction d'une artère pulmonaire, après migration d'un caillot formé au niveau du réseau veineux profond.

##### 1.1.1.2. La contraception hormonale orale et l'équilibre de l'hémostase

La contraception oestroprogestative induit des modifications de la coagulation et de la fibrinolyse allant dans le sens d'une hypercoagulabilité : augmentation de différents facteurs

de coagulation (fibrinogène, facteurs II, VII, X, VIII), diminution d'inhibiteurs physiologiques (antithrombine, protéine S), résistance acquise à la protéine C activée. La génération de thrombine et les marqueurs d'activation de la coagulation (fragment 1+2 de la prothrombine, fibrinopeptide A et D-dimères) sont augmentés. Il existe, par ailleurs, une hyperfibrinolyse avec diminution de l'inhibiteur physiologique, le *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI).

Chez la majorité des femmes, il existe un équilibre entre l'hypercoagulabilité qui favorise la formation de fibrine et l'hyperfibrinolyse qui favorise la dissolution de la fibrine. Néanmoins, si une anomalie acquise ou congénitale favorisant les thromboses veineuses (c'est à dire une thrombophilie) préexiste à la prise d'une contraception hormonale, il se produit un déséquilibre qui peut amener à une thrombose.

Tableau 8 : Risque de thrombose veineuse sous contraception orale combinée et thrombophilie (36)

Thrombophilie	OR	IC 95 %
FV Leiden	15,6	8,6-28,1
AT (antithrombine)	12,6	1,3-115,7
PC (protéine C)	6,3	1,6-23,8
PS (protéine S)	4,8	1,3-17,1
Facteur VIII élevé	8,8	4,1-18,7

#### 1.1.1.3. La contraception hormonale orale et le risque thromboembolique veineux

Le risque d'accident thromboembolique veineux étant directement lié à la dose d'éthinyloestradiol contenue dans les contraceptifs hormonaux oraux, leur composition a évolué au fil du temps. Afin de diminuer ce risque, le contenu en éthinyloestradiol des contraceptifs oraux combinés a diminué, passant de 100 à 50 µg. Aujourd'hui les pilules microdosées, n'en contiennent plus que 15 à 20 µg.

Les contraceptifs oraux contenant plus de 50 µg d'éthinyloestradiol étaient associés à une incidence élevée des thromboses (10/10 000 femmes-années). Aujourd'hui, cette incidence est diminuée. Elle est respectivement de 7/10 000 et 4,2/10 000 pour les contraceptifs qui contiennent 50 µg ou moins d'éthinyloestradiol (37).

Tableau 9 : Risque relatif d'accident thromboembolique veineux en fonction du dosage d'EE, pour un même progestatif (38)

Dosage EE (µg)	Lévonorgestrel	Gestodène	Désogestrel
20	1,1 (0,4 - 3,1)	0,3 (0,2 - 0,7)	0,7 (0,4-1,2)
30*	1	1	1
50	2,2 (1,3 - 3,7)		

\* Le risque 1 est défini pour un dosage de 30 µg d'EE

Dans un même temps, les progestatifs utilisés se sont diversifiés. Le risque d'accident thromboembolique veineux est ainsi différent en fonction du type de progestatif utilisé. Il est faible mais augmente avec l'âge chez toutes les femmes, qu'elles soient ou non utilisatrices d'un contraceptif oral combiné. Le risque thromboembolique veineux est toutefois plus important chez les femmes utilisatrices de contraception orale combinée, en particulier de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations. Les données de la littérature montrent que, pour une même dose d'éthinyloestradiol, le risque d'ATEV est multiplié par 2 chez les femmes utilisant un contraceptif oral combiné (COC) de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations par rapport à celles utilisant un COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations (Lidegaard, 2011) (39).

Il ne faut pas oublier que tous les contraceptifs oestroprogesteratifs, y compris ceux contenant un progestatif de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération, augmentent le risque veineux. Cela se traduit, au niveau biologique, par une élévation des taux de SHBG (*Sex Hormon Binding Globulin*) qui favorisent un climat oestrogénique.

Tableau 10 : Risque thromboembolique veineux associé aux contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (40)

Progestatif contenu dans le CHC (associé à l'éthinyloestradiol, sauf mention contraire)	Risque relatif versus lévonorgestrel	Incidence estimée (pour 10 000 femmes par année d'utilisation)
Non utilisatrice de CHC, non enceinte		2
Lévonorgestrel	Référence	5 -7
Norgestimate/Noréthistérone	1.0	5 -7
Gestodène/Désogestrel/Drospirénone	1.5 - 2.0	9 -12
Etonogestrel / Norelgestromine	1.0 - 2.0	6 - 12
Chlormadinone/Diénogest/ Acétate de nomégestrol (E2)	AC <sup>1</sup>	AC <sup>1</sup>

E2 : œstradiol, AC : à confirmer

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

Le risque de thrombose veineuse (TV) n'est pas augmenté lors de l'administration d'un progestatif seul, par voie orale (38) (41). Le taux de SHBG n'est pas modifié et il n'a pas été observé de modification des paramètres de la coagulation (AT, PS, génération de thrombine, test de résistance à la PC activée) au cours des traitements par l'acétate de chlormadinone (42), le lévonorgestrel, le désogestrel (43).

Dans une étude réalisée à l'Hôtel Dieu chez 204 femmes à risque de TV en raison d'antécédents personnels et/ou de thrombophilie, il n'a pas non plus été observé d'augmentation du risque de thrombose chez les 102 femmes ayant reçu de l'acétate de chlormadinone par rapport aux 102 femmes sans contraception orale (44).

Avec les progestatifs utilisés comme contraception d'urgence, il n'a pas non plus été rapporté d'augmentation du risque veineux.

Le risque thromboembolique veineux est maximal dans la première année, et surtout les trois premiers mois d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné, ou encore lors de la reprise d'un contraceptif hormonal combiné après une interruption de quatre semaines ou plus (Lidegaard, 2011) (39).

La maladie thromboembolique veineuse étant multifactorielle, d'autres facteurs de risque peuvent être associés à la contraception. Les facteurs de risque de TVP et EP sont les mêmes. Ils sont illustrés dans le tableau suivant. On distingue les facteurs de risque transitoires (circonstances à risque) des facteurs de risque persistants.

Tableau 11 : Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse (34)

Facteurs déclenchants transitoires	
Majeurs	
Chirurgie récente	Orthopédie (PTH, PTG, fracture de hanche...), Neurochirurgie, Chirurgie abdominale lourde, Chirurgie carcinologique.
Traumatologie	Fractures des membres inférieurs < 3 mois, Immobilisation prolongée (plâtre, attelle)
Immobilisation	≥ 3 jours (AVC, insuffisance cardiaque aigüe, décompensation respiratoire aigüe, sepsis...)
Mineurs	
Obstétrique	Grossesse, Post-partum
Gynécologie	CO oestroprogestative, THS oral
Voyages	Prolongés (avion > 5h)
Facteurs de risque persistants	
Cancers	Cancer actif ou traité, Syndrome myéloprolifératif, Chimiothérapie
Antécédents personnels de MTEV	
Thrombophilie biologique acquise/constitutionnelle	SAPL, Déficit en AT
Maladies inflammatoires	Lupus, Syndrome néphrotique, MICI, Maladie de Behçet
Caractéristiques générales	Âge (risque croissant), Obésité (IMC > 30)

PTH : prothèse totale de hanche, PTG : prothèse totale de genou, CO : contraception orale, THS : traitement hormonal substitutif, SAPL : syndrome de anti-phospholipides, MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

#### **1.1.1.4. Attitude pratique**

##### **1.1.1.4.1. Etude de l'hémostase**

Compte tenu de l'augmentation du risque thromboembolique veineux sous oestroprogesteratifs, et du risque encore plus élevé chez les femmes présentant une anomalie de l'hémostase, la question de la détection systématique de thrombophilie avant la première prescription de contraception a été posée. Le rapport coût/efficacité a alors été pris en compte.

Alors qu'un interrogatoire orienté doit toujours précéder la prescription d'une contraception hormonale orale, la recherche d'une thrombophilie ne doit pas être systématique. Elle est en revanche conseillée chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse avant l'âge de 50 ans (seules les thromboses documentées par un moyen objectif, tel qu'une échographie Doppler, une scintigraphie ou un angioscanneur spiralé, sont prises en compte). Le bilan comportera les mesures suivantes : temps de Quick (TQ), temps de céphaline activée (TCA), antithrombine, protéine C (PC), protéine S (PS), facteur V Leiden, prothrombine (FII) (45) (46).

En cas d'anomalie, un contrôle sur un nouveau prélèvement de sang, réalisé de préférence dans un laboratoire spécialisé, est nécessaire afin de délivrer un certificat attestant de l'anomalie. La patiente doit être informée des précautions à prendre en cas de situation à risque veineux élevé (intervention chirurgicale, immobilisation, voyages, grossesse par exemple) et des contraceptions possibles chez elle.

Si l'existence d'antécédents est découverte alors que la patiente a déjà une contraception oestroprogestative, le taux de PS peut être abaissé en raison de cette contraception et non pas d'un déficit congénital. Il est alors conseillé d'interrompre la contraception oestroprogestative, de la remplacer par une contraception progestative pure et de refaire le dosage de la PS. En effet, en l'absence d'éthinodiol, les progestatifs ne modifient pas le taux de PS.

Si les tests précédents permettent de détecter les femmes à risque de thrombose veineuse en raison d'anomalies pré-existantes à la contraception, aucun test ne permet actuellement de prévoir la survenue d'une thrombose chez une femme donnée. Il n'est pas nécessaire d'effectuer des examens de coagulation pendant la contraception (22).

##### **1.1.1.4.2. Contraception hormonale chez les femmes à risque veineux**

Le choix de la contraception chez les femmes à risque veineux est important. Des recommandations sont d'ailleurs disponibles.

Une femme est considérée comme étant à risque veineux dans les situations suivantes :

- si elle a un antécédent personnel de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse de site inhabituel (thrombose veineuse cérébrale, portale)
- si elle est porteuse d'une thrombophilie héréditaire (déficit en AT, PC, PS, FV Leiden ou FII 202210A)
- si elle a un syndrome des anti-phospholipides avec anticoagulant circulant

On ajoute parfois à cette liste, les femmes ayant un antécédent familial de thrombose sévère, éventuellement fatal, chez un parent proche (22).

En cas d'antécédent personnel de maladie thromboembolique, la contre-indication de la contraception oestroprogestative est définitive. En phase aigüe, ce type de contraception doit être interrompue et remplacée par une contraception mécanique et l'utilisation éventuelle d'une contraception d'urgence. A distance, si le choix est celui d'une contraception hormonale, il est possible d'utiliser un microprogestatif ou un progestatif macrodosé.

En cas de thrombophilie biologique authentifiée sans évènement clinique, l'attitude est la même : contre-indication définitive à la contraception oestroprogestative et recours possible à une contraception progestative micro ou macrodosée.

L'existence d'un antécédent familial d'événement thromboembolique, chez une personne apparentée au premier degré et avant 60 ans, correspond à une contre-indication relative à la contraception oestroprogestative. Il est préférable d'utiliser en première intention une contraception progestative micro ou macrodosée. En revanche, un antécédent personnel de thrombose veineuse superficielle ne constitue pas une contre-indication aux contraceptions hormonales dans leur ensemble (47).

Chez les femmes à risque veineux, les contraceptions à base d'éthinyloestradiol par voie orale, en patch ou par anneau vaginal, sont contre-indiquées, car elles exposent à un risque de récidive élevé. En revanche, il n'a pas été observé d'augmentation du risque veineux avec les contraceptions par progestatif par voie orale, implant ou DIU. Si la tolérance de la contraception progestative n'est pas satisfaisante, l'addition d'oestradiol par voie extradigestive, en gel de préférence, est parfois discutée.

Un certain nombre de facteurs de risque de thrombose veineuse sont spécifiques à la femme (Annexe 6) et leur connaissance permet d'instituer une prévention efficace. Bien que le risque absolu ne soit pas très élevé, le risque relatif de thrombose sous contraception combinée contenant de l'éthinyloestradiol et un progestatif est significatif. On estime que chaque année, 2 500 cas d'ATEV sont attribuables aux contraceptifs oraux combinés. L'oestrogène synthétique, l'éthinyloestradiol, est souvent en cause et les progestatifs qui lui sont associés peuvent augmenter le risque veineux en raison d'une majoration du climat oestrogénique. D'autres facteurs de risque sont fréquemment retrouvés chez les patientes ayant une thrombose sous contraception orale (âge supérieur à 35 ans, obésité, voyages, immobilisation, chirurgie, thrombophilie) (22).

## Partie 2 : Les risques et les bénéfices associés à la prise d'une contraception hormonale orale

L'utilisation de moyens alternatifs de contraception, la réduction de l'exposition aux contraceptifs oraux combinés de dernières générations, la prise en compte des facteurs de risque avant toute prescription ainsi que la sensibilisation des femmes et des professionnels de santé au risque thromboembolique veineux et aux signes associés, sont autant de mesures qui pourraient permettre de réduire le nombre de cas d'ATEV et de décès associés (32).

Tableau 12 : Choix des méthodes contraceptives dans la maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse et/ou embolie pulmonaire) (classification OMS) (22)

Situation	CEP	CPP	MPA	IMP	DIU-Cu	DIU-LNG
Antécédents personnels	4	2	2	2	1	2
Actuellement sous anticoagulants	4	2	2	2	1-2	2
Antécédents familiaux de 1 <sup>er</sup> degré	2-3	1	1	1	1	1
Chirurgie majeure avec immobilisation	4	2	2	2	1	2
Thrombose superficielle	2	1	1	1	1	1
Varices	1	1	1	1	1	1

CEP : contraception oestroprogesterative ; CPP : contraception orale progestative pure ; MPA : acétate de médroxyprogesterone ; IMP : implant ; DIU-Cu : dispositif intra-utérin au cuivre ; DIU-LNG : DIU au lévonorgestrel

Tableau 13 : Critères d'acceptabilité médicale des méthodes contraceptives (48)

Catégories	Descriptif
1	Etat où l'utilisation de la méthode contraceptive n'appelle aucune restriction
2	Etat où les avantages de la méthode contraceptive l'emportent en général sur les risques théoriques ou avérés
3	Etat où les risques théoriques ou avérés l'emportent généralement sur les avantages procurés par l'emploi de la méthode contraceptive
4	Etat équivalent à un risque inacceptable pour la santé en cas d'utilisation de la méthode contraceptive

### 1.1.2. Le risque thromboembolique artériel

Bien qu'en augmentation, les accidents thrombotiques qui touchent le réseau artériel restent moins fréquents que les thromboses veineuses, mais sont d'autant plus graves. Les incidences respectives des IDM et AVC sont de 100 000 et 130 000 cas par an, en France (49) (50). Concernant les thromboses veineuses profondes, l'incidence s'élevait à 300 000 cas par an en 2009. Le premier cas de thrombose artérielle associé à la contraception hormonale orale a été rapporté en 1963 (51).

#### 1.1.2.1. L'infarctus du myocarde (IDM)

L'infarctus du myocarde constitue une urgence cardiologique absolue. Selon des données de l'OMS, sur 50 millions de décès annuels dans le monde, les cardiopathies ischémiques sont

la première cause de décès avec 7,2 millions de décès d'origine coronaire. En France, son pronostic reste grave puisque l'IDM est encore responsable de 10 à 12 % de la mortalité totale annuelle chez l'adulte. A cette mortalité, il faut ajouter une morbidité importante. L'infarctus du myocarde est une complication cardiovasculaire connue des traitements oestroprogesteratifs.

#### 1.1.2.1.1. Physiopathologie

L'infarctus du myocarde est une nécrose ischémique systématisée du muscle cardiaque, qui est souvent la conséquence d'une thrombose coronarienne aigüe. Cette occlusion de l'artère coronaire survient généralement sur une plaque d'athérome devenue instable à la suite d'une érosion, d'une ulcération, d'une fissuration ou d'une rupture. Il se caractérise par l'apparition d'une douleur thoracique prolongée (20 à 30 minutes) rétrosternale constrictive, intense et irradiant vers les mâchoires et le cou. C'est une affection grave qui constitue une urgence médicale, où le risque de mort subite est majeur dans les premières heures. La douleur thoracique, très intense et insupportable, constitue le symptôme majeur pouvant se prolonger pendant plusieurs heures. Des troubles digestifs tels que les nausées et vomissements peuvent s'y associer (51).

#### 1.1.2.1.2. Les risques d'infarctus du myocarde associés à la contraception hormonale orale

Selon l'équipe de Gorenflo et al. faisant état de la littérature de 2000 à 2006 sur les bénéfices et les risques de la contraception, le risque d'IDM est deux à trois fois plus élevé chez les femmes traitées par une contraception oestroprogesterative par rapport aux non-utilisatrices. Ce risque d'IDM augmenterait proportionnellement avec la dose d'oestroprogesteratifs administrée.

Selon une méta-analyse canadienne datant de 2002, l'odds ratio (OR) est égal à 2,2 chez les utilisatrices d'une contraception oestroprogesterative de deuxième génération et il est de 1,1 chez celles qui utilisent une troisième génération. Elle montre ainsi que le risque d'infarctus du myocarde associé à la prise d'une contraception hormonale orale est différent d'une génération à l'autre. Il est plus important pour les pilules de 2<sup>ème</sup> génération.

Ces résultats amènent quelques interrogations. Alors qu'il a été montré précédemment que le risque thromboembolique veineux était plus élevé avec les pilules de dernières générations (3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations), cette méta-analyse montre que le risque thromboembolique artériel, et plus spécifiquement le risque d'infarctus du myocarde, est maximal pour les pilules de 2<sup>ème</sup> génération. Il a, toutefois, été montré que les accidents thromboemboliques veineux étaient plus fréquents que les accidents thromboemboliques artériels. C'est en tenant compte de ces différents éléments, que les recommandations de prescription ont été formulées. Il n'y a donc pas lieu de les remettre en cause.

Le risque d'infarctus du myocarde est également amplifié par la présence de facteurs de risque tels que l'obésité, la dyslipidémie, le tabagisme et l'hypertension.

Une étude de cohorte menée par l'équipe de Margolis et al. a permis de suivre des femmes suédoises âgées de 30 à 49 ans, entre 1991 et 2002. Cette étude a montré que les principaux facteurs de risque d'IDM chez les femmes sous contraception oestroprogesterative étaient le tabagisme (Risque Relatif (RR) = 4,3 si plus de 20 paquets-années ; IC : 2,2 - 8,4), l'obésité (RR = 2,2 pour un IMC > 30 ; IC : 1,2 - 3,7) et l'hypertension (RR = 4,3 ; IC : 1,9 - 3,5). Le groupe de référence étant représenté par des femmes non utilisatrices d'une contraception oestroprogesterative (51).

### 1.1.2.2. Les accidents vasculaires cérébraux

Cette pathologie représente aujourd'hui la première cause de mortalité chez les femmes en France (avant le cancer du sein et les cardiopathies ischémiques) et la troisième chez les hommes (après les cancers de la plèvre, de la trachée, du larynx et des poumons). Les femmes sont donc plus touchées que les hommes. Tous les âges de la vie sont concernés. Bien que l'âge moyen de survenue d'un AVC soit de 73 ans, près d'un quart des cas d'accidents vasculaires cérébraux surviennent avant l'âge de 65 ans (52).

#### 1.1.2.2.1. Physiopathologie

Un accident vasculaire cérébral est provoqué par un arrêt brutal de la circulation sanguine à l'intérieur du cerveau. Cet arrêt de la circulation du sang ne permet alors plus un apport suffisant en oxygène et en éléments nutritifs, ce qui aboutit à la mort de certaines cellules cérébrales. Potentiellement fatal, l'AVC est une urgence médicale. Ses séquelles seront d'autant plus importantes que la prise en charge est tardive. La gravité de l'AVC dépendra, plus généralement, de la localisation et de l'étendue des zones cérébrales touchées.

Il existe deux types d'accidents vasculaires cérébraux : ischémique et hémorragique. Dans 80 % des cas, il s'agit d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Un caillot de sang se forme au niveau de l'une des artères irrigant le cerveau et interrompt la circulation sanguine. Il arrive aussi que le caillot sanguin se forme à distance, et soit véhiculé jusqu'au cerveau par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Ces AVC ischémiques sont favorisés par l'athérosclérose, qui est une accumulation de dépôt de cholestérol sur les parois des artères. Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques sont plus rares. Dans ce cas, l'arrêt de la circulation est dû à la rupture d'une artère cérébrale. La principale cause des AVC hémorragiques est une hypertension artérielle. Parfois la rupture survient sur une anomalie préexistante de l'artère : un anévrisme par exemple (53).

#### 1.1.2.2.2. Les risques d'accidents vasculaires cérébraux associés à la contraception hormonale orale

Il existe une augmentation du risque d'AVC chez les patientes qui utilisent une contraception hormonale. Ce risque est à peu près multiplié par deux.

## Partie 2 : Les risques et les bénéfices associés à la prise d'une contraception hormonale orale

Une étude cas-témoins de Siritho et al. publiée par l'association américaine de cardiologie (*American Heart Association*) a retrouvé un OR de 1,76 chez les femmes utilisatrices d'une contraception oestroprogesterative. Le risque est encore augmenté en présence de facteurs de risque tels que le tabac (OR = 3,68 pour plus de 20 cigarettes), le diabète (OR = 5,42) et l'hypertension artérielle (OR = 2,18).

Selon une étude de cohorte récente dirigée par Lidegaard et al. publiée en 2012, le risque relatif d'AVC est plus élevé que celui des IDM, chez les utilisatrices d'une contraception hormonale depuis moins d'un an, comparé aux non-utilisatrices. Cette tendance semble toutefois s'inverser avec la durée d'utilisation (51).

Tableau 14 : Risques relatifs d'AVC et IDM sous contraception oestroprogesterative, selon la durée d'utilisation (51)

	Risques relatifs		
	< 1 an	1 – 4 ans	> 4 ans
AVC	1.90 (1.64-2.20)	1.55 (1.33-1.80)	1.93 (1.65-2.26)
IDM	1.85 (1.48-2.31)	1.99 (1.63-2.43)	2.11 (1.70-2.62)

### 1.1.2.2.3. Attitude pratique

En cas d'antécédent personnel d'événement artériel (coronaropathie et/ou AVC), la contraception oestroprogesterative est définitivement contre-indiquée. Le choix se portera en première intention sur l'utilisation de méthodes contraceptives non hormonales, en particulier le dispositif intra-utérin au cuivre. Si celles-ci sont mal tolérées, le recours à une contraception progestative (microdosée ou macrodosée) pourra être envisagé. En fonction de l'âge, la réalisation d'une stérilisation définitive peut être discutée.

Tableau 15: Choix des méthodes contraceptives dans la maladie thromboembolique artérielle (classification OMS) (22)

Situation	CEP	CPP	MPA	IMP	DIU-Cu	DIU-LNG
Antécédent de cardiopathie ischémique	4	2-3	3	2-3	1	2-3
Cardiopathie ischémique actuelle	4	2-3	3	2-3	1	2-3
AVC (actuel ou passé)	4	2-3	3	2-3	1	2
Thrombophilie avérée (protéine S, C, etc)	4	2	2	2	1	2
Facteurs de risque multiples	3-4	2	3	2	1	2

La même stratégie décisionnelle doit s'appliquer aux femmes présentant des antécédents familiaux d'événements cardiovasculaires précoces (avant 50 ans) et au terrain de migraines avec aura.

## 1.2. Le risque métabolique

### 1.2.1. Les modifications du profil lipidique (54) (55) (56) (57)

La contraception hormonale orale est susceptible de modifier le profil lipidique. Grâce à de nombreuses études, on connaît aujourd’hui les effets respectifs des œstrogènes et des progestatifs sur les différents paramètres lipidiques. L’influence d’une contraception hormonale orale sur les taux de lipides plasmatiques dépend essentiellement de la dose d’œstrogènes, du caractère androgénique plus ou moins marqué du progestatif et de la sensibilité individuelle.

#### 1.2.1.1. Les œstrogènes

Alors que l’éthinylestradiol a été longtemps le seul œstrogène de synthèse utilisé en contraception orale, le valérat d’œstradiol a été récemment introduit dans une contraception oestroprogestative orale : Qlaira®. Les effets des œstrogènes sur le profil lipidique dépendent ainsi de la dose utilisée et de leur type.

Tout d’abord, les œstrogènes induisent une élévation des triglycérides par augmentation de la synthèse des VLDL (*Very Low Density Lipoprotéins*) et diminution de l’activité de la lipoprotéine-lipase (LPL). Cette augmentation, dépendante de la dose d’œstrogènes, est d’environ 20 % pour une dose faible d’éthinylestradiol, de 20 à 30 µg.

Ils sont également responsables d’une élévation du HDL cholestérol (*High Density Lipoproteins*) par diminution de l’activité de la lipase hépatique et augmentation de la synthèse hépatique des apolipoprotéines A1 et A2.

L’effet des œstrogènes sur le LDL cholestérol (*Low Density Lipoprotéins*) varie en fonction de la dose. Ceux-ci augmentent la synthèse des VLDL ainsi que la captation par les récepteurs hépatiques aux LDL. Ainsi, à doses élevées, les œstrogènes auront plutôt tendance à augmenter le taux sanguin de LDL cholestérol alors que les faibles doses d’œstrogènes utilisées dans le traitement substitutif hormonal de la ménopause tendent à l’abaisser.

Pour finir, les œstrogènes n’induisent que peu de modifications au niveau du rapport cholestérol total (CT)/HDL cholestérol (HDL-c).

Dans l’ensemble, ces variations lipidiques ne conduisent pas à un profil lipidique clairement athérogène. Il faut par contre rappeler que les œstrogènes utilisés à dose pharmacologique augmentent le risque de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) et veineuse, même si l’utilisation de doses de plus en plus faibles a diminué ce risque.

#### 1.2.1.2. Les progestatifs

La diversité des progestatifs aujourd’hui utilisés en contraception rend complexe l’analyse de leurs effets sur le métabolisme lipidique. Leurs différences résident essentiellement dans

leur pouvoir androgénique. La progestérone naturelle n'est pas androgénique. Comme vu précédemment, les progestatifs de synthèse sont schématiquement séparables en progestatifs à noyau prégnane, pourvus d'effets androgéniques nuls ou faibles (dérivés de ma 17-OH-progestérone, dérivés de la 17-méthyl-progestérone, dérivés de la 19-norprogestérone) et en norstéroïdes dérivés de la 19-nortestostérone, associés à des effets androgéniques plus importants. Les progestatifs de synthèse les plus récents (drospirénone, diénogest) ont des propriétés anti-androgéniques.

La contraception oestroprogestative fait le plus souvent appel aux progestatifs norstéroïdes ayant un effet androgénique important bien qu'atténué pour ceux de 2<sup>ème</sup> génération (norgestrel et lévonorgestrel) et surtout ceux de 3<sup>ème</sup> génération (désogestrel, gestodène et norgestimate). Leurs effets sur les paramètres lipidiques sont proportionnels à leur pouvoir androgénique et sont opposés aux effets des œstrogènes. De fait, ils abaissent le HDL-cholestérol, altérant le rapport CT/HDL-c, et les triglycérides. La drospirénone et le diénogest, dont le profil est plus proche de la progestérone, n'ont pas d'action significative sur les paramètres lipidiques.

La contraception microprogestative orale utilise des progestatifs norstéroïdes à faibles doses. Elle se caractérise donc par une absence d'effets métaboliques significatifs. Dans cette contraception progestative, malgré l'absence d'effets francs sur le métabolisme lipidique, il faut garder en mémoire les effets potentiellement délétères des progestatifs androgéniques sur d'autres paramètres (sous-fractions lipidiques, paroi vasculaire, hémostase) non contrebalancés par un œstrogène.

La contraception macroprogestative pure, faisant appel aux progestatifs à noyau prégnane, semble intéressante en raison d'effets androgéniques nuls ou faibles et donc d'une quasi-absence d'effets métaboliques, en particulier lipidiques.

#### 1.2.1.3. Les associations oestroprogestatives

Les effets des associations oestroprogestatives varient en fonction de la dose d'éthinyloestradiol ou de valérate d'œstradiol, du type de progestatif utilisé et de la sensibilité individuelle.

Dans les études, on retrouve globalement chez les utilisatrices, une élévation faible du cholestérol total (5 à 10 %) par augmentation de la fraction VLDL et parfois LDL. L'effet est variable selon le progestatif utilisé avec des variations allant de - 15 à + 15 %. L'effet le plus constant est l'augmentation des triglycérides (20 à 40 %). Malgré cette élévation du taux de triglycérides, les valeurs restent le plus souvent dans l'intervalle recommandé.

Les associations récentes qui utilisent 15 à 30 microgrammes d'éthinyloestradiol ou 2 mg de valérate d'œstradiol et un progestatif de troisième ou quatrième génération induisent une élévation comparable des triglycérides et du cholestérol total. Le HDL cholestérol augmente de 10 à 15 % avec une élévation peut être plus franche sous drospirénone. Le LDL cholestérol

diminue d'environ 5 à 10 %. Le profil lipidique associé à ces nouvelles contraceptions hormonales orales est donc globalement plus favorable.

**Tableau 16 : Effets respectifs sur les lipides des œstrogènes et des progestatifs (22)**

	TG	CT	HDL-c	LDL-c	CT/HDL-c
Ethinylestradiol Valérat d'œstradiol	↑	↑	↑	+/- ↑	0
Progestatifs de 2 <sup>ème</sup> génération	↓	0	↓	↑	↑
Progestatifs de 3 <sup>ème</sup> génération	↓	0	0	0	0
Drospirénone, Diénogest	0	0	0	0	0
Progestatifs à noyau prégnane	0	0	0	0	0

TG : triglycérides, CT : cholestérol total, HDL-c : cholestérol High Density Lipoproteins,

LDL-c : cholestérol Low Density Lipoproteins

#### **1.2.1.4. Attitude pratique**

La sensibilité individuelle jouant un rôle important, il est difficile de prévoir les effets d'une contraception hormonale orale. Ainsi, il est recommandé de contrôler le cholestérol total et les triglycérides après trois mois de contraception (avec détermination du HDL cholestérol et calcul du LDL cholestérol en cas d'anomalies). En présence d'un bilan lipidique normal, et en l'absence de faits cliniques ou familiaux, ce contrôle devra être renouvelé tous les cinq ans. En cas d'antécédent familial de dyslipidémies, un dosage supplémentaire du cholestérol total et des triglycérides doit être réalisé avant l'instauration de la contraception.

A l'heure actuelle, le choix d'une contraception oestroprogesterative doit faire appel à un dosage faible d'éthinylestradiol (15 à 35 µg) et à un progestatif le moins androgénique possible. La contraception oestroprogesterative par voie transdermique ou vaginale est équivalente au plan lipidique à une contraception oestroprogesterative orale. Les dérivés norstéroïdes de troisième génération sont intéressants au plan lipidique en raison de leur pouvoir androgénique plus faible et l'absence de modifications franches des paramètres lipidiques. Toutefois, leur utilisation en contraception oestroprogesterative ayant mis en évidence un risque thrombotique veineux augmenté, leur intérêt global reste limité.

La contraception progestative pure, en particulier celle faisant appel aux progestatifs à noyau prégnane, peut offrir une alternative intéressante notamment en cas de contre-indication aux œstrogènes.

##### **1.2.1.4.1. Contraception hormonale orale chez la femme dyslipidémique**

Une dyslipidémie connue est une contre-indication relative à la prise de contraceptifs oestroprogesteratifs. Ce qui signifie, qu'outre la prise en compte la balance bénéfice/risque, la prescription doit être individualisée et résulter d'une concertation entre le médecin et la

patiente. En ce qui concerne le LDL cholestérol, un taux de 2,20 g/L peut être considéré comme limite acceptable, en l'absence de facteur de risque associé. Au-delà de ce seuil, la contraception orale oestroprogestative est contre-indiquée mais il est possible d'utiliser une contraception progestative pure, en optant de préférence pour un composé sans activité androgénique significative.

En ce qui concerne les triglycérides, le seuil critique peut être fixé à 2 g/L. Une valeur supérieure contre-indique la contraception oestroprogestative. Il faut alors privilégier une contraception par microprogesteratif, sans oublier de réévaluer la prise en charge diététique puisque 90 % des hypertriglycéridémies sont dépendantes de facteurs alimentaires (47).

#### 1.2.1.4.2. Contraception hormonale orale chez la femme traitée par normolipémiant

S'il s'agit d'une hypercholestérolémie caractérisée par une augmentation du LDL cholestérol, que celle-ci est maîtrisée par un traitement normolipémiant et qu'il n'existe pas de facteur cardiovasculaire associé, la contraception oestroprogestative est autorisée, à condition que la dose d'éthinyloestradiol soit inférieure à 35 µg/j. Dans tous les autres cas, il faut envisager un autre moyen de contraception et/ou considérer une contraception progestative pure (47).

#### 1.2.2. Les modifications du profil glucidique

Les œstrogènes de synthèse, mais aussi les progestatifs, modifient la tolérance glucidique. Dans quelle mesure ces molécules peuvent-elles induire l'apparition d'un diabète ou d'une intolérance au glucose ? Peut-on les utiliser chez une femme diabétique ? Les effets métaboliques sont fonction des molécules et des doses utilisées.

Il est admis que les oestroprogestatifs actuellement utilisés ont des effets limités sur le métabolisme glucidique et l'insulinosécrétion. La réduction des doses d'éthinyloestradiol a considérablement réduit l'impact de la contraception hormonale orale sur l'insulinosécrétion et la tolérance au glucose.

Les progestatifs, et en particulier le norgestrel et la noréthistérone, peuvent être à l'origine d'une insulinorésistance et d'un hyperinsulinisme, proportionnels à la dose. Une diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs à l'insuline au niveau des hépatocytes ainsi qu'une diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs sur les tissus périphériques (adipeux et musculaires) expliquent une diminution de l'efficacité de l'insuline au niveau du foie et des tissus périphériques. Ces modifications apparaissent avec les progestatifs utilisés à fortes doses. Comme pour les œstrogènes, la réduction des doses des progestatifs a constitué un progrès au plan métabolique. Les effets des androgènes et des progestatifs de synthèse sont proches. Ces derniers ont des effets métaboliques délétères d'autant plus importants qu'ils ont une forte activité androgénique. Ceci explique que des molécules à activité androgénique minimale aient été recherchées (22).

De façon générale, les données disponibles indiquent que les modifications du métabolisme glucidique sous contraception hormonale orale sont limitées chez les femmes non diabétiques. Il arrive toutefois que certaines situations de déséquilibres glycémiques soient aggravées par la prise d'une contraception hormonale orale.

