Risque de thrombose sous contraceptifs oraux : pharmacovigilance au CHU de Grenoble

Camille Jorioz

▶ **To cite this version:**

Camille Jorioz. Risque de thrombose sous contraceptifs oraux : pharmacovigilance au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01062626

HAL Id: dumas-01062626

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062626

Submitted on 10 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2014 N°

Risque de thrombose sous contraceptifs oraux : pharmacovigilance au CHU de Grenoble.

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

JORIOZ CAMILLE

Née le 14 Septembre 1988 à Perpignan

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 4 Septembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury et directeur de thèse : Madame le Professeur Diane GODIN-RIBUOT

Membres : Madame le Docteur Céline VILLIER

Monsieur le Professeur Pascal MOSSUZ

Madame le Docteur Elodie ALBRIEUX

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
		(Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)

GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie
VAN NOLLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
GAUTIER	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014) (TIMC-IMAG-THEREX)	Laboratoire
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015) GIN	Laboratoire
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire

CHRISTEN	Aude	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014) Pharmacochimie (DPM)	
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013) (TIMC-IMAG)	Laboratoire
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014) HP2(JR)	Laboratoire
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013) HP2(JR)	Laboratoire
OUIDIR	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire

Professeur Invité

NURISSO	Alessandra	(01/11/13 au 31/12/2013))	

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Diane GODIN-RIBUOT,

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse et d'avoir encadré ce travail. Merci pour vos précieux conseils.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Céline VILLIER,

Je vous remercie de m'avoir proposé cette étude et d'avoir codirigé ce travail de thèse.

Soyez assurée de ma reconnaissance sincère.

A Monsieur le Professeur Pascal MOSSUZ,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de vous être intéressé à mon travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Elodie ALBRIEUX,

Je te remercie d'avoir accepté de participer au jury et pour ces quelques mois passés à travailler ensemble. Merci pour ton soutien, tes encouragements et ta sympathie.

A tous les professeurs,

Je vous remercie pour tous vos enseignements durant ma scolarité.

A Madame Blanchard et Monsieur Gagneur,

Merci pour votre accueil et surtout merci de m'avoir fait partager votre savoir et votre expérience.

A l'équipe de la pharmacie du Rondeau,

Merci pour votre gentillesse. Travailler avec vous a été un grand bonheur.

A mes parents et ma sœur,

Merci pour votre soutien durant ces longues années d'études. Vous avez toujours été là pour moi et c'est grâce à vous que je suis arrivée là aujourd'hui. Merci de m'avoir permis de réussir et d'avoir toujours cru en moi. Merci pour votre amour. Je vous aime.

A ma famille,

Tout particulièrement merci à ma grand-mère pour son amour et son soutien et un grand merci à Véronique pour la relecture de ce travail.

A mes amis,

Merci pour tous les bons moments passés et ceux à venir. Merci aux Cannois pour tous ces étés, ils vont me manquer. Merci également à ceux qui m'ont soutenue durant ces derniers mois…

A ceux rencontrés sur les bancs de la fac,

Merci d'avoir rendu ces années d'études inoubliables.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 7
SOMMAIRE 9
LISTE DE FIGURES 12
LISTE DES TABLEAUX 14
LISTE DES ABREVIATIONS 15
INTRODUCTION 17
Partie A : GENERALITES 18
I. Physiologie endocrinienne 18
1. Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien 18
1. L'hypothalamus 18
2. L'hypophyse 18
3. Les ovaires 20
2. Déroulement du cycle ovarien 21
1. Phase préovulatoire ou folliculaire 21
2. Phase ovulatoire 23
3. Phase post ovulatoire ou lutéale 23
II. La contraception orale 26
1. Petit historique de la contraception 26
2. Composition des contraceptifs oraux 28
1. Les estrogènes 28
2. Les progestatifs 30
3. Mécanismes d'action des contraceptifs oraux 36
4. Pilule estroprogestative et pilule progestative 38
1. Les pilules estroprogestatives 38
2. Les pilules progestatives 41

Partie B : IMPACT DES CONTRACEPTIFS ORAUX EN MATIERE DE THROMBOSE 42
I. Modifications biologiques observées lors de l'utilisation des contraceptifs oraux 42
1. Impact sur l'hémostase 42
1. Rappel 42
2. Modification de l'hémostase observée sous contraception orale 45
2. Impact sur les métabolismes 47
1. Métabolisme des lipides 47
2. Métabolisme des glucides 49
3. Impact sur la tension artérielle 50

II. Les thromboses sous contraceptifs oraux 52
1. Accidents thromboemboliques veineux 52
1. Généralités 52
2. Données actuelles 53
3. Facteurs favorisants associés 60
2. Accidents thromboemboliques artérielles 65
1. Généralités 65
2. Données actuelles 65
3. Facteurs favorisants associés 68

Partie C : PHARMACOVIGILANCE DES CONTRACEPTIFS ORAUX AU CHU DE GRENOBLE 73
I. Introduction 73
1. Contexte français et mesures des autorités sanitaires 73
2. Quelques mots sur la pharmacovigilance 74
3. Objectifs de l'étude 76
II. Matériel et méthode 77
1. Type d'étude 77
2. Données utilisées et période investiguées 77
3. Déroulement de l'étude 77
4. Médicaments ciblés par l'étude 79
5. Sélection des patients 79
1. Pour l'analyse dans la base du CRPV grenoblois 79
2. Pour l'analyse dans le PMSI 80
III. Résultats et discussions 81
1. Evaluation de la sous-notification 81
1. Estimation au CHU de Grenoble 81
2. Taux de notification d'autres médicaments 82
3. Comparaison des taux de notification et discussions 82
2. Détection d'un nouveau signal dans la base de données du CRPV de Grenoble et répartition des thromboses en fonction des générations 84
1. Nouveau signal dans la base? 84
2. Répartition des thromboses en fonction des générations 86
3. Discussions 87
3. Implication des facteurs de risque associés 89
1. Pourcentage de patiente avec des facteurs de risque sur Grenoble ? 89
2. Discussions 91

CONCLUSION 93

BIBLIOGRAPHIE 95

ANNEXE 1 : CONDUITE A TENIR EN CAS D'OUBLI OU DE DECALAGE DE PRISE DE PILULE. 103

ANNEXE 2 : LISTE DES CONTRACEPTIFS ORAUX ESTROPROGESTATIFS COMMERCIALISES AU 1er JANVIER 2013. 104

ANNEXE 3 : LISTE DES CONTRACEPTIFS MICROPROGESTATIFS DISPONIBLES AU 1er JANVIER 2013. 106

ANNEXE 4 : CONTRE INDICATION DES CONTRACEPTIFS EP. 107

ANNEXE 5 : CODAGE PMSI. 108

LISTE DE FIGURES

Figure 1 : Biosynthèse des hormones stéroïdes

Figure 2 : Schéma de la folliculogenèse

Figure 3: Schéma de la synchronisation de cycles sexuels chez la femme

Figure 4 : Structure chimique du 17β-estradiol et de l'éthinylestradiol

Figure 5 : Structure chimique du valérate d'estradiol

Figure 6 : Structure chimique de la testostérone et de la 19-nortestostérone

Figure 7 : Structure chimique des principaux progestatifs dérivés de la testostérone

Figure 8 : Structure chimique des progestatifs issus de la progestérone

Figure 9 : Structure chimique de la spironolactone et de la drospirénone

Figure 10 : Cascade de la coagulation

Figure 11 : Modifications de l'hémostase sous contraception estroprogestative

Figure 12 : Physiologie du système Rénine Angiotensine Aldostérone

Figure 13 : Evolution des estroprogestatifs et de leurs effets biologiques et impact sur le risque thrombotique

Figure 14 : Risque d'AVC en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour

Figure 15 : Risque d'infarctus du myocarde chez les fumeuses

Figure 16: Risque d'infarctus du myocarde attribuable à la contraception en fonction de l'âge des utilisatrices

Figure 17: Evolution du nombre de cas en fonction des années. Détection d'un nouveau signal dans la base de données du CRPV de Grenoble ?

Figure 18 : Répartition des thromboses en fonction des générations (1985-2012)

Figure 19 : Implication des facteurs de risque dans la survenue des thromboses : 1985-2012

Figure 20 : Implication des facteurs de risque dans la survenue des thromboses : 2000-2012

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des progestatifs de synthèse utilisés en contraception orale

Tableau II : Risque relatif (IC 95%) d'accident TEV en fonction du dosage en EE, pour un même progestatif

Tableau III : Risque relatif de TEV (IC 95%) par rapport à l'absence de contraception orale et par rapport aux contraceptifs de deuxième génération

Tableau IV: Augmentation de la SHBG sous COC

Tableau V : Risque de thrombose veineuse associé à l'utilisation de la contraception orale en fonction de l'âge

Tableau VI: Risque de thrombose veineuse sous COC et thrombophilie: méta-analyse à partir de 7 études

Tableau VII: Risque relatif (IC 95%) ajusté sur l'âge, niveau d'éducation, l'année et les facteurs de risques

Tableau VIII: Répartition des thromboses survenues sous contraception EP. Etude PMSI 2012

Tableau IX : Résultats de la recherche dans la base de données grenobloise : 1985-2012

Tableau X : Implication des facteurs de risque suivant les thromboses : 2000-2012

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COC : Contraceptifs Oraux Combinés

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CT : Commission de Transparence

EE : Ethinylestradiol

EP : Estroprogestative

FSH : Follicule Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

hCG : Human Chorionic Gonadotropin

HDL : High Density Lipoproteins

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

IM : Infarctus du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

IP : Indice de Pearl

LDL : Low Density Lipoproteins

LH : Luteinizing Hormone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SHBG : Sex Hormone Binding Globulin

SMR : Service Medical Rendu

TEV : Thromboembolique Veineux

t-PA : activateur tissulaire du plasminogène

VLDL : Very low Density Lipoproteins

INTRODUCTION

Près de cinquante ans après la loi Neuwirth, votée le 28 décembre 1967, qui a légalisé la contraception orale en France, nous pouvons encore nous réjouir de ce progrès majeur qui a permis à des millions de femmes et de couples d'assumer leur sexualité et de maitriser leur fertilité. La contraception orale est actuellement de loin la méthode contraceptive la plus utilisée par les femmes françaises mais afin de répondre au mieux aux exigences de chaque couple, l'offre contraceptive s'élargit de jour en jour.

Comme dans toute thérapeutique, il existe des effets secondaires possibles lors de la prise d'une contraception hormonale. Les accidents cardiovasculaires artériels et veineux représentent la principale complication de la contraception estroprogestative (EP). Ces risques vasculaires ont été découverts rapidement après la mise sur le marché de ces traitements. Depuis, la contraception EP a beaucoup évolué aussi bien en termes de molécules, de dosages que de voies d'administration. Ces modifications avaient pour but de réduire les risques thrombotiques et d'améliorer la tolérance donc l'observance… Cependant, nous savons depuis quelques années que les pilules les plus récentes dites de 3ème et 4ème génération augmentent d'avantage le risque de thrombose veineuse que les pilules les plus anciennes.

En France, à l'occasion de la médiatisation d'un procès, le risque de thromboses associées aux contraceptifs oraux a été remis au centre des débats fin 2012. Dans ce contexte, ce travail de thèse qui a été réalisé en lien avec la pharmacovigilance du CHU de Grenoble, a eu pour objectif principal d'analyser les notifications spontanées enregistrées par le CRPV grenoblois pour voir rétrospectivement s'il y avait eu intensification du signal avant 2012 justifiant cette polémique. Il a également eu pour objectif d'évaluer la sous-notification des évènements thrombotiques en 2012 et d'étudier l'implication des facteurs de risque dans la survenue de ces accidents.