### **1.2.2.1. Attitude pratique**

#### **1.2.2.1.1. Surveillance biologique**

Une exploration du métabolisme glucidique comprenant au minimum une glycémie à jeun doit être réalisée. Si celle-ci est inférieure à 7 mmol/L (1,26 g/L) et s'il existe des facteurs de risque de diabète, on peut discuter de la nécessité de faire une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 g de glucose et mesure de la glycémie à la 2<sup>ème</sup> heure pour vérifier l'absence d'intolérance au glucose, associée ou non à une hyperglycémie à jeun voir un diabète.

Un contrôle à 6 mois et un an sous contraception orale reste justifié pour vérifier l'absence d'effets délétères de l'association oestroprogestative utilisée. En cas de diabète patent, phénomène rare, la contraception orale devient contre-indiquée. Devant l'apparition d'une hyperglycémie à jeun, il est justifié soit d'arrêter la contraception orale, soit au minimum de refaire un contrôle au 12<sup>ème</sup> mois, en sachant que fréquemment ces anomalies disparaissent. La surveillance dans tous les cas, doit rester très attentive. Enfin, en cas de normalité des examens, la HAS recommande une surveillance biologique tous les cinq ans.

**Tableau 17 : Troubles du métabolisme glucidique : critères de l'OMS (22)**

Classification	Diabète sucré	Hyperglycémie à jeun	Intolérance au glucose	Normal
Glycémie* à jeun	≥ 1,26 g/L	≥ 1,10 et < 1,26 g/L	< 1,26 g/L	< 1,10 g/L
	≥ 7 mmol/L	≥ 6,1 et < 7 mmol/L	< 7 mmol/L	< 6,1 mmol/L
	et/ou		Et	et
Glycémie*	≥ 2,00 g/L		≥ 1,40 et < 2,00 g/L	< 1,40 g/L
A 2 heures**	≥ 11 mmol/L		≥ 7,8 et < 11 mmol/L	< 7,8 mmol/L

\* dosé sur plasma veineux\*\* hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 g de glucose

La contraception hormonale orale occupe une place importante parmi les méthodes contraceptives chez les femmes diabétiques. Même si des interrogations persistent sur la tolérance métabolique de certains contraceptifs oraux, dans l'ensemble, les indications et contre-indications de la contraception hormonale chez la femme diabétique sont mieux définies.

#### **1.2.2.1.2. La contraception après un diabète gestationnel**

Le choix de la contraception chez les femmes ayant fait un diabète gestationnel est une question souvent discutée en raison du risque ultérieur de diabète de type 2 dans cette

population. En l'état actuel des connaissances, le risque de favoriser l'incidence d'un diabète de type 2 par le recours à une contraception oestroprogestative chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel semble extrêmement faible, voir nul.

L'utilisation d'une contraception combinée oestroprogestative, progestative pure, de l'implant au lévonorgestrel, ou d'un DIU délivrant ou non un progestatif, peut être envisagée sans aucune restriction d'utilisation en cas d'antécédent de diabète gestationnel. En l'absence de contre-indications liées à l'existence d'un risque vasculaire veineux ou artériel significatif, la contraception oestroprogestative reste donc une excellente méthode si une contraception hormonale est souhaitée par la patiente.

En raison du risque thromboembolique du post-partum, les oestroprogestatifs sont proscrits durant les six semaines qui suivent l'accouchement. Le seul moyen de contraception hormonal utilisable pendant cette période est la pilule microprogestative (47).

#### 1.2.2.1.3. La contraception chez une patiente diabétique de type 1 (DT1)

Chez la patiente nullipare ou multipare, il convient de tenir compte des facteurs de risque (dyslipidémie, hypertension artérielle, tabagisme, durée de diabète supérieure à 20 ans) et des complications associées au diabète.

S'il n'existe aucun facteur de risque chez une patiente n'ayant, par ailleurs, aucune complication micro ou macroangiopathique, une contraception oestroprogestative peut être proposée.

En cas de complication avérée, à savoir une néphropathie, une rétinopathie évoluée, une pathologie cardiovasculaire ou une neuropathie, l'utilisation de microprogestatifs ou la mise en place d'un dispositif intra-utérin sont préconisées.

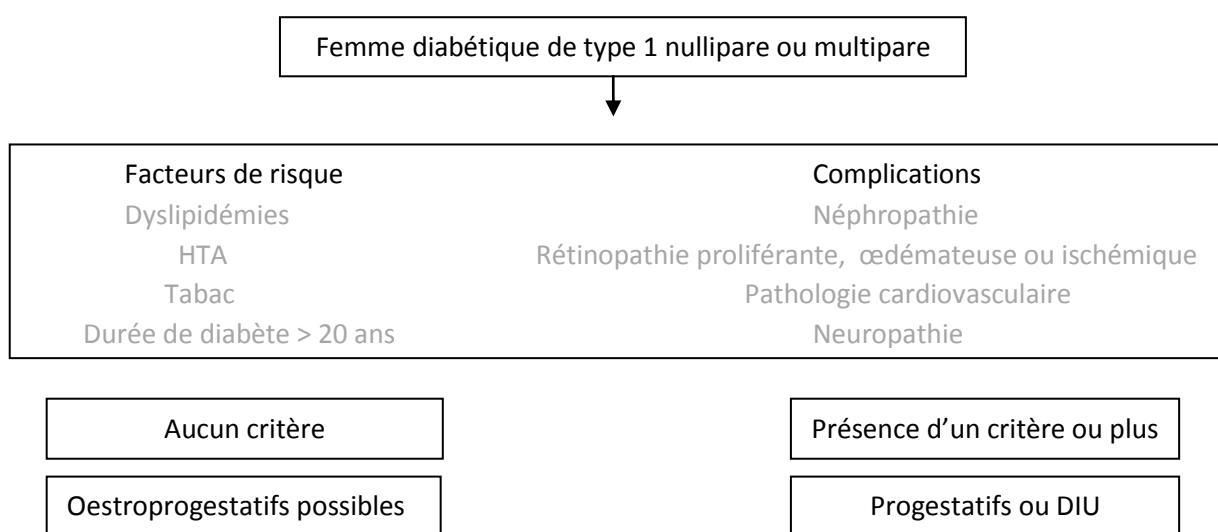


Figure 26 : Choix du mode de contraception dans un contexte de diabète de type 1 (47)

#### 1.2.2.1.4. La contraception chez une patiente diabétique de type 2 (DT2)

Chez la patiente nullipare ou multipare, la contraception de choix est représentée par les progestatifs oraux, l'implant au lévonorgestrel ou la mise en place d'un dispositif intra-utérin délivrant ou non un progestatif. Il est important de préciser que le diabète de type 2 survient souvent chez des femmes de plus en plus jeunes et souvent nullipares, dans un contexte de surcharge pondérale ou obésité associée.

Dans le cadre du diabète de type 2, la place des oestroprogestatifs doit être très limitée. Les contraceptions oestroprogestatives peuvent être utilisées chez une patiente diabétique de type 2 uniquement dans les conditions suivantes : absence d'obésité ( $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ ), absence de facteurs de risque cardiovasculaires associés et absence de complications microangiopathiques et macroangiopathiques. La prescription d'une contraception oestroprogestative impose, dans tous les cas, un suivi régulier du poids, de l'équilibre glycémique et de la pression artérielle.

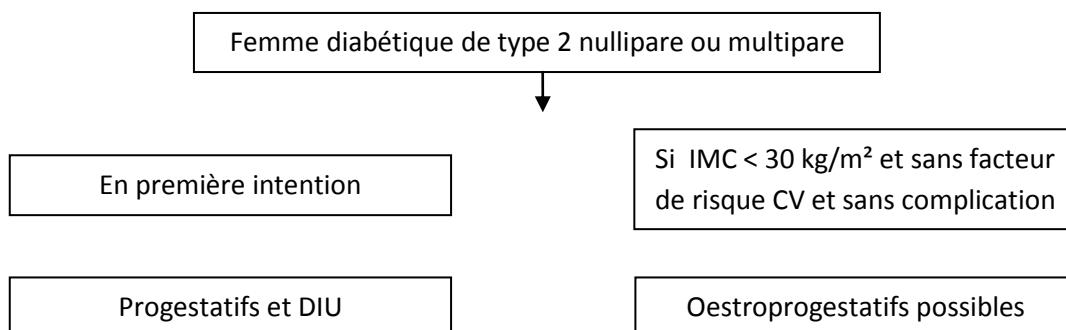


Figure 27 : Choix du mode de contraception dans un contexte de diabète de type 2 (47)

#### 1.2.3. La contraception hormonale orale et le risque d'hypertension artérielle (HTA)

La plupart des études cliniques retrouvent une élévation de la pression artérielle de 5 à 10 mmHg sous contraception orale combinée. La pression artérielle de la patiente reste dans la majorité des cas normale au regard de la définition officielle de l'hypertension artérielle (140/90 mmHg). On a cependant un risque relatif d'hypertension artérielle clinique purement secondaire, c'est-à-dire entièrement du à la contraception combinée, qui peut varier entre 1,5 à 3 selon les études. Il n'a jamais été démontré que la dose d'éthinyloestradiol influençait ce risque. Même si des différences entre progestatifs ont été mises en évidence par les études cliniques, il faut considérer que toutes les contraceptions hormonales combinées ont cet effet. Des études ont affirmé qu'il n'existe pas d'augmentation de la tension artérielle avec la drospirénone, allant même jusqu'à une baisse lorsque ce progestatif est associé à un œstrogène naturel dans le traitement hormonal substitutif. Cette information n'est toutefois pas mentionnée dans les caractéristiques de Jasmine®, Jasminelle® ou Yaz®, en raison d'un trop faible niveau de preuve et n'a donc pas d'impact pratique.

La conséquence pratique est que la mesure de la pression artérielle doit impérativement faire partie de la consultation de contraception. Autant l'examen gynécologique peut être différé en l'absence de signe fonctionnel, autant le recueil des antécédents cardiovasculaires personnels et familiaux et la mesure de la pression artérielle doivent être intégrés dès la première consultation. C'est la seule façon de pouvoir identifier les HTA secondaires, pour lesquelles la pression artérielle était strictement normale avant le début de la contraception.

La contraception progestative pure orale n'a aucun effet clinique démontré sur la pression artérielle et en conséquence n'augmente pas le risque d'hypertension artérielle.

La contre-indication de certaines contraceptions chez la femme hypertendue vient du fait que l'HTA et la contraception combinée sont toutes les deux connues pour augmenter le risque thromboembolique. Il s'agit pour l'HTA d'une augmentation du risque thromboembolique artériel avec des risques relatifs d'IDM et d'AVC de l'ordre de 10 à 100 par rapport à une femme non hypertendue du même âge.

Pour ce qui est de la contraception combinée, une augmentation du risque thromboembolique artériel est très controversée et n'a pas été retrouvée dans toutes les études. Cette augmentation du risque semble inexistante ou faible chez la patiente sans facteur de risque. En revanche, chez l'hypertendue, le risque semble significativement augmenté. L'augmentation du risque thromboembolique veineux sous contraception combinée semble incontestable avec des risques relatifs de 3 à 6. Ce sur-risque ne dépend pas de la dose d'éthinyloestradiol au-dessous de 50 µg et il est rapidement réversible. Il semble supérieur avec le désogestrel, le gestodène et peut être la drospirénone. Contrairement au risque artériel, il semble que la présence d'une HTA ne modifie pas le risque thromboembolique veineux.

La contraception progestative pure orale ne présente aucune contre-indication chez l'hypertendue en raison de l'absence de lien démontré avec le risque.

Les recommandations de choix des méthodes contraceptives sont indiquées dans le tableau ci-dessous. On rappelle qu'en l'état actuel des connaissances, un antécédent d'hypertension gravidique avec des chiffres tensionnels normaux, en consultation, ne constitue pas une contre-indication à la contraception combinée mais justifiera une surveillance régulière des chiffres de pression artérielle.

Tableau 18 : Choix des méthodes contraceptives chez la patiente hypertendue (22)

Pression artérielle	CEP	CPP	MPA	IMP	DIU-Cu	DIU-LNG
≥ 160 ou ≥ 95 mmHg	4	1	2	1	1	1
140-159 ou 90-94 mm Hg	3	1	1	1	1	1
HTA bien contrôlée (PA normale sous traitement)	2-3	1	2	1	1	1
ATCD d'HTA gravidique	2	1	1	1	1	1

### 1.3. Le risque cellulaire

La contraception augmente-t-elle le risque de développer un cancer? Cette interrogation existe essentiellement pour les cancers hormonodépendants et principalement pour le cancer du sein. Ceci d'autant plus que le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a récemment classé les oestropogestatifs parmi les agents carcinogènes du groupe 1, ce qui correspond au plus haut niveau de preuve. Par cette classification, le CIRC établit que la prise d'une contraception oestropogestative augmente le taux de cancer dans l'espèce humaine.

Déjà, à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, la responsabilité des œstrogènes dans la genèse des cancers gynécologiques et plus particulièrement du cancer du sein fut évoquée. Cette hormonodépendance de certains cancers s'exprime par la présence de récepteurs hormonaux spécifiques, tant au niveau des tissus sains que des tissus cancéreux. Il semblerait alors que ces hormones sexuelles jouent un rôle de promoteur dans la croissance des cancers infracliniques préexistants plutôt qu'un rôle d'initiateur dans la cancérogenèse. De nombreuses questions restent toutefois à élucider, puisque les données obtenues *in vitro* sur lignées cellulaires ou *in vivo* chez l'animal sont difficilement extrapolables à l'homme.

Les composés oestropogestatifs ou progestatifs utilisés pour la contraception agissent en bloquant la fonction gonadotrope hypophysaire et en supprimant les sécrétions ovariennes. Ces stéroïdes ont une très grande affinité pour les récepteurs hormonaux et ont une demi-vie plus longue que celle des stéroïdes naturels. Ils ont donc un effet propre différent des stéroïdes naturels nécessitant des études spécifiques.

Toutefois, après examen complet de la littérature scientifique, les experts ont estimé que la pilule contraceptive augmentait le risque de cancer du sein et du col de l'utérus. Elle diminue, en revanche, celui de l'ovaire et celui de l'endomètre.

#### 1.3.1. Le cancer du sein

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. En France, il s'agit du cancer le plus fréquent, avec environ 53 000 nouveaux cas estimés en 2011, soit plus d'un tiers (33.4 %) des cancers féminins (Annexe 7) (58). Le cancer du sein peut aussi survenir chez l'homme mais il est rare (environ 200 moins fréquent que chez la femme) (59). Le taux de cancers du sein survenus par an dans le monde a presque doublé en l'espace de 25 ans, surtout dans les pays développés (Europe de l'Ouest, Amérique du Nord). Il est alors passé de 56,8 à 101,5 cas pour 100 000 femmes entre 1980 et 2005 (60). Aujourd'hui, il semblerait que l'incidence du cancer du sein tende à diminuer.

Grâce à l'amélioration des traitements et au dépistage plus précoce, la mortalité liée à ce cancer diminue également. On estime qu'en 2011, le cancer du sein a été à l'origine de 11 500 décès (58). Les femmes atteintes de ce cancer ont aujourd'hui une grande probabilité de guérir. Les taux de survie à 3 et à 5 ans sont en moyenne de 90 % à 85 %. Ils diminuent cependant avec l'âge et la sévérité du stade au moment du diagnostic (59).

## Partie 2 : Les risques et les bénéfices associés à la prise d'une contraception hormonale orale

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Ainsi, plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement d'un cancer du sein. On distingue les facteurs de risque externes liés à l'environnement et les facteurs de risque internes liés à l'individu. Outre le sexe (plus de 99 % des cancers du sein concernent les femmes), les principaux facteurs de risque du cancer du sein sont l'âge, les antécédents personnels et familiaux de cancer du sein, les prédispositions génétiques (mutations BRCA1 et BRCA2). Certains facteurs de risque sont liés aux hormones naturelles. En effet, le risque de cancer de sein est d'autant plus important que le tissu mammaire a été exposé à des taux élevés d'hormones pendant de longues périodes. La ménarche précoce (avant l'âge de 12 ans), la ménopause tardive (après l'âge de 50 ans), la nulliparité et la primiparité tardive (après 35 ans) font partie de ces facteurs de risque hormonaux (61).

La réduction de l'incidence du cancer du sein, que l'on observe depuis quelques années s'explique par la réduction massive de la prescription des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ainsi que la stabilisation de plusieurs facteurs de risques (âge tardif de la première grossesse, absence d'allaitement) (59).

**Tableau 19 : Principaux facteurs de risque et facteurs protecteurs du cancer du sein (62)**

<b>Principaux facteurs de risque du cancer du sein</b>
Sexe féminin
Âge avancé
Antécédents génétiques et familiaux Mutation BRCA1 ou BRCA2 Autres syndromes génétiques identifiés : Cowden, Peutz-Jeghers, ATM, TP53 Histoire familiale significative sans mutation identifiée
Pathologies mammaires Antécédent personnel de cancer du sein Carcinome in situ : canalaire ou lobulaire Lésions histologiques bénignes à risque Densité mammaire importante
Histoire reproductive et hormonale Puberté précoce Ménopause tardive Âge tardif de la 1 <sup>ère</sup> grossesse Apports d'œstrogènes exogènes : contraception orale et traitement hormonal de substitution
Autres facteurs personnels Antécédent d'irradiation thoracique Grande taille Surpoids en post-ménopause Consommation excessive d'alcool Diabète non insulinodépendant

<b>Principaux facteurs protecteurs du cancer du sein</b>
Multiparité
Âge précoce de la 1 <sup>ère</sup> grossesse
Allaitement

### **1.3.1.1. La contraception hormonale orale et le risque de cancer du sein**

#### **1.3.1.1.1. La contraception oestroprogestative**

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé d'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale. Plusieurs études se sont particulièrement attachées à l'élévation du risque de cancer du sein chez la femme de moins de 45 ans. Certaines ont retrouvé une légère élévation du risque pour une durée globale de prise plus longue et en particulier pour une longue durée avant la première grossesse menée à terme. C'est ce qui explique que l'augmentation du risque de cancer du sein est plus importante dans les pays à haut niveau économique. Il a également été montré que cette élévation du risque disparaissait dix ans après la fin de l'utilisation de la contraception. En ce qui concerne les femmes plus âgées, aucune élévation du risque avec la contraception orale n'a été retrouvée, certaines études évoquant même une réduction du risque (22).

C'est en 1996, qu'une méta-analyse regroupant les principales publications antérieures a été publiée. Cette méta-analyse du *Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer* est depuis une référence. Elle regroupe 54 études conduites dans 25 pays, surtout en Europe et en Amérique du Nord, 10 de cohorte et 44 cas-témoins, et étudie un ensemble de 153 536 femmes dont 53 297 sont atteintes d'un cancer du sein. Dans l'ensemble, le risque de cancer du sein des femmes ayant pris la pilule à un moment de leur vie, par comparaison aux femmes ne l'ayant jamais prise, était discrètement augmenté à 1,07 (+/- 0,017). Pour les femmes en cours d'utilisation, le risque relatif était à 1,24 (1,15-1,33) et cette augmentation apparaissait transitoire, décroissant après l'arrêt de la pilule et disparaissant après 10 ans : RR à 1,01 (0,96-1,05) (63).

**Tableau 20 : Risque de développer un cancer du sein en fonction du temps, pendant et après l'arrêt de la contraception hormonale orale (64)**

	Risques relatifs
Sous contraception orale	1,24 (1,15 – 1,33)
1 à 4 ans après l'arrêt	1,16 (1,08 – 1,23)
5 à 9 ans après l'arrêt	1,07 (1,02 – 1,13)
Plus de 10 ans après l'arrêt	1,01 (0,96 – 1,05)

L'interprétation de ces chiffres mérite une réserve car il existe un biais possible lié au diagnostic du cancer, la différence observée pouvant être due à un meilleur suivi des consultantes ; à l'inverse, la diminution avec le temps d'arrêt pourrait aussi être due à un relâchement du suivi chez les patientes qui ne sont plus sous contraception hormonale (65).

De façon générale, les cancers diagnostiqués chez des femmes ayant eu recours à la contraception hormonale orale sont cliniquement moins avancés que ceux qui sont diagnostiqués chez des femmes n'ayant jamais utilisé cette contraception. Les tumeurs survenant sous pilules sont plus fréquemment à développement local RR = 0,88 (0,81-0,95) et s'accompagnent moins souvent de métastases RR = 0,70 (63). Là encore, la surveillance accrue des femmes sous contraception hormonale orale permet une avance au diagnostic, qui pourrait expliquer le stade plus précoce observé des tumeurs survenues sous pilule.

D'autres paramètres tels que la durée d'utilisation de la contraception hormonale orale, l'âge de la première utilisation mais aussi la dose et la nature des molécules utilisées, peuvent influencer le risque de développer un cancer du sein. Aussi, il a été montré que le risque était plus important en cas de début de prise avant 20 ans (RR = 1,22 +/- 0,04). De même, qu'il existait une augmentation du risque avec la durée d'utilisation (RR à 1,16 pour 10 à 14 ans d'utilisation). A l'inverse, dans cette étude, l'augmentation du risque était la même chez les nullipares, et chez les autres ; l'âge au moment de la première grossesse n'était donc pas un facteur de risque (63).

Cette étude n'apporte pas de réponse claire sur le risque lié à la dose ou au type de contraception orale. En tout cas, la majoration du risque en cours d'utilisation et sa réduction après son arrêt sont en faveur d'un effet promoteur d'une tumeur déjà initiée et non pas d'un effet carcinogénétique initiateur d'une tumeur.

Les études plus récentes n'ont globalement pas apporté d'idées nouvelles mais ne remettent pas en cause les conclusions de l'étude de référence.

L'étude cas-témoins de Newcomb compare 6 751 cas appariés à 9 311 témoins et montre un risque relatif à 1,1 (1-1,02) sans décrire d'augmentation du risque en fonction de la durée mais signalant un risque élevé chez les femmes de moins de 45 ans, en cas d'utilisation récente : RR = 2 (1,1-3,9) (66).

Dans l'étude de cohorte de la *Nurses' Health Study*, de 1976 à 1992 avec 12 ans de suivi, 3 383 cas de cancers ont été observés. Il y a, là aussi, une légère élévation du risque lié à la contraception orale : RR = 1,11 (0,94-1,32) (67).

L'étude multicentrique américaine est une enquête nationale menée auprès de 4 575 femmes atteintes d'un cancer du sein et 4 682 contrôles ajustés en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, de la présence ou non d'antécédent de cancer. Toutes les candidates, âgées de 35 à 64 ans, ont répondu à un questionnaire. Sur l'ensemble de la cohorte, 77 % des cancéreuses et 79 % des témoins avaient eu recours à une contraception orale. Le RR en cours

d'utilisation est à 1 (0,8-1,3) et le RR après l'arrêt est à 0,9 (0,8-1). Il n'y a pas de lien avec la durée d'utilisation ou la dose d'oestrogène, ni en cas d'utilisation à un jeune âge (68).

L'étude de Kumle est une étude de cohorte prospective menée en Norvège et en Suède de 1991 à 1999 chez 13 027 femmes ayant rempli un questionnaire : 1 008 cancers infiltrants sont apparus. Le risque relatif en cours d'utilisation est de 1,6 (1,2-2,1), comparable entre une contraception oestroprogesterative et une contraception purement progestative. Il y a dans cette étude un effet durée significatif avec  $p = 0,005$  (69).

#### **1.3.1.1.2. Contraception progestative**

Globalement, les résultats sont contradictoires et de faible niveau de preuve. De plus, ils ne renseignent aucunement sur les progestatifs couramment prescrits en France. En effet, la plupart des molécules utilisées dans la littérature internationale sont l'acétate de médroxyprogesterone (MPA), le lévonorgestrel ou la noréthistérone.

On dispose de 4 études principales. Dans la cohorte NOWAC (Norwegian Women and Cancer Study) l'étude de 96 362 femmes dont 851 cancers après ajustement montre un RR de 1,14 (0,77-1,70) avec des progestatifs purs (70).

Dans la cohorte NSWLH (*Norwegian Swedish Womens' Life style and Health cohorte study*), norvégienne et suédoise, 13 027 femmes de 30 à 49 ans chez lesquelles 1 008 cancers ont été observés. Le risque relatif est identique pour les contraceptions oestroprogestatives : 1,5 (21-2) et progestatives RR : 1,6 (1-2,4) (69).

Dans l'étude cas témoins néo-zélandaise de Skegg, l'observation a porté sur 891 femmes atteintes d'un cancer, âgées de 25 à 54 ans, appariées à 1 864 témoins. Les progestatifs seuls (lévonorgestrel ou noréthistérone) sont utilisés par 6,9 % des cas de cancers du sein et 4,4 % des témoins. Le RR est de 1,1 (0,73-1,5) mais il est plus élevé avant 34 ans : 2,3 (1,2-4,3). Le risque est augmenté si l'utilisation d'une pilule progestative a eu lieu dans les 10 dernières années : RR = 1,6 (1-2,4) et à l'inverse, le risque est diminué si l'utilisation remonte à plus de 10 ans : RR = 0,44 (0,22-0,9) (71).

L'étude de Strom a porté sur 4 575 cancers du sein diagnostiqués entre 1994 et 1998 appariés à 4 682 témoins, la contraception étant assurée par soit le MPA injectable, soit des implants au lévonorgestrel. Le RR est à 0,9 (0,7-1,2) sans noter de différence notable selon l'utilisation en cours ou l'utilisation dans les 5 ans ou encore un début d'utilisation avant l'âge de 35 ans. Il n'y a pas dans ce travail d'effet durée et globalement on peut conclure à l'absence d'augmentation du risque avec les progestatifs implantables (72).

On retiendra de la contraception progestative qu'elle ne semble pas avoir d'effet protecteur sur le sein, sans pour autant augmenter significativement le risque mammaire.

L'excès de cancers du sein chez la femme jeune, observé par certains, est peut être lié à un biais de surveillance mais un éventuel effet promoteur n'est pas exclu (65).

#### 1.3.1.1.3. La contraception en cas d'antécédent de cancer du sein

En France, le cancer du sein concerne plus de 52 000 nouvelles femmes par an. Et puisque qu'environ 20 % d'entre elles sont âgées de moins de 50 ans, la contraception après cancer du sein pourrait concerner chaque année 10 000 nouvelles femmes. En effet, malgré l'impact des traitements sur la fonction ovarienne, la fertilité des femmes non ménopausées au moment du diagnostic peut généralement être conservée (73).

La survenue d'une grossesse n'est actuellement plus contre-indiquée, mais doit être programmée. Pour éviter la survenue concomitante d'une grossesse et d'une éventuelle récidive locale ou métastatique, il est recommandé d'attendre trois ans après la fin des traitements. C'est durant cette période que le risque de récidive, qu'il soit local ou à distance, est maximum. Pour les cancers du sein de bon pronostic, aucun délai n'est justifié.

La contraception utilisée chez une femme traitée ou ayant été traitée pour un cancer du sein ne doit pas avoir d'effet délétère sur la maladie cancéreuse. Les données actuelles de la littérature ne permettant pas de conclure à l'innocuité de la contraception hormonale après un cancer du sein, l'idéal serait d'avoir recours à une contraception non hormonale (spermicides, préservatif masculin et féminin, dispositif intra-utérin au cuivre), ce qui n'est pas toujours possible (73).

Même si, à l'heure actuelle, les répercussions exactes de la contraception hormonale sur le cancer du sein restent mal connues, la contraception chez les femmes atteintes de ce cancer est nécessaire. Elle se doit, en plus, d'être réversible puisqu'un projet de grossesse est médicalement acceptable.

Pour toutes ces raisons, la contraception privilégiée après un cancer du sein sera le dispositif intra-utérin au cuivre. Celui-ci devra être mis en place rapidement chez les patientes de moins de 40 ans ; le retour de la fécondité étant rapide après la fin d'une éventuelle chimiothérapie. La stérilisation a également une place de choix mais elle est rarement demandée, sans doute par crainte de la femme de cumuler deux événements négatifs, son cancer et la perte de la fonction reproductive. Les méthodes locales sont bien sûr possibles. Il faut, dans ce cas, prendre le temps d'en expliquer l'utilisation. Celle-ci doit être parfaite pour obtenir une efficacité acceptable (65).

#### 1.3.2. Le cancer du col de l'utérus

Le cancer du col utérin est une tumeur maligne qui se développe sur la muqueuse du col de l'utérus. Le cancer du col de l'utérus est dû, dans la majorité des cas, à une infection par le virus HPV (*Human Papilloma Virus*). Il s'agit d'une infection sexuellement transmissible d'évolution lente. En effet, le virus rejoint les cellules du col et crée des lésions

précancéreuses, qui si elles ne sont pas traitées, vont évoluer et donner naissance à un cancer du col utérin, dix ans plus tard. Il existe différents types de virus HPV. Treize d'entre eux sont cancérogènes. L'HPV 16 et 18 sont impliqués dans plus de 70 % des cancers du col de l'utérus.

Le cancer du col de l'utérus occupe le 12<sup>ème</sup> rang des cancers féminins, avec 2 810 nouveaux cas estimés en France, en 2011. Celui-ci est responsable d'environ 1 000 décès chaque année (58). Depuis une vingtaine d'années, le dépistage des lésions précancéreuses par la réalisation d'un frottis cervico-utérin (FCU) a permis de diminuer de près de 50 % le nombre de nouveaux cas et de décès.

Comme dit précédemment, le principal facteur responsable du cancer du col de l'utérus est l'infection par le papillomavirus. Cette infection est fréquente, puisque 80 % des femmes développeront une infection à papillomavirus au moins une fois dans leur vie. La plupart du temps, le virus est éliminé naturellement par l'organisme. Mais parfois, notamment sous l'influence de différents facteurs de risque, le virus persiste pendant plusieurs années au niveau de la muqueuse du col. Il peut alors être à l'origine de lésions pré-cancéreuses, susceptibles d'évoluer vers un cancer. Les facteurs qui peuvent favoriser le développement d'un cancer du col de l'utérus sont : la précocité des rapports sexuels, la multiplicité des partenaires, la multiparité, le tabagisme, l'utilisation de contraceptifs hormonaux, l'immunosuppression (VIH) et certaines infections (Chlamydia Trichomatis ou Herpès simplex virus (HSV) de type 2) (74).

#### 1.3.2.1. La contraception hormonale orale et le risque de cancer du col de l'utérus

Même si les résultats concernant le cancer du col de l'utérus ont parfois été discordants, il est aujourd'hui admis que la contraception orale est associée à une augmentation du risque de néoplasie intra-épithéliale du col utérin (CIN) de haut grade et de cancers infiltrants (65).

La méta-analyse la plus récente est celle de Jennifer Smith, parue en 2003. Celle-ci a effectué une revue de toutes les publications sur le sujet et a ainsi repris 28 études portant sur 12 531 femmes atteintes d'un cancer du col utérin. Elle a retrouvé une légère augmentation du risque corrélée avec la durée de prise : RR = 1,1 (1,1-1,2) pour moins de 5 ans de prise, 1,6 (1,4-1,7) pour 5 à 9 ans de prise et 2,2 (1,9-2,4) pour 10 ans et plus de prise. Le risque se normalise 8 ans après l'arrêt de l'utilisation de pilule (75).

Une nouvelle analyse de 24 études a été publiée en 2007 ; 16 573 femmes atteintes ont été comparées à 35 509 femmes témoins. Celle-ci a montré que l'utilisation de la contraception orale sur une durée de plus de 5 ans était associée à une augmentation du risque : RR = 1,9 (1,6-2,13). Il est important de noter que le risque diminue à l'arrêt l'utilisation et redevient identique à celui d'une non-utilisatrice, au bout de 10 ans (76).

Zondervan a, quant à lui, mis en évidence une élévation du risque plus importante pour les cancers épidermoïdes infiltrants : OR = 4,44 (1,04-31,6) que pour les cancers in situ OR =

1,73 (1-3) et que pour les dysplasies OR = 1,07 (0,69-1,66). Une étude italienne, ayant considéré 592 cas de cancers épidermoïdes appariés à 616 témoins, a retrouvé un RR à 1,21 (0,82-1,74). Celui-ci n'est plus que de 0,85 après 10 ans d'arrêt de l'utilisation (77).

Il semble important de rappeler qu'au sein de chacune des études, il existe un certain nombre de biais. Ainsi, les habitudes sexuelles des utilisatrices de la pilule sont probablement différentes de celles des non-utilisatrices. Et puisqu'il ne fait aucun doute que le facteur de risque essentiel de cancer du col est le portage prolongé du papillomavirus, il est possible que l'augmentation du risque soit liée à une non-protection vis-à-vis des IST des femmes sous pilule, moins enclines à utiliser des méthodes barrières que les patientes ne prenant pas la pilule (65).

Il ressort, toutefois, de l'ensemble de ces études que l'utilisation de la contraception orale est associée à une légère augmentation du risque de cancer du col de l'utérus. L'augmentation est d'autant plus importante que la période d'utilisation de la pilule est longue, mais disparaît une dizaine d'années après son arrêt.

Il a aussi été évoqué que la pilule pourrait interagir avec le papillomavirus, favorisant ainsi l'apparition ou la persistance d'une infection à HPV. Moreno a mené une étude cas-témoins chez des femmes HPV positives et a retrouvé une élévation du risque associé à la prise de la pilule avec un RR à 1,42 (0,99-2,04) pour l'ensemble de la population. En l'absence d'HPV, il n'a pas été retrouvé d'élévation du risque de cancer du col de l'utérus (78).

La même année, Castle a publié une étude prospective portant sur 1 812 femmes HPV positives suivies pendant 10 ans aux Etats-Unis. Celle-ci ne trouve pas de corrélation avec la pilule : RR = 0,61 (0,32-1,1) mais avec le tabac : RR = 4,3 (2-9,3) à plus d'un paquet par jour et 2,9 (1,4-6,1) à moins d'un paquet par jour (79).

L'étude de cohorte du *Royal College of General Practitioners*, qui concernait 46 000 femmes suivies pendant 25 ans, a mis en évidence un excès de mortalité par cancer du col de l'utérus chez les femmes ayant pris la pilule, sans que l'on puisse affirmer une causalité (RR = 1,7 : 0,9-3,2) (80). Cet excès de mortalité a été confirmé par Vessey dans le cadre de l'*Oxford Family Planning Association Study* (81).

Même si l'ensemble des études s'accordent sur le fait qu'il existe une petite élévation du risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes ayant recours à la contraception orale, il existe de nombreux co-facteurs qui ne sont pas toujours pris en compte : l'infection HPV, le tabac, une sexualité plus active, généralement sans préservatifs chez les utilisatrices de la pilule, des frottis plus fréquents etc. Pour certains, la contraception orale faciliterait même l'infection par HPV et/ou son action dans la carcinogenèse. On connaît en effet le rôle promoteur possible des hormones, E2 en particulier, sur l'expression des gènes de l'HPV, E6 et E7 notamment, facilitant l'intégration du génome viral et la prolifération cellulaire (65).

Le cancer du col de l'utérus est un cancer sexuellement transmissible, surtout lié à la présence de certains papillomavirus humains potentiellement cancérogènes. Même si les hormones peuvent jouer un rôle de promotion dans son évolution, la vie sexuelle, le nombre de partenaires et le tabagisme sont des facteurs directement à l'origine d'une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus. Une augmentation significativement plus importante que celle pouvant être associé à la prise de la pilule. Il faut également retenir que le risque éventuel est bien inférieur à celui engendré par de multiples grossesses, et qu'il est très lié au milieu socio-éducatif.

Enfin, parce que le cancer du col de l'utérus est responsable de 1 000 décès chaque année en France, il est important de se faire dépister! Le frottis cervico-utérin permet, en effet, de détecter les lésions pré-cancéreuses et donc de prévenir l'apparition d'un cancer du col de l'utérus. Ce dépistage, recommandé pour les femmes âgées de 25 à 65 ans, est majoritairement individuel et repose sur l'initiative du gynécologue ou du médecin traitant.

Il existe, par ailleurs, une vaccination préventive. Celle-ci est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et protège de l'infection par certains types d'HPV (particulièrement impliqués dans le cancer du col de l'utérus) (82). La vaccination ne se substitue pas au dépistage par frottis mais constitue un moyen supplémentaire d'agir face à ce cancer.

### 1.3.3. Les cancers non hormonodépendants

#### 1.3.3.1. La contraception hormonale orale et le risque de mélanome

L'étude de cohorte de Vessey s'est intéressée aux pathologies cutanées et à la contraception orale, entre 1968 et 1974, chez 17 032 femmes suivies jusqu'en 1994 : 48 mélanomes sont apparus ; ce qui correspond à un risque relatif de 0,8 (0,4-1,4) (83).

En 1997, une méta-analyse, portant sur 18 études cas-témoins, a retrouvé un odds ratio à 0,95 (0,87-1,04) (65).

Alors que les études épidémiologiques n'avaient, jusque là, pas montré de lien évident entre contraception orale et mélanome, l'étude des infirmières américaines, publiée en 1999, retrouve une élévation du risque relatif lors de l'utilisation d'une contraception orale : RR = 2 (1,2-3,4). Ce risque est apparu majoré lorsque la durée de prise dépassait 10 ans : RR = 3,4 (1,7-7). Cette élévation du risque n'ayant été observée que chez les utilisatrices actuelles, il semble n'exister aucun lien entre le mélanome et l'utilisation antérieure d'une contraception orale, y compris de longue durée (84).

Face à la contradiction des études précédentes, Karagas a mené puis publié en 2002, une méta-analyse regroupant 10 études cas-témoins et comparant 239 cas appariés à 3 199 témoins. Il n'a pas mis en évidence d'excès de risque : OR = 0,86 (0,74-1,01) ni de lien avec la durée d'utilisation ou avec l'âge lors de l'utilisation (85).

Si l'hormonodépendance du mélanome avait été évoquée autrefois du fait d'une incidence élevée avant 50 ans et du fait de l'action des œstrogènes sur l'augmentation du nombre des mélanocytes, on sait maintenant que le soleil est le principal facteur de risque du mélanome.

#### 1.3.3.2. La contraception hormonale orale et le risque d'hépatocarcinome

La principale méta-analyse regroupe sept études entre 1986 et 1993 et retient un odds ratio à 1,91 pour 4 ans de prise de pilule, 3,06 pour 8 ans et 4,12 pour 12 ans. Elle ne tient malheureusement pas compte des facteurs de risque habituels du cancer du foie, que sont l'alcool, la cirrhose et l'hépatite B (86).

Une étude cas-témoins « *Multicenter international Liver Study* » a regroupé 293 cas dont 148 ont rapporté une utilisation de la pilule sur une durée de 6 ans et plus. Le risque relatif était alors de 0,8 (0,5-1) sans effet durée manifeste : RR = 0,8 (0,5-1,3) pour 1 à 2 ans d'utilisation, RR = 0,6 (0,3-1,1) pour 3 à 5 ans d'utilisation et RR = 0,8 (0,5-1,1) pour 6 ans et plus. Après avoir restreint cette étude aux patientes sans antécédent personnel d'hépatite virale et de cirrhose (51 patientes), il a été observé un risque accru avec un effet durée : RR = 1,3 (0,4-4) pour 1 à 2 ans d'utilisation, RR = 1,8 (0,5-6) pour 3 à 5 ans d'utilisation, RR = 2,8 (1,3-6,3) pour 6 ans et plus. L'étude met en évidence une élévation du risque d'hépatocarcinome lors de l'utilisation de la pilule. Le manque de puissance de l'étude (51 cas seulement) nous empêche toutefois de conclure à l'existence d'un lien entre hépatocarcinome et contraception orale.

En 2007, une méta-analyse regroupant 12 études soit 739 cas et 5 223 témoins, a été publiée. Elle a retrouvé un odds ratio à 1,57 (0,96-2,54).

Il existe donc une hétérogénéité entre les études. S'il n'y a pas eu d'association démontrée pour une utilisation de moins de cinq ans, certaines études montreraient une association avec les longues durées d'utilisation (87).

#### 1.4. Le risque osseux

Les stéroïdes sexuels sont des régulateurs hormonaux importants du turn-over osseux dans les deux sexes. Les effets majeurs des œstrogènes sur le squelette de la femme sont bien connus en raison de l'effet de la ménopause sur la masse osseuse. Cependant, les œstrogènes ont aussi un rôle dans l'acquisition du pic de masse osseuse qui détermine en grande partie la survenue d'ostéoporose chez la femme âgée.

Les contraceptions oestroprogestative et progestative pure sont utilisées par de très nombreuses femmes de manière prolongée et de plus en plus précocement au cours de la vie reproductive. Bien que de nombreux facteurs jouent sur le capital osseux, les œstrogènes sont les principaux régulateurs du tissu osseux chez la femme. Il est donc légitime de se poser la question de l'impact que peuvent avoir ces différentes formes de contraception sur le capital osseux (88).

### 1.4.1. L'évolution de la masse osseuse au cours de la vie

De la naissance à l'âge de 18-20 ans, la masse osseuse se constitue progressivement jusqu'à atteindre un maximum, que l'on appelle le pic de masse osseuse. De nombreux facteurs sont impliqués dans la constitution de ce capital osseux : facteurs génétiques, poids, activité physique, facteurs nutritionnels, consommation d'alcool et de tabac. Cette phase pendant laquelle se constitue le capital osseux de l'individu est extrêmement importante. En effet, plus le pic de masse osseuse sera faible et plus le risque de développer de l'ostéoporose sera grand.

Après cette première phase, survient une deuxième phase dite « stationnaire ». Cette phase, au cours de laquelle le capital osseux reste stable, se matérialise par un plateau au niveau de la courbe. Elle intervient entre l'âge de 20 et 30 ans environ. La troisième et dernière phase est celle de la perte osseuse, inévitable et normale. Celle-ci intervient autour de 50 ans, indépendamment du sexe, mais se manifeste différemment chez l'homme et chez la femme. Si la diminution est régulière, à raison de 0,5 % par an chez l'homme, il n'en est pas de même chez la femme. Au moment de la ménopause, une accélération importante de la masse osseuse se produit : 3 à 5 % pendant 2 à 3 ans environ puis 1 à 2 % pendant les 5 à 10 ans qui suivent. Cette perte osseuse est en fait due à une augmentation de l'activité des ostéoclastes elle-même en rapport avec la baisse du taux des œstrogènes qui intervient à la ménopause. Après cette période, la perte de masse osseuse ralentit et retrouve une valeur proche de 0,5 % par an. C'est donc ainsi, qu'au cours de sa vie, une femme va perdre entre 30 et 50 % de sa masse osseuse (selon le site squelettique). Chez les personnes âgées, la perte osseuse continue. Elle peut être aggravée par des carences en calcium et en vitamine D (89).

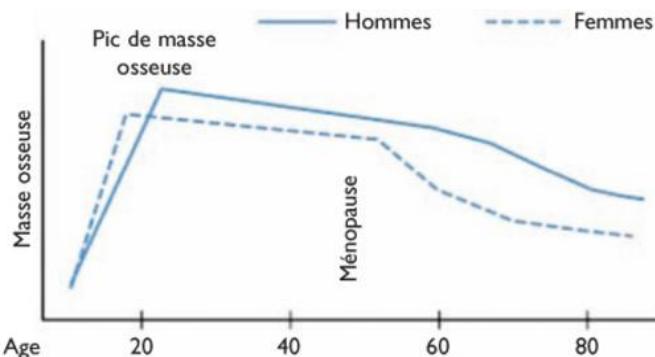


Figure 28 : Evolution de la masse osseuse au cours de la vie (90)

Tableau 21 : Apports nutritionnels recommandés en calcium et vitamine D en fonction de l'âge

Groupe d'âge (sexe)	Calcium ANR (mg/jour)	Vitamine D ANR (mg/jour)
1 à 3 ans (garçons/filles)	700	600
4 à 8 ans (garçons/filles)	1 000	600
9 à 18 ans (garçons/filles)	1 300	600
19 à 50 ans (h/f)	1 000	600

51 à 70 ans (h)	1 000	600
51 à 70 ans (f)	1 200	600
71 ans ou plus (h/f)	1 200	800

h : hommes, f : femmes, ANR : Apport nutritionnel recommandé

L'ANR indique l'apport qui comble les besoins de  $\geq 97,5\%$  de la population (91)

#### 1.4.2. La contraception hormonale orale et la densité minérale osseuse

L'utilisation de la contraception oestroprogesterative dans la population générale ne semble pas avoir d'impact sur la densité minérale osseuse (DMO).

La métá-analyse la plus récente a porté sur l'effet que pouvait avoir la contraception oestroprogesterative combinée sur les fractures osseuses. Elle a regroupé six études randomisées parmi lesquelles cinq études comparaient deux types de pilules oestroprogestatives entre elles et une étude comparait une contraception oestroprogesterative à un dispositif intra-utérin. Les cinq études comparant des contraceptions oestroprogestatives entre elles ne montrent pas de différence significative sur la densité minérale osseuse à un an, selon la dose d'éthinyloestradiol (10, 20 ou 30 µg), le progestatif utilisé (noréthindrone ou désogestrel) ou son dosage. A noter, toutefois, que ces études ne portent que sur des cohortes de moins de 200 patientes.

De la même façon, une revue de la littérature plus ancienne a évalué le retentissement osseux des pilules dosées de 20 à 40 µg d'éthinyloestradiol. Elle n'a alors retrouvé aucun effet délétère sur la densité minérale osseuse ou sur les marqueurs du remodelage osseux. Et ce, même pour les plus faibles posologies (20 µg/j).

Les résultats de plusieurs études non randomisées font toutefois penser que derrière cette neutralité apparente se cachent des situations différentes selon qu'il s'agisse de femmes jeunes, en phase d'acquisition du pic de masse osseuse, de patientes âgées de plus de 25 ans ou de patientes en péri-ménopause.

Une étude transversale rétrospective récemment publiée, menée chez 248 jeunes femmes allemandes âgées de 18 à 24 ans, a comparé les patientes sous contraception oestroprogesterative introduite moins de trois ans après les premières règles et prise plus de deux ans, à un groupe témoin ne prenant pas de contraception oestroprogesterative. Une baisse significative ( $p < 0,0001$ ) de 10 % de la densité minérale osseuse lombaire a été observée dans le groupe de patientes sous contraception oestroprogesterative versus le groupe témoin. De plus, l'ensemble des jeunes femmes qui avaient déjà utilisé une contraception oestroprogesterative avait une densité minérale osseuse fémorale et tibiale plus basse que les jeunes femmes n'en ayant jamais utilisé et cela malgré l'ajustement pour l'âge, la taille, le poids, l'IMC, les heures d'exercice et la prise de calcium. Dans cette étude transversale, différents types de contraception étaient utilisés tant pour la dose en éthinyloestradiol (20 ou

30 µg) que pour le progestatif associé. Deux autres études portant sur un nombre très restreint de patientes aboutissent à des résultats similaires.

Ces études suggèrent donc que l'utilisation précoce de la contraception orale combinée peut avoir un effet délétère au niveau de l'os. On entend par utilisation précoce, une utilisation de la contraception chez une jeune femme dans les trois années qui suivent ses premières règles.

Même si plusieurs hypothèses ont été formulées, il semblerait que le défaut de densité osseuse, que l'on observe chez les femmes ayant utilisé précocement la contraception orale, soit secondaire à la diminution du taux d'androgènes. Des études animales ont d'ailleurs déjà montré que les androgènes jouent un rôle de stimulateurs dans l'apposition osseuse périostée. Sous contraception oestropogestative, le taux des androgènes étant fortement diminué (via le rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire) cela réduirait l'expansion périostée des os longs chez ces jeunes femmes, en période de croissance. Ces résultats devront être confirmés par des études supplémentaires.

Si l'impact de la contraception oestropogestative sur le capital osseux apparaît négligeable chez la femme en âge de procréer, y compris pour des pilules faiblement dosées à 20 µg/j d'éthinodiol, l'utilisation de la contraception oestropogestative, chez l'adolescente, pourrait perturber l'acquisition de son capital osseux. Il faudra donc être prudent quant à l'utilisation de ce type de contraception en période péri-pubertaire, et encore plus dans les trois premières années après la ménarche. La contraception oestropogestative pourrait, en revanche, prévenir la perte osseuse qui intervient au moment de la ménopause.

L'effet osseux de la contraception oestropogestative combinée dépendrait donc de l'âge auquel elle a été initiée : chez la jeune fille et avec 20 µg d'éthinodiol, la contraception oestropogestative pourrait réduire le pic de masse osseuse, alors qu'après 35 ans et avec 30 µg d'éthinodiol, la contraception pourrait avoir un effet protecteur (88).

Nous avons développé l'ensemble des risques qui pouvaient être associés à l'utilisation d'une contraception hormonale orale. Cette longue énumération d'effets indésirables, qu'ils soient thromboemboliques veineux ou artériels, métaboliques ou cellulaires, ne doit pas faire oublier que les vraies complications sont rares et même exceptionnelles. La pilule oestropogestative a par ailleurs des effets bénéfiques et thérapeutiques importants. Ils seront traités dans cette deuxième partie. Parce que les bénéfices de la contraception hormonale orale restent trop souvent méconnus, il est important d'en informer les utilisatrices. Une meilleure connaissance des bénéfices de la pilule ne pourrait qu'en faciliter l'observance.

## 2. Les bénéfices associés à la prise d'une contraception hormonale orale

### 2.1. Le bénéfice cellulaire

#### 2.1.1. Le cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est une maladie des cellules de l'ovaire. Les ovaires sont deux glandes de l'appareil génital féminin qui ont pour fonction principale la production des ovules, mais aussi la sécrétion des hormones sexuelles féminines : œstrogènes et progestérone (92).

Avec plus de 4 620 nouveaux cas estimés chaque année en France, le cancer de l'ovaire se situe au 8<sup>ème</sup> rang des cancers féminins et au 3<sup>ème</sup> rang des cancers gynécologiques après le cancer du sein et de l'endomètre (58). Relativement peu fréquent avant l'âge de 40 ans, son incidence augmente avec l'âge pour atteindre un maximum entre 75 et 79 ans. En 2011, le cancer de l'ovaire a été responsable de 3 150 décès en France (93).

Les facteurs de risque du cancer de l'ovaire sont encore mal connus. Il est toutefois établit que le principal facteur de risque de l'ovaire est l'âge. Il existe ensuite des facteurs de risques génétiques. De fait, on estime que 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Parmi les prédispositions génétiques fréquemment retrouvées, on compte les mutations de gènes BRCA1 ou 2. En ce qui concerne les facteurs de risque non génétiques, la prise d'un traitement contraceptif est un facteur protecteur. A l'inverse, la nulliparité, les règles précoces et la ménopause tardive seraient associées à une augmentation du risque (93).

#### 2.1.1.1. La contraception hormonale orale et le risque de cancer de l'ovaire

En ce qui concerne le cancer de l'ovaire, les études épidémiologiques vont toutes dans le sens d'une réduction du risque avec l'utilisation de la contraception orale. Celle-ci est d'environ 40 % et augmente avec la durée d'utilisation (22).

La protection conférée par la pilule oestroprogestative vis-à-vis du cancer de l'ovaire est l'un des faits les mieux établis. En effet, l'une des hypothèses étiologiques dominante dans la genèse du cancer de l'ovaire est le traumatisme épithelial répété engendré par les ovulations. La pilule, par blocage de la LH et de la FSH, inhibe la folliculogenèse et l'ovulation. Elle diminue la sécrétion de testostérone, connue pour stimuler l'épithélium ovarien, ainsi que l'IGF1, agent mitogène. Des études déjà anciennes avaient montré que sous pilule, le risque de kyste fonctionnel était diminué, ainsi que le risque de kyste séreux : OR = 0,4 (0,01-0,9) (65).

En 1983, les résultats d'une étude publiée dans le « *New England Journal of Medicine* » par la « *Cancer and Steroid Hormone (CASH) Study of the center for disease control* » a établit que l'utilisation de la pilule diminuait le risque de cancer de l'ovaire, que le risque décroissait en fonction de la durée de prise et que l'effet persistait longtemps après l'arrêt de la pilule.

Plus récemment Riman a rapporté les résultats d'une étude cas-témoins (655/3899) suédoise et a montré une réduction significative du risque pour les adénocarcinomes séreux OR = 0,56 (0,42-0,74), endométrioïdes OR = 0,71 (0,49-1,03), à cellules claires OR = 0,66 (0,31-1,43) mais pas pour les mucineux OR = 1,96 (11,04-3,68). Pour l'ensemble des adénocarcinomes ovariens, celle-ci fait apparaître une réduction de 23 % du risque de cancer de l'ovaire avec un odds ratio à 0,73 (0,59-0,90) (94).

Dans l'étude « *Oxford Family Planning Association Contraceptive Study* » rapportée au cours de l'année 1995, 17 032 femmes ont été recrutées parmi 17 centres de planification en Angleterre et en Ecosse entre 1968 et 1974. Plus de 15 000 femmes ont été observées jusqu'à l'âge de 45 ans. Parmi celles-ci, 5 881 n'avaient jamais utilisé la pilule, 3 520 l'avaient utilisée pour une durée de 8 ans ou plus et 5 891 d'entre elles pour des durées variables. Le risque relatif de cancer de l'ovaire pour celles ayant utilisé la pilule par rapport à celles qui ne l'avaient jamais utilisée était de 0,4 avec une très forte corrélation négative entre la durée d'utilisation de la pilule et le risque de cancer de l'ovaire. Une étude cas-témoin australienne incluant 794 femmes avec un cancer épithelial de l'ovaire et 853 témoins, est arrivée au même constat. Le risque relatif de cancer de l'ovaire diminue de 7 % par année d'utilisation de la pilule. Elle a également montré que l'utilisation de la pilule avant la première grossesse avait un effet bénéfique.

Dans l'une des méta-analyses les plus récentes compilant les données de six études cas-témoins réalisées entre 1978 et 1999, on retrouve un OR à 0,66 (0,56-0,79), avec une diminution du risque persistant bien au-delà de l'arrêt de la pilule (65).

Kumle et son équipe ont publiés en 2004 les résultats d'une étude de cohorte scandinave portant sur 103 551 femmes âgées de 30 à 49 ans en 1991-1992 et qu'ils ont suivies jusqu'en 2000. L'utilisation de la pilule s'est accompagnée d'une réduction du risque de 40 % : RR = 0,6 (0,5-0,8). Ils ont observé un effet durée. L'efficacité a été identique pour les pilules oestroprogestatives et pour les progestatifs utilisés à visée contraceptive (95).

Enfin, en 2008, une méta-analyse a repris 45 études regroupant 23 257 femmes atteintes comparées à 87 303 témoins. On a observé 7 308 utilisatrices de la contraception orale (31 %) parmi les cas et 32 717 (37 %) parmi les témoins avec une durée moyenne d'utilisation de 4,4 ans pour les cas et de 5 ans pour les témoins. Le risque relatif observé a été de 0,73 (0,7-0,76). Le risque décroît et atteint un RR de 0,42 (0,30-0,49) après 15 ans d'utilisation de la pilule. Cette réduction persisterait jusqu'à 30 ans après l'arrêt de l'utilisation mais diminuerait au fil du temps (96).

Il a donc été démontré que le risque de développer un cancer de l'ovaire diminue avec l'utilisation d'une contraception orale. On estime aujourd'hui que la réduction de ce risque est se situe autour de 40 %. De fait, le risque relatif pour les femmes utilisatrices de la pilule, peut, selon les études, osciller entre 0,4 et 0,73. Même si certains se contredisent quant à la rapidité avec laquelle la réduction du risque est effective, tous sont d'accord sur le fait qu'elle

augmente avec la durée d'utilisation et persiste longtemps après l'arrêt de la pilule. Cet effet, constaté aussi bien pour les pilules combinées que pour les pilules progestatives, concerne l'ensemble des adénocarcinomes.

Gross et Schlessman ont également essayé d'estimer la réduction du nombre de cancers de l'ovaire que l'on pouvait espérer en fonction du nombre d'années d'utilisation de la contraception orale, chez différentes catégories de femmes. En cas d'antécédents familiaux, ils estiment que le nombre cumulé de cancers de l'ovaire pour 100 000 femmes à l'âge de 55 ans passerait de 1 007 à 377 pour 10 ans d'utilisation, et en l'absence d'antécédent familial de 468 à 174 ; chez les nullipares, le nombre de cancers de l'ovaire passerait de 862 à 319 et chez les multipares de 429 à 158 (97).

Sanderson s'étant demandé si l'effet protecteur persistait avec les pilules contenant moins de 50 µg d'éthinyloestradiol, une étude a été menée et a établi le risque de cancer de l'ovaire chez les patientes sous pilule en fonction des doses d'œstrogènes et de progestatifs. 747 femmes de 20 à 69 ans ayant un cancer épithélial de l'ovaire diagnostiqué entre 1994 et 1999 ont été comparées à 1 307 patientes témoins. La protection conférée par la pilule est apparue indépendante de la dose d'œstrogènes ou de progestatifs : les femmes utilisant la pilule avant 1972, ces pilules contenaient en général 50 µg d'œstrogènes ou plus, étaient protégées de la même façon que les patientes ayant pris la pilule après 1980, lorsque les pilules contenaient moins de 50 µg d'œstrogènes (65) : CO faiblement dosée en œstrogènes et progestatifs : OR = 0,5 (0,3-0,6), pilule fortement dosée : OR = 0,5 (0,3-0,7) (98).

Une étude récente et similaire réalisée aux États-Unis a permis d'évaluer le risque de cancer de l'ovaire chez les patientes sous mini-pilules, dosées à 20 ou 30 µg d'œstrogènes. Là encore, l'étude a clairement montré que les pilules faiblement dosées conféraient la même protection que les pilules plus fortement dosées (65).

Ces résultats s'opposent à ceux de Schildkraut qui a repris 390 femmes atteintes appariées à 2 865 témoins et a montré que les femmes ayant utilisé des pilules avec de fortes doses de progestatifs étaient celles qui étaient le moins à risque de développer un cancer de l'ovaire. Ce qui l'a amené à évoquer la possibilité d'un rôle protecteur propre des progestatifs indépendamment de l'effet anovulatoire induit par la contraception orale (99).

Les résultats concernant la réduction du risque de cancer de l'ovaire en fonction des doses d'œstrogènes et de progestatifs sont discordants. Si le rôle protecteur de la contraception orale vis-à-vis du cancer de l'ovaire est bien établi, il reste aujourd'hui à en déterminer les mécanismes.

### 2.1.2. Le cancer de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre, aussi appelé cancer du corps utérin, est une tumeur maligne qui se développe au niveau du tissu tapissant l'intérieur de l'utérus (100).

Le cancer de l'endomètre est la 4<sup>ème</sup> cause de cancer chez la femme en France. Après le cancer du sein, c'est le plus fréquent des cancers gynécologiques. On estime à 6 800 le nombre de nouveaux cas en 2011 (58). Il touche généralement les femmes après la ménopause ; l'âge moyen au moment du diagnostic est de 68 ans. Il s'agit d'un cancer de bon pronostic ; d'évolution lente, il est souvent diagnostiqué à un stade précoce (101).

Le cancer de l'endomètre est associé à plusieurs facteurs de risque. Le facteur de risque principal et non modifiable est l'âge. Viennent ensuite l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle ou plus rarement une prédisposition génétique (102). En ce qui concerne les facteurs hormonaux, l'utilisation du tamoxifène ou encore celle d'œstrogènes seuls dans le cadre du traitement substitutif de la ménopause augmente le risque de survenue de ce cancer alors que l'association des œstrogènes aux progestatifs l'annule (103).

#### 2.1.2.1. La contraception hormonale orale et le risque de cancer de l'endomètre

Même si les contraceptifs combinés contiennent des œstrogènes, la plupart des études épidémiologiques ont montré une réduction du risque de cancer de l'endomètre d'environ 50 % chez les patientes utilisant la pilule comparativement à celles ne l'ayant jamais utilisée. L'effet protecteur de la pilule vis-à-vis du cancer de l'endomètre semble être en rapport avec le progestatif de synthèse contenu dans la pilule : sous contraceptif oral combiné, on observe une inhibition de la prolifération endométriale avec une atrophie des glandes qui sont fines et espacées, un stroma prédécidualisé et une réduction significative du nombre de vaisseaux spiralés (65). Il a également été constaté une réduction de la mortalité par cancer de l'endomètre au cours des vingt dernières années. Celle-ci est probablement liée à l'utilisation de la contraception (104).

La première étude fut celle de l'OMS (*Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptive*) en 1988. A partir de l'analyse de 130 cas et 835 témoins, elle a montré que le risque de carcinome endométrial chez les femmes qui avaient utilisé la pilule était estimé à 0,55. Ce qui correspond à une réduction du risque de 45 % par rapport aux femmes ne l'ayant jamais utilisée.

L'étude du CASH a montré une réduction du risque de cancer de l'endomètre de 50 % associée à la prise de la pilule sur une période minimale de 12 mois. Cet effet persisterait au moins 15 ans après l'arrêt de la contraception (105).

Une étude nationale cas-témoins a été menée en Suède parmi des femmes ménopausées de 50 à 74 ans. Elle a regroupé 709 cas appariés à 3 368 témoins et s'oppose à celle du CASH dans le sens où la prise de la pilule a réduit le risque de cancer de l'endomètre de 30 % dès les premiers mois d'utilisation. L'effet protecteur, qui concerne tous les types de cancers de l'endomètre, s'est toutefois révélé être plus important pour de longues durées d'utilisation. La réduction du risque est de 50 % à partir de 3 ans d'utilisation et de 80 % à partir de 10 ans. La réduction du risque existe quelque soit le type de progestatif et la dose utilisés. Elle est, en

revanche, plus marquée pour les pilules progestatives pures. Comme dans l'étude du CASH, l'effet persiste plus de 20 ans après l'arrêt de la contraception. La prise ultérieure d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause ne modifie pas l'effet protecteur de la pilule vis-à-vis du cancer de l'endomètre (106).

Parslov a publié une étude cas/témoins nationale au Danemark concernant le cancer de l'endomètre et a retrouvé une réduction du risque de 80 % pour une utilisation de 1 à 5 ans : OR = 0,2 (0,1-0,3) (107).

Plus récemment, l'étude européenne EPIC a publié ses résultats. Parmi 302 618 femmes, 1 017 cancers de l'endomètre ont été identifiés, on observe une diminution du risque de 35 % en cas d'utilisation de la pilule : HR = 0,65 (0,56-0,75) avec un effet durée, HR pour 10 ans d'utilisation de 0,58 (0,42-0,79 ; p < 0,0001) (108).

Dans l'étude de Stanford, où 405 femmes atteintes de cancers invasifs de l'endomètre ont été comparées à 297 témoins, l'utilisation de la pilule, qu'elle soit normodosée ou minidosée, était associée à un risque diminué de cancer de l'endomètre avec un OR à 0,4. Les patientes ayant utilisé la contraception combinée pendant plus de 10 ans avaient un risque à 0,2. La protection conférée au-delà de 20 ans après l'arrêt de la pilule était encore significative (OR = 0,7) par rapport à celles qui n'avaient pas utilisé la pilule. Cette étude apporte un nouvel élément puisqu'il a été observé que la réduction du risque associée à l'utilisation de la pilule était moindre chez les patientes nulligestes (109).

Plusieurs études sont donc venues confirmer la réduction du risque de cancer de l'endomètre associée à la prise de la pilule. Celle-ci est de l'ordre de 50 % et semble être directement liée à la durée de l'utilisation. L'effet persiste jusqu'à 15 ou 20 ans après l'arrêt de la pilule. Il faut également souligner une réduction de la mortalité avec un risque relatif à 0,2 (0-0,8) dans l'étude de l'*Oxford Family Planning Association* et à 0,33 (0,1-1,11) dans l'étude des infirmières nord-américaines.

Un calcul prospectif, sur l'effet préventif de la contraception orale combiné, a été effectué à partir du registre danois des cancers. Il a montré que l'utilisation prolongée de la pilule permettrait de réduire le nombre de cancers de l'endomètre et de l'ovaire d'environ 700 cas chaque année, pour une augmentation attendue de 135 cas de cancers du sein et du col utérin. Il existe donc des arguments épidémiologiques solides pour confirmer l'effet bénéfique de la pilule sur le risque de cancer de l'endomètre, sachant que cet effet protecteur persiste au-delà de l'arrêt de la contraception (65).

### **2.1.3. Les cancers non hormonodépendants**

#### **2.1.3.1. La contraception hormonale orale et le risque de cancer colorectal**

Plusieurs études ont mis en évidence une réduction du risque de survenue d'un cancer colique ou d'un cancer rectal sous contraception orale.

La méta-analyse de Fernandez, publiée en 2001, colligeant 8 études cas-témoins et 4 études de cohorte, retrouve une réduction significative du risque de cancer colorectal chez les patientes sous pilule, le RR étant estimé à 0,82 (0,30-0,71). Il n'a cependant pas été mis en évidence d'effet durée. La réduction du risque a semblé plus importante en cas d'utilisation de la contraception orale dans les dix dernières années : RR = 0,46 (0,30-0,71) (110).

L'étude cas-témoins d'Hannaford, datant de 2005, a retrouvé chez les patientes en cours d'utilisation de la pilule un OR à 0,38 (0,11-1,32) alors qu'il est de 0,89 (0,58-1,33) chez les femmes ayant utilisé la pilule par le passé. Elle s'est également intéressée aux patientes ayant utilisé une contraception orale et bénéficié, après la ménopause, d'un traitement hormonal substitutif. L'odds ratio mesuré était alors 0,34 (0,15-0,79) (65).

Une nouvelle méta-analyse dans laquelle 11 études cas-témoins ont été reprise, a été publiée en 2009. Une diminution du risque a, là encore, été mise en évidence avec un odds ratio de 0,82 (0,75-0,91). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les cancers du côlon et du rectum. L'effet ne semblait pas être lié à la durée d'utilisation. Il était, par contre, plus important dans le cadre d'une utilisation récente : OR = 0,70 (0,53-0,90) (111).

Les études épidémiologiques récentes ont confirmé cette réduction du risque : étude du *Royal College of General Practitioners* : RR = 0,6 (0,4-0,9) et cohorte d'Oxford : RR = 0,8 (65).

Nous pouvons donc conclure que la réduction du risque vis-à-vis du cancer du côlon est significative, même si elle reste moins importante que celle induite au niveau ovarien et endométrial.

Cet effet protecteur soulève de nombreuses questions quant aux mécanismes d'action. Il serait surtout lié à une modification de la sécrétion et de la synthèse des acides biliaires dans le côlon. On sait également que les œstrogènes inhibent, *in vitro*, la croissance des cellules cancéreuses du colon, réduisent la concentration sérique de l'IGF1, agent mitogène connu, et que le gène des récepteurs aux œstrogènes pourrait avoir un rôle suppresseur de tumeur (l'hyperméthylation de la région promotrice régule la croissance de la muqueuse colique). Il ne reste donc, aujourd'hui, qu'à définir la place qu'occupe chacun de ces mécanismes dans la réduction du risque de cancer colorectal (22).

Les risques cancérogènes des pilules certes réels, mais assez faibles, doivent être mis en balance avec les avantages de la contraception :

- diminution de moitié du taux de cancer de l'endomètre (2<sup>ème</sup> cancer génital chez la femme soit 6800 cas par an en France)
- diminution de moitié du taux de cancer de l'ovaire (4620 cas/an en France)
- possible diminution du cancer colorectal

Les contraceptifs oraux augmentent légèrement le risque de cancer du sein, de l'utérus et du foie mais diminuent celui de l'endomètre et de l'ovaire. Le CIRC n'a pas évalué le profil

global des bénéfices et risques des contraceptifs oraux en matière de santé publique. Différentes équipes de l'OMS évaluent régulièrement la sécurité et la balance bénéfice/risque des contraceptifs oraux. Elles ont conclu que pour la plupart des femmes, les bénéfices pour la santé excédaient clairement les risques (*WHO, Family Planning Home, Evidence-based Guidance*, 21 septembre 2005) (22).

L'utilisation des contraceptifs hormonaux modifie légèrement le risque de cancer en l'augmentant au niveau de certains sites, le sein par une probable action promotrice et le col avec une possible action co-carcinogène mais les bénéfices de la contraception hormonale sur le bien-être général et sur la prévention de certains cancers, ovaire notamment, excèdent largement les risques en matière de santé publique et ne remettent pas en cause la place de la contraception hormonale. Restons sereins... mais vigilants! Il faut redire la nécessité d'examiner les seins à chaque consultation, même avant 30 ans, et de veiller au rythme des frottis. Après un cancer hormonodépendant, du sein en particulier, il convient de s'abstenir de toute contraception à composante hormonale ; le DIU au cuivre est la contraception de référence.

## 2.2. Le bénéfice cutané

L'acné est une maladie de peau fréquente puisqu'elle touche environ 15 millions de personnes en France. Elle est surtout retrouvée à l'adolescence (80 à 90 % des adolescents souffrent d'acné) mais peut persister à l'âge adulte. On estime aujourd'hui, qu'une femme sur cinq est touchée par l'acné. Bien qu'elle soit généralement bénigne, l'acné peut avoir des conséquences psychologiques importantes (112) .