Partie A : GENERALITES

I. Physiologie endocrinienne (1–6)

Pour une bonne compréhension du mode d'action des contraceptifs, ces rappels sont nécessaires.

1. Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien

La fonction ovarienne est sous la dépendance de l'hypophyse, elle-même sous la dépendance de l'hypothalamus. L'ensemble forme l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien dont tous les étages sont étroitement liés.

1. L'hypothalamus

L'hypothalamus commande les sécrétions antéhypophysaires par l'intermédiaire d'une neurohormone, la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) aussi appelée gonadolibérine. La sécrétion de GnRH est qualifiée de pulsatile. Cette libération discontinue et rythmique est nécessaire pour une réponse hypophysaire normale. En effet, l'administration continue de cette neurohormone entraine un blocage des sécrétions des gonadotrophines FSH et LH (mécanisme de désensibilisation des récepteurs sur les cellules cibles hypophysaires). La gonadolibérine est transportée jusqu'à ces cellules cibles hypophysaires (cellules gonadotropes) via le système porte.

2. L'hypophyse

La fixation de la GnRH à la surface des cellules gonadotropes, situées dans le lobe antérieur de l'hypophyse, aboutit à la stimulation de la biosynthèse et de la sécrétion de deux hormones de nature glycoprotéique, qui auront pour cible l'ovaire. Ce dernier possède au niveau de son cortex les follicules ovariques, qui sont constitués, d'un ovocyte entouré d'une ou de plusieurs

couches de cellules, selon leur stade de maturation (voir section suivante). Lors du développement des follicules, les récepteurs à FSH et à LH apparaissent, ce qui les rend alors sensible aux gonadotrophines.

- ✓ La FSH (Follicule Stimulating Hormone ou hormone folliculo-stimulante) : cette hormone agit essentiellement sur le développement des follicules ovariens. Ses récepteurs sont localisés dans la granulosa.

- ✓ La LH (Luteinizing Hormone ou hormone luteinisante) : elle permet la sécrétion des stéroïdes ovariens mais elle est également responsable de l'ovulation et du processus de lutéinisation. Ses récepteurs sont situés dans la thèque interne, la granulosa et le corps jaune. Cependant, c'est sous l'action de la FSH qu'apparaissent les récepteurs à LH de la granulosa. Au niveau de la thèque interne, la LH stimule la synthèse d'androgènes qui seront par la suite convertis en estrogènes dans la granulosa (présence d'une aromatase qui est sous l'influence de la FSH). Une coopération entre les deux compartiments du follicule est donc nécessaire pour la synthèse d'estrogènes (Figure 1).

Ces gonadotrophines sont les liens entre l'hypothalamus et les ovaires.

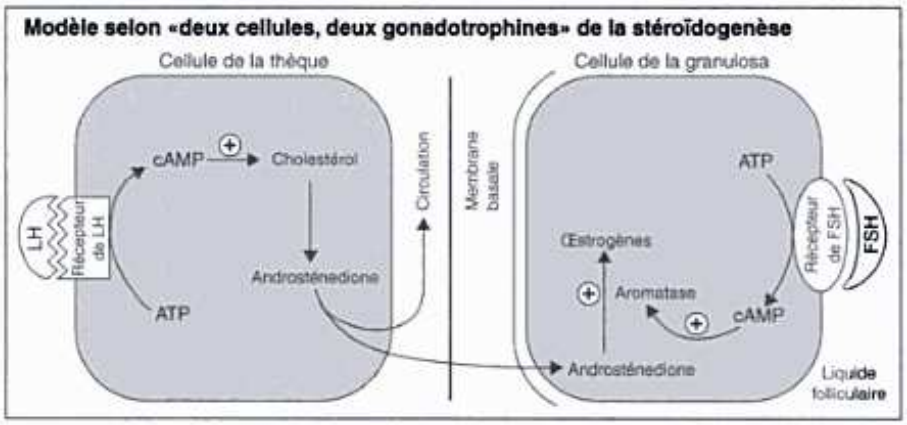


Figure 1 : Biosynthèse des hormones stéroïdes (6)

3. Les ovaires

Les ovaires ont deux principales actions, qui sont tributaires l'une de l'autre. La fonction exocrine correspond à la folliculogenèse et aboutit à l'émission du gamète femelle, apte à être fécondé. La fonction endocrine, quant à elle, correspond à la synthèse des stéroïdes sexuels indispensable à la reproduction.

Sous l'action des gonadotrophines, l'ovaire sécrète essentiellement deux types d'hormones : les estrogènes et la progestérone.

- ✓ Les estrogènes

L'estradiol (le plus actif dans l'organisme), l'estrone et l'estriol sont les trois principaux estrogènes sécrétés par les ovaires. Ils sont majoritairement synthétisés par les follicules ovariens en premier partie du cycle menstruel (une quantité moindre est également produite par le corps jaune lors de la phase lutéale).

Les estrogènes sont impliqués dans la croissance folliculaire, dans la production d'une glaire cervicale abondante, filante et perméable aux spermatozoïdes. Ils ont aussi une action sur l'endomètre. En effet, sous l'influence des estrogènes, la muqueuse utérine s'épaissit et sa vascularisation se développe. L'endomètre devient de type prolifératif.

- ✓ La progestérone

La progestérone est sécrétée essentiellement par le corps jaune, qui est issu du remaniement du follicule après l'ovulation, ou par le placenta pendant la grossesse.

Cette hormone va préparer l'endomètre à une éventuelle nidation. Sous son influence, la muqueuse utérine va devenir de type sécrétoire (du glycogène, riche en nutriments, est alors sécrété dans la cavité utérine). Ce stéroïde modifie aussi le mucus cervical, il redevient de

consistance visqueuse et son abondance diminue. Cela le rend alors « inhospitalier » et il protège ainsi l'environnement utérin.

2. Déroulement du cycle ovarien (7)

Le cycle ovarien correspond à une succession de phénomènes physiologiques dont l'objectif est de préparer l'appareil génital féminin à une éventuelle grossesse. Un cycle ovarien normal a une durée moyenne de 28 jours (entre 26 et 34 jours) et se termine par les menstruations qui sont la seule manifestation apparente. Il se répète de la puberté à la ménopause et comprend deux phases qui sont séparées par un événement fondamental : l'ovulation.

1. Phase préovulatoire ou folliculaire

La phase folliculaire débute le premier jour des règles (correspondant au premier jour du cycle) et se termine avant le pic de LH.

Cette phase est caractérisée par la croissance et le recrutement de follicules, jusqu'à l'obtention du follicule mature pré-ovulatoire, également appelé follicule de De Graaf. L'initiation de la folliculogenèse au sein des ovaires est indépendante des gonadotrophines et obéit à une régulation intra-ovarienne. Régulièrement des follicules quittent la réserve de follicules primordiaux pour passer au stade de follicules préantraux. La suite de ce processus de croissance sera par contre dépendante des hormones hypophysaires.

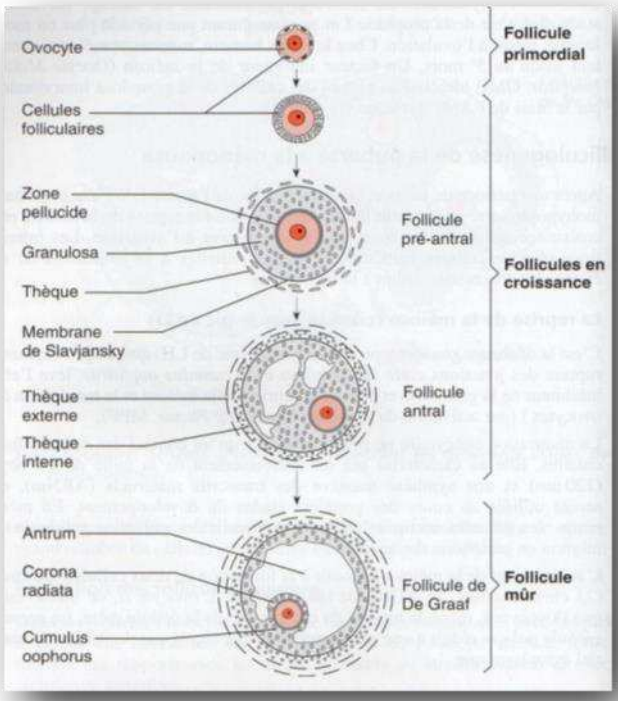


Figure 2 : Schéma de la folliculogenèse (3)

En début de cycle, la GnRH stimule la libération des gonadotrophines et l'élévation de la sécrétion de FSH par l'adénohypophyse va permettre de stimuler la croissance et la maturation folliculaire. Les follicules vont alors synthétiser des estrogènes, ce qui va renforcer les effets de la FSH sur la croissance des follicules, et contribuer à faire augmenter leur propre sécrétion.

L'augmentation des concentrations en estrogènes va entrainer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, responsable d'une baisse des taux de FSH. Ce phénomène va être déterminant dans le processus de sélection du follicule dominant. En effet, à partir de ce moment-là, seul le follicule le plus sensible à la FSH (celui qui développe le plus de récepteurs de la FSH) va continuer sa croissance, les autres rentreront en atrésie, ce qui représente la destinée habituelle des follicules ovariens.

Avec la maturation folliculaire, il y a élévation des taux d'estrogènes et lorsque ces taux dépassent un certain seuil, le feed-back négatif est interrompu et les estrogènes exercent cette fois-ci une rétro activation sur l'axe gonadotrope.

Lors de cette phase pré-ovulatoire, les estrogènes sont aussi responsables de la prolifération de la muqueuse utérine (l'endomètre se reconstitue, une nouvelle couche fonctionnelle est générée à partir de la couche basale) et de la production d'un mucus cervical de qualité optimale.

2. Phase ovulatoire

La rétroaction positive, induite par de fortes concentrations en estrogène, provoque une brusque libération de LH et, dans une moindre mesure, de FSH. Ce phénomène, survenant à peu près au milieu du cycle (au 14ème jour), précède l'ovulation de quelques heures. Durant cet intervalle, le follicule de De Graaf achève sa maturation (maturation essentiellement de l'ovocyte) et la biosynthèse de la progestérone débute.

La phase ovulatoire est brève et mène, après la rupture simultanée de la paroi du follicule et de l'apex du cortex ovarien, à l'expulsion de l'ovocyte à l'intérieur des trompes utérines en vue d'une éventuelle fécondation avec un spermatozoïde.