Il s'agit d'une maladie du follicule pilo-sébacé, un ensemble constitué du poil et de la glande sébacée, cible privilégiée des androgènes. En effet, à la fois dans les sébocytes et les kératinocytes du canal infundibulaire, on retrouve des récepteurs aux androgènes. Ceux-ci agissent donc sur les deux mécanismes aboutissant à la formation de lésions rétentionnelles dans l'acné : l'hyperséborrhée et l'obstruction infundibulaire (liée à l'hyperkératinisation).

Par leur interaction avec le métabolisme des androgènes, les contraceptifs oraux modifient l'évolution de l'acné. Cette influence peut être bénéfique ou néfaste selon les molécules et leur dosage (22).

### 2.2.1. La contraception hormonale orale et l'acné

Les œstrogènes de synthèse exercent un effet anti-androgénique grâce à deux mécanismes. Tout d'abord, les œstrogènes exercent un effet anti-gonadotrope, responsable de la mise au repos des ovaires et donc une diminution de la production ovarienne d'androgènes. D'autre part, les œstrogènes favorisent la production hépatique de SHBG et diminuent ainsi la fraction libre des androgènes circulants, seule fraction capable de pénétrer à l'intérieur de la cellule sébacée pour exercer son activité androgénique.

Les progestatifs, qui ont une puissante action anti-gonadotrope, peuvent en se fixant sur le récepteur aux androgènes avoir une activité agoniste ou antagoniste et donc être respectivement « pro-acnéiques » ou anti-acnéiques.

Les contraceptions progestatives pures qui utilisent un microprogestatif (lévonorgestrel, désogestrel) sont discrètement androgéniques et ont donc souvent un effet délétère sur l'acné existante, allant même parfois jusqu'à la faire apparaître. Il en est de même avec certains macroprogestatifs (lynestrénol).

En contraception oestroprogestative, les progestatifs de première génération (lynestrénol, noréthistérone, norgestriénone) et de deuxième génération (lévonorgestrel et norgestrel) sont les plus à risque d'induire une acné du fait de leur proximité moléculaire avec les 19-norstéroïdes et doivent être déconseillés chez les patientes acnéiques. Les progestatifs de troisième génération (désogestrel, gestodène et norgestimate) sont anti-gonadotropes à très faibles doses, ce qui permet de réduire l'effet androgénique, voire de la supprimer. Ils peuvent donc être utilisés chez la patiente acnéique.

Certains oestroprogestatifs contiennent des progestatifs anti-androgéniques et s'avèrent être intéressants chez les femmes acnéiques, il s'agit de :

- l'acétate de cyprotérone présent dans Diane 35®, Holgyème®, Minerva® ou Evepar® ;
- la drospirénone contenue dans Jasmine®, Jasminelle® continue ou Yaz® ;
- l'acétate de chlormadinone figurant dans Belara® ;
- le norgestimate contenu dans Triafemi® ou Tricilest®.

L'effet anti-acnéique de l'association du diénogest à un œstrogène naturel (Qlaira®) n'a, en revanche, par encore été démontré.

Le choix d'une pilule chez une femme acnéique est fondamental. Il peut constituer un facteur d'aggravation ou d'entretien de l'acné, comme il peut être une véritable thérapeutique. Chez ces patientes, il faut éviter l'utilisation des progestatifs de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations, et leur préférer les oestroprogestatifs contenant un progestatif de 3<sup>ème</sup> génération ou mieux encore l'acétate de chlormadinone, la drospirénone, le norgestimate ou le diénogest. Par son effet anti-androgène direct, l'acétate de cyprotérone est un progestatif de choix, que ce soit à faible dose en association avec l'éthinyloestradiol (Diane 35®, Holgyene®, Evepar®) ou à forte dose (Androcur®, Kaliale Gé®) en association à un œstrogène naturel dans le cadre de la prise en charge concomitante d'une hyperandrogénie (22).

En janvier 2012, une revue a cherché à déterminer l'efficacité des contraceptifs oraux combinés dans le traitement de l'acné du visage. Pour cela, il a été fait une recherche informatique des études ayant porté sur les pilules contraceptives et le traitement de l'acné. Il en est ressorti 31 essais totalisant 12 579 femmes. Sur les 24 comparaisons effectuées, 6 comparaient un contraceptif oral combiné à un placebo, 17 comparaient des contraceptifs

oraux combinés entre eux et 1 comparait un contraceptif oral combiné à un antibiotique. Les six pilules, utilisées dans les essais versus placebo, se sont révélées efficaces pour réduire les lésions d'acné inflammatoires et non inflammatoires, au niveau du visage. La comparaison de différents contraceptifs oraux combinés n'a pas été concluante. En effet, elle n'a pas mis en évidence de différence significative ; tous les COC avaient approximativement la même efficacité sur l'acné du visage. Quant à l'essai comparant les contraceptifs oraux combinés aux traitements de l'acné (antibiotique), il n'a amené à aucune conclusion. Cette revue nous fait toutefois penser que l'utilisation de méthodes standardisées pour évaluer la gravité de l'acné aiderait à la synthèse et à l'interprétation des résultats (113).

### 2.2.2. « L'affaire Diane 35® »

En France, l'association éthinylestradiol et acétate de cyprotérone (Diane 35® et ses génériques) étaient indiqués dans le traitement de l'acné. Après avoir constaté que le risque thromboembolique de cette association n'était pas suffisamment pris en compte et que ces spécialités étaient largement utilisées en tant que contraceptif en l'absence de problème acnéique, et donc en dehors du cadre de leurs AMM, l'ANSM a décidé de procéder à la suspension des AMM de Diane 35® et de ses génériques. Cette suspension a été annoncée le 20 février 2013 et la décision est entrée en vigueur le 21 mai 2013, en même temps que les retraits de lots de spécialités.

Tableau 22 : Liste des laboratoires exploitant les spécialités contenant 2 milligrammes d'acétate de cyprotérone et 35 microgrammes d'éthinylestradiol (114)

Laboratoire exploitant	Spécialité
Bayer Santé	Diane® 35 microgrammes, comprimé enrobé
Biogaran	Minerva® 35 microgrammes, comprimé enrobé
Mylan	Evepar® 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
Teva Santé	Cyprotérone/Ethinylestradiol Teva® 2 mg/0,035 mg comprimé enrobé

En parallèle, l'ANSM a informé les autres pays européens de sa décision et engagé une procédure européenne d'arbitrage en février 2013 auprès du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA (*European Medicines Agency*) afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque de Diane 35® et de ses génériques.

A l'issue de l'évaluation de toutes les données disponibles, le PRAC a considéré, en mai 2013, comme modérée l'efficacité de Diane 35 et ses génériques dans le traitement de l'acné. Il a proposé de restreindre leur utilisation aux femmes en âge de procréer, présentant une acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie, et en cas d'échec des traitements de première intention (topiques et antibiothérapie par voie générale). Le PRAC a également préconisé que les contre-indications et les précautions d'emploi de ces spécialités soient renforcées pour prendre en compte le risque thromboembolique, et que soient mise

en place un plan de gestion de risques et une communication adaptée auprès des professionnels de santé et des patientes.

Sur la base des conclusions du PRAC, la Commission européenne, à qui est revenue la décision finale, a jugé, par décision du 25 juillet 2013, que le rapport bénéfice/risque de Diane 35® et ses génériques restait favorable mais que sa prescription devait être restreinte.

Suite à cette décision de la Commission européenne, l'ANSM a engagé une procédure d'information des laboratoires pharmaceutiques concernés pour leur préciser qu'elle allait procéder à la levée de la décision de suspension du 20 février 2013 et à la modification des AMM de Diane 35® et de ses génériques (115).

Ces spécialités ont été remises sur le marché français à compter de la mi-janvier 2014.

Diane 35® et ses génériques, qui sont contre-indiqués chez les patientes concernées ou ayant été concernées par une thrombose veineuse ou artérielle ou présentant des facteurs de risque, sont désormais réservés au traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie, après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique (c'est-à-dire par voie orale), chez les femmes en âge de procréer. Diane 35® et ses génériques sont également indiqués dans l'hirsutisme. Ayant déjà une action contraceptive, ces spécialités ne doivent pas être prescrites en même temps qu'un autre contraceptif hormonal.

Le RCP (Annexe 8) ainsi que la notice destinée aux patients ont été modifiés, afin d'actualiser le nouveau libellé d'indications et de renforcer les informations relatives aux risques thromboemboliques. Un plan de gestion du risque (PGR) a été instauré par chacun des laboratoires concernés (114).

### 3. La balance bénéfice/risque de la contraception hormonale orale

Depuis l'introduction des contraceptifs oraux combinés en 1961, le risque de thrombose veineuse est un effet indésirable bien connu, rare mais potentiellement grave. Ce risque fait d'ailleurs l'objet d'une surveillance continue et d'une réévaluation régulière, en particulier lors de la mise sur le marché d'un nouveau contraceptif oral.

Suite à l'agitation médiatique et sanitaire autour du risque thromboembolique des pilules, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a initié, en janvier 2013, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des contraceptifs hormonaux combinés contenant des progestatifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations.

L'ensemble des données disponibles a alors fait l'objet d'une analyse par la France et le Royaume-Uni. Les résultats ont été présentés par le PRAC au cours du mois de juillet 2013 et ont à nouveau été examinés en octobre 2013.

Cette analyse a confirmé que l'augmentation du risque thromboembolique veineux lors de l'utilisation de la contraception orale combinée des femmes utilisatrices de CHC. Il a aussi été montré que le risque n'était pas identique pour tous les contraceptifs oraux combinés ; de fait, il diffère selon le progestatif utilisé. Ainsi, le risque thromboembolique veineux associé aux pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations est deux fois plus important que celui associé aux pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations. Il est maximal lors de la première année d'utilisation et augmenté lors de la reprise de la contraception après une interruption de plus de 4 semaines.

Il semble aussi important de rappeler que le nombre attendu de cas d'accidents thromboemboliques veineux est de :

- 0,5 à 1 cas pour 10 000 femmes non utilisatrices de la pilule
- 2 cas pour 10 000 femmes utilisatrices de COC à base de lévonorgestrel (pilules de 2<sup>ème</sup> génération : Adépal®, Minidril®)
- 3 à 4 cas pour 10 000 femmes utilisatrices de COC à base de désogestrel ou gestodène (pilules de 3<sup>ème</sup> génération : Cycléane®, Varnoline®) ou à base de drospirénone (Jasmine®, Jasminelle®, Yaz®)
- 6 cas pour 10 000 femmes au cours de la grossesse

Ces chiffres sont issus d'une étude de cohorte danoise et ont été publiés dans le « *British Medical Journal* » du 26 octobre 2011. S'ils viennent confirmer l'augmentation du risque thromboembolique avec les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations par rapport aux pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations, ils mettent aussi en évidence que le risque thromboembolique existe chez toutes les femmes, y compris celles n'ayant pas recours à la pilule. Ceux-ci laissent également apparaître que le risque thromboembolique associé aux pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations est inférieur à celui que l'on retrouve au cours de la grossesse. Ces chiffres chiffrés se montrent donc plutôt rassurants. En effet, si le risque thromboembolique est bel et bien augmenté lors de l'utilisation d'une contraception orale combinée, il reste relativement faible.

La réévaluation du rapport bénéfice/risque des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, par l'ANSM, a amené à la conclusion suivante : « le rapport bénéfice/risque reste positif pour ces contraceptifs oraux combinés ». Elle a, toutefois, été à l'origine de mises à jour de l'information sur ce risque, dans les RCP et notices.

Les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations ne doivent désormais être prescrites qu'en deuxième intention. Elles sont réservées aux femmes qui auraient un problème de tolérance avec les pilules de deuxième génération. D'autant plus, que leur intérêt dans le traitement de pathologies telles que l'acné ou les migraines n'est pas démontré. Ces pilules de 3<sup>ème</sup> génération ne sont d'ailleurs plus remboursées par la sécurité sociale depuis septembre 2013. L'ANSM recommande aux femmes et aux prescripteurs d'utiliser préférentiellement des contraceptifs hormonaux combinés contenant du lévonorgestrel ou de la noréthistérone (ou maintenant du norgestimate) en combinaison avec la dose la plus faible d'estrogène.

Elle demande également aux professionnels de santé de porter une attention toute particulière aux différents facteurs de risque, qui peuvent être présents chez certaines patientes et viennent augmenter le risque thromboembolique veineux (tabagisme, surpoids, âge > 35 ans, migraines, post-partum, ATCD thromboembolique veineux). Dans le cadre d'une première prescription de contraceptif hormonal combiné, un examen médical attentif et un bilan biologique permettront de repérer d'éventuels facteurs de risques. Après identification de ces facteurs de risque, le médecin pourra prescrire la pilule la plus adaptée au profil de la patiente. On évitera ainsi un maximum de risques.

L'ANSM met l'accent sur un dernier point : l'information des patientes. Il est, en effet, primordial que chaque femme utilisant un contraceptif oral combiné soit sensibilisée « aux premiers signes et symptômes d'accident thromboembolique ». En cas de survenue de l'un de ces signes, les femmes, qui auront été informées, pourront consulter rapidement un médecin et éviter les complications. C'est ainsi que de nouveaux supports ont été mis à disposition des utilisatrices de la pilule (Annexe 9).

Ce débat autour du risque thromboembolique veineux des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations a donc permis de rappeler que la pilule n'est pas un médicament anodin, et que son rapport bénéfice/risque doit être évalué avant prescription par le médecin.

Alors que les risques associés à la prise d'une contraception hormonale orale se sont retrouvés au cœur de l'actualité des derniers mois, les bénéfices de cette contraception restent trop souvent méconnus. Comme évoqué précédemment, il est important que les patientes soient informées des risques de la pilule mais aussi de ses bénéfices. Cette information par rapport aux bénéfices non contraceptifs de la contraception hormonale orale a pour principal intérêt de rassurer les utilisatrices. Elle pourra également avoir un impact positif sur l'observance du traitement.

Outre une contraception efficace, les contraceptifs oraux apportent quelques bénéfices liés au confort et à la santé de la patiente. Ces bénéfices interviennent aussi bien à court terme qu'à plus long terme. Si les contraceptifs oraux permettent de réduire les troubles menstruels (dysménorrhée, irrégularités des cycles, syndrome prémenstruel...), ils diminuent aussi l'incidence de certaines pathologies gynécologiques (kyste fonctionnel de l'ovaire, endométriose, fibromes utérins, dystrophie bénigne du sein) et cancers (endomètre, ovaire, côlon-rectum). Toutes les formes de contraception orale constituent un bénéfice pour la santé, dans la mesure où elles nécessitent une prescription médicale. Les femmes ayant recours à la contraception orale bénéficient ainsi d'une surveillance plus étroite que celles qui n'utilisent pas de contraception, ou une contraception disponible sans ordonnance.

Selon une étude de l'université d'Aberdeen en Grande-Bretagne, qui a été publiée dans le « *British Medical Journal* » du 12 mars 2010, l'utilisation de la contraception hormonale orale serait associée à une baisse de la mortalité, toutes causes confondues, de 12 %. Cette étude prospective a reposé sur le suivi de 46 112 femmes sur une période de presque 40 ans, entre

1968 et 2007. L'étude a comparé un groupe de femmes n'ayant jamais pris la pilule à un groupe ayant utilisé la pilule. Il en résulte que le risque de décès précoce est moindre chez les utilisatrices ( $RR = 0,88$ ). Cette étude met, non seulement, en évidence une baisse de la mortalité liée aux cancers de l'endomètre, de l'ovaire et du côlon-rectum, mais aussi une réduction de la mortalité cardiovasculaire. Ces résultats se montrent très encourageants. Ils confirment la position de l'OMS vis-à-vis de la pilule, à savoir que les bénéfices sont supérieurs aux risques, à condition de procéder à un interrogatoire de qualité et de respecter les contre-indications. Il faut néanmoins souligner que l'étude, initiée au cours de l'année 1968, inclut des femmes ayant eu recours à la contraception orale de 1<sup>ère</sup> génération et qu'étant donné l'évolution des compositions et modalités d'utilisation (âge début, durée) de la pilule, l'influence des contraceptifs oraux d'aujourd'hui sur la mortalité globale pourraient être différente des précédents (116).

Un an après cet épisode médiatique, l'enquête Fécond de l'Ined et l'Inserm est revenue sur les changements et évolutions en matière de contraception en France en 2013.

Les résultats de l'enquête, publiés le 13 mai dernier, montrent que près d'une femme sur cinq a changé de contraception entre 2010 et 2013. Depuis, cette médiatisation du risque thromboembolique, le recours à la pilule est en recul en France et il semble qu'un « nouveau paysage contraceptif » se dessine.

Alors qu'en 2010, 50 % des femmes avaient recours à la contraception orale, elles ne sont plus que 41 % en 2013. Le recul du recours à la contraception orale a commencé dans le milieu des années 2000 mais s'est nettement accentué au cours des dernières années (117). La baisse observée depuis l'année 2010 concerne essentiellement les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations. Alors que 40 % des pilules prescrites en 2010 étaient de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations, cette proportion est passée à 25 % en 2013 (117).

La prescription étant directement liée à la vente de contraceptifs oraux combinés, le nombre de vente de COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations a également chuté. Lorsque l'on compare les ventes de COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations sur la période de janvier à décembre 2013 et de janvier à avril 2014 par rapport à la même période en 2012, il apparaît une baisse de l'ordre de 48 %.

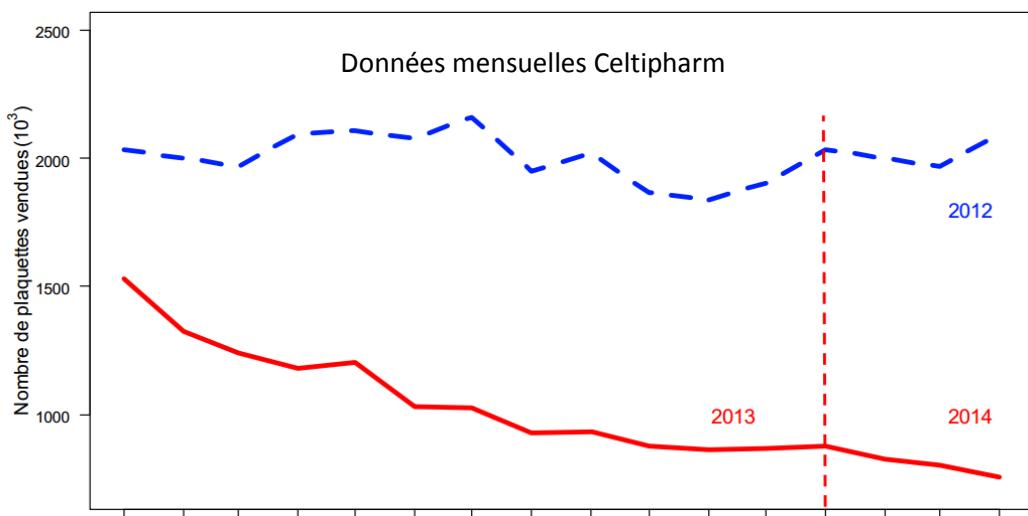


Figure 29 : Evolution des ventes de contraceptifs oraux combinés de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations entre janvier 2013 et avril 2014 (3)

Le nombre de vente de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations est, au contraire, à la hausse. Ainsi, la comparaison des ventes de COC de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> générations sur la période considérée par rapport à 2012 fait apparaître une augmentation de 32 %. Le ratio des ventes de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations par rapport aux COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations est donc passé de 1,08 en 2012 à 3,76 en avril 2014. Pour l'ANSM, ces résultats confirment que « les femmes et les prescripteurs privilégient désormais les contraceptifs qui présentent des

risques thromboemboliques les plus faibles et qu'ils ont pris en compte de façon durable les recommandations émises » (118).

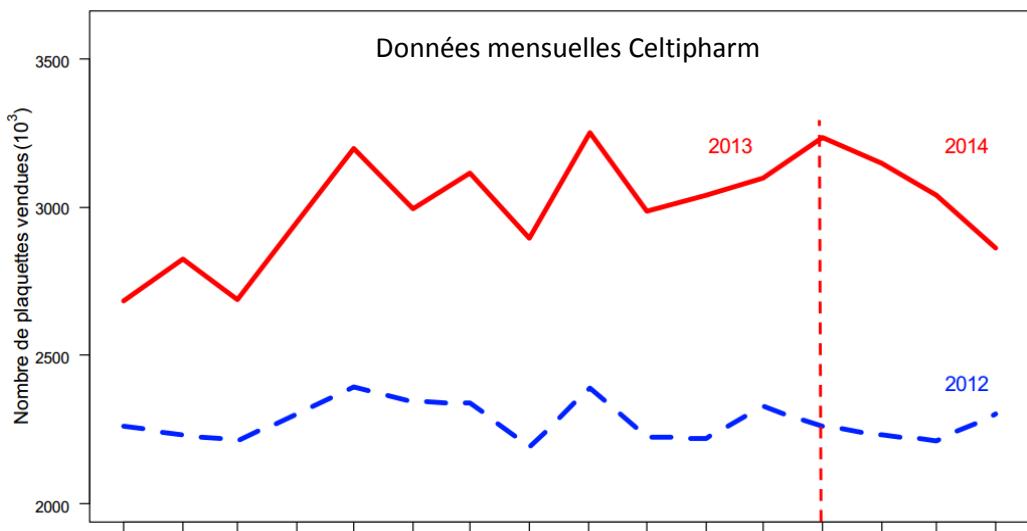


Figure 30 : Evolution des ventes de contraceptifs oraux combinés de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations entre janvier 2013 et avril 2014 (3)

Même si la pilule reste aujourd’hui le moyen de contraception le plus utilisé en France, il n’empêche que les françaises sont de plus en plus nombreuses à se tourner vers d’autres méthodes de contraceptions. Alors que l’utilisation du stérilet et celle du préservatif avaient respectivement augmenté de 1,9 points et 3,2 points (figure 31) entre 2010 et 2013 (117), le nombre de ventes de stérilets (dispositif intra-utérins) au cuivre a augmenté de 45 % depuis le début de l’année 2013 (3). Le débat autour du risque thromboembolique des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations a donc contribué à une diversification des pratiques contraceptives.

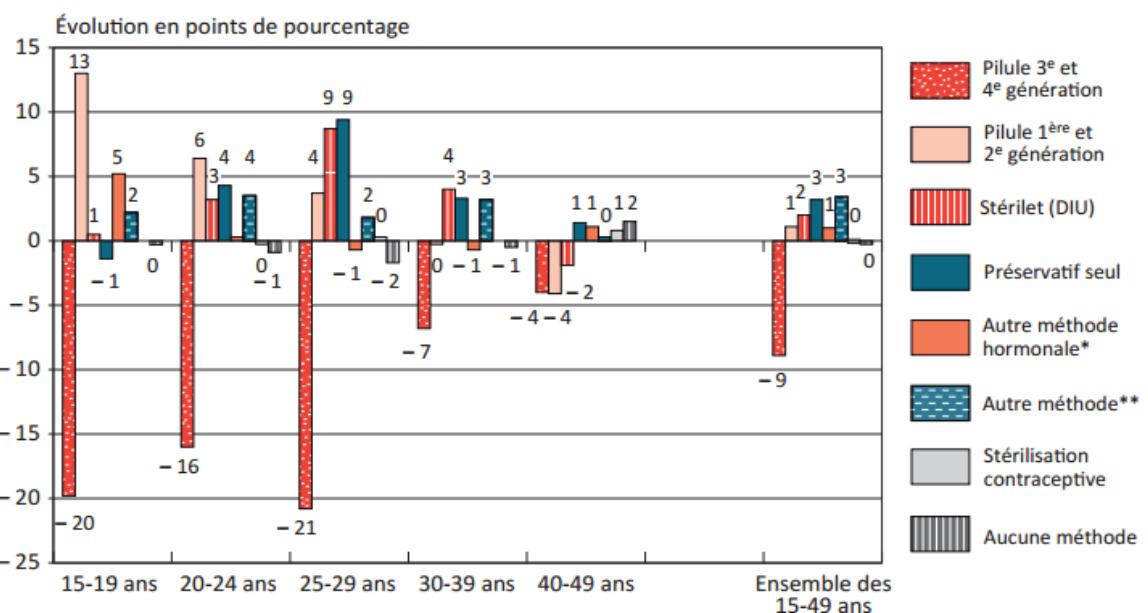


Figure 31 : Évolution des méthodes de contraception utilisées en France entre 2010 et 2013 selon l’âge des femmes (117)

Contrairement à ce que l'on aurait pu craindre, les femmes ayant arrêté leur contraception orale ont, dans l'immense majorité, gardé un moyen de contraception. Pour preuve, le rapport fait état d'une très faible diminution des ventes globales de contraceptifs (hors préservatifs) de 0,5 % (3). Parmi les femmes concernées par la contraception, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports hétérosexuels et ne voulant pas d'enfant, seules 3 % n'utilisent aucune contraception (117).

Si un grand nombre de femmes ayant arrêté la pilule contraceptive, ont choisi d'utiliser le stérilet ou le préservatif, d'autres femmes ont, par exemple, opté pour des méthodes de contraception naturelles telles que le retrait ou l'abstinence périodique. Parce que ces méthodes de contraception sont moins efficaces que la pilule, nous sommes amenés à poser la question suivante : quelles ont été les répercussions de ce débat sur le nombre d'interruptions volontaires de grossesses ?

D'après les chiffres publiés par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques du ministère de la santé (DREES), 8317 IVG supplémentaires ont été pratiquées en 2013. Soit une augmentation de 4,7 % par rapport à 2012 (207 000 IVG en métropole) (rapport provisoire Juin 2014). Le rapport montre notamment un plus grand nombre d'IVG entre juillet et octobre 2013, IVG pratiquées aussi bien dans les établissements hospitaliers qu'en dehors (en clinique ou dans les centres de planification familiale). Cette hausse met fin à une période de stabilisation d'une dizaine d'années du nombre d'interruptions volontaires de grossesse. En 2012, 207 000 IVG avaient été pratiquées en France métropolitaine contre 209 000 en 2011.

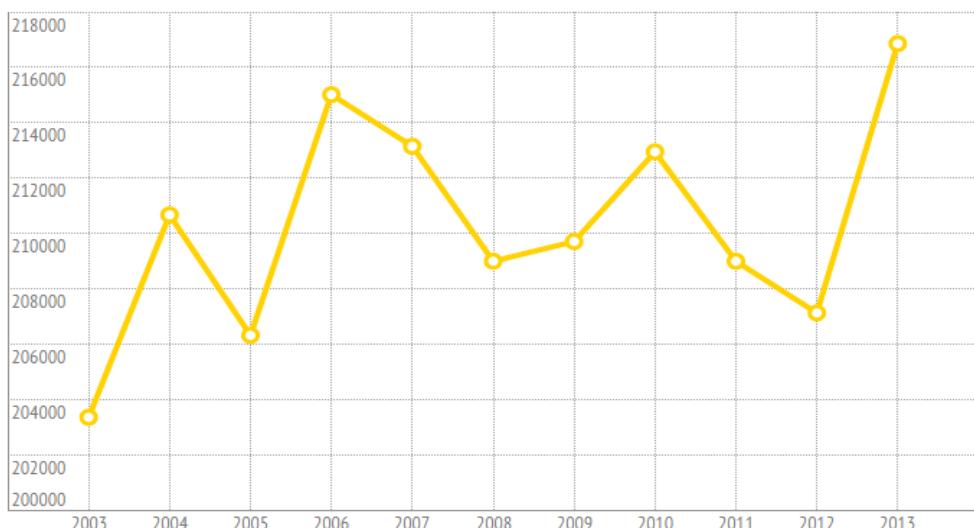


Figure 32 : Nombre d'interruptions volontaires de grossesse pratiquées en France métropolitaine entre 2003 et 2013 (119)

Le débat autour des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations pourrait être l'un des éléments responsables de la hausse du nombre d'IVG en France en 2013. En 1995, un pareil scandale autour du risque thromboembolique de la pilule avait entraîné une importante vague d'IVG

de l'autre côté de l'Atlantique. Si en France, l'augmentation du nombre d'IVG pour l'année 2013 a été de 5 % environ, celle-ci avait été de 13 % au cours de l'année 1995, en Angleterre. La gratuité de l'IVG depuis le 31 mars 2013 a pu également jouer un rôle dans l'augmentation du nombre d'IVG.

Le 26 septembre dernier avait lieu la journée mondiale de la contraception. Entre 2000 et 2010, on a constaté un recul du recours à la pilule, qui s'est nettement accentué après la polémique sur les pilules de troisième et quatrième génération. Depuis janvier 2013, une femme sur cinq a changé de moyen de contraception. La crise des pilules a profité au dispositif intra-utérin: ses ventes ont augmenté de 45 % entre 2012 et 2013! Ce moyen de contraception est, toutefois, encore victime de nombreux préjugés et idées reçues chez les femmes, et même chez les médecins: le stérilet ne serait pas recommandé chez celles qui n'ont pas encore eu d'enfants, augmenterait le risque de maladies sexuellement transmissibles, d'infections, serait moins efficace que la pilule, rendrait difficile l'obtention de la première grossesse... Des idées fausses, d'autant plus que des stérilets de petite taille, dotés d'applicateurs souples, ont été récemment mis au point pour les femmes qui n'ont pas encore eu d'enfants.

Le dernier arrivé sur le marché français est Jaydess®. Il s'agit d'un système de diffusion intra-utérin au lévonorgestrel. Il vient s'ajouter à Mirena®, du même laboratoire mais s'en distingue par une durée d'action de 3 ans au lieu de 5 ans pour Mirena®, une taille plus réduite et une concentration en principe actif moindre (13,5 mg de lévonorgestrel versus 52 mg pour Mirena®). Il a obtenu son remboursement depuis peu. A la différence des autres systèmes de diffusion intra-utérins, l'anneau d'argent de Jaydess® est visible à l'échographie. La présence de sulfate de baryum dans la structure en T du système le rend également visible à la radiographie (120).

## Partie 3 : Les perspectives en matière de contraception

Dans les années 1960, l'apparition de la « pilule » constituait un tournant dans l'ère de la contraception. Une véritable révolution des mœurs s'est alors opérée et la contraception est aujourd'hui devenue un domaine de recherche dynamique.

Baird et Glasier dressaient, en 1999, une liste des méthodes de contraception susceptibles de se développer à court, moyen et long terme. Sur celle-ci, on retrouve, par exemple, l'anneau vaginal et le patch transdermique, des contraceptifs oestroprogesteratifs apparus sur le marché français en 2004, et qui à l'heure d'aujourd'hui, ont déjà séduit un grand nombre de femmes.

### Méthodes de contraception possibles dans le futur d'après Baird et Glasier (186)

#### Dans les 5 ans

- Nouveaux systèmes d'administration des contraceptifs conventionnels (anneaux vaginaux, patchs transdermiques, gels...)
- Contraceptifs protégeant également contre les IST

#### A court terme (< 10 ans)

- Pilule mensuelle inhibant l'implantation
- Anti-progestérones en pilule quotidienne sans œstrogène pour les femmes
- Antagonistes non peptidiques de la GnRH pour hommes et femmes, actifs oralement

#### A long terme (> 10 ans)

- Antagonistes du récepteur de la FSH
- Inhibition de la spermatogenèse ou de la maturation spermatique
- Inhibition de la maturation finale de l'ovocyte (tels que les inhibiteurs de la phosphodiésterase)
- Inhibition de la rupture folliculaire

Le début de la dernière décennie a été marqué par l'arrivée de l'anneau et du patch, mais aussi celle de l'implant contraceptif (2001). Ces nouvelles méthodes sont venues élargir la gamme des contraceptifs hormonaux, qui se limitait jusqu'alors, aux pilules et dispositifs intra-utérins. Apprécierées pour leur simplicité d'utilisation, celles-ci s'imposent peu à peu sur le marché de la contraception. En 2010, 4 % des femmes avaient déjà franchi le cap et utilisaient l'une de ces nouvelles méthodes contraceptives. L'implant était la méthode la plus utilisée (2,6 % des femmes de 15 à 49 ans) devant l'anneau vaginal (1,0 %) et le patch contraceptif (0,4 %) (23).

Cette troisième partie développera, d'une part, les contraceptifs déjà disponibles dans d'autres pays et susceptibles d'être commercialisés prochainement en France, et d'autre part, les contraceptifs encore à l'étude qui, demain, viendront sans doute révolutionner le monde de la contraception. Nous nous intéresserons, tout d'abord, à la contraception féminine ; passant en revue les nouveautés de la contraception hormonale (schémas d'administration, molécules, formes pharmaceutiques). Puis, nous évoquerons la contraception masculine ; à l'étude depuis le début des années 1970, elle pourrait bientôt voir le jour. Enfin, nous aborderons l'immunocontraception : un procédé de contraception innovant, qui concerne aussi bien l'homme que la femme.

## 1. La contraception féminine

### 1.1. Les contraceptifs hormonaux

#### 1.1.1. Les contraceptifs oraux

Le développement de nouveaux contraceptifs oraux a aujourd'hui pour principal objectif de diminuer les effets secondaires, en particulier cardiovasculaires, des pilules oestroprogestatives, d'améliorer leur tolérance ainsi que leur observance (22).

Alors que l'OMS définit l'observance comme « la concordance entre le comportement d'une personne, la prise de médicaments, le suivi d'un régime et/ou modifications du comportement et les recommandations d'un soignant », d'autres considèrent qu'elle est la capacité d'une personne à prendre un traitement selon une prescription donnée (121).

Dans le cadre de la contraception orale, l'observance semble être l'aptitude qu'à chaque femme à prendre sa pilule contraceptive régulièrement et sans oubli.

Si le problème de l'observance concerne l'ensemble des traitements, celui-ci touche tout particulièrement la contraception. De récentes études ont montré que les oubli de pilule sont fréquents. Selon une enquête de l'INPES (portant sur un échantillon de 2 004 femmes âgées de 15 à 75 ans), menée en février 2007, une femme sur cinq oublie de prendre sa pilule au moins une fois par mois. Ces oubli de pilules peuvent se révéler lourds de conséquences. D'après l'enquête Cocon, réalisée au cours de l'année 2000, 1/5 des grossesses non désirées (20,9 %) ont lieu chez des femmes qui prennent la pilule (122).

C'est dans le but de réduire ces oubli qu'ont été développés les protocoles avec « extensions » et « continus ». Après avoir remarqué qu'une majorité des oubli de pilule avaient lieu suite à la semaine d'interruption, l'objectif a été de la supprimer. Alors que le régime avec « extensions » a introduit des comprimés placebos, le régime « continu » a réparti une même quantité d'hormones sur une période plus longue. Si de nouveaux schémas d'administration visent à améliorer l'observance des contraceptifs oraux, de nouvelles molécules d'oestrogènes et de progestatifs pourraient en diminuer les effets indésirables.