3. Phase post ovulatoire ou lutéale

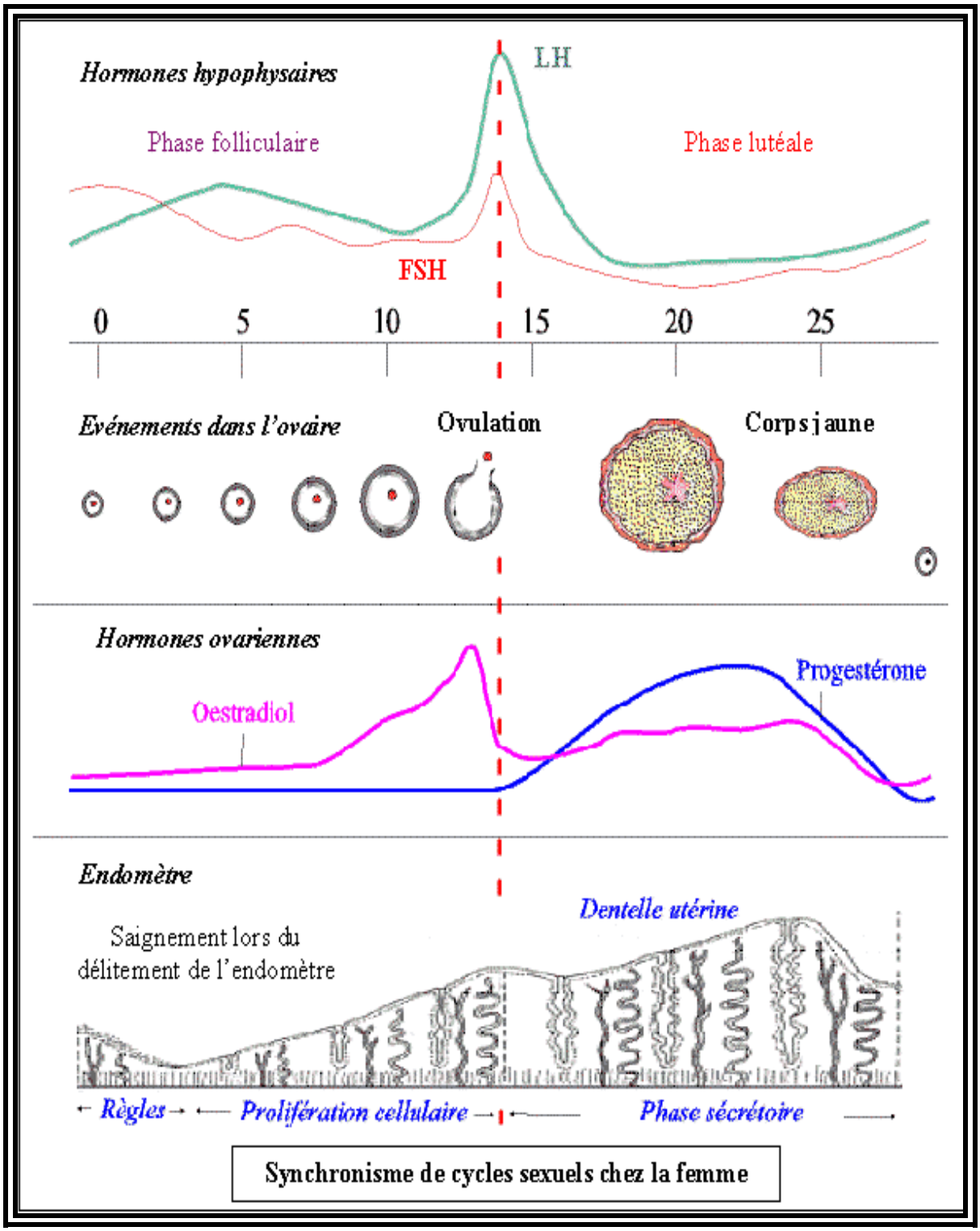
Cette phase est marquée par le processus de lutéinisation. En effet, après l'ovulation, le follicule rompu subit des modifications importantes. Sous l'effet de la LH, il est transformé en corps jaune et sécrète de la progestérone et, à un moindre degré, des estrogènes.

La progestérone va exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, évitant ainsi un développement folliculaire supplémentaire. Elle va également induire des

modifications histologiques au niveau de la muqueuse utérine. Celle-ci va devenir propice à l'implantation d'un embryon.

La durée de vie du corps jaune est de l'ordre de 14 jours et en l'absence de fécondation, il rentre en apoptose : il s'agit du processus de lutéolyse. L'arrêt de l'activité du corps jaune qui s'en suit, entraine une chute assez brutale des taux d'estrogènes et de progestérone, ce qui déclenche les menstruations et lève l'inhibition de l'axe gonadotrope permettant ainsi la mise en place d'un nouveau cycle. Le recrutement folliculaire recommence et les taux d'estrogènes remontent. Le saignement menstruel ne durera que quelques jours et s'interrompra spontanément.

En cas de grossesse débutante, la sécrétion d'hCG (Human Chorionic Gonadotropin) par le trophoblaste permet au corps jaune de rester fonctionnel. Il continue alors de produire les stéroïdes sexuels nécessaires au maintien de la gestation, jusqu'à que le placenta prenne le relais.



Synchronisme de cycles sexuels chez la femme

Figure 3: Schéma de la synchronisation de cycles sexuels chez la femme (8)

II. La contraception orale

1. Petit historique de la contraception (2,9–12)

La contraception est définie comme l'ensemble des méthodes permettant d'empêcher de façon réversible et temporaire la survenue d'une grossesse non désirée. Certains la considèrent comme l'un des plus grands progrès médicosociaux en termes de liberté individuelle. Mais cette volonté du contrôle de la fertilité est vieille comme l'humanité. En effet, dès l'Antiquité, différentes méthodes sont mises au point afin de limiter les naissances comme l'utilisation de préservatifs à base de vessie de chèvre, de caecum de bouc, l'utilisation de dispositifs intra-utérins à base d'acacia et de miel ou d'ouate de laine…

En France, au XVIII^{ème} siècle, l'abstinence et le retrait sont très souvent pratiqués. Les différentes méthodes contraceptives utilisées ont permis de faire diminuer la natalité. La fécondité moyenne est passée de 5 enfants par femme dans la seconde partie du XVIII^{ème} siècle à 2,5 au début du XX^{ème} siècle. Mais le développement de la contraception a eu de nombreux opposants et dans un contexte d'après-guerre, la loi du 31 juillet 1920 est votée dans le seul objectif de favoriser la natalité. Cette loi réprime la propagande anticonceptionnelle et la provocation à l'avortement.

En 1935 est créé le premier dispensaire français de contrôle des naissances et, en 1956, le docteur Lagroua Weil-Hallé et Evelyne Sullerot fondent la « Maternité heureuse » qui deviendra le « Mouvement français pour le planning familial » en 1960. Ce dernier revendique le droit à la contraception avec le slogan « un enfant si je veux, quand je veux ».

Aux Etats-Unis, la première pilule contraceptive mise au point par Gregory Pincus est commercialisée en 1960 sous le nom d'Enovid (contenant 150µg de mestranol et 9,58mg de noréthynodrel). En France, il faudra attendre le 28 décembre 1967 avec la loi Neuwirth pour que l'usage de la contraception soit autorisé. Cette loi abroge la loi de 1920 et permet sous le

contrôle de l'Etat, la fabrication, l'importation et la dispensation en pharmacie des contraceptifs. Ces derniers sont inscrits sur un tableau spécial et un carnet à souches est requis pour la délivrance de ces produits. Les mineurs doivent obtenir l'autorisation des parents pour pouvoir accéder à la contraception et la publicité dans ce domaine est réservée uniquement aux médecins et pharmaciens.

En 1974, une nouvelle loi visant à améliorer l'accès à la contraception vient apporter des modifications à la loi de 1967. Les carnets à souches et le consentement parental pour les mineurs sont supprimés. Les contraceptifs sont remboursés par la Sécurité Sociale et peuvent être délivrés gratuitement sur prescription pour les mineurs dans les centres de planification familiale.

L'interruption volontaire de grossesse (IVG), interdite en France depuis le début du XIX^{ème} siècle, est légalisée le 17 janvier 1975 pour les femmes en situation de détresse jusqu'à la dixième semaine de grossesse (loi Veil). La loi Aubry du 4 juillet 2001 modifiera un peu cette loi sans remettre en cause ses grands principes.

La loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé, et aux territoires a été promulguée le 21 juillet 2009 (loi HPST). Cette loi autorise désormais les pharmaciens d'officine à renouveler pour six mois une contraception orale au vu d'une ordonnance expirée à condition qu'elle date de moins d'un an.

2. Composition des contraceptifs oraux (2,13–15)

Comme les hormones naturelles ne peuvent pas être utilisées comme principes actifs dans les contraceptifs oraux du fait de leur inactivation après administration orale, des dérivés synthétiques ont été mis au point afin de palier à ce problème.

1. Les estrogènes (16)

Jusqu'à ces dernières années, l'éthinylestradiol (EE) était encore le seul estrogène utilisé dans la contraception estroprogestative en France. Mais désormais, deux autres molécules sont disponibles. Il s'agit du valérate d'estradiol et du 17β-estradiol.

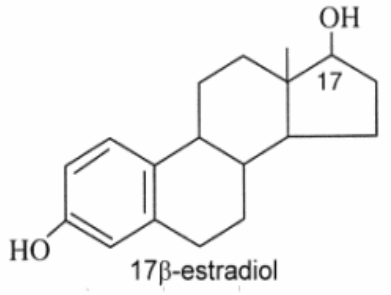
- ✓ L'éthinylestradiol :

Il est obtenu après ajout d'un radical éthinyl en position alpha sur le C17 du 17β-estradiol, principal estrogène naturel sécrété par les ovaires.

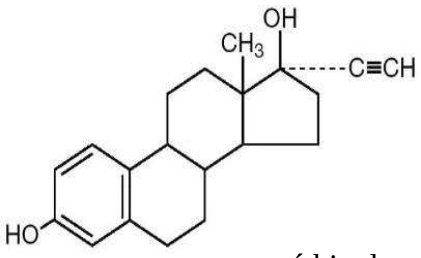
Ce radical assure l'efficacité de la voie orale. En effet, il permet à la molécule d'échapper à la dégradation digestive par la 17-hydroxystéroïde-déshydrogénase qui transforme l'estradiol naturel en composé moins actif. Cette modification structurale confère à la molécule une importante activité oestrogénique.

L'EE a une très forte affinité pour les microsomes hépatiques ce qui sera responsable de ces principaux effets indésirables (métaboliques et vasculaires).

Hormone naturelle



Hormone de synthèse

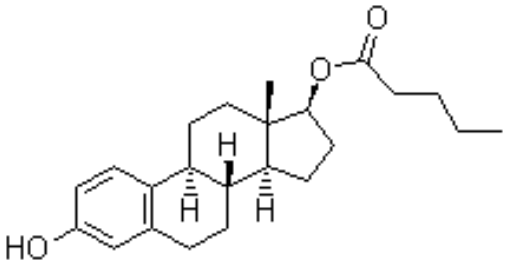


éthinylestradiol

Figure 4 : Structure chimique du 17β-estradiol et de l'éthinylestradiol

- ✓ Le valérate d'estradiol (Qlaira) et 17β estradiol synthétique (Zoely).

Ces dernières années, deux nouveaux contraceptifs à base d'estrogène dit « naturel » ont vu le jour. L'absence d'éthinylestradiol dans ces pilules est supposée améliorer la tolérance métabolique et vasculaire. Le valérate d'estradiol (Qlaira) est un ester du 17β estradiol qui, après administration orale, donnera le 17β estradiol et l'acide valérique.



Valérate d'estradiol

Figure 5 : Structure chimique du valérate d'estradiol

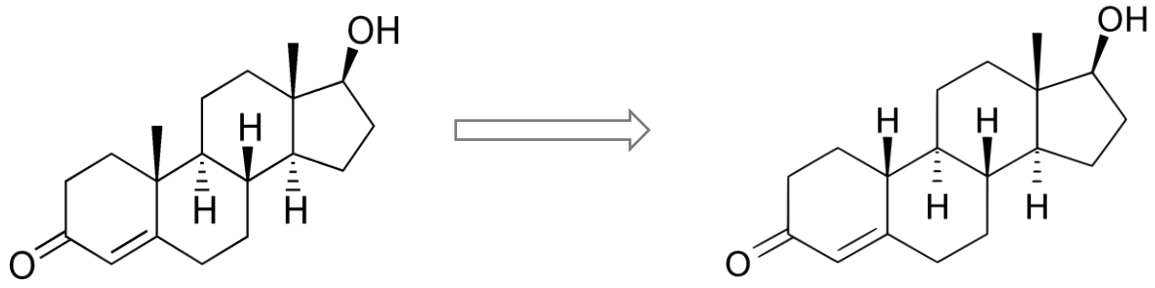
2. Les progestatifs (17,18)

Les progestatifs forment une classe hétérogène de molécules mais ils possèdent tous une activité anti-gonadotrope supérieure à celle de la progestérone naturelle.