Afin d'illustrer au mieux l'évolution des contraceptifs hormonaux oraux, nous serons amenés à évoquer des pilules contraceptives déjà commercialisées en France, depuis quelques années (Yaz®, Qlaira®, Zoely®).

#### 1.1.1.1. Pilules oestroprogestatives: les nouveaux concepts

En dehors de modifications mineures portant sur le phasisme des pilules oestroprogestatives existantes ou sur la durée des comprimés actifs dans les plaquettes de pilule, il n'y a pas de modifications majeures attendues pour demain, si ce n'est la substitution de l'éthinyloestradiol par un œstrogène naturel.

Les pilules les moins concentrées en éthinyloestradiol actuellement disponibles sont dosées à 15 µg d'éthinyloestradiol par jour. Pour assurer le maintien de l'efficacité et du contrôle du cycle de ce type de pilule, il a fallu augmenter le nombre de comprimés actifs par cycle thérapeutique (24 jours au lieu de 21 jours) réduisant ainsi l'intervalle libre entre deux plaquettes (4 jours au lieu de 7 jours).

Si l'on se base sur l'évolution des oestroprogestatifs aux Etats-Unis, il semble que parmi les pilules minidosées, celles qui contiennent 20 µg d'éthinyloestradiol soient appelées à se développer. Elles sont représentées, en France, par Leeloo Ge®, Lovavulo Gé® (EE 20 µg/ LNG 100 µg) et Désobel 20 Gé® (EE 20 µg/ désogestrel 150 µg). Parmi ces pilules, figure Yaz® (20 µg EE + 3 mg drospirénone), déjà disponible comme contraceptif, récemment approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) dans le traitement du syndrome prémenstruel (SPM) et celui de l'acné (22).

##### 1.1.1.1.1. Pilules oestroprogestatives avec raccourcissement de l'intervalle libre sans hormone

L'intérêt de ce concept est de prolonger, au-delà de 21 jours, l'inhibition ovarienne par les oestroprogestatifs. Ce régime convient particulièrement aux utilisatrices de pilules oestroprogestatives ayant des troubles fonctionnels pendant l'intervalle sans hormones des plaquettes de pilules (céphalées, douleurs pelviennes, SPM etc.).

Tableau 23 : Quelques pilules oestroprogestatives avec raccourcissement de l'intervalle d'arrêt sans hormone (22)

Produit	Dosage
Mélodia, Minesse	24x GTD 60 µg/EE 15 µg + 4 comprimés placebo
Yaz	24 x DRSP 3 mg/ EE 20 µg + 4 comprimés placebo
Qlaira	2 x E2V 3 mg + 5 x E2V 2 mg/ DNG 2 mg + 17 x E2V 2 mg/ DNG 3 mg + 2 x E2V 1 mg + 2 comprimés placebo
Zoely	24 x Nomac 2,5 mg/ E2 1,5 mg + 4 comprimés placebo

GTD : gestodène ; EE : éthinyloestradiol ; DRSP : drospirénone ; NETA : acétate de noréthistérone ;

DSG : désogestrel ; E2V : valérat d'oestradiol ; DNG : diénogest ; Nomac : nomégestrol acétate ;

E2 : 17 β-oestradiol

#### 1.1.1.1.2. Régimes avec « extensions »

Depuis son apparition, dans les années cinquante, la pilule oestroprogesterative a toujours eu pour objectif de reproduire le cycle menstruel naturel. Elle s'administre donc à raison de 21 comprimés actifs suivis de 7 jours d'arrêt ou de 7 comprimés placebo. Ce schéma d'administration, presque physiologique, a permis une meilleure acceptation de la pilule contraceptive par les femmes et le corps médical. Il n'a jamais été démontré que des menstruations régulières aient un effet bénéfique pour la santé des utilisatrices de contraceptifs oraux. Ces menstruations ont, malgré tout, une importance « psychologique » et/ou « culturelle » pour certaines femmes.

Si l'espacement des menstruations a pour principal objectif de satisfaire les utilisatrices de pilule souhaitant n'avoir des « règles » qu'épisodiquement, celui-ci peut également soulager certaines femmes souffrant de pathologies gynécologiques, telles que les ménorragies, les affections hémorragiques congénitales ou acquises, les dysménorrhées, l'endométriose, le syndrome prémenstruel, les anémies... (123).

Seasonale®, déjà commercialisée aux États-Unis, est une pilule oestroprogesterative monophasique minidosée (EE 30 µg + LNG 150 µg) comportant 84 comprimés actifs suivis de 7 comprimés placebo (124). L'intérêt de cette pilule est double. Elle permet à la fois d'espacer les hémorragies de privation (« règles ») et facilite l'observance. De fait, cette pilule, qui permet de n'avoir qu'une « menstruation » par saison (4 menstruations par an au lieu de 13 avec une pilule classique), pourrait également limiter les oubliers après la semaine d'interruption. Bien qu'il n'existe, aujourd'hui, aucune publication démontrant l'effet bénéfique du concept d'extension sur l'observance, cette pilule pourrait être proposée aux femmes ayant un problème d'observance avec la prise de pilule classique. Seasonale® est bien tolérée et est associée à un contrôle du cycle satisfaisant (125).

Une autre pilule oestroprogesterative avec extension a été approuvée par la FDA : Seasonique® (84 comprimés identiques à ceux des comprimés actifs de Seasonale®, suivis de 7 comprimés contenant chacun 10 µg d'éthinyloestradiol) (126).

D'autres pilules oestroprogestatives avec extension sont mentionnées dans la littérature : par exemple, Jasmine® avec extension (126 comprimés actifs suivis de 7 jours sans hormones) (127). D'autres formulations existent ou pourraient exister : 42/7 ; 63/7... (128).

L'inconvénient majeur de ces pilules oestroprogestatives avec extension est d'administrer à la longue plus d'hormones qu'avec un régime classique (21/7). On administre ainsi 23 % d'EE et de LNG de plus chaque année avec Seasonale® qu'avec Minidril®. C'est pourquoi, il faudrait théoriquement réservé ces régimes avec extension à des pilules faiblement dosées en éthinyloestradiol ( $\leq 20 \mu\text{g}$ ). Les risques à long terme de ces nouveaux régimes avec extension, qu'ils soient cancéreux ou cardiovasculaires, restent à évaluer (22).

#### 1.1.1.1.3. Les régimes continus

Un pas de plus dans la réduction de l'intervalle libre sans hormones des pilules et l'espacement des règles sous contraception orale oestroprogesterative est leur suppression pure et simple. Il s'agit du régime « continu », sans aucune interruption (125).

La première pilule oestroprogesterative de ce type, Lybrel®, a été approuvée par la FDA aux Etats-Unis, en mai 2007 (129). Elle contient 365 comprimés composés chacun de 20 µg d'éthinyloestradiol et de 90 µg de lévonorgestrel, sans aucune phase placebo. Par rapport à Minidril® (30 µg d'EE et 150 µg de LNG) en utilisation classique et contrairement à ce qui se produit avec la pilule Seasonale®, les utilisatrices de Lybrel® reçoivent significativement moins d'hormones au cours de l'année. Cette pilule est efficace et semble bien tolérée. Elle induit progressivement chez la majorité des utilisatrices une aménorrhée (130). Elle semble améliorer significativement le syndrome prémenstruel (131). L'acceptabilité, les bénéfices et risques à long terme de ce nouveau régime dit « continu » restent ici aussi à évaluer.

#### 1.1.1.2. Les pilules oestroprogestatives à base d'œstrogènes naturels

Il s'agit de remplacer l'éthinyloestradiol par le 17 β-œstradiol micronisé, le valérate d'œstradiol (E2V) ou encore l'estétrol (E4).

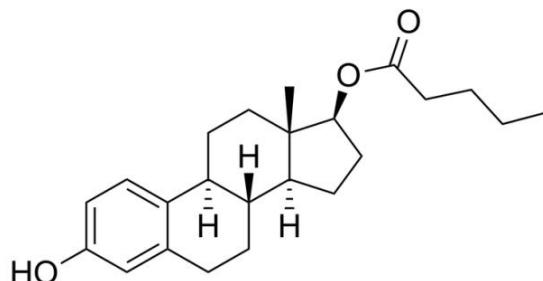


Figure 33 : Représentation de la molécule de valérate d'œstradiol (22)

La puissante action oestrogénique de l'éthinyloestradiol (le seul œstrogène de synthèse présent jusqu'à maintenant dans les pilules oestroprogestatives) serait la cause essentielle de la morbidité cardiovasculaire liée à la contraception orale oestroprogesterative. On imagine donc qu'en remplaçant l'éthinyloestradiol par l'œstradiol, dont la bioactivité est beaucoup plus faible, il y aurait moins d'impact cardiovasculaire. Il faudra toutefois prendre en compte la nécessité de doses très élevées d'œstrogènes naturels (potentiellement toxiques au niveau hépatique) pour inhiber le développement folliculaire.

La première pilule à base de valérate d'œstradiol (1 à 3 mg/j) et de diénogest (1 à 3 mg/j) : Qlaira® est commercialisée en France depuis 2009. Il s'agit d'une pilule quadriphasique qui s'administre sur 28 jours (schéma continu avec 26 comprimés actifs et 2 comprimés placebo). Alors qu'au fil de la plaquette, les concentrations de valérate d'œstradiol diminuent, celles de diénogest augmentent.

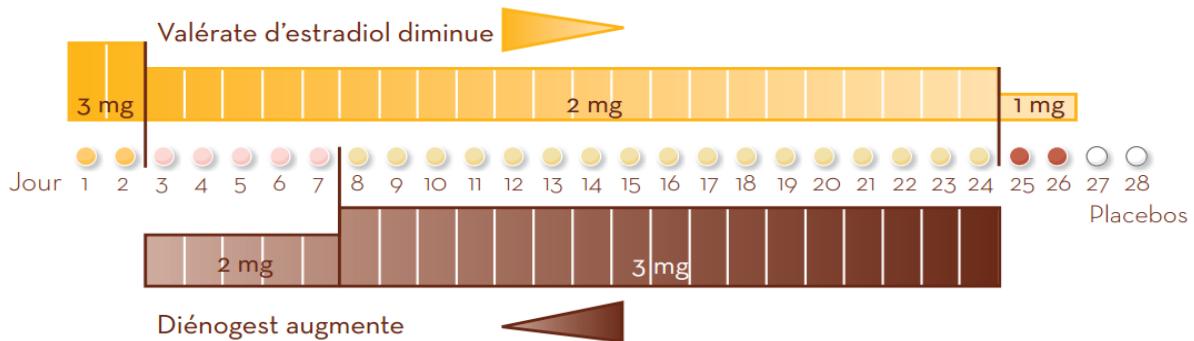


Figure 34: Schéma posologique dynamique de Qlaira® (132)

Cette pilule a une bonne efficacité, un contrôle du cycle satisfaisant ainsi qu'une bonne tolérance clinique et métabolique en particulier hémostatique et lipidoglucidique (133). Elle pourrait être indiquée chez toutes les femmes souhaitant une contraception orale oestroprogesterative et plus particulièrement chez les femmes de 35 à 50 ans, leur assurant contraception et traitement de la péri-ménopause, ainsi que chez les femmes ayant des troubles fonctionnels « d'intervalle » (douleurs pelviennes ou céphalées notamment) ou des règles abondantes sous pilule classique (22).

Toutefois, si le quadriphasisme de Qlaira® permet de se rapprocher encore plus du cycle physiologique, il peut augmenter le risque d'erreurs de prise. Le schéma de rattrapage lors de l'oubli d'une prise est, lui aussi, compliqué (conduite à tenir différente selon le comprimé oublié, période de protection de 9 jours au lieu de 7 pour les oestroprogestatifs classiques). Il est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 24 : Schéma de rattrapage en cas d'oubli d'un comprimé de Qlaira® (134)

Jour du cycle	Prendre le comprimé oublié (même si cela signifie la prise simultanée de deux comprimés)	Méthode contraceptive non hormonale durant 9 jours
1 - 17	Oui	Oui
18 - 24	Non, commencer une nouvelle plaquette	Oui
25 - 26	Oui	Non
27 - 28	Pas nécessaire (placebo)	Non

Cette nouvelle contraception, à base d'œstrogène naturel, présente donc des avantages et des inconvénients. La revue Prescrire considère d'ailleurs que l'association d'œstradiol et de diénogest n'est pas un progrès (135).

Une autre pilule oestroprogesterative à base de 17 β-œstradiol (1,5 mg) et d'acétate de nomégestrol (2,5 mg) est commercialisée en France, sous le nom de Zoely®. Cette pilule monophasique comprend 24 comprimés actifs suivis de 4 comprimés inactifs, et bénéficie des mêmes indications que Qlaira®. Elle inhibe fortement l'ovulation (136), permet un bon contrôle du cycle et semble avoir une bonne tolérance clinique, métabolique et hémostatique (137).

Une pilule oestroprogesterative associant l'estétrol et un progestatif (probablement la drospirénone) est actuellement en cours de développement. Cet œstrogène, produit par le foie fœtal pendant la grossesse, présente, par rapport à l'estriol (E3), un groupement hydroxyl supplémentaire en position 15. L'estétrol possède une bioactivité environ 16 fois plus faible que l'éthinylestradiol, et se comporte chez le rat, comme un agoniste œstrogénique au niveau du vagin, de l'utérus (endomètre), de l'os et du cerveau (action sur les bouffées de chaleur et inhibition de l'ovulation) et comme un antagoniste au niveau des seins (138).

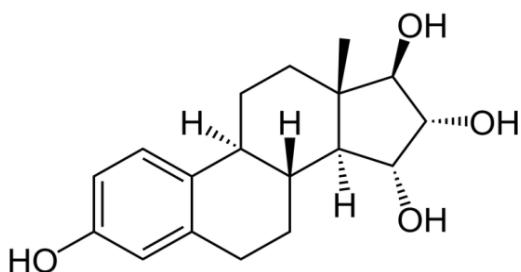


Figure 35 : Représentation de la molécule d'estétrol (22)  
estétrol : œstrogène fœtal

Une question subsiste : le risque cardiovasculaire des pilules à base d'œstrogènes naturels sera-t-il diminué par rapport à celui des pilules contenant de l'éthinylestradiol ? Une étude de cohorte prospective non interventionnelle (*International Active Surveillance Study*) a récemment été lancée en Europe et aux États-Unis pour évaluer le risque cardiovasculaire de l'association E2V/diénogest. Elle répondra peut être à cette interrogation.

A l'avenir, il faudra, de toute façon, continuer de respecter les contre-indications aux oestroprogestatifs, de sélectionner rigoureusement les utilisatrices de cette contraception et de bien les surveiller. Le ciblage des femmes à risque cardiovasculaire permettrait d'agir d'une manière préventive et de choisir des moyens de contraception adéquats. Mais s'il existe bien des facteurs de risque thromboembolique veineux, il ne semble pas exister de test prédictif d'accident cardiovasculaire sous pilule oestroprogesterative (22).

La pilule oestroprogesterative restera probablement, avec le dispositif intra-utérin, pendant de nombreuses années encore, une des principales méthodes de contraception réversibles.

#### 1.1.1.3. Les pilules oestroprogestatives à base de nouveaux progestatifs

Le diénogest est un 19-norstéroïde sans groupe éthynyl en  $17\alpha$  ayant des propriétés anti-androgéniques. Selon Zimmermann, la pilule oestroprogesterative minidosée, Valette® (EE 30 µg + diénogest 2 mg) (probablement prochainement commercialisée en France sous le nom de Dienile®) a un indice de Pearl de 0,14, une bonne tolérance et des effets bénéfiques significatifs sur l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme (139).

La trimégestone est un nouveau progestatif norprégnane ayant une forte affinité de liaison pour les récepteurs de la progesterone, une très faible affinité pour les récepteurs des

androgènes et une affinité non détectable pour les récepteurs des œstrogènes. Une pilule oestroprogestative composée de trimégestone et d'éthinylestradiol était en cours d'étude de phase II en 2001 (*Contraception Technology Update*, mai 2011) (22).

#### 1.1.1.4. La contraception d'urgence

La mifépristone (Mifégyne®) est un modulateur sélectif des récepteurs de la progesterone ayant obtenu, en France, une autorisation de mise sur le marché, en 1988. Elle est actuellement indiquée dans l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en association à un analogue des prostaglandines, jusqu'à 49 jours d'aménorrhée (soit 7 semaines d'aménorrhée). Le protocole d'administration validé tel que mentionné dans l'AMM, comporte l'administration de 600 mg de mifépristone par voie orale en 1 prise, suivie 36 à 48 heures plus tard, par l'administration soit de 400 µg de misoprostol par voie orale, soit de 1 mg de gémeprost par voie vaginale (140).

Les méthodes actuellement disponibles en France pour la contraception d'urgence sont le lévonorgestrel seul (Norlevo® 1,5 mg), l'acétate d'ulipristal (Ellaone® 30mg) et le DIU au cuivre.

Sachant que la progesterone joue un rôle important dans la mise en route d'une grossesse, on teste actuellement la mifépristone (RU 486) pour la contraception d'urgence. Cet anti-progesterone administré à raison de 10mg (en dose unique), dans les 5 jours suivant le rapport non protégé, est aussi efficace (85 %) et globalement aussi bien toléré que le lévonorgestrel à dose unique de 1,5 mg. D'autres substances, comme la gestrinone, qui sert au traitement de l'endométriose, sont évaluées dans l'intention d'accroître l'efficacité de cette approche (141).

La mifépristone a été étudiée en contraception d'urgence à la dose de 600 mg, 50 mg, 25 mg et 10 mg. Elle peut être administrée jusqu'à 120 heures après le rapport sexuel non protégé. La réduction des doses de mifépristone et l'allongement du délai post-coïtal (administration entre la 72<sup>ème</sup> et la 120<sup>ème</sup> heure) n'ont pas montré de réduction de l'efficacité. En revanche, en réduisant la dose de mifépristone, la perturbation du cycle est moins importante et le retour des règles se fait plus précocement.

Cette molécule administrée en phase pré-ovulatoire, bloque l'ovulation et retarde les menstruations. L'ovulation peut donc survenir plus tard au cours de ce cycle prolongé et une contraception complémentaire doit être utilisée. L'allongement du cycle est un facteur d'anxiété pour les patientes, et doit être expliqué, ainsi que la conduite à tenir en cas de retard dépassant 7 jours. Les effets secondaires de la mifépristone sont similaires à ceux observés sous lévonorgestrel.

Peu d'informations existent sur l'utilisation de la mifépristone et le taux de grossesses extra-utérines. Les études portant sur le rat montrent un transport accéléré de l'œuf fertilisé dans la trompe de l'animal sous anti-progestatif. Si une patiente porte une grossesse extra-

utérine, la mifépristone n'en perturbera pas le développement. La proportion de grossesses extra-utérines observées dans les études portant sur la mifépristone ne montre pas d'incidence modifiée par rapport à la population générale (142).

En dehors de son indication en contraception post-coïtale (dite d'urgence), le RU 486 pourrait être envisageable en contraception conventionnelle, soit d'une part en association avec des progestatifs, soit d'autre part, seul, en phase lutéale précoce, inhibant la maturation et l'activité fonctionnelle de l'endomètre ou surtout en continu en minidoses (< 5 mg/j). A la dose quotidienne de 5 mg en schéma continu, le RU 486 inhibe l'ovulation dans 95 % des cycles et induit une aménorrhée chez la grande majorité des femmes. La mifépristone en continu à très faibles doses peut potentiellement constituer demain une contraception orale sans œstrogènes (143).

L'utilisation à court terme des SPRM pour contrôler les saignements indésirables sous contraception par progestatif seul est également envisageable.

#### 1.1.2. Les contraceptifs œstroprogestatifs injectables

Il s'agit d'association œstroprogestatives injectables mensuellement. Déjà disponibles dans plusieurs pays, ces contraceptifs pourraient être introduits en France dans un avenir proche.

Tableau 25 : Principales associations œstroprogestatives injectables mensuelles possibles pour demain (144)

	Estrogènes	Progestatifs
Chinese Injectable N°1®	Estradiol valérate, 5mg	17-hydroxyprogesterone caproate, 250mg
Perlatal®	Estradiol enantate, 10mg	Dihydroxyprogesterone acétophénide, 150mg
Cyclofem® ou Lunelle®	Estradiol cypionate, 5mg	Dépôt médroxyprogesterone acétate, 25mg
Mesigyna®	Estradiol valérate, 5mg	Noréthistérone énante, 50mg

Les principaux avantages de ces contraceptifs injectables mensuels s'avèrent être un meilleur contrôle du cycle, une meilleure tolérance métabolique et une restauration plus rapide de la fertilité après l'arrêt de cette contraception qu'avec les progestatifs injectables retards trimestriels. Il s'agit, par contre, d'une méthode astreignante puisque l'injection doit avoir lieu tous les mois.

Ces contraceptifs injectables constituent une alternative pour les femmes qui ont un problème d'observance avec la contraception orale.

Un système d'injection (Uniject pour Cyclofem®) a été mis au point pour éviter tout risque de réutilisation de la seringue ou de l'aiguille (système de valve empêchant tout remplissage).

En Octobre 2000, Lunelle® a été approuvée aux Etats-Unis par la FDA. L'efficacité de ce nouveau contraceptif injectable (taux annuel de grossesse = 0,2 %), sa réversibilité à l'arrêt (taux de conception à 1 an = 82,9 %) ainsi que sa tolérance (clinique, métabolique et hémostatique) sont bonnes. Le contrôle du cycle est acceptable (70 % des femmes conservent un cycle menstruel normal après un an d'utilisation) même si le taux d'arrêt pour saignements irréguliers est de 8 % à l'issue de la première année.

La mise au point d'un dispositif permettant une auto-injection sous-cutanée de Lunelle®, en cours de développement, pourrait rendre cette contraception plus attractive.

En pratique, la première injection de ce contraceptif doit avoir lieu entre le 1<sup>er</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour d'un cycle menstruel normal, dans les 7 jours suivant une IVG ou encore dans les 3 à 6 semaines suivant un accouchement (sans allaitements). Les injections suivantes sont à prévoir entre 27 et 33 jours après la première injection. Les utilisatrices devront être informées de la possibilité d'irrégularités menstruelles pendant les trois premiers mois et doivent s'attendre à avoir des « règles » (métrrorragies de privation) 2 à 3 semaines après chaque injection (141).

### 1.1.3. Les nouvelles formes pharmaceutiques

L'un des principaux objectifs du développement de nouveaux contraceptifs étant de faciliter l'observance, le marché français pourrait s'enrichir de nouvelles formes pharmaceutiques, dans les années à venir.

#### 1.1.3.1. Le chewing-gum contraceptif

Le premier chewing-gum contraceptif « Femcon Fe® » a été commercialisé aux États-Unis en décembre 2006. Il se présente sous la forme d'une petite dragée, parfumée à la menthe, qui peut être mâchée ou avalée avec un verre d'eau.

Ce chewing-gum contraceptif, produit par le laboratoire Warner Chilcott, contient les mêmes hormones que les contraceptifs oraux traditionnels. De fait, Femcon Fe® correspond à la version à mâcher d'Ovcon 35®, pilule oestroprogestative du même laboratoire. Il est à prendre sur 28 jours, avec 21 dragées actives et 7 inactives. Chaque dragée active contient 35 µg d'éthinyloestradiol et 0,4 mg de noréthindrone ; chaque dragée inactive contient 75 mg de fumarate de fer (145).

Si le caractère innovant de ce contraceptif réside plus dans sa forme que dans sa composition, celui-ci s'avère être une alternative intéressante pour les femmes ayant un problème d'observance avec leur pilule. Le Dr Lee Shulman, gynécologue obstétricien et président de l'association des professionnels de la santé reproductive, estime d'ailleurs que ce chewing-gum permettra de toucher les jeunes femmes, qui sont les plus exposées aux grossesses accidentnelles (146). Il vient, de plus, élargir la gamme des contraceptifs oraux, qui se limitait jusqu'alors aux pilules contraceptives.

La FDA souligne dans le commentaire qui accompagne l'autorisation de mise sur le marché que Femcon Fe® est aussi efficace que les autres pilules contraceptives, pour autant qu'il soit utilisé selon les indications reprises dans la notice. Les risques sont également les mêmes, avec une mise en garde particulière à l'adresse des fumeuses, qui s'exposent à des troubles cardio-vasculaires accrus, en particulier si elles sont âgées de plus de 35 ans (147).

#### 1.1.3.2. Un nouvel implant contraceptif

Des chercheurs américains, mandatés par la fondation Bill Gates, ont développé un implant contraceptif, contrôlable à distance par une télécommande. Fabriquée par la start-up Microchips, affiliée au *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), cette puce sous-cutanée pourra être gardée par la patiente jusqu'à 16 ans.

La puce, qui consiste en une petite plaque carrée de 20 millimètres sur 7, peut s'implanter sous la peau des fesses, de l'avant-bras ou de l'abdomen. Elle délivre quotidiennement 30 µg de lévonorgestrel, un progestatif de 2<sup>ème</sup> génération déjà utilisé dans de nombreuses pilules contraceptives. Le lévonorgestrel est également de la même famille que le progestatif utilisé dans Nexplanon®, seul implant contraceptif actuellement autorisé en France et efficace durant 3 ans.

Les hormones, en quantité suffisante pour 16 ans d'utilisation, sont stockées dans de minuscules réservoirs fixés sur la puce, à l'intérieur du dispositif, et protégés par un joint de titane et de platine, hermétique. Pour diffuser la dose de lévonorgestrel quotidienne, la batterie interne va envoyer une petite décharge électrique qui va, temporairement, faire fondre le joint de titane et libérer l'hormone.

La puce contraceptive pourrait également résoudre l'un des principaux inconvénients des implants contraceptifs actuellement commercialisés, qui nécessitent, pour être désactivés, d'être retirés. Avec la puce contraceptive, la femme pourra interrompre sa contraception, si elle le souhaite, par un simple appui sur une télécommande contrôlant à distance l'activation et la désactivation de l'implant. Microchips assure que le dispositif ne présente aucun risque pour la santé.

Il reste néanmoins du chemin à parcourir ; Microchips a déjà déposé une demande auprès de la FDA pour valider son projet et les dirigeants de la start-up se penchent désormais sur un procédé de cryptage des données transmises par les puces. Microchips espère une mise sur le marché de la puce contraceptive en 2018 (148).

### 1.2. Les microbicides

Il est, tout d'abord, important de distinguer les spermicides et les microbicides. Ces substances chimiques ont pour point commun d'être introduites localement dans le vagin (ou le rectum). Toutefois, les spermicides protègent d'une grossesse alors que les microbicides évitent la transmission d'IST et notamment celle du VIH (149).

Alors que dans le monde entier, la communauté scientifique travaille à l'élaboration d'un vaccin contre le virus du SIDA (VIH), des travaux parallèles visent à développer des microbicides. Ceux-ci sont axés :

- sur la recherche de nouveaux produits qui aient une activité anti-IST (en particulier anti-VIH) et au moins pour certains d'entre eux, spermicides ; l'efficacité et l'innocuité de nombreux produits ont pu être démontrées *in vitro* mais restent à démontrer *in vivo*.
- sur les moyens d'améliorer leur acceptabilité et leur fiabilité grâce à de nouvelles présentations telles que les films, les suppositoires vaginaux à durée d'action prolongée, gels, composés moussants, ovules, diaphragmes ou à l'adjonction d'agents lubrificateurs adhérant à la paroi vaginale, etc.

L'association de microbicides antirétroviraux et de contraceptifs vaginaux hormonaux (en gel ou en anneau vaginal) permet une « double protection ». Elle protège des infections sexuellement transmissibles (VIH, Chlamydia etc.) et empêche la survenue d'une grossesse.

L'idéal resterait toutefois de regrouper les propriétés contraceptives et antimicrobiennes, au sein d'un même produit. C'est pourquoi, on s'est intéressé aux éventuelles propriétés microbicides des spermicides disponibles sur le marché.

Le premier candidat a été le nonoxynol-9. Une étude des essais cliniques a alors été réalisée. Les résultats se sont révélés surprenants : le risque d'infection au VIH était légèrement supérieur en cas d'utilisation du nonoxynol-9 par rapport au groupe utilisant un placebo. Le nonoxynol-9 ne protège donc pas les femmes d'une contamination par le VIH lors de rapports sexuels. Il crée, de plus, une irritation qui augmente le risque d'ulcères génitaux : RR = 1,18 (1,02 - 1,36) (150). Malgré cet échec, les recherches ont continué.

Jusqu'à présent, une seule étude a démontré *in vivo* chez des femmes, l'efficacité d'un microbicide en termes de protection contre le VIH. Il s'agit du ténofovir en gel vaginal à 1 % qui offre une protection contre l'infection par le VIH et le virus herpès simplex 2 (HSV-2). Ces premiers résultats très encourageants demandent à être confirmés (151).

L'efficacité d'un autre gel microbicide a été démontrée chez un modèle primate par des chercheurs du CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) de l'université Paris sud et du CNRS (Centre national de la recherche scientifique).

Ce gel est constitué de mini-protéines qui piègent le virus en mimant son récepteur CD4 à la surface de ses cellules cibles (les lymphocytes T). Appelés « miniCD4s », ces peptides se sont révélés capables de neutraliser la transmission du virus, lors de tests cellulaires *in vitro*. Formulés en gel microbicide, ils ont été testés pour la première fois sur un modèle animal.

« Six macaques femelles ont reçu une application du gel contenant 0,3 % de miniCD4s. Une heure après l'application du gel, elles ont été exposées à une forte dose de virus (10 fois la dose nécessaire pour provoquer l'infection dans 50 % des cas). Cinq d'entre elles ont été

totallement protégées de l'infection virale. Aucune trace de virus n'a été retrouvée chez ces dernières. La protection a été confirmée par une absence totale de séroconversion (les animaux ne sont ni séropositifs, ni malades) ». Cette étape validée devrait permettre l'accès aux phases cliniques sur l'homme (152).

La combinaison de plusieurs agents microbicides est une voie possible de développement.

Les microbicides constituent actuellement un axe prioritaire de recherche à l'échelon mondial (18<sup>ème</sup> conférence mondiale sur le SIDA, Vienne, 2010). Ils semblent être une voie de prévention prometteuse pour protéger efficacement l'organisme contre une infection par le VIH, lors de rapports sexuels (22).

## 2. La contraception masculine

Avec l'arrivée des méthodes médicalisées pour les femmes, une image d'hommes désengagés de la pratique contraceptive s'est progressivement installée. Et pourtant, certains hommes se sentent concernés par la maîtrise de la fécondité, allant même jusqu'à vouloir partager les responsabilités contraceptives. Certains utilisent d'ailleurs une contraception masculine. Si la contraception masculine se résume, aujourd'hui, à quatre méthodes : l'abstinence, le coït interrompu, la vasectomie et le préservatif, celle-ci sera amenée à se développer.

Les voies de recherche concernent la mise au point de méthodes contraceptives masculines hormonales, utilisant les androgènes seuls ou en association avec des progestatifs, et non hormonales, pouvant agir sur les cellules germinales ou la mobilité des spermatozoïdes.

La participation contraceptive des hommes ne se réduit toutefois pas aux méthodes dites masculines. Elle peut prendre d'autres formes : accompagner chez le gynécologue, s'impliquer dans le choix de la méthode contraceptive, faire penser à prendre la pilule etc. (153).

### 2.1. Rappel physiologique

Le testicule assure deux fonctions, les productions d'androgènes et de spermatozoïdes, contrôlées par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les neurones spécialisés de l'hypothalamus sécrètent de façon intermittente la GnRH responsable de la synthèse et de la libération par l'antéhypophyse de deux gonadotrophines, la LH et la FSH. La LH stimule la production et la sécrétion de stéroïdes par les cellules de Leydig, essentiellement la testostérone (de 3 à 10 mg/jour). Cette hormone réduit la sécrétion de la GnRH inhibant ainsi la production de gonadotrophines. En plus de son action endocrine sur l'expression et le maintien des caractères sexuels masculins, la testostérone dont la concentration testiculaire est très élevée (environ 100 fois la concentration plasmatique) exerce conjointement avec la FSH, un effet paracrine sur les cellules de Sertoli. De celles-ci dépendent toutes les étapes de la spermatogenèse : mitoses des spermatogonies, méiose, spermiogenèse et spermiation. La

testostérone est indispensable à la spermiogenèse et à la spermiation. La FSH améliore quantitativement la production de spermatozoïdes en favorisant la multiplication des spermatogonies ou en inhibant leur apoptose. Chez l'homme, le passage du stade de spermatogonie au stade de spermatozoïde dure 74 jours.

La contraception hormonale masculine a pour but d'empêcher la production de spermatozoïde de façon réversible. Lorsque les sécrétions de la LH et de la FSH (et donc de la testostérone) sont inhibées, les cellules de Sertoli sont privées de leurs deux principaux agents d'activation ; dans ces conditions, il se produit un arrêt de la spermatogenèse. Malgré de nombreuses recherches, il n'existe toujours pas de contraceptif masculin hormonal. L'une des principales difficultés est d'arriver à inhiber la production des spermatozoïdes tout en maintenant un taux d'androgènes physiologique, pour assurer une fonction sexuelle et des caractères sexuels secondaires normaux (pilosité, répartition du tissu adipeux etc.) (154).