Ces progestatifs de synthèse peuvent être utilisés seuls ou en association avec les estrogènes et ils peuvent être répartis en deux grandes familles : ceux dont la structure est dérivée de la testostérone et ceux dont la structure est dérivée de la progestérone.

- ✓ Progestatifs dérivés de la testostérone.

Actuellement, la majorité des progestatifs de synthèse utilisés en tant que contraceptifs sont des progestatifs norstéroïdes dont la structure chimique est dérivée de la 19-nortestostérone (groupe des estranes et gonanes). Selon leur ancienneté et leur propriété pharmacologique, ils sont classés en plusieurs groupes ou « générations ».



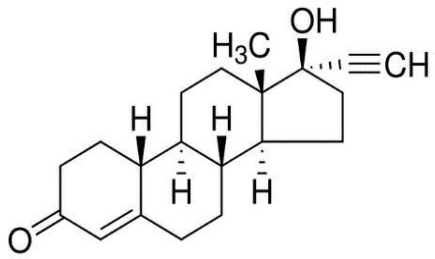
Testostérone 19-nortestostérone

Figure 6 : Structure chimique de la testostérone et de la 19-nortestostérone

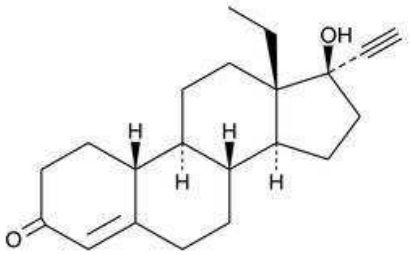
La première génération est représentée par le norgestriénone, le lynestrenol et la noréthistérone. Ce dernier est une molécule à 18 atomes de carbone et c'est le premier progestatif dérivé de la testostérone obtenu après la suppression du groupe méthyle en C19 et fixation d'un groupe éthyle en C17. Seul ce progestatif est capable de se lier aux récepteurs de la progestérone car les autres molécules ne sont que des prodrogues subissant une métabolisation hépatique et une conversion en noréthistérone avant d'être activées.

Les progestatifs de première génération possèdent des effets androgéniques important, inhérents à leur structure chimique. Le développement des pilules dites de deuxième (ayant comme progestatifs du levonorgestrel ou du norgestrel) puis celles dites de troisième génération (contenant comme progestatifs du désogestrel, du gestodene ou du norgestimate) a permis de diminuer les effets secondaires androgéniques: acné, prise de poids…

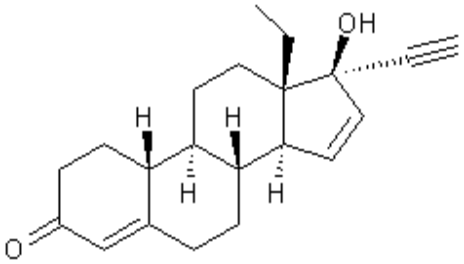
En effet, les dernières générations ont une affinité plus faible pour les récepteurs aux androgènes, permettant ainsi de réduire l'activité androgénique de ces molécules. D'autre part, ces progestatifs ont aussi une forte activité anti-gonadotrope liée à leur importante affinité pour les récepteurs à la progestérone, ce qui permet de réduire la concentration d'EE dans les contraceptifs oraux.



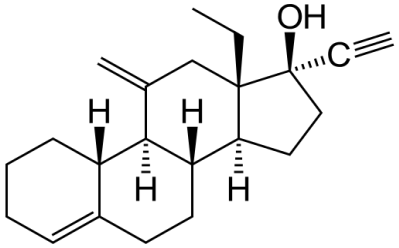
Noréthistérone.



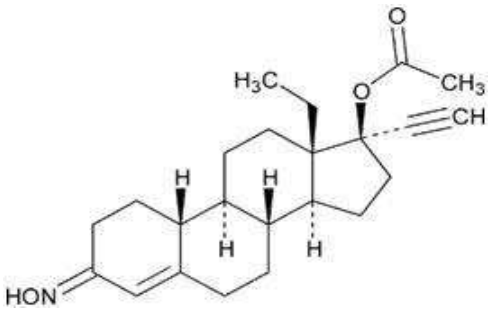
Lévonorgestrel



Gestodène



Désogestrel



Norgestimate

Figure 7 : Structure chimique des principaux progestatifs dérivés de la testostérone

- ✓ Progestatifs dérivés de la progestérone.

En revanche, d'autres progestatifs dérivés cette fois-ci de la progestérone sont également utilisés en contraception.

L'acétate de cyprotérone et l'acétate de chlormadinone font partie des prégnanes et sont dérivés de l'acétate de 17-hydroxyprogestérone. L'acétate de cyprotérone inhibe de manière compétitive la liaison de la dihydrotestostérone au récepteur des androgènes ce qui lui confère une activité anti-androgène intéressante dans le traitement des manifestations d'hyperandrogénie. Cependant, seul l'acétate de chlormadinone, ayant également des effets anti-androgénique, dispose d'une autorisation de mise sur le marché en contraception.

L'acétate de nomégestrol est un progestatif du groupe des norprégnanes, ces derniers étant obtenues après suppression du radical méthyl fixé sur le carbone 10 de la progestérone. Ce progestatif entre dans la composition de la pilule Zoely.

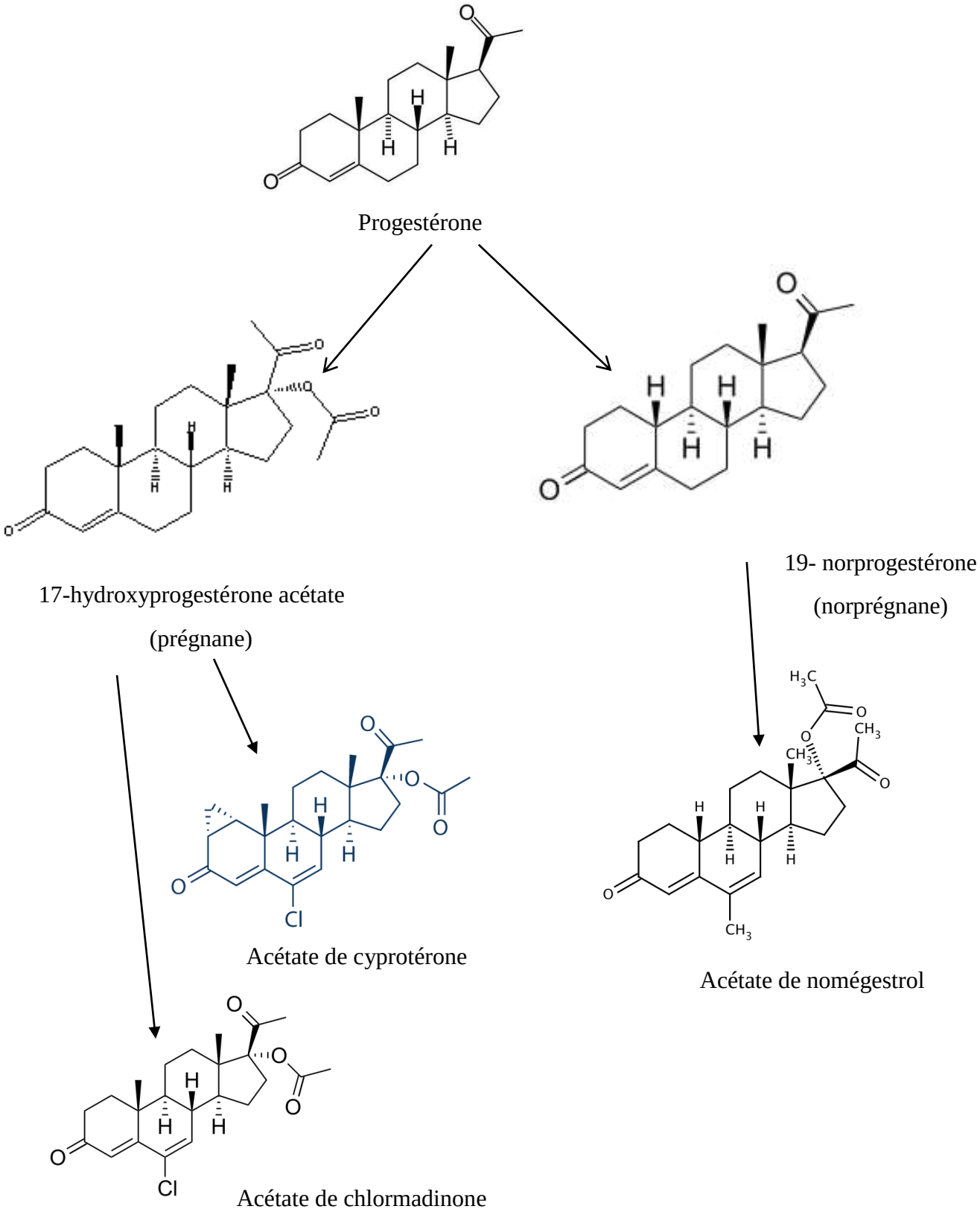


Figure 8 : Structure chimique des progestatifs issus de la progestérone

- ✓ Autres progestatifs de synthèse.

Le dienogest est un progestatif original « hybride » associant à la fois les propriétés des dérivés norstéroides et des dérivés de la progestérone. C'est le progestatif de la pilule Qlaira.

La drospirénone est une molécule dérivée de la 17-alpha-spironolactone possédant une affinité importante pour les récepteurs aux minéralocorticoides, une affinité moins grande pour les récepteurs à la progestérone et aucune affinité pour les récepteurs aux androgènes. Elle n'a donc pas d'effets androgéniques et elle a une activité antiminéralocorticoide modérée. Cette molécule permet donc de limiter la rétention hydrosodée induite par les estrogènes qui favorisent la synthèse hépatique d'angiotensinogène et donc d'aldostérone. Ce progestatif inhibe également la libération des gonadostimulines.

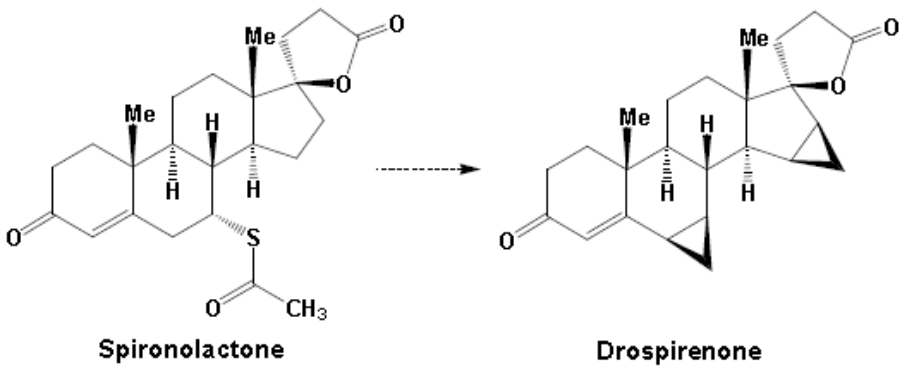


Figure 9 : Structure chimique de la spironolactone et de la drospirénone (17)

Dérivé de la nor-testostérone			Dérivé de la progestérone		Dérivé de la spironolactone	Progestatif hybride
Groupe des estranes	Groupe des gonanes		Groupe des prégnanes	Groupe des norprégnanes		
1er génération	2ème génération	3ème génération				
Noréthistérone Norgestriénone Lynestrénol	Norgestrel Lévonorges-trel	Désogestrel Gestodène Norgestimate	Acétate de chlormadi-none Acetate de cyprotérone	Acétate de nomégestrol	drospirénone	diénogest

Tableau I : Classification des progestatifs de synthèse utilisés en contraception orale. Adapté de (2)

Les pilules contenant la drospirénone, le diénogest ainsi que les progestatifs non androgéniques dérivés de la progestérone sont dites de 4ème génération.

3. Mécanismes d'action des contraceptifs oraux (19–22)

L'action des contraceptifs oraux peut se situer à plusieurs niveaux :

- ✓ Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire : action centrale

Les hormones contenues dans les pilules vont exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui va entrainer une suppression des sécrétions des gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH). Cela va empêcher la maturation folliculaire et bloquer l'ovulation.

Actuellement, dans les pilules estroprogestatives, c'est essentiellement le progestatif qui assure l'activité anti-gonadotrope. L'estrogène est principalement présent pour maintenir une certaine eutrophie endométriale, évitant ainsi des saignements non programmés. Elle a également un rôle de substitution pour éviter l'état d'hypoestrogénie du à l'arrêt de la fonction ovarienne.

- ✓ Au niveau de la glaire cervicale : action périphérique

Les progestatifs vont, par des modifications biochimiques, entrainer un épaississement de la glaire cervicale, empêchant ainsi le passage des spermatozoïdes au niveau du col utérin.

- ✓ Au niveau de l'endomètre : action périphérique

Sous l'effet des progestatifs de synthèse, l'endomètre va s'atrophier. Il va donc devenir impropre à une éventuelle nidation. Cet amincissement de l'endomètre va être à l'origine de menstruations moins abondantes et moins douloureuses.

Le blocage de l'ovulation, l'atrophie de l'endomètre et la production d'une glaire cervicale plus visqueuse constituent les « trois verrous contraceptifs » des pilules estroprogestatives.

Par contre, en cas d'utilisation des micropilules progestatives, l'action contraceptive est essentiellement obtenue par les effets périphériques car l'inhibition de l'ovulation est inconstante avec ces molécules. L'efficacité de ce type de contraceptif est donc étroitement liée à l'observance des patientes. Le délai maximal d'un retard de prise est de 3h pour Microval. Il est porté à 12h pour la pilule Cerazette car ce progestatif possède également une action anti-gonadotrope. En effet, le désogestrel permet dans 98% des cas d'inhiber l'ovulation. En cas d'oubli de comprimés passé le délai mentionné ci-dessus, il existe des risques de grossesses pouvant être extra-utérine à cause du progestatif qui a la capacité de ralentir le transit tubaire.

L'annexe 1 présente la conduite à tenir en cas d'oubli ou de décalage de la prise d'une pilule.

4. Pilule estroprogestative et pilule progestative (2)

1. Les pilules estroprogestatives (23,24)

Comme son nom l'indique, la contraception estroprogestative (EP) est basée sur l'administration d'un estrogène et d'un progestatif de synthèse.

En France, la pilule combinée demeure la méthode contraceptive la plus utilisée. En effet, d'après le baromètre santé 2010 de l'INPES, 55,5% des femmes âgées de 15 à 49 ans, déclarant utiliser un moyen contraceptif et sexuellement actives, ont recours à la pilule, devant le stérilet (26,0%) et le préservatif (10,3%) (25,26) .Lorsque la pilule est utilisée de façon rigoureuse, elle est considérée comme l'une des méthodes contraceptives les plus efficaces, avec un Indice de Pearl (IP) compris entre 0 et 0,77% (nombre de grossesses susceptibles de se produire pour 100 femmes utilisant une méthode de contraception pendant un an).

- ✓ Méthode séquentielle.

A l'heure actuelle, les préparations séquentielles n'existent plus du fait d'une moindre efficacité et des pathologies endométriale qu'elles étaient susceptible d'engendrer.

Cette méthode consistait à administrer pendant la première partie du cycle un estrogène seul suivi d'une association estroprogestative. En raison de l'absence de progestatifs en début de plaquette, l'efficacité contraceptive ne reposait que sur les propriétés antigonadotropes de l'estrogène administré à forte dose.

Sous l'effet d'une importante imprégnation oestrogénique, l'endomètre restait apte à la nidation et tendait à devenir hyperplasique. La glaire cervicale, quant à elle, était perméable aux spermatozoïdes. Cela permet d'expliquer pourquoi cette méthode était associée à des taux relativement élevés d'échecs.

- ✓ Méthode combinée.

Désormais, toutes les pilules EP utilisent le principe de la méthode combinée, qui consiste à associer dans chaque comprimé de la plaquette un estrogène et un progestatif.

En fonction de la concentration en EE, on peut distinguer :

- Les pilules « normodosées » : qui contiennent 50µg d'EE. Stédiril est actuellement la dernière spécialité contenant ce dosage d'estrogène. Elle est peu utilisée et plutôt réservée à des situations particulières comme en cas d'association à des traitements inducteurs enzymatiques.
- Les pilules « minidosées » : comportant 15 à 40 µg d'EE.

Selon la répartition des taux d'hormones au cours de la plaquette, il existe trois types de préparations :

- Les préparations monophasiques : l'estrogène et le progestatif sont à un taux constant dans chaque comprimé. Ces pilules sont les plus répandues.
- Les préparations biphasiques : la quantité de principe actif augmente au cours de la seconde moitié du cycle.
- Les préparations triphasiques : la dose d'estrogène peut être fixe ou variable alors que le taux de progestatif augmente selon trois paliers successifs. Ces variations de dosage au cours d'une plaquette permettent de reproduire plus fidèlement les modifications hormonales observées au cours d'un cycle physiologique.

Les préparations multiphasiques ont été développées afin d'améliorer la tolérance aux contraceptifs oraux mais en fait, il n'est pas apparu de différences entre les pilules mono, bi ou triphasiques.(27)

Schéma de prise :(28)

La pilule EP doit être prise de manière régulière et sans oubli (décalage possible jusqu'à 12h). Dans la majorité des cas, elle est prise pendant 21 jours consécutifs suivis d'une semaine d'arrêt, pendant laquelle apparaît l'hémorragie de privation. Mais certaines pilules sont conditionnées pour une administration en continu afin de diminuer les oublis et les risques de grossesse. Il y a donc 28 comprimés par plaquette mais les 4 ou 7 derniers comprimés sont des placebos. Qlaira est une exception car cette pilule multiphasique est composée de 26 comprimés actifs (4 phases différentes) et de 2 comprimés placebo.

Avec les contraceptifs oraux actuels, faiblement dosés en principe actif, le raccourcissement de l'intervalle sans hormone de 7 à 4 jours pourrait augmenter la marge de sécurité contraceptive en cas d'oubli de comprimés. D'après une étude menée par Willis et Coll, il y a augmentation significative des concentrations des gonadotrophines et des hormones ovariennes durant les 7 jours sans hormones (29). L'axe gonadotrope n'est plus inhibé pendant cet intervalle ce qui est susceptible d'entrainer une ovulation et donc de provoquer une éventuelle grossesse en cas d'oubli lors de la première semaine de prise. Il semble que l'inhibition de l'activité hypophysaire et ovarienne soit plus importante lors de l'utilisation du schéma posologique 24/4 (correspondant à 24 comprimés actifs suivis de 4 placebos) que lors de la prise du schéma traditionnel 21/7 (correspondant à 21 comprimés actifs suivis de 7 jours sans hormone). Le risque d'ovulation serait donc diminué avec le schéma 24/4. Une étude menée par Klipping et coll. a démontré cette propriété.(30)

L'annexe 2 présente la liste des contraceptifs oraux estroprogestatifs commercialisés en France au 1er Janvier 2013.(31)

2. Les pilules progestatives (15,32)

La contraception microprogestative orale consiste à administrer de manière continue de faibles doses de progestatifs de synthèse (absence d'interruption entre deux plaquettes). Cette méthode, bien moins répandue, présente un intérêt chez les femmes ayant des contre-indications aux estrogènes (antécédent de maladie thromboembolique…), en cas de situations à haut risque vasculaire ou bien dans le post-partum.

Le lévonorgestrel et le désogestrel sont les molécules entrant dans la composition de ces contraceptifs. Deux spécialités à base de ces progestatifs sont actuellement disponibles, Cérazette (IP à 0,52%) et Microval (IP à 1%), mais seule cette dernière pilule est remboursée par la sécurité sociale.

L'efficacité des microprogestatifs est inférieure à celle des EP, donc chez une femme n'ayant pas de contre-indication à ces derniers et désirant une contraception hormonale orale, il est préférable d'utiliser en première intention les contraceptifs oraux combinés (COC).

Les troubles du cycle (aménorrhées, spottings, irrégularités menstruelles) sont des effets indésirables fréquents sous microprogestatifs et constituent le principal motif d'arrêt de ces pilules. Contrairement à l'aménorrhée qui est en général bien tolérée, les spottings peuvent altérer la qualité de vie des femmes.

Cette méthode contraceptive est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ce qui n'est pas le cas de la contraception macroprogestative. Malgré une activité antigonadotrope démontrée, aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité de ces progestatifs macrodosés administrés de façon discontinue et de ce fait aucun IP n'a été établi. N'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication « contraception », ces derniers ne seront pas traités dans ce travail.

La liste des contraceptifs microprogestatifs disponibles en 2013 est présentée à l'annexe 3(31)

Partie B : IMPACT DES CONTRACEPTIFS ORAUX EN MATIERE DE THROMBOSE

I. Modifications biologiques observées lors de l'utilisation des contraceptifs oraux

1. Impact sur l'hémostase

1. Rappel (33–37)

L'hémostase est un processus permettant l'arrêt du saignement d'un vaisseau lésé. Ce mécanisme naturel d'arrêt de l'hémorragie peut être divisé en trois temps :

- ✓ L'hémostase primaire

Cette étape fait intervenir un mécanisme de vasoconstriction de la paroi des vaisseaux, implique les plaquettes sanguines et aboutit à la formation d'un clou plaquettaire obturant ainsi la brèche vasculaire.

En effet, lorsque la paroi d'un vaisseau sanguin est lésée, un phénomène de vasoconstriction se produit, contribuant à réduire la perte de sang. Ce spasme vasculaire ne permet pas à lui seul d'arrêter la fuite sanguine mais la ralentit en attendant que les autres facteurs de l'hémostase n'interviennent. Le sous endothélium thrombogène est mis à nu lors de la lésion vasculaire, ce qui permet au facteur de Willebrand de s'y fixer. Ce facteur va ainsi entrainer l'adhésion des plaquettes à la paroi des vaisseaux grâce à sa liaison à la glycoprotéine GpIbIX présente au niveau de la membrane plaquettaire. S'ensuit un phénomène d'activation des plaquettes. Ces dernières vont subir des modifications morphologiques et libérer plusieurs agents chimiques dont l'adénosine diphosphate et le thromboxane A2 qui sont des substances impliquées dans l'agrégation plaquettaire. D'autre part, les récepteurs GpIIbIIIa deviennent disponibles permettant aux fibrinogènes de faire des ponts entre les plaquettes, qui se

regroupent alors en amas de plus en plus volumineux favorisant la formation du clou plaquettaire qui stoppe l'hémorragie.