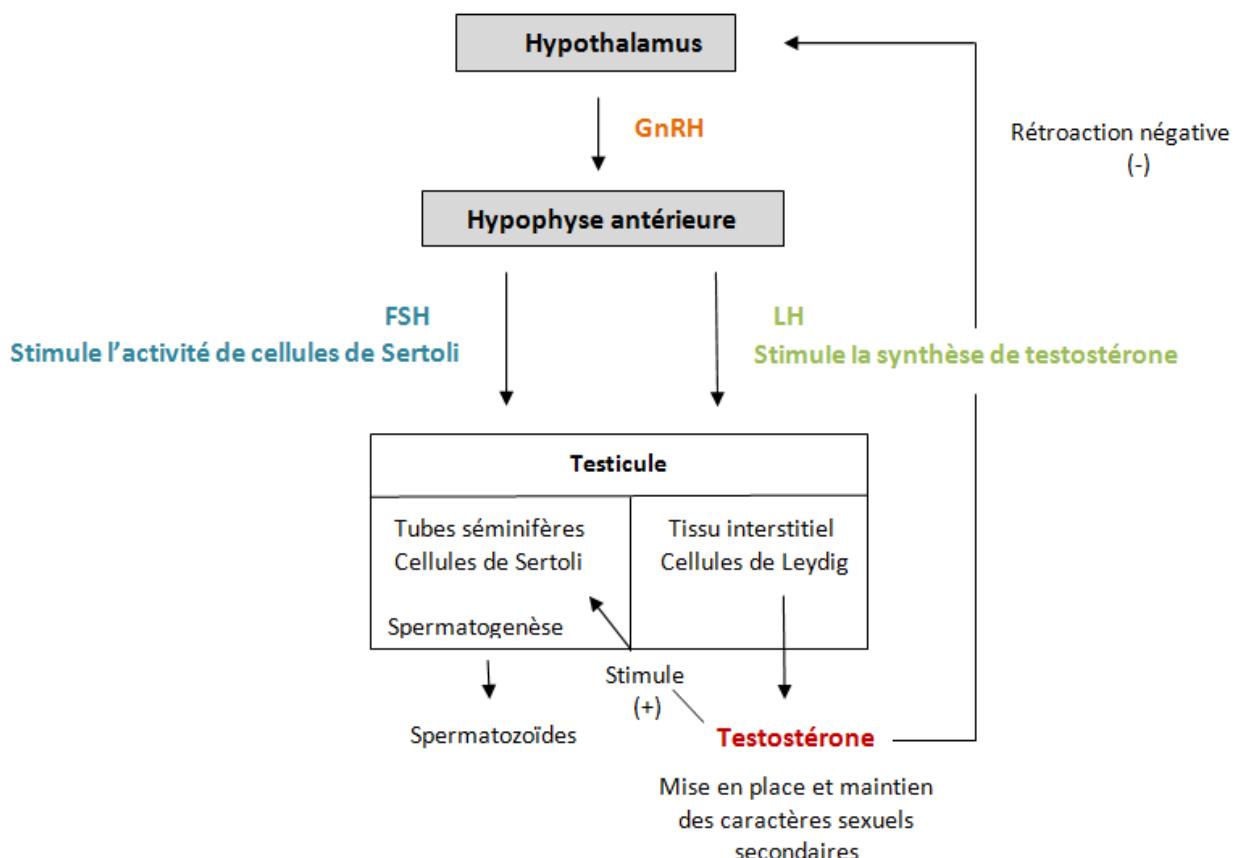


Figure 36 : Physiologie reproductive chez l'homme

## 2.2. Acceptabilité de la contraception hormonale masculine

A l'enquête de Susan Walker « *Attitudes to a male contraceptive pill in a group of contraceptive users in UK* », 49,5 % des répondants ont indiqué qu'ils seraient prêts à utiliser une « pilule pour hommes ». Dans un sondage international réalisé en 2002 par Klaas Heinemann, Farid Saad, Martin Wiesemes, Steven White et Lothar Heinemann auprès de plus de 9 000 hommes issus de quatre continents, 55 % des participants ont exprimé leur volonté

d'utiliser une méthode de contraception hormonale masculine. D'après une étude menée par le *Kaiser Family Foundation* en 1997, 66 % des hommes résidant aux États-Unis seraient prêts à utiliser une méthode de contraception hormonale masculine. Une étude internationale a été conduite à Edimbourg, Hong-Kong, Shanghai et Cape Town ; 943 hommes ont été interrogés pour savoir s'ils utiliseraient une pilule contraceptive. Le résultat de cette enquête est encourageant puisque 44 à 83 % des hommes ont répondu positivement. Cependant, d'après un sondage lancé par le *Science Museum of London*, seul un homme sur dix serait prêt à prendre un comprimé contraceptif. Les résultats de ces quelques études épidémiologiques montrent que la majorité des hommes seraient prêts à accueillir la contraception masculine de type hormonal. Ils mettent toutefois en évidence de grandes disparités entre les pays.

Une dernière étude a consisté à interroger 1 894 femmes en Ecosse, à Hong Kong, à Shanghai et en Afrique du Sud pour connaître leur position par rapport à la contraception hormonale masculine. Il s'est avéré que 90 % des femmes y étaient favorable, en Afrique du sud et en Ecosse, 71 % à Hong Kong et 87 % à Shanghai (155).

### 2.3. Molécules potentiellement utilisées dans la contraception hormonale masculine

A l'étude depuis les années 1970, l'objectif de la contraception hormonale masculine est d'obtenir idéalement une azoospermie, ou une oligospermie (< 3 millions de spermatozoïdes/millilitres (mL) de sperme). En effet, des études organisées par l'OMS ont montré que l'obtention d'une oligospermie inférieure à 3 millions/mL assure une contraception plus efficace que les préservatifs (156).

En contraception hormonale, deux grands types de protocoles ont été envisagés : la testostérone en monothérapie et la testostérone en association avec une autre molécule (notamment des hormones dites « féminines » comme la progestérone). De fait, un excès de testostérone a pour effet paradoxal de provoquer une inhibition de la spermatogenèse. Des tests ont été réalisés avec des injections de testostérone hebdomadaire ou sous formes à libération prolongée (implant, patchs...). De fait, cette hormone, détruite au niveau hépatique, ne peut pas être administrée par voie orale (157). Certaines recherches visent à neutraliser l'effet de la GnRH (hormone responsable de la synthèse et de la sécrétion de la FSH et de la LH, qui elles-mêmes interviennent dans la production de testostérone et dans la spermatogenèse) ou de la FSH sur la spermatogenèse. Une association de testostérone et d'antagonistes ou d'agonistes de la GnRH permettrait un effet contraceptif (158).

#### 2.3.1. Les androgènes seuls

Les premières études ont d'abord testé les androgènes seuls ; ceux-ci ayant, en théorie, la capacité d'inhiber les gonadotrophines et de maintenir un taux d'androgènes normal.

L'androgène le plus utilisé est l'énanthate de testostérone (ET). Après 6 mois d'administration de 200 mg d'ET par semaine, par voie intramusculaire, 85 % des hommes ont moins de 10 millions de spermatozoïdes/mL. Cependant, l'azoospermie n'est obtenue que

chez 35 à 60 % des hommes traités. Dans une deuxième étude du *World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility*, réalisée dans 15 centres sur 399 hommes, avec la même dose d'ET, 268 sont devenus azoospermiques, 35 oligospermiques (0,1 à 3 millions de spermatozoïdes/mL). Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement androgénique (3,7 mois en moyenne). La réponse au traitement est toutefois variable en fonction de l'origine ethnique (22). Les hommes d'origine asiatique obtiennent plus souvent une azoospermie que les hommes caucasiens (158). L'énanthate de testostérone utilisé par voie intramusculaire pose également des problèmes de tolérance. La fluctuation des taux plasmatiques étant trop grande, les pics supra-physiologiques sont responsables d'une prise de poids, d'acné, d'une diminution du HDL-cholestérol, d'une augmentation de l'hématocrite et même de troubles du comportement.

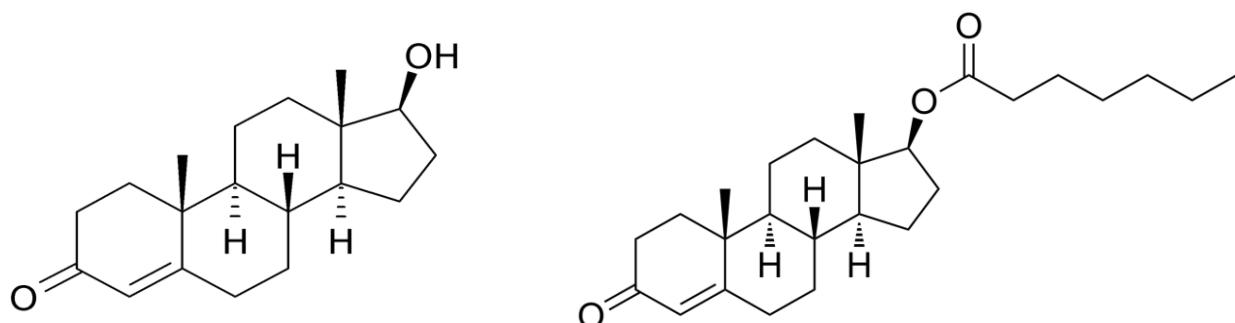


Figure 37 : Représentation des molécules de testostérone et d'énanthate de testostérone (159)

D'autres voies d'administration des androgènes ont alors été testées : voies transdermiques (patchs) et intra-abdominales (implants).

Les implants sous-cutanés de testostérone ont montré la même efficacité que l'énanthate de testostérone. Ils ont, en revanche, été associés à une plus grande stabilité des taux plasmatiques et une meilleure tolérance (160). Le  $7\alpha$  méthyl 19 nortestostérone (MENT) est un androgène synthétique très intéressant puisqu'il se révèle être 10 fois plus antigonadotrope que la testostérone, résiste à la  $5\alpha$  réductase et reste sensible à l'aromatase.

Une étude utilisant quatre implants sous-cutanés de MENT, délivrant chacun 400 µg/jour, a obtenu une azoospermie chez 64 % des hommes (161).

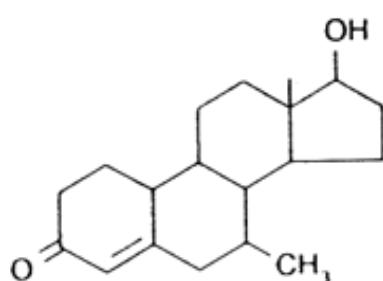


Figure 38 : Représentation de la molécule de  $7\alpha$  méthyl 19 nortestostérone (159)

Plus récemment, l'undécanoate de testostérone (UT) a été expérimenté chez 1 045 hommes chinois. Il a été administré, en intramusculaire, à raison de 500 mg toutes les 4 semaines. Cette étude est la plus grande étude multicentrique réalisée à ce jour (162). Elle a donné un taux d'azoospermie de 93 % et 9 grossesses ont été observées sur la période des deux ans. Cette étude donne donc un taux d'échec de 1,1 pour 100 hommes traités. Ce taux d'échec est plus faible que celui des autres méthodes de contraceptions masculines, en particulier les préservatifs. Il est proche des chiffres obtenus pour la contraception hormonale orale féminine. Ce traitement était bien toléré puisque le taux de continuation a été de 85 %. Dans cette étude, aucun effet secondaire majeur n'a été observé. Il n'a, par exemple, pas été observé d'élévation des transaminases, d'hémoglobine, d'antigène prostatique spécifique ou de dyslipidémies (22).

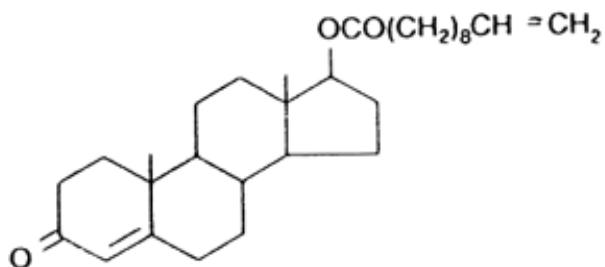


Figure 39 : Représentation de la molécule d'undécanoate de testostérone (159)

Aujourd'hui, la contraception hormonale masculine suffisamment efficace et largement disponible sur le marché n'est pas encore d'actualité. Malgré tout, les recherches continuent. L'androgène idéal devra avoir une demi-vie longue pour favoriser l'observance, une galénique à libération prolongée pour améliorer la tolérance, résister à la 5 α réductase pour éviter la toxicité prostatique, rester sensible à l'aromatase pour préserver le capital osseux et être plus anti-gonadotrope que la testostérone afin d'optimiser son efficacité (163).

### 2.3.2. Les progestatifs seuls ou associés aux androgènes

Les progestatifs ont été utilisés pour leur puissant effet anti-gonadotrope, seuls ou en association avec les esters de testostérone.

L'un des premiers progestatifs testés a été l'acétate de médroxyprogesterone (200 à 400 mg de MPA). Associé à de l'énanthate de testostérone, il induit une azoospermie chez 50 % des hommes traités. Après 20 semaines de traitement, 15 à 20 % des hommes n'ont néanmoins pas modifié leur spermogramme. Parce que le MPA s'accumule dans le tissu adipeux, la réversibilité du traitement est longue (1 an en moyenne). L'usage de l'acétate de médroxyprogesterone reste donc limité. Un autre progestatif a aussi été utilisé : l'acétate de cyprotérone (CPA). Si dans la majorité des cas, l'association de l'acétate de cyprotérone (25 à 100 mg de CPA) et de l'énanthate de testostérone a permis d'obtenir une azoospermie, elle a également été à l'origine d'anémies. L'utilisation de fortes doses d'acétate de cyprotérone est ainsi contre-indiquée (164).

Le troisième type de progestatifs est constitué par les dérivés de la 19-nortestostérone (19-NT). Les modifications de la molécule de testostérone sont à l'origine d'un effet progestatif mais aussi androgénique. Si ces progestatifs sont largement utilisés en contraception féminine, ils ont été testés tardivement en contraception masculine. Parmi ces molécules, le diénogest a été testé avec efficacité (165). D'autres progestatifs comme le lévonorgestrel et le désogestrel ont été utilisés en association avec les androgènes en contraception hormonale masculine. L'équipe de Bremner a tenté l'association d'un inhibiteur de la  $5\alpha$  réductase (dutastéride), du lévonorgestrel et de la testostérone. L'ajout de l'inhibiteur de la  $5\alpha$  réductase n'a pas potentialisé l'effet contraceptif de l'association du progestatif et d'androgènes (166).

Le désogestrel est administré chez les femmes sous forme d'un implant (Implanon<sup>®</sup>). Il est efficace après sa conversion en étonogestrel (ENG). Le groupe Anderson a donc choisi de tester l'association du désogestrel et de la testostérone, pendant 24 semaines. Le désogestrel a été administré par voie orale, à raison de 150 à 300 µg par jour et la testostérone, par voie sous-cutanée, à raison de 400 mg toutes les 12 semaines. Dès la 8<sup>ème</sup> semaine, la dose de 300 µg a permis d'obtenir une azoospermie chez 14 hommes traités (167).

Le groupe de Nieschlag a utilisé, en intramusculaire, l'association d'undécanoate de testostérone (1 000 mg/6 semaines) et d'énanthate de noréthistérone (NET-EN) (200 mg/6 semaines). Ce traitement a permis d'obtenir une azoospermie chez 13 hommes sur 14. Merigliola et al. ont montré sur un groupe plus important, soit 50 hommes, que l'administration de NET-EN et d'UT toutes les 8 semaines permettait d'obtenir une azoospermie dans 90 % des cas, sans augmentation du volume de la prostate (168). Les effets secondaires sont une prise de poids, une diminution du HDL-cholestérol et une augmentation du LDL-cholestérol.

La dernière association progestative et androgénique testée à ce jour est l'administration d'étonogestrel par voie orale et d'undécanoate de testostérone par voie intramusculaire, toutes les 4 à 6 semaines (169). A la 48<sup>ème</sup> semaine de traitement, 101 des 102 hommes traités ont obtenu un nombre de spermatozoïdes inférieur à 1 million/mL. L'association d'un implant d'ENG et d'injections d'UT à la dose de 750 mg toutes les 10 à 12 semaines, ou 1 000 mg toutes les 12 semaines, a été testée sur 354 hommes (170). Après 16 semaines de traitement, une spermatogenèse inférieure à 1 million/mL a été observée chez 89 % des hommes traités.

### 2.3.3. Les agonistes et antagonistes de la GnRH

La GnRH est un décapeptide, sécrété de manière pulsatile par l'hypothalamus, qui stimule la synthèse et la libération de gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH).

#### 2.3.3.1. Les agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH sont des molécules peptidiques obtenues à partir de la GnRH par substitution d'acides aminés. Ces modifications augmentent la durée de vie de la molécule

ainsi que son affinité pour le récepteur. Il se produit ainsi un phénomène de désensibilisation, identique à celui survenant lors d'une perfusion continue de GnRH. En effet, après une phase initiale de stimulation des gonadotrophines qui dure 1 à 2 semaines, il existe, dans un deuxième temps, une inhibition de celles-ci (allant jusqu'à une suppression totale de la LH). Douze études ont permis d'évaluer l'efficacité contraceptive des agonistes de la GnRH. Malgré l'utilisation de différents agonistes, à diverses doses, par différentes voies d'administration, et malgré l'association des androgènes, les résultats de ces études sont très décevants. En effet, parmi les 140 hommes, seuls 30 % ont présenté un nombre de spermatozoïdes à 5 millions/mL. Le nombre de cas d'azoospermie a, lui aussi, été très faible. Une étude récente du groupe Nieschlag a mesuré l'effet d'un traitement par agoniste de la GnRH donné à des hommes déjà traités par des injections d'androgènes (19-NT). Alors que les agonistes, administrés dans un 2<sup>ème</sup> temps, n'abaissent pas le nombre de spermatozoïdes chez ces patients, ils réduisent, en plus, l'effet inhibiteur sur le nombre de spermatozoïdes préalablement obtenu par les androgènes (171). Ces différentes études démontrent que les agonistes de la GnRH n'ont pas d'avenir dans la contraception masculine.

### 2.3.3.2. Les antagonistes de la GnRH

Les antagonistes de la GnRH, au contraire, semblent plus prometteurs. Leur mode d'action est différent de celui des agonistes. Ils agissent par compétition avec la GnRH endogène au niveau de récepteurs situés sur la membrane des cellules gonadotropes hypophysaires. Ils ne possèdent donc pas l'effet de stimulation initiale des agonistes et agissent rapidement. Chez les rongeurs et les primates non humains, l'association d'un antagoniste de la GnRH entraîne une azoospermie réversible avec un comportement sexuel normal (172). Chez l'homme, un traitement par un antagoniste, le Nal-Glu en injections sous-cutanées quotidiennes induit une azoospermie chez 7 des 8 sujets (173). Dans cette étude, l'énanthate de testostérone a été introduit à la 3<sup>ème</sup> semaine d'antagoniste, à la dose de 150 mg toutes les 2 semaines. Ce pourcentage d'azoospermie a été confirmé par une autre étude associant le Nal-Glu et des injections hebdomadaires de 25 mg d'ET (174). Une étude plus récente utilisant le Nal-Glu en association à des doses physiologiques de testostérone (100 mg par semaine d'ET dès le début des antagonistes) a induit une azoospermie chez les 8 sujets étudiés (175). Ce pourcentage d'azoospermie sous antagoniste est bien supérieur aux taux d'azoospermie obtenus avec un traitement androgénique ou une association androgène-agoniste de la GnRH.

Afin de diminuer la fréquence des injections, des améliorations dans la cinétique des antagonistes devront être apportées. Un traitement au long cours ne deviendra envisageable que si les injections sont mensuelles, ou mieux, trimestrielles et non quotidiennes. La pharmacocinétique du buciclate de testostérone a été étudiée chez des hommes hypogonadiques (176). Sa durée d'action lors d'une injection unique, est d'environ 3 mois. Ce traitement pourrait être envisagé comme traitement androgénique substitutif en contraception masculine, en association avec les antagonistes de la GnRH. L'association d'antagonistes de la GnRH et d'androgènes semble donc une voie très prometteuse dans l'avenir de la contraception.

Les principaux problèmes de la contraception hormonale masculine restent donc :

- le délai nécessaire d'action d'environ 74 jours pour inhiber la spermatogenèse, et le délai de réversibilité d'environ 3 mois ;
- les effets secondaires à long terme des androgènes et des progestatifs à fortes doses, encore peu connus ;
- la voie d'administration et la fréquence des injections des traitements hormonaux ;
- la suppression de la spermatogenèse qui reste inconstante chez beaucoup d'hommes traités par androgènes seuls.

A ce jour, les nouvelles associations de progestatifs et d'androgènes avec une cinétique prolongée sont encourageantes. Leurs effets à long terme sur l'hémostase, la prostate et le risque cardiovasculaire nécessitent néanmoins d'être évalués (22).

#### 2.4. Vasalgel®

Alors que la pilule masculine fait régulièrement l'objet d'études et d'avancées notables, une méthode de contraception non hormonale pourrait la devancer. Réversible et sans hormones, Vasalgel® s'injecte dans le canal déférent et bloque les spermatozoïdes. Il pourrait faire son apparition sur le marché en 2017.

Vasalgel® est développé par la *Parsemus Foundation*, une organisation non gouvernementale (ONG) américaine. Il s'agit d'un gel qui, contrairement à la pilule, ne contient pas d'hormones. Le polymère qu'il contient va venir perturber la membrane des spermatozoïdes, en modifiant la charge électrique, ce qui va les rendre incapable de se déplacer et donc de féconder un ovule. La procédure peut être comparée à une vasectomie sans scalpel. Ici, c'est un gel qui est injecté dans le canal déférent (canal qui permet aux spermatozoïdes de sortir du testicule et de rejoindre la prostate) alors que la vasectomie consiste à couper le canal. L'effet contraceptif est immédiat et de longue durée. Contrairement à la vasectomie, il semble que l'effet soit réversible. Si un homme souhaite restaurer le flux de spermatozoïdes, que ce soit après des mois ou des années, le polymère peut être éliminé du canal grâce à une autre injection (solution de bicarbonate de sodium).

La première étape a été de tester Vasalgel® sur des babouins. Ces tests se sont révélés concluants puisqu'au cours des 6 mois qui ont suivis l'injection, les babouins ont eu des interactions sexuelles avec une dizaine de femelles, et aucune grossesse n'est survenue. D'ici 2015, la *Parsemus Foundation* souhaiterait passer à l'étape suivante qui consiste en l'expérimentation de la méthode chez l'être humain. Si ce test se révélait être, lui aussi, positif, la commercialisation pourrait avoir lieu au cours de l'année 2017. Des tests supplémentaires sont prévus afin d'évaluer la viabilité des spermatozoïdes après la destruction du gel.

La mise au point d'une méthode réversible comme le Vasalgel® serait un progrès indéniable pour le contrôle des naissances et la prévention des grossesses non désirées dans toutes les populations, en particulier les pays en développement, où l'accès à la contraception

est difficile. En effet, le Vasalgel® est une substance peu coûteuse (la dose à injecter coûte moins cher que la seringue avec laquelle on la fait), la procédure très simple (une anesthésie locale, une injection dans chaque déférent, une efficacité immédiate) et semble jusqu'ici dénuée de danger.

Cette méthode n'est pourtant pas toute neuve. Elle est inspirée des recherches menées par le docteur indien, Sujoy Guha, sur une technique médicale appelée RISUG (*Réversible Inhibition of Sperm Under Guidance*) (177).

### 3. L'immunocontraception

Le terme « immunocontraceptif » s'est substitué à celui de « vaccin » qui entretenait des confusions avec les vaccins anti-infectieux destinés à avoir une durée d'action très longue. L'immunocontraception consiste en une immunisation de l'organisme de l'homme ou de la femme contre les antigènes nécessaires à la reproduction. Les vaccins contraceptifs sont testés depuis de nombreuses années, et ce à plusieurs niveaux, puisqu'ils peuvent cibler la production des gamètes (vaccins contre LH/GnRH), les fonctions gamétiques (vaccins contre des antigènes spermatiques ou contre les protéines de la zone pellucide de l'ovule) ou indirectement le zygote fécondé (vaccin contre la hCG). Malgré des efforts extensifs, la quête d'un immunocontraceptif n'a pas été, pour le moment, couronnée de succès.

Le seul ayant atteint le stade de développement clinique (phase II) agit contre la gonadotrophine chorionique (hCG), hormone spécifiquement placentaire (178). De nombreux essais sont, toutefois, encore nécessaires avant qu'un immunocontraceptif anti-hCG ne soit disponible.

Quant aux autres perspectives de contraception immunologique féminine et masculine (cible protéique spermatique et de la zone pellucide), elles nécessitent encore de nombreuses années de recherche si tant est que ces recherches se poursuivent. L'avenir en immunocontraception pourrait être le développement de produits à multiples épitopes pour optimiser la réponse immune et améliorer l'efficacité (179).

#### 3.1. Le vaccin anti-hCG

L'hormone chorionique gonadotrope est une hormone dimérique composée de l'association non covalente d'une sous-unité alpha (hCG  $\alpha$ ) de 92 acides aminés et d'une sous-unité beta (hCG  $\beta$ ) de 145 acides aminés. Cette hormone complexe constitue une cible privilégiée des vaccins pour le contrôle de la fertilité (VCFs).

L'hCG est l'une des premières molécules produites après la fécondation. En effet, les ARN messagers correspondant aux sous-unités de l'hCG sont détectables dans les quelques heures qui suivent l'implantation, dès le stade 4-8 cellules (180). Il en résulte qu'un vaccin anti-hCG agit potentiellement avant l'implantation de l'œuf fécondé et donc avant la grossesse.

L'utilisation d'un vaccin anti-hCG est, en ce sens, une méthode contraceptive et préventive, et pas contragestive (abortive).

Si des données récentes suggèrent que des anticorps anti-hCG sont naturellement produits par certains sujets (181), il a également été montré qu'une interruption du processus de reproduction intervient très précocement dans 22 % des cas de fécondation, avant même l'évidence clinique d'une grossesse (182). Ces observations laissent donc penser que le vaccin anti-hCG mimeraît l'un des processus naturels contrôlant la fertilité dans l'espèce humaine. Le vaccin anti-hCG a également pour intérêt de neutraliser une hormone présente uniquement au cours de la grossesse.

Les équipes qui travaillent sur le développement du vaccin anti-hCG sont pourtant confrontées à quelques difficultés. Celles-ci concernent notamment l'efficacité. Comme tout immunocontraceptif, il est souhaitable qu'un vaccin anti-hCG ait une efficacité chez au moins 95% des sujets. Les principales difficultés concernent toutefois la spécificité d'un vaccin anti-hCG. Cette hormone, qui est formée de sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ , présente, en effet, une grande homologie de structure avec la LH (hormone lutéotrope), la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la TSH (hormone thyroïde-stimulante). Alors que les sous-unités  $\alpha$  de ces quatre hormones sont identiques, la sous-unité  $\beta$  de la LH a 82 % d'homologie avec la  $\beta$ -hCG. La portion carboxy-terminale de la  $\beta$ -hCG, constituée de 24 acides aminés est, en revanche, absente de la  $\beta$ -LH. Une des stratégies de préparation du vaccin adoptée par l'institut de New Dehli en Inde a consisté à combiner la chaîne  $\alpha$  ou  $\beta$  de la hCG ovine, la chaîne  $\beta$  de la hCG humaine et l'anatoxine tétanique et/ou cholérique ; les chaînes peptidiques n'étant pas suffisamment immunogènes. Les premiers résultats obtenus rapportent 1 grossesse sur 750 cycles menstruels observés. Une autre approche soutenue par l'OMS utilise un peptide synthétique, analogue à la portion carboxy-terminale, associé à l'anatoxine diphtérique et un adjuvant : le muramyl dipeptide ; sa spécificité et son efficacité ont été démontrées sur la lapine et la rate, et son innocuité chez le singe; ce vaccin est en cours de développement clinique depuis plusieurs années (183).

### 3.2. Le vaccin anti-spermatozoïdes

Le développement de vaccins anti-gamètes a aussi fait l'objet de nombreuses études, coordonnées notamment par l'Organisation Mondiale de la Santé. L'intérêt potentiel de tels vaccins réside dans leur mode d'action puisqu'ils agiraient avant la fécondation. Parmi les vaccins anti-gamètes, les vaccins anti-spermatozoïdes ont été les premiers étudiés.

Les spermatozoïdes sont reconnus par l'organisme féminin comme étrangers. Dans le cadre d'une sélection naturelle, un grand nombre d'entre eux sont éliminés dans les voies génitales de la femme, en particulier dans l'utérus où les phagocytes et immunoglobulines sécrétaires IgA constituent une barrière naturelle.

Des études cliniques ont, par ailleurs, démontré que certains individus développent une réponse immune contre des antigènes du sperme et que lorsque cette réaction immunitaire devient anormale, elle peut être la cause de stérilité (environ 5 % des couples infertiles). La présence d'anticorps anti-sperme dans le sérum ou dans les sécrétions du tractus génital est donc associée à une réduction significative du taux de grossesse. Ce lien entre la présence d'anticorps anti-sperme et la stérilité est aussi suggéré par les études sur la réversibilité de la vasectomie. Les anticorps anti-sperme, détectés chez 70 % des sujets vasectomisés, peuvent, en effet, compromettre la réversibilité de la méthode.

De ces constatations est née l'idée d'une immunocontraception qui aurait beaucoup d'avantages par rapport aux méthodes actuellement proposées : peu contraignante, d'action longue, dépourvue d'effets secondaires liés à un déséquilibre endocrinien, réversible sous certaines conditions d'administration, et peu coûteuse.

Les chercheurs s'appliquent, aujourd'hui, à identifier un ou des antigènes de surface susceptibles d'entraîner une réaction de rejet suffisamment forte pour que l'efficacité contraceptive soit optimale. Parmi les nombreuses molécules à l'étude (SP10, MHS10, S20, P95 etc.) une protéine de membrane de 90 kilodaltons (kDa) de type tyrosine kinase semble être une bonne candidate. On retrouve des taux élevés d'anticorps dirigés contre cette protéine chez des patients stériles.

Des antigènes intracellulaires spécifiques des gamètes mâles sont aussi en cours d'identification. Le mieux caractérisé est le lactate déshydrogénase C4 (LDH-C4), une isoenzyme de la LDH spécifique des spermatozoïdes ; l'association d'un peptide synthétique et d'un virus de la vaccine recombinant permettent d'induire une forte production d'anticorps anti-sperme chez l'animal. Les spécialistes n'envisagent pas une application de ces méthodes avant 2015 (183).

De nombreuses méthodes de contraception sont actuellement à l'étude. Il est d'ailleurs difficile de prédire quelles méthodes seront prochainement disponibles en France. Les chercheurs sont toujours en quête de nouvelles molécules (œstrogènes naturels, progestatifs) et de nouvelles formes pharmaceutiques (chewing-gum, implant). Une chose est sûre, le domaine de la contraception n'a pas fini d'évoluer. A quand une contraception efficace dépourvue d'effets indésirables ?

## Conclusion

Depuis 1961, date de leur apparition sur le marché, les pilules contraceptives constituent l'un des moyens les plus efficaces pour prévenir une grossesse. Aujourd'hui, elles sont largement prescrites. Près de 5 millions de femmes utilisent la pilule contraceptive en France, ce qui représente 66 millions de plaquettes vendues chaque année (184). La pilule contraceptive est, aujourd'hui, la méthode de contraception la plus utilisée en France.

Ces dernières années ont vu naître une polémique autour de la prescription des contraceptifs oraux combinés. De nouvelles études ont confirmé le surcroît de risque thromboembolique des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations par rapport aux pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations. Leur déremboursement avait d'ailleurs été prévu pour septembre 2013. L'histoire s'est accélérée suite à la plainte d'une jeune femme victime d'un accident vasculaire cérébral. Le risque thromboembolique de ces pilules a alors été fortement médiatisé.

Si ce scandale a permis de faire prendre conscience de certains risques de la pilule, il a surtout été source d'inquiétude pour un grand nombre d'utilisatrices. Il semble donc important de rappeler que la pilule contraceptive comporte, comme tout médicament, des bénéfices et des risques. Alors que la contraception hormonale orale réduit l'incidence des cancers de l'ovaire, de l'endomètre et peut être même celle du cancer colorectal, elle augmente l'incidence d'autres cancers (cancers du sein, col de l'utérus, mélanome et hépatocarcinome). Ses effets indésirables sont bien connus. Si la pilule contraceptive augmente le risque thromboembolique artériel et veineux, il faut savoir que celui-ci existe chez n'importe quelle femme, y compris celles qui n'utilisent pas la contraception hormonale orale. Le risque thromboembolique associé à la prise d'une pilule de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération est, de plus, inférieur à celui qu'on observe pendant la grossesse. Il est donc important d'informer les femmes de l'augmentation du risque thromboembolique lors de la prescription d'une pilule contraceptive, tout en expliquant qu'il reste faible. L'apparition d'effets indésirables graves est, en effet, souvent liée à la présence de facteurs de risques. Il est, par ailleurs, important d'informer les femmes sous contraceptifs oraux combinés des premiers signes et symptômes d'accident thromboembolique et de la nécessité de consulter un médecin s'ils surviennent.

La France a mis en place plusieurs mesures afin de réduire la prescription des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations ; le déremboursement de ces pilules a été avancé à la fin du mois de mars 2013 et de nouvelles recommandations ont été largement diffusées auprès des prescripteurs. Ceux-ci doivent désormais prescrire, en 1<sup>ère</sup> intention, les pilules 2<sup>ème</sup> génération (en particulier lorsqu'il s'agit d'une première prescription). Ils doivent aussi être attentifs à la présence de facteurs de risques (tabac, obésité, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie etc.). Ainsi, lors de la première prescription de contraceptifs oraux combinés, un examen médical attentif et un examen biologique (cholestérol total, triglycérides, glycémie à jeun) sont obligatoires.

Enfin, il est important de ne pas céder à la panique. Tout arrêt de contraceptif doit être évalué par un professionnel de santé, qui pourra, le cas échéant, proposer une contraception non oestroprogestative telle que la pilule progestative pure, l'implant, le préservatif masculin ou féminin, un dispositif intra-utérin, un diaphragme, des spermicides etc. L'inquiétude ne doit, en aucun cas, conduire à un abandon de la contraception.

A l'issue de la ré-évaluation, l'ANSM a conclut que « le rapport bénéfice/risque des contraceptifs oraux combinés restait positif ». Celle-ci estime, en effet, que les bénéfices des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations continuent d'être supérieurs à leurs risques.

Si le pharmacien d'officine joue déjà un rôle significatif en matière d'éducation à la contraception, celui-ci pourrait se voir attribuer de nouvelles missions ; l'objectif étant de faire de ce professionnel de santé, un véritable acteur de la réduction des grossesses non désirées.

Le pharmacien d'officine est aujourd'hui habilité à délivrer les différents moyens de contraception, qu'ils soient soumis à prescription médicale ou disponibles sans ordonnance. Il a alors un rôle d'information sur le bon usage de la méthode et la conduite à tenir en cas d'oubli. Depuis 2009, la loi « HPST » autorise le pharmacien d'officine à renouveler une prescription de contraception orale pour une durée de 6 mois et sous certaines conditions.

Le pharmacien d'officine contribue également :

- à l'information des utilisateurs/utilisatrices sur les différentes méthodes contraceptives existantes ;
- au contrôle de la bonne utilisation et de l'observance de la méthode choisie ;
- à l'information sur la conduite à tenir en cas de rapports non ou mal protégés ;
- à l'éducation et à la prévention des infections sexuellement transmissibles.