- ✓ La coagulation

Cette étape de l'hémostase aboutit à la formation d'un caillot de fibrine, rendant plus solide le comblement de la brèche vasculaire. Elle fait intervenir plusieurs protéines plasmatiques nommées également facteurs de la coagulation. Certains d'entre eux sont synthétisés dans le foie sous la dépendance de la vitamine K. Ils sont normalement présents dans le sang sous la forme de proenzymes inactives mais une fois activé, le premier facteur de la séquence active le suivant par clivage protéolytique et ainsi de suite. Cette cascade de la coagulation se poursuit et aboutit finalement à la conversion du fibrinogène soluble en une molécule insoluble, la fibrine. Cette réaction est catalysée par la thrombine qui elle-même est issue de l'action du facteur Xa sur son précurseur inactif, la prothrombine.

La coagulation peut être mise en route par deux voies, une intrinsèque et l'autre dite extrinsèque qui est plus courte et se réalise en quelques secondes. Cette dernière permet de court-circuiter certaines étapes de la voie intrinsèque mais dans tous les cas, les deux voies convergent vers une voie commune (à partir de l'activation du facteur X), permettant la synthèse de la thrombine qui est l'enzyme clé de la coagulation. Certaines étapes ont besoin de calcium et de phospholipides (FP3 ou facteur plaquettaire 3), ces derniers étant fournis par les plaquettes agrégées.

La coagulation est contrôlée par des inhibiteurs dont le principal est l'antithrombine III qui inhibe essentiellement les facteurs IIa (thrombine) et Xa. Les protéines C et S, synthétisées au niveau hépatique en présence de vitamine K, constituent également un système d'inhibition. La thrombine liée à la thrombomoduline active la protéine C en protéine C activée (PCA).

Cette dernière se lie alors à son cofacteur, la protéine S et cela aboutit à l'inhibition des facteurs Va et VIIIa.

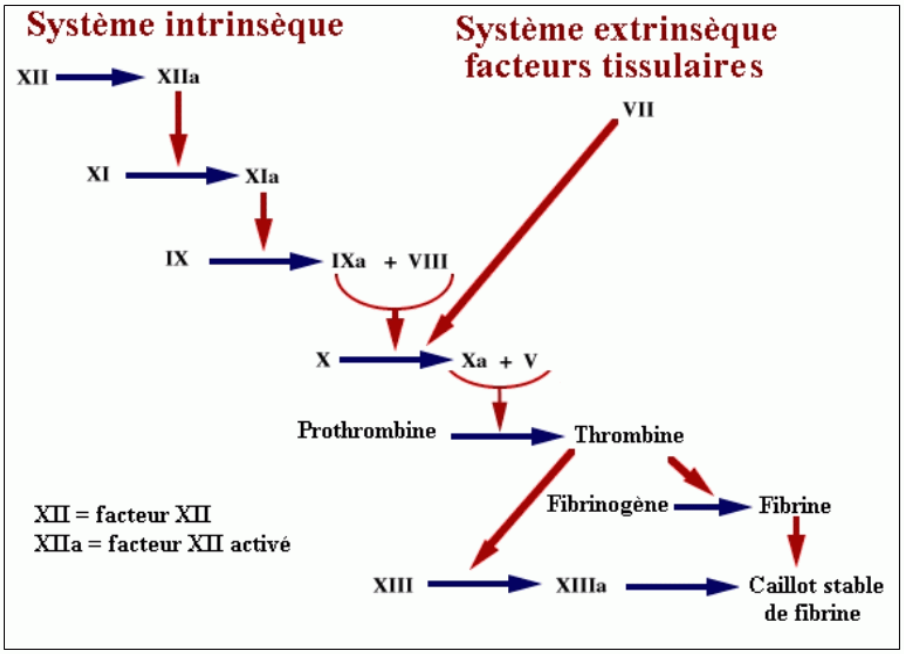


Figure 10 : Cascade de la coagulation (38)

- ✓ La fibrinolyse

Cette étape de l'hémostase permet la dissolution du caillot qui n'est plus nécessaire à l'arrêt du saignement. Sans ce processus, les vaisseaux sanguins seraient rapidement bouchés. La fibrinolyse résulte de l'action d'une enzyme protéolytique, la plasmine, qui catalyse la dégradation de la fibrine. Cette enzyme est issue du plasminogène après son activation par le facteur XIIa mais aussi par l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui est synthétisé par les cellules endothéliales. Pour freiner ce processus, il existe des inhibiteurs dont le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1) et les anti-plasmines (alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline).

➔ Normalement les processus de la coagulation et de la fibrinolyse sont équilibrés mais tout déséquilibre dans cette balance, que ce soit dans le sens d'une hypercoagulabilité ou d'une hypofibrinolyse, peut contribuer à favoriser les thromboses.

2. Modification de l'hémostase observée sous contraception orale (2,37,39,40)

Les contraceptifs EP induisent des modifications aussi bien au niveau de la coagulation qu'au niveau de la fibrinolyse. Ces modifications résultent principalement de l'impact des estrogènes sur le foie et sont dose-dépendantes.

D'une manière générale, les EP provoquent une augmentation du fibrinogène et de certains facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, X et VIII). Ils sont également responsables d'une diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine III, protéine S) et d'une résistance acquise à la protéine C activée. La contraception estroprogestative induit donc un état d'hypercoagulabilité qui peut dans une certaine mesure être contrebalancé par une hyperfibrinolyse. En effet, une diminution de l'activité du PAI-1 et une augmentation de celle du t-PA ont été décrits lors de la prise d'une association estroprogestative.

Associés à une même dose d'estrogènes, les contraceptifs oraux à effet androgénique réduit (progestatif de 3ème génération) provoquent d'avantage de modifications que ceux contenant un progestatif de 2ème génération : une résistance plus marquée à la protéine C activée, ainsi qu'un plus grand déficit en protéine S ont été observés.(41,42)

Par contre, on peut noter qu'aucune modification des paramètres de la coagulation n'a été observée lors de la prise d'une contraception microprogestative par désogestrel et lévonorgestrel.

En conclusion, l'hypercoagulabilité et l'hyperfibrinolyse sont associées lors d'un traitement EP et chez une femme ne présentant pas d'anomalie acquise ou congénitale de l'hémostase avant la prise d'un contraceptif, ces deux phénomènes peuvent s'équilibrer. Cependant, toute anomalie préexistante (par exemple la résistance à la protéine C activée associée à la mutation du facteur V de Leiden) peut déséquilibrer la « balance » et engendrer une thrombose.

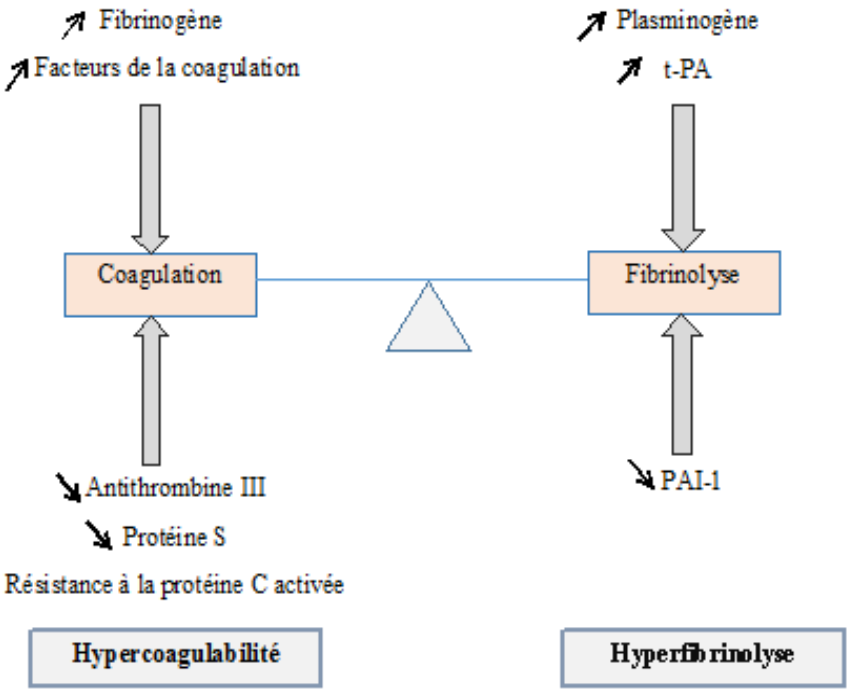


Figure 11 : Modifications de l'hémostase sous contraception estroprogestative (37)

2. Impact sur les métabolismes

1. Métabolisme des lipides (2,13,40,43)

Le métabolisme lipidique de certaines femmes peut être perturbé par les contraceptifs oraux. Les modifications biologiques observées sont dues à la fois au progestatif et à l'estrogène.

✓ Rappel (44–46)

Pour pouvoir circuler dans le sang, les lipides, qui sont des substances lipophiles, doivent être liés à des transporteurs nommés apolipoprotéines. L'ensemble forme des complexes appelés lipoprotéines et ces dernières se distinguent les unes des autres par leur densité, qui est conditionnée par leur teneur en apolipoprotéines et en lipides.

On peut alors définir quatre classes de lipoprotéines :

- Les chylomicrons : formés dans les entérocytes de l'intestin grêle et transportant essentiellement les triglycérides alimentaires vers le foie.
- Les VLDL (Very low Density Lipoproteins): transportant les triglycérides hépatiques vers les différents organes dont les muscles, le cerveau, le tissu adipeux…
- Les LDL (Low Density lipoproteins) : représentant la principale forme de transport du cholestérol vers les différents tissus de l'organisme.
- Les HDL (High Density Lipoproteins) : synthétisées par le foie, et ayant un rôle d'épuration. En effet, ces particules captent le cholestérol présent en excès dans les tissus périphériques, puis le ramènent vers le foie où il sera par la suite transformé principalement en acides biliaires.

- ✓ Effet des estrogènes et des progestatifs

Les effets des estrogènes et des progestatifs sur le métabolisme lipidique sont bien connus.

L'EE entraine une augmentation de la synthèse des particules VLDL provoquant ainsi une élévation des triglycérides. Cette augmentation est dose-dépendante. L'EE tend également à augmenter les taux plasmatiques du HDL cholestérol, et plus particulièrement celui du HDL2-cholestérol. On observe aussi une baisse des taux plasmatiques du LDL-cholestérol, lipoprotéines considérées comme athérogènes.

Les progestatifs de synthèse ont d'une manière globale un effet inverse sur les paramètres lipidiques. Les modifications observées vont dépendre du type de progestatifs utilisé et plus précisément du pouvoir androgénique qui leur est attribué. Les progestatifs norstéroïdes de 1ère et 2ème génération, ayant un caractère androgénique marqué, tendent à diminuer les taux de HDL-cholestérol et à augmenter ceux de LDL-cholestérol. Ils abaissent également les triglycérides par diminution du taux des VLDL. Les progestatifs de 3ème génération altèrent moins le métabolisme lipidique, ils vont principalement induire une diminution des triglycérides. Les progestatifs à noyau prégnane ainsi que la drospirénone et le diénogest ont quant à eux peu d'effets sur les paramètres lipidiques.

- ✓ Effet de l'association estroprogestative

Les modifications du profil lipidique engendrées par les associations EP dépendent à la fois de la dose de l'estrogène et de la nature du progestatif utilisé. Plus la dose d'EE diminue, moins le métabolisme est altéré donc en général, en cas d'utilisation d'EP minidosé, les modifications observées sont discrètes. Par contre, lors de l'utilisation d'EP à « climat androgénique » (association contenant un progestatif de 1er ou 2ème génération), le progestatif « annule » les effets des estrogènes, augmentant ainsi les fractions lipidiques considérées

comme défavorables pour l'organisme et diminuant également les fractions dites antiathérogènes. Une baisse de 25% du HDL a été observée lors de l'utilisation d'une association contenant EE et norgestrel (40). Pour les associations à « climat oestrogénique dominant » (association contenant un progestatif de 3ème génération), le profil lipidique obtenu est considéré comme plus favorable. Une augmentation du HDL-cholestérol ainsi que des triglycérides et une baisse des taux de LDL-cholestérol ont été retrouvés lors de d'une méta-analyse étudiant l'association 150µg de désogestrel et 30 ug d'EE.(47)

Bien que la contraception orale modifie la lipidémie (celle-ci étant statistiquement augmentée sous contraceptifs oraux), il est quand même peu probable qu'à court terme, ces modifications engendrent des effets athérogènes expliquant la survenue d'éventuels accidents vasculaires. Les valeurs individuelles sont en général proches de la normale.

2. Métabolisme des glucides (40,43,48)

La contraception orale EP altère également le métabolisme glucidique mais de façon limitée chez les femmes non diabétiques. En effet, la glycémie à jeun des femmes sous contraceptifs oraux n'est pas modifiée dans la majorité des études. Quant à la glycémie post charge en glucose et à l'insulinémie à jeun, elles sont soit inchangées soit augmentées selon les études. Après l'introduction d'une contraception EP, une élévation de l'insulinémie à jeun peut donc apparaître, ce qui peut être le témoin d'une insulinorésistance par diminution de la sensibilité à l'insuline.

Le principal responsable est le progestatif et les effets métaboliques observés sont fonction de la nature de la molécule employée. Plus le progestatif de synthèse possède une activité androgénique, plus le métabolisme des hydrates de carbone est susceptible d'être modifié. Les

contraceptifs de 2ème génération modifient d'avantage le métabolisme glucidique que les contraceptifs de 3ème génération.

Par rapport aux non utilisatrices de contraceptifs EP, il n'a pas été mis en évidence une augmentation du risque de diabète de type 2 chez les femmes utilisant ce type de contraception. (49)

Tout comme les modifications du profil lipidique, ces modifications sont réversibles à l'arrêt de la contraception chez la majorité des patientes mais la détection des femmes à risque vasculaire lors de la prescription reste primordiale pour diminuer les accidents cardiovasculaires.

3. Impact sur la tension artérielle (13,50,51)

La contraception estroprogestative élève la pression artérielle d'environ 5 à 7 mmHg. Cette augmentation est en général sans gravité chez une jeune femme normo tendue et sans facteurs de risque cardiovasculaire associés. Ce phénomène semble essentiellement attribuable à la composante oestrogénique. L'EE, contenu dans les contraceptifs, est le principal responsable mais les progestatifs ont également leur part de responsabilité.

Quelle que soit la posologie utilisée, l'EE induit une augmentation de la synthèse hépatique de l'angiotensinogène (substrat de la rénine) et stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone. Cela aboutit à une augmentation de la production d'angiotensine entrainant, au niveau vasculaire, une vasoconstriction artériolaire. L'angiotensine augmente aussi la sécrétion d'aldostérone par action au niveau surrénalien, ce qui va provoquer une rétention hydrosodée et donc entrainer une expansion du volume plasmatique.

L'effet défavorable des progestatifs de synthèse sur la tension artérielle semble être dose dépendant et apparaît d'autant plus important que le progestatif est androgénique (dérivé de la

nortéstostérone). Par contre, pour les progestatifs microdosés, les données sont rassurantes, ils n'ont apparemment pas d'impact sur le système rénine-angiotensine. Ces derniers paraissent donc dépourvus d'effets nocifs sur la tension artérielle.

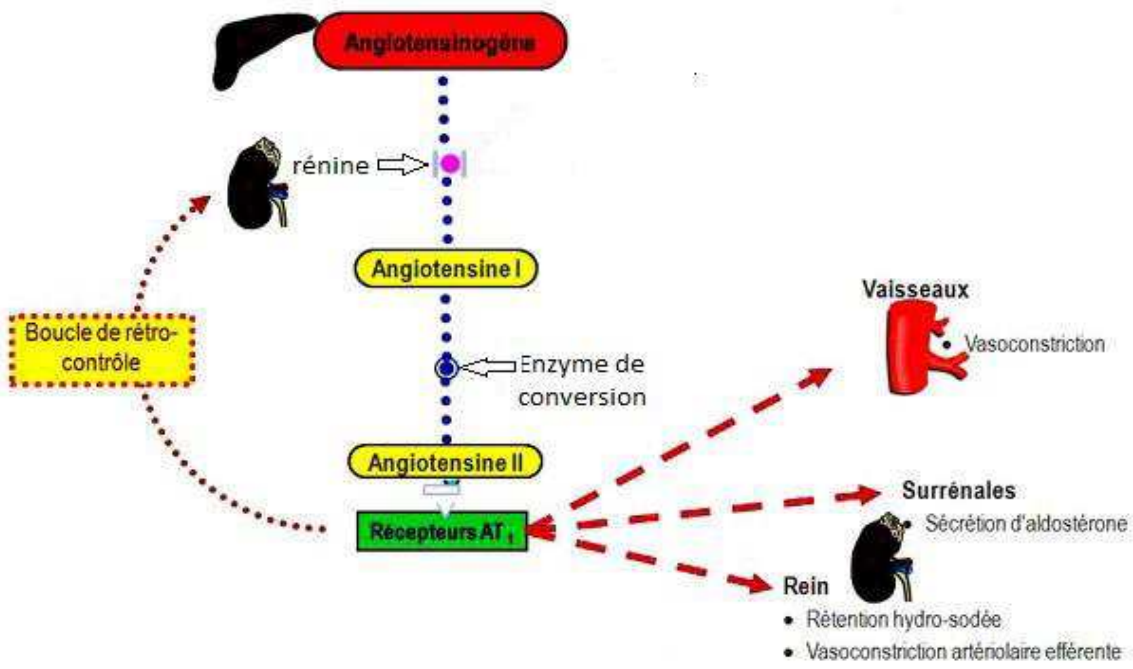


Figure 12 : Physiologie du système Rénine Angiotensine Aldostérone (52)

II. Les thromboses sous contraceptifs oraux

La principale complication de la contraception orale combinée est la survenue d'accidents cardiovasculaires artériels et veineux.

1. Accidents thromboemboliques veineux

Comme avec la contraception par micro-progestatif, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque veineux, cette partie ne traitera que du risque sous EP.

1. Généralités (2,39,53,54)

Les contraceptifs EP sont connus pour être associés à un risque accru de maladie thromboembolique veineuse. Sous ce terme est regroupé deux entités cliniques : l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Ces événements indésirables sont rares mais potentiellement graves avec un fort risque de mortalité à la suite d'une embolie pulmonaire : dix décès par million d'utilisatrices de contraception et par an (39).

La survenue d'une thrombose veineuse est la conséquence d'un déséquilibre au niveau de la balance hémostatique, entre les processus de fibrinolyse et de coagulation. Le risque thrombotique est favorisé par un ou plusieurs des mécanismes physiopathologiques décrits par Virchow dès le 19^{ième} siècle, à savoir lésion de la paroi vasculaire endothéliale, hypercoagulabilité et stase sanguine. Il faut aussi noter que le risque de thrombose veineuse est plus important chez la femme que chez l'homme et même majoré par la prise de la contraception EP ce risque reste toujours inférieur à celui encouru lors de la grossesse ou dans le postpartum.

2. Données actuelles (2,39,53)

Le risque thromboembolique veineux (TEV) des contraceptifs EP a été découvert peu de temps après leur mise sur le marché. En effet, dès le début des années 1960, des cas de thromboses compliquées pour certaines d'embolies pulmonaires ont été rapportés. De nombreuses études ont alors vu le jour afin d'évaluer la relation entre contraception et thrombose veineuse. Il est désormais établi de façon claire que le risque TEV est partagé par tous les contraceptifs EP quelle que soit la voie d'administration (transdermique, vaginale et orale). Ce risque sous pilule est globalement 3 à 7 fois celui des non utilisatrices.(39)

De plus, le risque de thrombose veineuse est plus important durant la première année d'utilisation avec un pic les trois premiers mois, ce qui correspond à « l'effet starter » (le risque relatif durant les 3 premiers mois est égale à 12,6 soit OR= 12,6 avec un intervalle de confiance (IC) 95% : 7,1-22,4) (55). Il revient au risque de base dans les trois mois suivant l'arrêt de la contraception. A ce moment-là, les anciennes utilisatrices retrouvent un niveau de risque similaire à celui des non utilisatrices.

- ✓ Influence de l'EE et des progestatifs

Le risque d'accident TEV est associé à la fois aux estrogènes et aux progestatifs.

- Influence de l'EE

En effet, la dose d'EE contenue dans les pilules influence le risque de thrombose veineuse. Ce risque était important avec les anciennes préparations combinées contenant plus de 50µg d'EE mais la diminution de cette dose a permis de réduire le risque TEV. Les contraceptifs contenant 20µg d'EE paraissent entrainer moins de thrombose veineuse que ceux en

contenant 30µg et 50µg. Cette observation est confirmée par l'étude néerlandaise dont les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous :

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 30ug d'EE.

Tableau II : Risque relatif (IC 95%) d'accident TEV en fonction du dosage en EE, pour un même progestatif (55)

- Influence des progestatifs

Le type de progestatif a également un rôle dans la survenue de ces événements, avec un risque différent d'un progestatif à un autre (le composant progestatif modulerait l'effet de l'estrogène). En effet, associés à une même dose d'EE, il existe un surcroit de risque lors de l'utilisation des progestatifs dits de troisième génération (gestodène, désogestrel) par rapport à ceux dits de deuxième génération (lévonorgestrel). Ce risque plus élevé a été reconnu dès les années 1990. Cependant, les résultats des études épidémiologiques publiés dans le Lancet fin décembre 1995 (56–58) et dans le British Medical Journal début 1996 (59), rapportant un risque de thrombose veineuse environ deux fois plus élevé chez les utilisatrices des pilules troisième générations par comparaison à celles utilisant des pilules de deuxième génération, ont fait l'objet de vives polémiques et de débats nourris dans les médias. De nombreux auteurs ont critiqué ces publications et ont mis l'accent sur l'existence de biais méthodologique pour expliquer cette augmentation, comme par exemple le biais de prescription. En effet, à cette époque les contraceptifs de troisième génération était alors prescrits préférentiellement aux femmes les plus à risque vasculaire du fait d'une plus grande

innocuité supposée de ces pilules. Cette polémique a provoqué en Grande Bretagne des interruptions massives de prises de pilules ce qui a eu pour conséquence une augmentation des grossesses non désirées et donc du nombre d'IVG, dont les conséquences peuvent être dramatiques.

L'augmentation du risque thrombotique sous pilule de troisième génération a néanmoins été confirmée en 2001 par deux méta-analyses et le risque relatif a alors été estimé à 1,7 par rapport aux contraceptifs de deuxième génération.(60,61)

- ✓ Etudes récentes

Depuis 2001, l'effet indésirable attribuable aux progestatifs de troisième génération a été retrouvé dans plusieurs études épidémiologiques et certaines d'entre elles ont également incriminé d'autres molécules comme par exemple la drospirénone qui est considérée comme un progestatif de quatrième génération. En effet, deux études récentes, une danoise (62) et l'autre néerlandaise (55) ont à la fois montré que les progestatifs de troisième génération sont associés à un risque plus important que ceux de deuxième génération (risque multiplié par deux environ) mais aussi que le risque de thrombose veineuse associé à la prise de contraceptifs contenant de la drospirénone est semblable à celui des pilules de troisième génération.