Le pharmacien d'officine apparaît très impliqué en ce qui concerne la contraception. Ses compétences, sa proximité et sa disponibilité font de lui un interlocuteur privilégié. Au-delà de la délivrance, son rôle est particulièrement important en matière d'information, de conseil et si nécessaire, d'orientation vers un autre professionnel de santé.

On peut imaginer qu'à l'avenir le pharmacien d'officine soit amené à prescrire la contraception. Ce concept, déjà expérimenté au Royaume-Uni (Londres), au Canada et aux États-Unis (Seattle), a été bien accueilli par les utilisatrices. Il facilite l'accès à la contraception, augmente l'autonomie des femmes et pourrait, en plus, permettre une économie en termes de dépenses de santé (185).

Annexe 1 : Origine des techniques (22)

Techniques psychologiques	
Incantations, amulettes, talismans	Immémoriales
Techniques sexuelles	
Retrait, étreinte réservée, sodomie, continence	Immémoriales
Techniques prévisionnelles	
Calcul :	
- Rythme (Talmud)	Antiquité
- Ogino : probabilité d'ovulation	1928
- Knaus : prévision statistique	1930
- Calculateur électronique	1981
Température :	
- Van de Velde : courbe biphasique	1904
- Palmer et Lyon Devillers : relation progesterone température	1939
- Ferin et Van der Stappen : prévision par calcul et température	1947
Home test de détection de la période fertile par étude du pic urinaire de LH et d'oestrone-3-glucuronide et calculateur électronique	1997
Techniques mécaniques locales	
Manoeuvres expulsives du sperme	Antiquité
Ablutions	Renaissance
Préservatifs masculins :	
- cuir, écailles de tortue (Chine et Japon)	-3000
- soie, vessie de poisson (Chine et Japon)	Moyen âge
- vessie de chèvre, caecum de bouc	Antiquité
- tissus imprégnés d'herbes (Fallope)	1564
- caecum de mouton	XIIème siècle
- baudruche («Condom»)	XIIIème siècle
- caoutchouc vulcanisé (Good year)	1844
- latex	1880
- spermicides	Fin XXème siècle
- synthétiques	Fin XXème siècle
Préservatifs féminins :	
- caoutchouc	1920
- polyuréthane	1990
- latex	Années 1990

Pessaires : fientes de crocodile, miel, cire, gommes, résines, huiles, ouate, éponges	Antiquité
Diaphragmes :	
- papier huilé, feuilles de bambou (Chine et Japon)	-3000
- caoutchouc vulcanisé	1882
- latex et spermicides	1940
Capes cervicales :	
- latex vulcanisé	XXème siècle
- silicone	
Techniques chimiques locales	
Pessaires : acacia et miel produisant de l'acide lactique, carbonate de Na, acide tartrique, alun, salpêtre, sumac, cantharide et diverses plantes broyées et sucs.	Antiquité, -2000
Eponges vinaigrées, solutions citronnées	Derniers siècles
Spermicides mouillants, tensioactifs : chlorure de benzalkonium, nonxynol 9 :	
- ovules, crème	1950
- éponges imprégnées (Pharmatex)	1982
Dispositifs intra-utérins	
Acacia et miel, ouate de laine	Antiquité
Anneau en crin de florence (Richter)	1909
Anneaux de fils d'argent (Grafenberg)	1928
Spirale de plastique (Margulies)	1958
Anneaux de crins et argent (Oppenheimer)	1959
Anneau d'acier (Ota)	1959
Anneau de plastique (Ishisama)	1959
Polyéthylène (Lippes) :	1962
- avec cuivre (Zipper et Tatum)	1969
- avec progestatif (Mirena)	1975
- avec progestérone (Progestasert)	1976
- avec cuivre et argent (Nova T)	1980
Cuivre seul enfilé et implanté (Gynefix)	1995
Progestatif seul implanté	Recherche en cours
Contraception hormonale	
Concept de contraception hormonale (Haberlandt)	1931
Synthèse de l'éthinyloestradiol (Hohlweg et Inhoffen)	1938

Inhibition de l'ovulation par les oestrogènes (Albright)	1945
Inhibition de l'ovulation par la progesterone (Rock, Chang)	Années 1940-1950
Collaboration avec Katherine MacCormick et Margaret Sanger au financement et à la promotion d'une contraception physiologique féminine étudiée par Grégory Pincus	1950
Synthèse de la noréthistérone (Miramontes et Djerassi, Syntex, Mexico)	1951
Synthèse du noréthinodrel (Colton, Searle)	1953
Progestatifs macrodosés :	
- oraux : noréthinodrel, première «pilule» progestative (Pincus, Chang, Rock, Searle)	1954
Progestatifs microdosés :	
- oraux : chlormadinone (Martinez, Manotou)	1965
- injectables : norstéroïdes (NET-EN, Noristera, DMPA, DépoProvéra)	1965-69
Progestatifs autres voies :	
- implants (Norplant, Jadelle, Implanon)	1972-83
- patchs	Recherche en cours
- anneaux vaginaux	Environ 1965
Oestroprogestatifs :	
- oraux, de mono à quadriphasiques :	
Enovid, première «pilule» de noréthinodrel, 10 mg, et mestranol, 150 mg (Searle)	1955-60
Ortho Novum, noréthistérone 5 mg et mestranol 75 mg (Ortho, Syntex)	1955-62
Essai à grande échelle de contraception orale à Puerto Rico	1956
Enidrel, moins dosée (Searle)	1960
Anovlar, noréthistérone 4 mg et éthinyloestradiol 50mg (Schering)	1961
avec 30 mg d'EE	1974-76
avec 20mg d'EE	1988-96
avec 15mg d'EE	1999
Qlaira avec 1 à 3 mg de valérat d'oestradiol et 2 à 3 mg de diénogest	2009
- injectables (Lunelle)	1960-80
- patchs (Evra)	2002
- anneaux vaginaux (Nuvaring)	2001
Anti-progesterone : mifépristone, RU 486 (Beaulieu, Sakiz)	1983

Contraception systémique masculine	
Potions végétales	Antiquité
Progesteratifs oraux en continu avec androgènes correcteurs	1977
Androgènes, analogues et antagonistes de la GnRH	Recherche en cours
Gossypol : extrait de coton (Chine)	1972
Immunocontraception	Recherche en cours
Contraception d'urgence	
Manœuvres expulsives du sperme	Antiquité
Ablutions	Renaissance
DIU au Cu < 5 jours	Années 1970
Diéthylstilbestrol à fortes doses	1963
Œstrogènes à fortes doses (EE)	Années 1960
Oestroprogestatifs : - 2+2 (50 mg d'EE + 250 mg LNG à 12h d'intervalle < 72h (Yuzpe, Stéridil, Tétragynon))	1982
Progesteratifs : - LNG 1,5 mg (1< 72 h (Norlevo)) - LNG 0,75 mg (2 à 12h < 48 heures (Postinor, Hongrie))	1999-2004 Début années 1980
Mifépristone	Recherche en cours

Annexe 2 : Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS (2011) (185)

	Taux de grossesses de la première année		Taux de grossesses sur 12 mois
Méthode de planification familiale	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	
Capes cervicales	26*,9**	32*,16**	
Pas de méthodes	85	85	85

\*Taux de grossesses pour les femmes qui ont accouché

\*\*Taux de grossesses pour les femmes qui n'ont jamais accouché

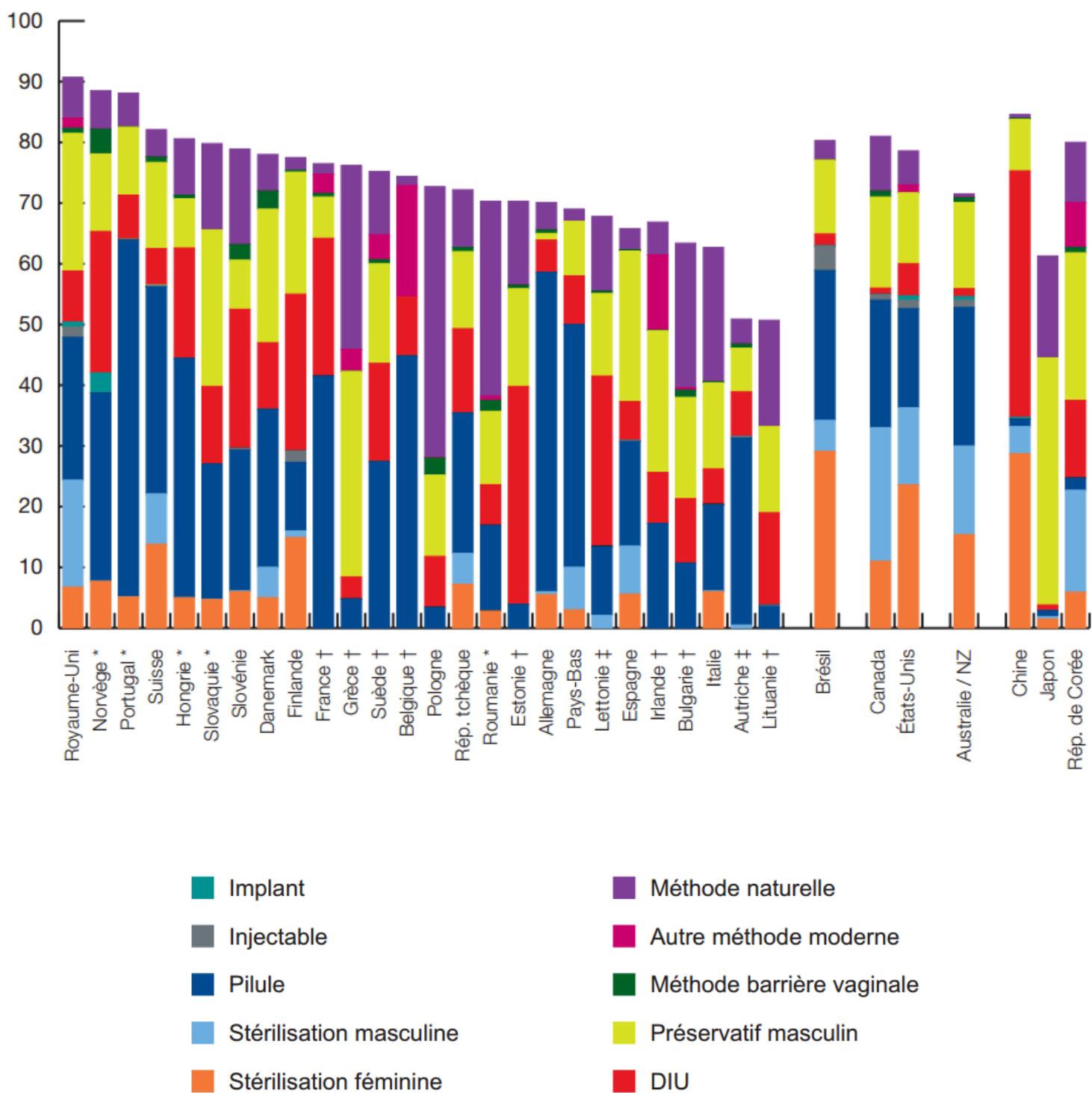
■ 0 - 0,9 très efficace ■ 1 - 9 efficace ■ 10 - 25 modérément efficace ■ 26 - 32 moins efficace

Annexe 3 : Législation relative au contrôle des naissances en France (22)

1810	Article 317 du Code pénal napoléonien : l'avortement est criminel.
31 juillet 1920	Sont puni de lourdes peines les auteurs ou complices de : - publicité ou information sur la contraception - diffusion de moyens contraceptifs ou abortifs.
27 mars 1923	L'avortement criminel sera jugé en correctionnelle pour éviter l'indulgence des jurys populaires.
29 juillet 1939	Aggravation des peines précédentes.
5 février 1942	L'avortement devient crime d'Etat.
1955	L'avortement thérapeutique est admis.
Loi du 28 décembre 1967 (loi n° 67-1176)	Loi Neuwirth ; décrets appliquées de 1969 à 1972 seulement : - la fabrication, l'importation, la vente en pharmacie des produits contraceptifs sont autorisés sous contrôle de l'Etat ; - la prescription des produits ou leur application ne peut être que médicale ; - les mineures doivent être autorisées par un des parents ; - les centres de planification et d'éducation sont autorisés et soutenus.
Loi du 4 décembre 1974 (loi n° 74 – 1026)	Les mineures désirant garder le secret peuvent bénéficier, comme pour les non-assurées, de la gratuité des produits et analyses dans les centres de planification familiale.
Décret du 5 mai 1975	L'anonymat complet est permis aux mineures consultant dans un centre de planification familiale.
Loi du 17 janvier 1975 (loi n° 75-17)	Loi Veil sur l'IVG : - suspension pour 5 ans de l'article 317 réprimant l'avortement, celui-ci ne pouvant être effectué que par un médecin, jusqu'à 10 semaines de grossesse sur une femme en situation de détresse ; - le consentement d'un parent est exigé pour une mineure ainsi qu'une résidence minimale de 3 mois pour une étrangère ; - l'avortement thérapeutique est autorisé quel que soit l'âge de la grossesse.
Loi du 31 décembre 1979 (loi n°79-1204)	- L'article 317 est aboli lorsque l'avortement est réalisé dans le cadre légal préalablement défini. - La mineure doit être consentante et la décision d'un juge des enfants peut pallier l'absence d'autorisation parentale. - Un enseignement sur la contraception sera donné aux médecins et aux paramédicaux.
Loi du 31 décembre 1982 (loi n°82-1172)	Remboursement de l'avortement.
Loi du 18 janvier 1991 (loi n° 91-73)	Suppression de l'interdiction de la publicité sur les préservatifs masculins.

Loi du 27 janvier 1993 (loi n°93-121)	Loi Neiertz : l'entraîne à l'IVG est punie (amende et emprisonnement).
Loi du 13 décembre 2000 (loi n°2000-1209)	Contraception d'urgence : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les médicaments peuvent être délivrés sans prescription médicale ;</li> <li>- ils sont éventuellement gratuits pour les mineures ;</li> <li>- ils peuvent éventuellement être administrés par les infirmières scolaires.</li> </ul>
Loi du 4 juillet 2001 (loi n° 2001-588)	L'IVG : <ul style="list-style-type: none"> <li>- peut être pratiquée jusqu'à 12 semaines de grossesse;</li> <li>- la consultation médicale doit informer sur les techniques possibles et les risques ;</li> <li>- l'entretien de conseil préalable ne reste obligatoire que pour les mineures ;</li> <li>- l'autorisation parentale ou tutorale n'est plus obligatoire, une personne majeure choisie par la mineure devant alors l'accompagner ; la prise en charge est anonyme et gratuite pour les mineures ;</li> <li>la méthode médicamenteuse peut être utilisée sans obligation d'hospitalisation ;</li> <li>- l'entraîne à l'IVG est sanctionnée.</li> <li>- L'interruption médicale de grossesse (IMG) sans limitation d'âge de grossesse est soumise à une commission de 3 membres non exclusivement médicale.</li> <li>- La stérilisation à visée contraceptive est autorisée.</li> <li>- L'information et l'éducation à la sexualité sont dispensées 3 fois par an dans les collèges et lycées.</li> </ul>
Arrêté du 12 octobre 2005	Les sages-femmes sont autorisées à prescrire la contraception hormonale en suites de couche ou d'IVG, la contraception hormonale d'urgence et les spermicides.
Loi «HPST» du 21 juillet 2009 (loi n°2009-879)	Les sages-femmes sont autorisées à : <ul style="list-style-type: none"> <li>- réaliser des IVG médicamenteuses ;</li> <li>- prescrire des examens biologiques ;</li> <li>- poser des stérilets ;</li> <li>- prescrire une contraception hormonale sauf situations pathologiques devant être prises en charge par un médecin.</li> <li>- Les pharmaciens et 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.</li> </ul>

Annexe 4 : Prévalence contraceptive par type de méthode par pays (union européenne, pays de l'association européenne de libre-échange (AELE) et autres pays sélectionnés) (186)



## Annexe 5 : Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1er janvier 2013 (187)

Contraceptifs oraux commercialisés en France au 01 Janvier 2013 Estro-progestatifs					
Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
1 <sup>ère</sup>	Noréthistérone	Triphasique	Noréthistérone 500 puis 750 µg puis 1000 µg, EE 35 µg	Triella	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
2 <sup>ème</sup>	Lévonorgestrel	Monophasique	Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg	Minidril – Ludéal - Zikiale	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Lévonorgestrel 100 µg, EE 20 µg	Leeloo – Lovavulo - Optilova	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Biphasique	Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Adépal - Pacilia	21 cp (7+14) + 7 j d'arrêt
		Triphasique	Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Trinordiol – Amarance – Daily - Evanecia	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt
	Norgestrel	Monophasique	Norgestrel 500 µg, EE 50 µg	Stédiril	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
3 <sup>ème</sup>	Désogestrel	Monophasique	Désogestrel 150 µg, EE 20 µg	Mercilon - Désobel 150/20 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/20 Biogaran / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Désogestrel 150 µg, EE 30 µg	Varnoline - Désobel 150/30 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/30 Biogaran / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Varnoline continu	21 cp actifs + 7 placebo
	Gestodène	Monophasique	Gestodène 60 µg, EE 15 µg	Edenelle - Mélodia – Minesse – Optinesse - Sylviane - Gestodène Ethinylestradiol 60/15 Biogaran / Teva / Arrow / Zentiva	24 cp actifs + 4 placebo
			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	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
Autres (parfois appelées 4 <sup>ème</sup> génération)	Gestodène		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	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Phaéva - Tri-Minulet - Perléane	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt
	Norgestimate	Monophasique	Norgestimate 250 µg, EE 35 µg	Cilest - Effiprev	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg	Tricilest - Triafermi	21 cp (7+7+7) + 7 j d'arrêt
	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg	Bélara	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
	Drospirénone	Monophasique	Drospirénone 3 mg, EE 30 µg	Jasmine – Convuline - Drosipibel 3 mg / 30 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 30 µg Biogaran	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Drospirénone 3 mg, EE 20 µg	Jasminelle – Bélanette - Drosipibel 3 mg / 20 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Jasminelle continu - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran continu	21 cp actifs + 7 placebo
	Diénogest	Multiphasique	Diénogest 5 paliers en mg : 0, 2, 3, 0 puis 0 Valératé d'estradiol 5 paliers en mg : 3, 2, 2, 1 puis 0.	Qlaira	26 cp actifs (2+5+17+2) et 2 placebo
	Nomégestrol	Monophasique	Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg	Zoely	24 cp actifs + 4 placebo

Contraceptifs oraux commercialisés en France au 01 JANVIER 2013 Progestatifs					
---	--	--	--	--	--

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
2 <sup>ème</sup>	Lévonorgestrel	---	Lévonorgestrel 30 µg	Microval	28 cp
3 <sup>ème</sup>	Désogestrel	---	Désogestrel 75 µg	Cérazette - Désogestrel 75 µg Actavis / Biogaran / Mylan / Teva -- Antigone	28 cp

cp : comprimé ; EE : éthinylestradiol ; j : jour

Annexe 6 : Document d'aide à la prescription des contraceptifs hormonaux combinés (188)



**INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM**

**DOCUMENT D'AIDE A LA PRESCRIPTION  
CONTRACEPTIFS HORMONNAUX COMBINES**

Veuillez utiliser ce document d'aide à la prescription conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit lors de toute consultation relative à l'utilisation de 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'éthinyloestradiol en association avec du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont considérés comme ceux qui présentent le risque thromboembolique veineux (TEV) le plus faible.
- Le risque encouru par une patiente dépend également de son risque thromboembolique intrinsèque. La décision d'utiliser un CHC doit 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 $\geq 160$ mmHg ou une pression diastolique $\geq 100$ 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, suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédent l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.

**Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence de l'utilisation d'un CHC**

<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un IMC supérieur à $30 \text{ kg/m}^2$ ?
<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, il est impératif de lui

	<u>conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.</u>
<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.) ?
<b>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.</b>	

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

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

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

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

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

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

Annexe 7 : Classement des cancers par incidence et décès en France (2011) (58)

Hommes				
Localisations	Incidence		Mortalité	
	Effectif (*)	Part (%)	Effectif (*)	Part (%)
Prostate	71 000	34,3	8 700	10,3
Poumon	27 500	13,3	21 000	24,9
Côlon-rectum	21 500	10,4	9 200	10,9
Vessie	9 100	4,4	3 500	4,1
Lèvre, cavité orale, pharynx	7 600	3,7	2 550	3
Rein	7 400	3,6	2 550	3
Lymphome malin non hodgkinien	6 400	3,1	1 990	2,4
Foie	6 400	3,1	nd	-
Pancréas	4 480	2,2	nd	-
Estomac	4 220	2	2 810	3,3
Mélanome de la peau	4 680	2,3	900	1,1
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	3 210	1,6	1 590	1,9
Œsophage	3 140	1,5	2 680	3,2
Larynx	2 720	1,3	830	1
Système nerveux	2 680	1,3	1 70	2
Testicule	2 320	1,1	90	0,1
Leucémie lymphoïde chronique	2 140	1	610	0,7
Leucémie aigüe	1 970	1	1 740	2,1
Thyroïde	1 630	0,8	140	0,2
Maladie de Hodgkin	920	0,4	170	0,2
Tous cancers	207 000	100	84 500	100

Femmes				
Localisations	Incidence		Mortalité	
	Effectif (*)	Part (%)	Effectif (*)	Part (%)
Sein	53 000	33,4	11 500	18,3
Côlon-rectum	19 000	12	8 300	13,2
Poumon	12 000	7,6	8 100	12,9
Corps de l'utérus	6 800	4,3	2 080	3,3
Lymphome malin non hodgkinien	5 300	3,3	1 680	2,7
Mélanome de la peau	5 100	3,2	720	1,1
Thyroïde	4 970	3,1	230	0,4
Ovaire	4 620	2,9	3 150	5
Pancréas	4 560	2,9	nd	-
Rein	3 680	2,3	1 290	2
Lèvre, cavité buccale, pharynx	3 100	1,7	1 460	2,3
Col de l'utérus	2 810	1,8	1 000	1,6
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	2 720	1,7	1 460	2,3
Estomac	2 200	1,4	1 620	2,6
Système nerveux	2 090	1,3	1 300	2,1
Vessie	1 880	1,2	1 170	1,9
Foie	1 830	1,2	nd	-
Leucémie aigüe	1 810	1,1	1 480	2,3
Leucémie lymphoïde chronique	1 650	1	450	0,7
Œsophage	1 140	0,7	760	1,2
Maladie de Hodgkin	920	0,6	120	0,2
Larynx	510	0,3	130	0,2
Tous cancers	158 500	100	63 000	100

**Annexe 8** :Extraits du Résumé Caractéristiques Produit de Diane 35® (189)  
(ANSM - Mis à jour le : 02/07/2014)

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1. Indications thérapeutiques**

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

Pour le traitement de l'acné, DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.3).

### **4.3. Contre-indications**

Ne pas utiliser ce médicament dans les pathologies et/ou situations décrites ci-dessous :

- Utilisation concomitante d'un autre contraceptif hormonal (voir rubrique 4.1),
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire),
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, par exemple) ou de prodromes (angor et accident ischémique transitoire, par exemple),
- Présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC),
- Présence d'un facteur de risque sévère ou de facteurs de risque multiples de thrombose veineuse ou artérielle (voir rubrique 4.4) tels que :
  - \* diabète avec symptômes vasculaires,
  - \* hypertension artérielle sévère,
  - \* dyslipoprotéinémie sévère.

- Prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ;

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les données cliniques et épidémiologiques concernant les associations estroprogestatives sont principalement issues des données obtenues avec d'autres associations estroprogestatives orales. C'est pourquoi les mises en gardes présentées ci-dessous s'appliquent également à DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé.

Si l'un(e) des affections/ facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent(e), les bénéfices de l'utilisation de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, doivent être évalués de façon individuelle au regard des risques possibles pour la patiente et discutés avec elle avant de commencer à utiliser DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé.

En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de l'une de ces affections ou de l'un de ces facteurs de risque, la patiente doit contacter son médecin. Le médecin devra alors décider s'il est nécessaire d'interrompre l'utilisation de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé.

## **Risque thromboembolique veineux et artériel**

Avant la prescription, il importe de rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique veineux et artériel et de prendre en compte les contre-indications ou précautions d'emploi.

La survenue de symptômes pouvant faire craindre l'imminence d'une complication impose l'arrêt du traitement: céphalées importantes et inhabituelles, troubles oculaires, élévation de la tension artérielle, signes cliniques de phlébite et d'embolie pulmonaire.

## **Troubles vasculaires**

- L'utilisation de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé est associée à une augmentation du risque thromboembolique veineux comparé à une non-utilisation. Le sur-risque d'événements thromboemboliques veineux (ETV) est maximal au cours de la première année d'utilisation de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ou lorsque la patiente reprend son traitement ou lorsqu'elle l'utilise après un intervalle sans contraceptif oral d'au moins un mois. Les événements thromboemboliques veineux peuvent être mortels dans 1 à 2 % des cas.

- Les études épidémiologiques ont montré que l'incidence des ETV est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les utilisatrices de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et pourrait être similaire au risque observé avec les COC contenant du désogestrel / du gestodène / de la drospirénone.

- Il est possible que l'on compte, parmi les utilisatrices de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, des patientes pouvant présenter un risque cardiovasculaire accru de façon inhérente, comme celui associé au syndrome des ovaires polykystiques.

- Les études épidémiologiques ont également montré une association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).

- De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont également été signalés ailleurs, p. ex. au niveau des veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiennes, chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux.

- Les symptômes d'une thrombose veineuse ou artérielle ou d'un accident vasculaire cérébral peuvent être notamment : douleur et/ou gonflement unilatéral inhabituel de la jambe ; douleur soudaine et sévère dans la poitrine, irradiant ou non dans le bras gauche ; essoufflement soudain ; apparition soudaine d'une toux ; céphalées inhabituelles, sévères, prolongées ; perte soudaine de la vision, partielle ou totale ; diplopie ; troubles du langage ou aphasicie ; vertiges ; perte de connaissance avec ou sans convulsions focalisées ; affaiblissement ou engourdissement très marqué touchant subitement un hémicorps ou une partie du corps ; troubles moteurs ; douleur abdominale aiguë.

Le risque thromboembolique veineux augmente dans les cas suivants :

- âge ;
- tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est important et l'âge avancé, en particulier après 35 ans). Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ;
- antécédents familiaux (événements thromboemboliques veineux survenus dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra

être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation d'un contraceptif hormonal ;

- immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention sur les jambes ou traumatisme majeur. Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du médicament (au moins quatre semaines à l'avance, en cas de chirurgie programmée) et de ne le reprendre que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si l'utilisation de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé n'a pas été interrompue à l'avance.

- obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>).

Le risque thromboembolique artériel ou d'accident vasculaire cérébral augmente dans les cas suivants :

- âge ;

- tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est important et l'âge avancé, en particulier après 35 ans). Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ;

- dyslipoprotéinémie ;

- obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>) ;

- hypertension artérielle ;

- migraine ;

- valvulopathie cardiaque ;

- fibrillation auriculaire ;

- antécédents familiaux (thrombose artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation d'un contraceptif hormonal.

Les autres affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables vasculaires sont notamment le diabète, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, p. ex.) et la drépanocytose.

L'augmentation du risque thromboembolique en période post-partum doit être prise en compte (pour plus d'informations, voir rubrique 4.6).

L'augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines au cours de l'utilisation de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé (pouvant être le signe précurseur d'un accident vasculaire cérébral (AVC)) peut constituer un motif d'arrêt immédiat de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé.

Il doit être spécifiquement indiqué aux femmes utilisant DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé de contacter leur médecin en cas de symptômes évoquant une possible thrombose. En cas de thrombose suspectée ou confirmée, l'utilisation de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé doit être interrompue. En raison de la tératogénicité de certains traitements anticoagulants par voie orale, une autre méthode de contraception doit être envisagée si nécessaire.

## Annexe 9 : Support d'information pour les utilisatrices des contraceptifs oraux combinés

The image shows a purple and white information leaflet from the ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) titled "VOUS et vos contraceptifs oestroprogestatifs". The leaflet includes a section on precautions for oestrogen-progestin contraceptives and a declaration form for side effects.

**ansm**  
Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

**VOUS et vos contraceptifs oestroprogestatifs**

**LORSQUE VOUS PRENEZ UN CONTRACEPTIF OESTROPROGESTATIF,  
VOUS DEVEZ RESPECTER PLUSIEURS PRÉCAUTIONS**

- Si vous fumez, il est conseillé d'arrêter de fumer car le risque de thrombose artérielle augmente de façon importante lors de l'association pilule + tabac ou pilule + cannabis.
- Si vous avez des doutes sur les facteurs et antécédents de risque thrombo-embolique dans votre famille, consultez la fiche de la HAS : Quelle contraception pour les femmes à risque cardio-vasculaire ? ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Si vous identifiez l'une des pathologies ou facteurs de risque décrits dans cette fiche, chez vous ou chez un membre de votre famille, signalez-le immédiatement à votre médecin traitant et/ou à votre gynécologue ou à votre pharmacien.
- Si une nouvelle maladie est survenue chez vous ou chez quelqu'un de votre famille depuis la prescription initiale, vous êtes invitée à le signaler à votre médecin traitant et/ou à votre gynécologue sans tarder car des précautions d'emploi ou des contre-indications peuvent alors exister.
- D'autres médicaments (antibiotiques...), y compris délivrés sans ordonnance, peuvent diminuer l'efficacité de votre contraception oestroprogestative. Indiquez toujours à votre médecin vos autres traitements et demandez conseil à votre pharmacien.
- En cas de chirurgie programmée, de traumatisme, fracture et plus généralement lors de tout problème médical, signalez bien le nom de la contraception que vous prenez car il s'agit bien d'un traitement en cours.
- En cas de long voyage en avion, il est conseillé de vous lever toutes les 3 heures environ et de boire abondamment des boissons non alcoolisées.

**Déclaration des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer un effet indésirable lié à l'utilisation d'un médicament. Ces remontées d'information sont essentielles à la tenue de statistiques fiables et indépendantes qui orienteront, si besoin, la prise de décisions de sécurité. Vous trouverez sur le site de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) le formulaire et les informations nécessaires pour vous permettre d'effectuer cette déclaration.

Ce document a été réalisé en collaboration avec la HAS.

**Comme tout médicament, les contraceptifs  
gestroprogestatifs peuvent comporter  
des effets indésirables qu'il faut  
reconnaître le plus tôt possible**

#### **LES EFFETS INDÉSIRABLES GÉNÉRALEMENT PEU GRAVES**

> Les plus fréquents sont des maux de tête, dont des migraines, et des saignements irréguliers entre les règles.

L'apparition ou l'aggravation de maux de tête doit impérativement être signalée à votre médecin prescripteur.

> D'autres troubles sont rares : troubles vaginaux (sécheresse vaginale...), modifications de l'humeur (irritabilité...) ou de la libido, troubles digestifs, cutanés, gonflement (œdème), augmentation ou diminution du poids, absence de règles ou douleur pendant les règles, tension ou écoulement des seins.

Tout effet indésirable apparaissant après la prise de pilule doit être signalé et discuté avec votre médecin.

#### **LES ACCIDENTS GRAVES MAIS RARES**

> La formation d'un caillot dans un vaisseau sanguin (thrombose).

Le caillot sanguin peut se former ou migrer :

- dans une veine des jambes, provoquant alors une phlébite.
- dans une artère qui irrigue :
  - le poumon, provoquant une embolie pulmonaire,
  - le cerveau, provoquant un accident vasculaire cérébral (AVC),
  - le cœur, provoquant un infarctus du myocarde.

Fumer augmente de façon importante ce risque.

Ces accidents sont peu fréquents<sup>2</sup> mais graves ;  
ils doivent être pris en charge en urgence.

<sup>2</sup> Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011 - Rapport (26/03/2013) disponible sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

#### **Bien reconnaître les signes qui doivent vous alerter**

##### **LES SIGNES ÉVOCATEURS DE PHLÉBITE**

- un gonflement (œdème) de l'une de vos cuisses ou jambes,
- une douleur avec ou sans gonflement d'un de vos mollets.

Dans ces cas,appelez ou consultez immédiatement votre médecin traitant, le médecin prescripteur ou le pharmacien.

Si ce n'est pas possible,appelez le SAMU-Centre 15 ou présentez-vous au service des urgences d'un hôpital ou d'une clinique.

##### **D'AUTRES SIGNES NÉCESSITANT UNE PRISE EN CHARGE EN URGENCE**

###### **> évocateurs d'embolie pulmonaire :**

- un essoufflement brutal, au repos ou inhabituel lors d'activités (montée d'escalier, conversation téléphonique...),
- la survenue de crachats sanglants,
- une accélération des battements du cœur (tachycardie), inhabituelle, inexplicable et persistante surtout si associée à un des signes précédents ;

###### **> évocateurs d'infarctus du myocarde :**

- une douleur dans la poitrine, souvent intense, angoissante, irradiant ou non vers la mâchoire, les épaules, le bras gauche ou les deux bras et ne cédant pas en moins d'une minute ;

###### **> évocateurs d'un accident vasculaire :**

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

Ces signes peuvent s'accompagner de vertiges ou de maux de tête intenses.

Dans ces cas,appelez immédiatement le SAMU - Centre 15

Ces accidents peuvent être graves mais sont rares.

# Bibliographie

1. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Etat des lieux et évolution de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés, [En ligne], file:///C:/Users/mathilde/Downloads/Contraceptifs-Oraux\_Evolution-consommation\_Fevrier2013.pdf, consulté le 12 avril 2014.
2. **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.** Contraception : les françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie?, [En ligne], <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/11/dp111026.pdf>, consulté le 14 avril 2014.
3. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Evolution de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés et autres contraceptifs de janvier 2013 à avril 2014, [En ligne] file:///C:/Users/mathilde/Downloads/Contraceptifs-Oraux\_Evolution-consommation-1janvier2013-avril2014%20(3).pdf, consulté le 11 avril 2014.
4. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Lettre aux professionnels de santé. Contraceptifs oraux combinés (COC) et risque de thrombose veineuse : préférer les pilules de 2ème génération contenant du lévonorgestrel, [En ligne], file:///C:/Users/mathilde/Downloads/lp-121221-Contraceptifs-oraux%20(4).pdf, consulté le 16 avril 2014.
5. **Organisation mondiale de la santé.** Thèmes de santé : Contraception, [En ligne], <http://www.who.int/topics/contraception/fr/>, consulté le 12 avril 2014.
6. **Larousse.** Dictionnaires de français : Contraception, [En ligne], <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/contraception/18642>, consulté le 13 mars 2014.
7. **Van de Walle Étienne.** Comment prévenait-on les naissances avant la contraception moderne? Population et sociétés, 2005, 418, p 1-4.
8. **Darbois, Yves.** La contraception orale et son évolution. Saint Etienne : Dumas, 1987. 103 p.
9. **Belloeil Vanessa.** Cours sages-femmes : Contraception.
10. **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.** Choisir sa contraception : les méthodes naturelles, [En ligne], <http://www.choisisrsacontraception.fr/moyens-de-contraception/les-methodes-naturelles/>, consulté le 18 mars 2014.
11. **CHU : Hôpitaux de Rouen.** Patch, anneau, implant - Les nouvelles contraceptions hormonales, [En ligne], [http://www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres/A99C533A-2819-4005-BD51-AD4E5871CD98/0/nouvelles\\_contraceptions.pdf](http://www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres/A99C533A-2819-4005-BD51-AD4E5871CD98/0/nouvelles_contraceptions.pdf), consulté 20 avril 2014.
12. **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.** Choisir sa contraception : le préservatif masculin, [En ligne], <http://www.choisisrsacontraception.fr/moyens-de-contraception/le-preservatif-masculin.htm>, consulté le 27 avril 2014.

- 13. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.** Choisir sa contraception : le préservatif féminin , [En ligne], <http://www.choisirscontraception.fr/moyens-de-contraception/le-preservatif-feminin.htm>, consulté le 27 avril 2014.
- 14. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.** La santé pour tous : le préservatif féminin, une protection efficace, [En ligne], <http://www.lasantepourtous.com/Infos-Sante/Le-preservatif-feminin-une-protection-efficace>, consulté le 27 avril 2014.
- 15. Ma sage femme et moi .** Diaphragme, [En ligne], <http://masagefemmeetmoi.com/contraception/contraception-locale/diaphragme>, consulté le 27 avril 2014.
- 16. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.** Choisir sa contraception : le diaphragme, [En ligne] <http://www.choisirscontraception.fr/moyens-de-contraception/le-diaphragme.htm>, consulté le 27 avril 2014.
- 17. Ma sage femme et moi.** Cape cervicale, [En ligne], <http://masagefemmeetmoi.com/contraception/contraception-locale/cape-cervicale>, consulté le 27 avril 2014.
- 18. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.** Choisir sa contraception : le dispositif intra-utérin (stérilet), [En ligne], <http://www.choisirscontraception.fr/moyens-de-contraception/le-sterilet-diu.htm>, consulté le 27 avril 2014.
- 19. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.** Choisir sa contraception : les spermicides, [En ligne], <http://www.choisirscontraception.fr/moyens-de-contraception/les-spermicides.htm>, consulté le 27 avril 2014.
- 20. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé et Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.** Choisir sa contrtaception : le patch contraceptif, [En ligne], <http://www.choisirscontraception.fr/moyens-de-contraception/le-patch.htm>, consulté le 27 avril 2014.
- 21. Healthwise staff.** Webmd : Birth control health center, [En ligne], <http://www.webmd.com/sex/birth-control/subdermal-implant-for-birth-control>, consulté le 29 avril 2014.
- 22. Serfaty, David.** Abrégés : Contraception. 4ème édition. Issy les moulineaux : Elsevier Masson, 2011. 562 p.
- 23. Bajos Nathalie, Bohet Aline, Le Guen Mireille et al.** La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques? Population et sociétés, 2012, 492, p 1-4.

24. **Serfaty, David.** Extrait des mises à jour en gynécologie médicale : Innovation en contraception, [En ligne], [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2009\\_GM\\_045\\_serfaty.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2009_GM_045_serfaty.pdf), consulté le 02 mai 2014.
25. **Ministère du travail, de l'emploi et de la santé.** L'interruption volontaire de grossesse. La revue française des affaires sociales, 2011, 1, p 213-221.
26. **Fonds anti-cancer.** Cancer de l'endomètre, [En ligne], <http://www.anticancerfund.org/fr/cancers/cancer-de-lendometre>, consulté le 6 mai 2014.
27. **Beaulieu Pierre, Lambert Chantal.** Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique. Québec : Les presses de l'Université de Montréal, 210. 880 p.
28. **Neal, Mickael.** Pharmacologie médicale : Hormones sexuelles et médicaments. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : De Boeck, 2007. 104 p.
29. **Brion JD, Buxeraud J, Couquelet J et al.** Traité de chimie thérapeutique : Médicaments en relation avec les systèmes hormonaux. Paris : TEC&DOC Lavoisier, 1995. 842 p.
31. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** NORLEVO (levonorgestrel) : un effet contraceptif réduit chez les femmes dont le poids est supérieur ou égal à 75 kg - Point d'information, [En ligne], <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/NORLEVO-levonorgestrel-un-effet-contraceptif-reduit-chez-les-femmes-dont-le-poids-est-superieur-ou-equal-a-75-kg-Point-d-information>, consulté le 09 mai 2014.
32. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011, [En ligne], [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/20906432df79174bc4f020ae8b137708.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/20906432df79174bc4f020ae8b137708.pdf), consulté le 10 mai 2014.
33. **Le Monde.** Marion Larat lance l'alerte sur les pilules, [En ligne], [http://www.lemonde.fr/festival/article/2014/07/29/14-decembre-2012-marion-larat-lance-l-alerte-sur-la-pilule\\_4464213\\_4415198.html](http://www.lemonde.fr/festival/article/2014/07/29/14-decembre-2012-marion-larat-lance-l-alerte-sur-la-pilule_4464213_4415198.html), consulté le 10 mai 2014.
34. **Collège des enseignants de chirurgie et de médecine vasculaire.** Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, [En ligne], [http://cemv.vascular-e-learning.net/poly/135\\_mte.pdf](http://cemv.vascular-e-learning.net/poly/135_mte.pdf), consulté le 11 mai 2014.
35. **Université médicale virtuelle francophone.** Pathologies vasculaires et troubles circulatoires, [En ligne], [http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_4/site/html/2.html](http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/2.html), consulté le 11 mai 2014.
36. **Wu O, Robertson L, Langhorne P et al.** Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism : a systematic review. The thrombosis risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. British Journal of Haematology, 2005, 131 (1). p 80-90.
37. **Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK et al.** Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. American journal of epidemiology, 199, 133 (1). p 32-37.

38. **Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP et al.** The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type : results of the MEGA case-control study. British Medical Journal, 2009, 339.
39. **Jvind Lidegaard, Ian Milsom, Reynir Tomas Gairsson et al.** Hormonal contraception and venous thromboembolism. Acta Obstetricia et Gynecologia Scandinavica - Nordic Federation of societies of obstetrics and gynecology, 2012, 91, p 769-778.
40. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** 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 attentifs aux manifestations cliniques, [En ligne], file:///C:/Users/mathilde/Downloads/DHPC\_140212\_COC%20(3).pdf, consulté le 12 mai 2014.
41. **Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL et al.** Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism : national follow-up study. British Medical Journal, 2009, 339.
42. **Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonneau S et al.** Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. Journal of thrombosis and haemostasis, 2004, 2, p 1594-1600.
43. **Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM et al.** Effects of second and third generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation : a randomized trial. Blood, 2004, 103, p 927-933.
44. **Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N et al.** Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. Contraception, 2004, 70, p 41-437.
45. **Gouault-Heilmann M, Ajzenberg N, Alhenc-Gelas M et al.** Recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante. Sang Thrombose Vaisseaux, 2006, 18 (1), p 29-42.
46. **Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE et al.** Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse. Journal des maladies vasculaires, 2009, 34, p 156-203.
47. **Gourdy P, Bachelot A, Catteau S et al.** Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : recommandations de la société française d'endocrinologie. Annales d'endocrinologie, 2012, 73, p 469-487.
48. **Gaffield ME, Culwell KR.** Medical Eligibility Criteria for Contraception Use, 4th edition . Geneva : WHO, 2010.
49. **Haute autorité de santé.** Infractus du myocarde, [En ligne], [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_765385/fr/infarctus-du-myocarde](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765385/fr/infarctus-du-myocarde), consulté le 16 mai 2014.
50. **Haute autorité de santé.** Accident vasculaire cérébral, [En ligne], [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1501300/fr/accident-vasculaire-cerebral-avc?xtmc=&xtcr=2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1501300/fr/accident-vasculaire-cerebral-avc?xtmc=&xtcr=2), consulté le 23 octobre 2014.

51. **Zoungrana, Anne-laure.** La survenue des accidents thrombo-emboliques chez la femme en âge de procréer, sous contraception hormonale orale. 17 janvier 2013. 158 p. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Faculté de pharmacie de Nantes.
52. **Ministère des Affaires sociale, de la Santé et des Droits des femmes.** Les chiffres clé de l'AVC, [En ligne], <http://www.sante.gouv.fr/les-chiffres-cles-de-l-avc.html>, consulté le 20 mai 2014.
53. **Sécurité sociale : L'assurance maladie.** Amélie-santé : Accident vasculaire cérébral (AVC), [En ligne], <http://www.ameli-sante.fr/accident-vasculaire-cerebral-avc/>, consulté le 20 mai 2014.
54. **Foubert, L.** Hyperlipidémies et pilule contraceptive. Sang Thrombose Vaisseaux, 1999, 11 (10). p 761-765.
55. **Godsland, IF.** Biology : risk factor modification by Ocs ans HRT lipids and lipoproteins. Maturitas, 2004, 47 (4). p 299-303.
56. **Mishell, DR.** Contraception. New England journal of medicine, 1989, 320. p 777-787.
57. **Yildizhan, R.** Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 30 µg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipids profiles and blood pressure. Arch Gynecol Obstet, 2009, 280 (2). p 255-261.
58. **La ligue contre le cancer.** Ligue-cancer : Les chiffres clé des cancers, [En ligne], [http://www.ligue-cancer.net/article/6397\\_les-chiffres-cles-des-cancers](http://www.ligue-cancer.net/article/6397_les-chiffres-cles-des-cancers), consulté le 18 mai 2014.
59. **Institut national de la santé et de la recherche médicale.** Cancer du sein, [En ligne], <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-du-sein>, consulté le 18 mai 2014.
60. **Institut national de veille sanitaire.** Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005, [En ligne], [http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation\\_cancer\\_1980\\_2005/estimation\\_cancer\\_1980\\_2005.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation_cancer_1980_2005/estimation_cancer_1980_2005.pdf), consulté le 18 mai 2014.
61. **Nkondjock A, Ghadirian P.** Facteurs de risque du cancer du sein. Médecine/Sciences n°2, 2005, 21. p 175-180.
62. **Haute autorité de santé.** Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage, [En ligne], [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/note\\_de\\_cadrage\\_depistage\\_du\\_cancer\\_du\\_sein\\_-identification\\_des\\_femmes\\_a\\_haut\\_risque\\_et\\_modalites\\_de\\_depistag.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/note_de_cadrage_depistage_du_cancer_du_sein_-identification_des_femmes_a_haut_risque_et_modalites_de_depistag.pdf), consulté le 20 mai 2014.
63. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** Breast cancer and hormonal contraceptives : further results. Contraception, 1996, 54 (suppl).
64. **Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.** Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet, 1996, 347. p 1713-1727.

65. Graesslin O, Quereux C, Fortier D et al. Extrait des mises à jour en gynécologie médicale : Contraceptions et cancer, [En ligne], [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2006\\_GM\\_073\\_quereux.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2006_GM_073_quereux.pdf), consulté le 21 mai 2014.
66. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE et al. Recent oral contraceptive use and risk of breast cancer (United States). *Cancer causes control*, 1996, 7. p 525-532.
67. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurse's Health Study, United States). *Cancer causes control*, 1997, 8. p 65-72.
68. Marchbanks PA, Mc Donald JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New england journal of medicine*, 2002, 346. p 2025-2032.
69. Kumle M., Weiderpass E, Braaten T et al. Use of oral contraceptives and breast cancer risk : the Norwegian-swedish women's life style and health cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention*, 2002, 11. p 1375-1381.
70. Dumeaux V, Alsaker E, Luna E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives : a large Norwegian cohort study. *International journal of cancer*, 2003, 105. p 844-850.
71. Skegg DCG, Paul C, Spears GFS et al. Progestogen-only oral contraceptives and risk of breast cancer in New Zealand. *Cancer causes control*, 1996, 7. p 513-519.
72. Strom BL, Berlin JA, Weber AL et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception*, 2004, 69. p 353-360.
73. Dehghani C. Contraception après cancer du sein : pourquoi et comment?, [En ligne], [http://www.natyb.fr/presse-contraception\\_après\\_cancer\\_sein\\_pourquoi\\_comment.html](http://www.natyb.fr/presse-contraception_après_cancer_sein_pourquoi_comment.html), consulté le 02 juin 2014.
74. Institut national du cancer. E-cancer : Cancer du col de l'utérus, [En ligne], <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-col-de-luterus/points-cles>, consulté le 03 juin 2014.
75. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A et al. Cervical cancer and use of oral contraceptives : a systematic review. *Lancet*, 2003, 361. p 1159-1167.
76. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 2007, 370. p 1609-1621.
77. Zondervan KT, Carpenter LM, Painter R et al. Oral contraceptives and cervical cancer-further findings from the Oxford Family. *British journal of cancer*, 1996, 73. p 1291-1297.
78. Moreno V, Bosch FX, Munoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection : the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 2002, 359. p 1080-1081.
79. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *Journal of the national cancer institute*, 2002, 94; p 1406-1414.

80. **Beral V, Hermon C, Kay C et al.** Mortality associated with oral contraceptive use : 25 year follow up of cohort of 46 000 women from royal college of general practitioners' oral contraception study. British medical journal, 1999, 318. p 96-100.
81. **Vessey M, Painter R, Yeates D.** Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. Lancet, 2003, 362. p 185-191.
82. **Institut national du cancer.** E-cancer : Dépistage du cancer du col de l'utérus, [En ligne], <http://www.e-cancer.fr/depistage/cancer-du-col-de-luterus>, consulté le 18 juin 2014.
83. **Vessey MP, Painter R, Powell J.** Skin disorders in relation to oral contraception and other factors, including age, social class, smoking and body mass index. Findings in a large cohort study. British journal of dermatolog, 2000, 143. p 815-820.
84. **Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC et al.** Oral contraceptive use and risk of melanoma in premenopausal women. British journal of cancer, 1999, 8. p 918-923.
85. **Karagas MR, Stukel TA, Dykes J et al.** A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. British journal of cancer, 2002, 86. p 1085-1092.
86. **Schlesselman JJ.** Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in united states. Obstetrics and gynecology, 1995, 85. p 793-801.
87. **Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J et al.** Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology, 2007, 47. p 506-513.
88. **Sarfati Julie, De Vernejoul Marie-Christine.** Impact de la contraception oestroprogestative et progestative sur la densité minérale osseuse. Revue du Rhumatisme, 2009, 76. p 222-226.
89. **Société française de rhumatologie.** Rhumatologie.asso : Dossier ostéoporose : Comment évolue la masse osseuse au cours de la vie, [En ligne], [http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0A-dossier-osteoporose/B3\\_masse\\_osseuse.asp](http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0A-dossier-osteoporose/B3_masse_osseuse.asp), consulté le 09 septembre 2014.
90. **Biver E, Uebelhart B.** RMS : Ostéoporose chez l'homme, [En ligne], [http://rms.medhyg.ch/article\\_p.php?ID\\_ARTICLE=RMS\\_390\\_1260](http://rms.medhyg.ch/article_p.php?ID_ARTICLE=RMS_390_1260), consulté le 09 septembre 2014.
91. **Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al.** The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2011, 96 (1). p 53 -58.
92. **Institut national du cancer.** E-cancer : Cancer de l'ovaire, [En ligne], <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-de-lovaire/points-cles>, consulté le 10 septembre 2014.
93. **Observatoire régional de la santé.** La santé observée dans les Pays de la Loire : Cancer de l'ovaire, [En ligne], [http://www.santepaysdelaloire.com/fileadmin/documents/ORS/ORS\\_pdf/LSO/2012LSOpdl\\_rapport.pdf](http://www.santepaysdelaloire.com/fileadmin/documents/ORS/ORS_pdf/LSO/2012LSOpdl_rapport.pdf), consulté le 12 septembre 2014.

94. **Riman T, Dickman PW, Nilsson S et al.** Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer : results from a Swedish case-control study. American journal of epidemiology, 2002, 156. p 363-373.
95. **Kumle M, Weiderpass E, Braaten T et al.** Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives : the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. British journal of cancer, 2004, 90. p 1386-1391.
96. **Beral V, Doll R, Hermon C et al.** Ovarian cancer and oral contraceptives : collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet, 2008, 371. p 303-314.
97. **Gross TP, Schlesselman JJ.** The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. Obstetrics and gynecolog, 1994, 83. p 419-424.
98. **Ness BB, Grisso JA, Klapper J et al.** Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives.SHARE Study Group.Steroid Hormones and Reproductions. American journal of epidemiolog, 2000, 152. p 233-241.
99. **Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA et al.** Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. Journal of the national cancer institute, 2002, 94. p 32-38.
100. **Le digabel, Jean françois.** Cancer de l'endomètre, [En ligne], <http://www.gyneco-ledigabel.fr/cancer-endometre.php>, consulté le 3 septembre 2014.
101. **Haute autorité de santé.** Cancer de l'endomètre, [En ligne], [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald\\_30\\_gm\\_endometre\\_inca\\_has\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_endometre_inca_has_web.pdf), consulté le 3 septembre 2014.
102. **Institut national du cancer.** E-cancer : Cancer de l'endomètre, [En ligne], <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-de-lendometre/points-cles>, consulté le 3 septembre 2014.
103. **Jick SS, Walker AM, Jick H.** Estrogens, progesterone and endometrial cancer. Epidemiology, 1993, 4. p 20-24.
104. **Villard L, Murphy M.** Endometrial cancer trends in England and Wales : a possible protective effect of oral contraception. International journal of epidemiology, 1990, 19. p 255-258.
105. **The Cancer and Steroid Hormone Study of the centers for disease control and the National Institute of Child Health and Human Development.** Combinaison oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. Journal of the american medical association, 1987, 257. p 796-800.
106. **Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al.** Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). Cancer causes control, 199, 10. p 277-284.
107. **Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S et al.** Risk factors among young women with endometrial cancer : a Danisk case-control study. American journal of obstetrics and gynecology, 2000, 182. p 23-29.

108. **Dossus L, Allen N, Kaaks R et al.** Reproductive risk factors and endometrial cancer : The European prospective investigation into cancer and nutrition. International journal of cancer, 2010, 127. p 442-451.
109. **Stanford JL, Brinton LA, Berman ML et al.** Oral contraceptives and endometrial cancer : do other risk factors modify the association ? International journal of cancer, 1993, 54. p 243-248.
110. **Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A et al.** Oral contraceptives and colorectal cancer risk : a meta-analysis. British journal of cancer, 2001, 84. p 722-727.
111. **Bosetti C, Bravi F, La Vecchia C.** Oral contraceptives and colorectal cancer risk : a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update, 2009, 15. p 489-498.
112. **Société française de dermatologie.** Dermato-info : L'acné, [En ligne], <http://dermato-info.fr/article/Acne>, consulté le 9 septembre 2014.
113. **Ayodele O Awojolu, Maria F Gallo, Laureen M Lopez et al.** Combined oral contraceptive pills for treatment of acne, [En ligne], file:///C:/Users/mathilde/Downloads/CD004425.pdf, consulté le 11 septembre 2014.
114. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Lettre aux professionnels de santé - Diane 35 et ses génériques (acétate de cyprotérone 2 mg et éthinodiol 35 µg) : Référence sur le marché français avec restriction de l'indication, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde, [En ligne], file:///C:/Users/mathilde/Downloads/DHPC\_140113-Diane35\_Gen\_Final%20(3).pdf, consulté le 11 septembre 2014.
115. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Diane 35 - Décision de la commission européenne : Restriction d'indication au traitement de l'acné modérée à sévère, chez les femmes en âge de procréer - Point d'information, [En ligne], [ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diane-35-Decision-de-la-Commission-europeenne-Restriction-d-indication-au-traitement-de-l-acne-moderee-a-severe-chez-les-femmes-en-age-de-procreer-Point-d-information](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diane-35-Decision-de-la-Commission-europeenne-Restriction-d-indication-au-traitement-de-l-acne-moderee-a-severe-chez-les-femmes-en-age-de-procreer-Point-d-information), consulté le 18 septembre 2014.
116. **Hannaford PC, Iversen I, Macfarlane TV et al.** Mortality among contraceptive pill users : cohorte evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. British Medical Journal, 2010, 340.
117. **Bajos Nathalie, Rouzaud-Cornabas Mylène, Panjo Henri et al.** La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif? Population et sociétés, 2014, 551. p 1-4.
118. **Paitraud, David.** Vidal - Contraception en France : évolution des pratiques au cours des 16 derniers mois, [En ligne], [http://www.vidal.fr/actualites/13849/contraception\\_en\\_france\\_evolution\\_des\\_pratiques\\_au\\_cours\\_des\\_16\\_derniers\\_mois/](http://www.vidal.fr/actualites/13849/contraception_en_france_evolution_des_pratiques_au_cours_des_16_derniers_mois/), consulté le 22 septembre 2014.
119. **Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques.** Les interruptions volontaires de grossesse en 2012. Etudes et résultats, 2014, 884.

120. **Gauthier, Yolande.** Jaydess un système de diffusion intra-utérin. Le moniteur des pharmacies, 2014, 3035. p 26.
121. **Tourette-Turgis C, Rébillon M, Pereira-Paulo L.** Inpes.santé : MOTHIV, un modèle d'intervention en mouvement sur l'observance thérapeutique , [En ligne], [http://www.inpes.sante.fr/jp/cr/pdf/2007/session8/session8\\_3003\\_mat/c.%20tourette-turgis.pdf](http://www.inpes.sante.fr/jp/cr/pdf/2007/session8/session8_3003_mat/c.%20tourette-turgis.pdf), consulté le 29 septembre 2014.
122. **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.** Inpes.santé : Une campagne pour rappeler qu'en cas d'oublis réguliers de prise de pilule, une autre contraception peut être envisagée, [En ligne], <http://www.inpes.sante.fr/30000/actus2011/027.asp>, consulté le 29 septembre 2014.
123. **Coutinho, Elsimar.** Is menstruation obsolete? How suppressing menstruation can help women who suffer from anemia, endometriosis or PMS. Royaume-uni : Oxford university press, 1999. 208 p.
124. **Food and drug administration.** Drugs.com : Seasonale, [En ligne], <http://www.drugs.com/pro/seasonale.html>, consulté le 30 septembre 2014.
125. **Serfaty, David.** Utilisatrices de pilules : n'être réglées qu'une fois par saison? Genesis, 2002.
126. **Food and drug administration.** Drugs.com : Seasonique, [En ligne], <http://www.drugs.com/pro/seasonique.html>, consulté le 30 septembre 2014.
127. **Foidart JM, Sulak PJ, Schellechmidt I et al.** The Yasmin® extended regime group. The use of an oral contraceptive containing ethinyloestradiol and drospirenone in an extended regimen over 126 days. Contraception, 2006, 73. p 34-40.
128. **Pinter B.** European Reproduction Health Care 2006, 11 (supplément 1). p 19-20.
129. **Contraceptive Technology Update (CTU).** New pill options given women choices while changing menstrual bleeding. CTU, 2006. p 85-88.
130. **Teichmann E.** Continuous LNG/EE, a low dose continuous-use oral contraceptive, provides similar efficacy and safety to a monthly cyclic oral contraceptive. European Journal of Contraception and Reproductive Health care, 11 (supplément). p 27.
131. **Freeman EW, Borisute H, Deal L et al.** Significant improvement in cycle-related symptoms following treatment with continuous oral contraceptive. European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2006, 11 (supplément). p 45.
132. **Stadlin KJ, König C, Piguet CM.** Qlaira - une nouvelle classe de contraceptifs - Des experts émettent un avis favorable sur un nouveau contraceptif hormonal, [En ligne], [http://sggg.ch/files/fckupload/file/Advertisorial/Qlaira\\_Reprint\\_Francais.pdf](http://sggg.ch/files/fckupload/file/Advertisorial/Qlaira_Reprint_Francais.pdf), consulté le 6 octobre 2014.
133. **Hoy SM, Scott LJ.** Estradiol Valerate/Dienogest in oral contraception. Drugs, 2009, 69 (12). p 1635-1646.
134. **Spinatsch, Esther.** I.m@ail : Qlaira® - un contraceptif oral quadriphasique, [En ligne], <http://upload.sitesystem.ch/B2DBB48B7E/4A5AC69C03/0D192EFE19.pdf>, consulté le 6 octobre 2014.

135 **La revue prescrire.** Estradiol + diénogest. Contraception orale : l'estradiol n'est pas un progrès. Prescrire, 2009, 314. p 890-892.

136. **Korver T.** Estradiol and nomegestrol acetate - a natural combination. European journal of contraception and reproductive health care, 2010, 15 (suppl 1). p 225.

137. **Gaussem P, Alhen-Gehas M, Thomas JL et al.** Hemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17 beta-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethynodiolide. European journal of contraception and reproductive health care, 2010, 15 (suppl 1). p 133-134.

138. **Coelingh Bennink H.** The properties of E4. 8<sup>ème</sup> congrès de la société européenne de gynécologie, Rome 10-13 septembre 2009.

139. **Zimmermann T, Dietrich H, Wisser KH et al.** The efficacy and tolerability of Valette : a postmarketing surveillance study. European journal of contraception and reproductive health care, 1999, 4. p 155-164.

140. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Répertoire des spécialités pharmaceutiques : Résumé des caractéristiques du produit, [En ligne], <http://agence-prd.anms.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62941601&typedoc=R&ref=R0229912.htm>, consulté le 29 septembre 2014.

141. **Serfaty D, D'arcangues C et la société francophone de contraception.** Gyneweb : Perspectives d'avenir en contraception hormonale, [En ligne], <http://www.gyneweb.fr/Sources/contraception/avenir.htm>, consulté le 29 septembre 2014.

142. **Pintiaux A, Beliard A, Firquet A et al.** Les SRPM en gynécologie. Réalités en gynécologie-obstétrique, 2012, 166.

143. **Brown A, Cheng L, Baird DT.** Daily low-dose mifepristone has contraceptive potential by suppressing ovulation and menstruation : a double-blind randomised control trial of 2 and 5 mg per day for 120 days. Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2002, 87 (1). p 63-70.

144. **Martínez GH, Castañeda A, Correa JE.** Vaginal bleeding patterns in users of Perlutal, a once-a-month injectable contraceptive consisting of 10 mg estradiol enanthate combined with 150 mg dihydroxyprogesterone acetophenide. A trial of 5462 woman-months. Contraception, 1998, 58. p 21-27.

145. **The Medical Letter on Drugs and Therapeutics.** In Brief : Femcon Fe : A Chewable Oral Contraceptive. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2007, 49. p 20.

146. **Johnson, Linda A.** The Washington Post : Drugmaker Makes Chewable Contraceptive., [En ligne], <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2006/12/07/AR2006120701300.html>, consulté le 30 septembre 2014.

147 **Food and drug administration.** Femcon Fe, [En ligne], [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021490s007lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021490s007lbl.pdf), consulté le 30 septembre 2014.

148. **Lee Dave.** British Broadcasting Corporation : News Technology : 'Remote control' contraceptive chip available 'by 2018' , [En ligne], <http://www.bbc.com/news/technology-28193720>, consulté le 7 octobre 2014.
149. **World health organization.** Microbicides, [En ligne], <http://www.who.int/hiv/topics/microbicides/microbicides/en/>, consulté le 7 octobre 2014.
150. **Siegfried N.** Nonoxylnol-9 dans la prévention de la contamination vaginale par le VIH d'une femme par un homme : Commentaire de la BSG (Bibliothèque de Santé Génésique de l'OMS), [En ligne], [http://apps.who.int/rhl/hiv\\_aids/nscom1/fr/](http://apps.who.int/rhl/hiv_aids/nscom1/fr/), consulté le 8 octobre 2014.
151. **Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA et al.** Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*, 2010, 329. p 1168-1174.
152. **Dereuddre-Bosquet N, Morellato L, Brouwers J et al.** MiniCD4 Microbicide Prevents HIV Infection of Human Mucosal Explants and Vaginal Transmission of SHIV162P3 in Cynomolgus Macaques. *Plos Pathogens*, 2012, 8 (12).
153. **Desjeux Cyril.** Histoire et actualité des représentations et pratiques de contraception masculine. Autre part, 2009, 52. p 158.
154. **Soufir, JC.** Contraception hormonale masculine par les androgènes seuls. Acquis et perspectives. *Andrologie*, 2012, 22. p 131-135.
155. **Glasier AF, Anakwe R, Everington D et al.** Would women trust their partners to use a male pill. *Human Reproductio*, 2000, 15. p 646-649.
156. **World health organization.** Task force on methods for the regulation of male fertility - Contraceptive efficacy of testosterone induced azoospermia in normal men. *Lancet*, 1990, 336. p 955-959.
157. **Oudshoorn, Nelly.** On masculinities, technologies, and pain : the testing of male contraceptives in the clinic and the media. *Science, technology & human values*, 1999, 24 (2). p 265-289.
158. **Huygues Eric, Nohra Joe, Vezzosi Delphine et al.** Contraceptions masculines non déférentielles : revue de la littérature. *Progrès en urologie*, 2007, 17. p 156-164.
159. **Amory JK, Bremner WJ.** Newer agents for hormonal contraception in the male. *Trends in endocrinology & metabolism*, 2000, 11. p 61.
160. **Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM.** Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1992, 75. p 1326-1332.
161. **Van Eckardstein S, Noe G, Brache V, et al.** A clinical trial of 7 alpha-methyl 19-nortestosterone implants for possible use as a long-acting contraceptive for men. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2003, 88. p 5232-5239.

162. **Gy Y, Liang X, Wu W, Liu M et al.** Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2009, 94. p 1910-1915.
163. **Gallo C, Christin-Maitre S.** Contraception : developments and news. *Annales d'endocrinologie*, 2007, 68 (suppl 1). p 39-52.
164. **Merrigliola MC, Bremner WJ, Costantino A et al.** Low dose of cyproterone acetate and testosterone enanthate for contraception in men. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1998, 13. p 1125-1229.
165. **Merrigliola MC, Bremner WJ, Costantino A et al.** Twenty-one day administration of dienogest reversibly suppresses gonadotrophins and testosterone in normal men. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2002, 87. p 2107-2113.
166. **Matthiesson KL, Amory JK, Berger R et al.** Novel male hormonal contraceptives : the hormonal and spermatogenic effects of testosterone and levonorgestrel combined with 5alpha-reductase inhibitor or gonadotrophin-releasing hormone antagonist. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2005, 90.
167. **Kinniburgh D, Anderson RA, Baird DT.** Suppression of spermatogenesis with desogestrel and testosterone pellets is not enhanced by addition of finasteride. *Journal of andrology*, 2001, 22. p 88-95.
168. **Merigliola MC, Constantino A, Saad F et al.** Norethisterone enanthate plus testosterone undecanoate for male contraception : effects of various injections intervals on spermatogenesis, reproductive hormones, testis and prostate. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2005, 90.
169. **Hay CJ, Brady BM, Zitzmann M et al.** A multicenter phase IIb study of a novel combination of intramuscular androgen (testosterone decanoate) and oral progestagen (etonogestrel) for male hormonal contraception. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2005, 90. p 2042-2049.
170. **Mommers M, Kersemaekers WM, Elliesen J et al.** Male hormonal contraception : a double blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2008, 93. p 2572-2580.
171. **Behre HM, Nashan D, Hubert W et al.** Depot gonadotropin releasing hormone agonist blunts the androgen-induced suppression of spermatogenesis in a clinical trial of male contraception. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1992, 74. p 84-90.
172. **Bremner WJ, Bagatell CJ, Steiner RA.** Gonadotropin-releasing hormone antagonist plus testosterone : a potential male contraceptive. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1991, 73. p 465-469.
173. **Tom L, Salameh W, Bhasin S, et al.** 73rd annual meeting of the endocrine society : Male contraception : achievement of reversible azoospermia by combined gonadotropin releasing hormone antagonist and testosterone treatment. Washington, 1991.

174. **Pavlou SN, Brewer K, Farley MG et al.** Combined administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone in men induces reversible azoospermia without loss of libido. Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1991, 73. p 1360-1369.
175. **Pavlou SN, Herodotou D, Curtain M et al.** 76 th annual meeting of the endocrine society : Complete suppression of spermatogenesis by co-administration of GnRH antagonist plus a physiologic dose of testosterone. Anaheim, 1994.
176. **Behre HM, Nieschlag E.** Testosterone buciclate 20 Aet-1 in hypogonadal men : pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1992, 75. p 1204-1210.
177. **Parsemus foundation.** Vasalgel, a multi-year contraceptive, [En ligne], <http://www.parsemusfoundation.org/vasalgel-home/>, consulté le 16 octobre 2014.
178. **Talwar GP, Singh O, Gupta SK et al.** The HSD-hCG vaccine prevents pregnancy in women feasibility studies of reversible safe contraception vaccine. American journal of reproductive immunology, 1997, 37. p 153-160.
179. **Hugon, J.** Contraception du futur chez la femme : enjeux et modalités. Mémoire pour le diplôme inter-universitaire de contraception. Université Paris VI et Paris VII.
180. **Bonduelle ML, Dodd R, Liebaers I et al.** Chorionic gonadotropin-beta mRNA, a trophoblast marker, is expressed in human eight-cell embryos derived from tripronucleate zygotes. Human Reproduction, 1988, 3. p 909-914.
181. **Pala A, Coghi I, Spampinato G et al.** Immunochemical and biological characteristics of a human autoantibody to human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone. Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1988, 67. p 1317-1321.
182. **Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF et al.** Incidence of Early loss of pregnancy. New england journal of medicine, 1988, 319. p 189-194.
183. **Clos, Jean.** L'immunité chez les animaux et les végétaux. Paris : Médecine Sciences Publications - Lavoisier, 2012. 417 p.
184. **Giroux J, Coubret A, Nouaille Y.** Le point sur les pilules oestroprogestatives et le risque de thrombose veineuse. Actualités pharmaceutiques, 2013, 527. p 43-45.
185. **Académie nationale de pharmacie.** " Délivrance des contraceptifs à l'officine : rôle éducatif du pharmacien, suite à la loi HPST", [En ligne], [http://acadpharm.org/dos\\_public/Contraception\\_Rapport\\_finalisE\\_2Eme\\_version\\_03.10.2011.pdf](http://acadpharm.org/dos_public/Contraception_Rapport_finalisE_2Eme_version_03.10.2011.pdf), consulté le 7 novembre 2014.
186. **Baird DT, Glasier AF.** Science medicine and the future : contraception. British Medical Journal, 1999, 319. p 969-972.