La première étude a été réalisée à partir de données populationnelles danoises. Il s'agit de l'étude d'une cohorte regroupant plus de huit millions de femmes (entre 15 et 49 ans) suivies entre Janvier 2001 et Décembre 2009. L'étude néerlandaise est, quant à elle, une étude cas-témoin ayant inclus 1524 femmes qui ont été appariées à 1760 contrôles.

Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Risque TEV par rapport à l'absence de contraception.		Risque TEV par rapport aux pilules de deuxième génération.	
	Etude Danoise	Etude Néerlandaise	Etude Danoise	Etude Néerlandaise
EE+2G (lévonorgestrel)	2,9 (2,2-3,8)	3,6 (2,9-4,6)	1,0 (référence)	1,0 (référence)
EE+3G (gestodene)	6,2 (5,6-7,0)	5,6 (3,7-8,4)	2,1 (1,6-2,8)	1,6 (1,0-2,4)
EE+3G (désogestrel)	6,6 (5,6-7,8)	7,3 (5,3-10)	2,2 (1,7-3,0)	2,0 (1,4-2,8)
EE+ drospirénone	6,4 (5,4-7,5)	6,3 (2,9-13,7)	2,1 (1,6-2,8)	1,7 (0,7-3,9)

Tableau III : Risque relatif de TEV (IC 95%) par rapport à l'absence de contraception orale et par rapport aux contraceptifs de deuxième génération. Adapté de (55,62)

Ces études montrent d'une part que par rapport à l'absence de contraception orale, les contraceptifs EP sont associés à un risque de thromboembolie veineuse qui peut être multiplié par 3 à 4 en cas d'utilisation d'un progestatif de deuxième génération, par 6 à 7 en cas de progestatifs de troisième génération et par 6 en cas de progestatif de quatrième génération (drospirénone).

D'autre part, ces études montrent également que par rapport aux contraceptifs contenant du lévonorgestrel pris comme groupe de référence, le risque de thrombose veineuse est environ deux fois plus élevé avec les pilules dites de troisième et quatrième génération.

Comme dans toutes études, des faiblesses méthodologiques peuvent exister mais la dernière publication de Lidegaard (62) est considérée de bon niveau de preuve contrairement aux données de l'étude antérieure du même auteur qui avait suscité de longues discussions à cause

de la présence de biais potentiels (comparaison entre d'ancienne utilisatrices de pilules de deuxième génération et de nouvelles utilisatrice de contraceptifs de troisième génération sachant que c'est durant la première année que le risque de thrombose est le plus élevé.) L'auteur a obtenu les mêmes résultats après s'être efforcé d'éliminer certains biais présents dans l'étude précédente.

- ✓ Plausibilité biologique

A dose égale d'EE, la différence de risque observée entre les pilules de deuxième génération (commercialisées depuis 1973) et celles de troisième génération (mises sur le marché à partir de 1984) pourrait s'expliquer par « un climat oestrogénique » plus important avec les progestatifs de troisième génération.

En effet, la nature du progestatif pourrait modifier le climat oestrogénique de l'association EP et moduler ainsi le risque thrombotique. Ainsi, les progestatifs de troisième génération semblent moins bien compenser les effets pro-thrombotique de l'EE que les progestatifs de deuxième génération. L'impact au niveau hépatique, notamment, de l'EE, estrogène de synthèse très puissant et peu métabolisable, est donc plus important avec une association contenant un progestatif moins androgénique, ce qui est le cas des progestatifs de troisième et quatrième génération. Ces dernières possèdent alors un effet plus oestrogénique, comme le montrent les taux de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) qui sont plus élevés. Une association EE et désogestrel ou gestodène augmente les taux de SHBG de 200 à 300% alors que la contraception orale contenant de l'EE et du lévonorgestrel ne l'augmente que de 50% (63). Ce marqueur d'estrogénicité des contraceptifs a été considéré par certains comme prédictif du risque veineux (son taux augmente parallèlement au risque veineux).

COC contenant de l'EE et un des progestatifs suivant :	Augmentation de la SHBG
Lévonorgestrel	+ 50%
Désogestrel ou Gestodène	+ 200-300%
Drospirénone	+ 250-300%

Tableau IV: Augmentation de la SHBG sous COC (63)

- ✓ Incidence (64,65)

Bien que la prise de COC augmente le risque relatif de thrombose veineuse par rapport aux femmes n'utilisant pas la pilule, il faut quand même signaler que le risque absolu est faible.

Le risque de thromboembolie veineuse a pu être quantifié. Pendant longtemps, il a été estimé par année à environ:

- 0,5 à 1 cas pour 10 000 femmes non utilisatrices de pilules.
- 2 cas pour 10 000 femmes utilisatrices de COC à base de lévonorgestrel.
- 3 à 4 cas pour 10 000 femmes utilisatrices de COC à base de gestodène, désogestrel ou drospirénone.
- 6 cas pour 10 000 femmes au cours de la grossesse.

Cependant, très récemment, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié de nouvelles valeurs que voici :

- 2 cas pour 10 000 femmes non utilisatrices de pilules.
- 5 à 7 cas pour 10 000 femmes lors de l'utilisation d'un contraceptif oral à base de lévonorgestrel, noréthistérone ou de norgestimate.

- 9 à 12 cas pour 10 000 femmes lors de l'utilisation d'un contraceptif oral à base de gestodène, désogestrel ou à base de drospirénone.

Le risque de thrombose veineuse avec les spécialités contenant du chlormadinone, du diénogest et de l'acétate de nomégestrol n'a pas pu être estimé par manque de données. Des études supplémentaires sont en cours ou planifiées afin de collecter des données suffisantes.

Comme nous pouvons le voir, les dernières valeurs publiées sont très différentes des précédentes. Avec ces nouvelles estimations, nous pouvons quand même nous demander si le risque thromboembolique veineux associé à la prise d'un COC est toujours inférieur à celui associé à la grossesse. En attendant d'autres études confirmant ces nouvelles données, restons prudent sur ce sujet…

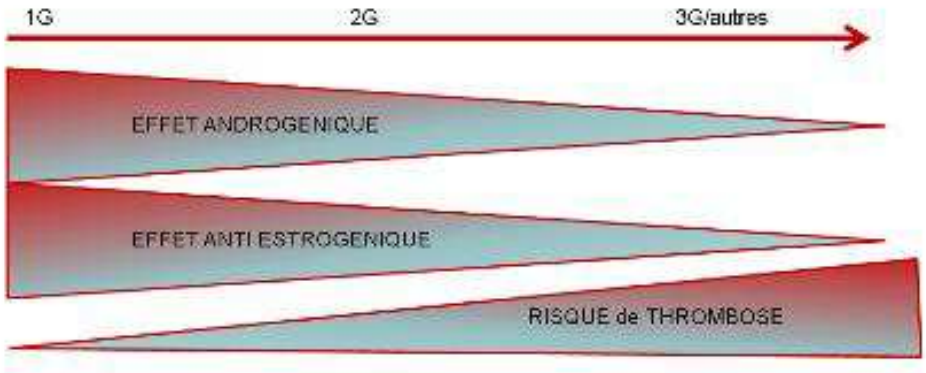


Figure 13 : Evolution des estroprogestatifs et de leurs effets biologiques et impact sur le risque thrombotique (53)

3. Facteurs favorisants associés (2,66–68)

La maladie veineuse thromboembolique étant une pathologie multifactorielle, d'autres facteurs de risque veineux peuvent également être associés à la contraception orale combinée, majorant ainsi la survenue des événements thrombotiques. Les facteurs de risque de thrombose veineuse ne sont pas les mêmes que les facteurs de risque de thrombose artérielle mais dans tous les cas, la reconnaissance de ces facteurs reste primordial pour identifier les sujets à risques.

Le risque veineux de la contraception orale EP peut être majoré :

- ✓ Avec l'âge : après 35-40 ans

Les accidents thromboemboliques sont rares chez les personnes de moins de 30 ans mais leur incidence augmente de façon quasi exponentielle avec l'âge. Ainsi, le risque devient surtout important après 40 ans. L'étude néerlandaise a montré que le risque relatif de thromboembolie veineuse, chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, augmente avec l'âge. Celui-ci passe de 3,1 pour les femmes de moins de 30 ans, à 5 pour les femmes entre 30 et 40 ans, et à 5,8 pour celles entre 40 et 50ans.(55)

Age	Incidence annuelle de TEV chez les non utilisatrices pour 10000 femmes	Risque relatif (IC 95%) de l'utilisation des contraceptifs oraux	Incidence annuelle de TEV chez les utilisatrices pour 10000 femmes
< 30 ans	1,2	3,1 (2,2-4,6)	3,7
30-40 ans	2,0	5,0 (3,8-6,5)	10,0
40-50 ans	2,3	5,8 (4,6 -7,3)	13 ,3

Tableau V : Risque de thrombose veineuse associé à l'utilisation de la contraception orale en fonction de l'âge (55)

- ✓ En cas d'obésité : indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30kg/m^2

Le risque de thrombose veineuse est majoré en cas d'obésité, il est multiplié par 2 à 3 par rapport aux femmes ayant un IMC normal. Une étude publiée en 2007 a montré qu'une femme obèse utilisant la contraception orale a un risque thrombotique 24 fois plus élevé qu'une femme de corpulence normale n'utilisant pas de contraception (OR= 23,78 ; IC 95% : 13,35-42,34). (69)

- ✓ En cas d'antécédents thromboemboliques

Une femme avec un antécédent thromboembolique a un risque accru de récidive surtout en cas d'exposition à d'autres facteurs de risques. Mais peu d'études ont analysé le risque de récidive chez les femmes présentant un antécédent personnel de thrombose veineuse sous contraceptifs EP. Cependant, une étude publiée en 2005 a mis en évidence un taux de récidive plus élevé chez les femmes ayant continué la COC après un premier événement thrombotique comparé à celles ayant arrêté la contraception orale (28 versus 12,9 pour 1000 patientes années).(70)

Quelle que soit la voie d'administration, la dose d'EE et le type de progestatif, la contraception EP est contre indiquée en cas d'antécédent de maladie thromboembolique veineuse. D'autre part, le risque est également augmenté en cas d'antécédent familial de thrombose veineuse (surtout chez les apparentés au premier degré), ce qui nécessite un interrogatoire soigneux lors de la prescription d'un contraceptif.

L'annexe 4 présente les contre-indications des contraceptifs oraux EP.

- ✓ En cas de thrombophilies biologiques (71)

On entend sous le terme de thrombophilie, un certain nombre d'anomalies engendrant un état d'hypercoagulabilité. Ces anomalies peuvent être constitutionnelles ou acquises et sont responsables d'un risque accru de thrombose, pouvant majorer alors le risque de la contraception EP.

Parmi les thrombophilies constitutionnelles, on retrouve principalement les déficits en inhibiteurs de la coagulation (protéine C, protéine S et antithrombine), la résistance à la protéine C activée due à la mutation Arg506/Gln du facteur V (dit facteur V de Leiden) ainsi que la mutation G20210A du gène de la prothrombine. Le risque thromboembolique n'est pas le même pour chaque thrombophilie. La plus fréquente des anomalies dans la population générale est la mutation du facteur V avec une prévalence de 3 à 7% en Europe occidentale. Elle est retrouvée chez environ 20% des patients présentant une thrombose veineuse (72). La présence de cette mutation augmente le risque veineux d'un facteur 7 pour les formes hétérozygotes et d'un facteur 80 pour les homozygotes. Cependant, sous contraception EP, ce risque est encore plus important. En effet, le risque de TEV chez une femme porteuse de la mutation sous pilule EP peut être multiplié d'un facteur allant de 35 (hétérozygotes) à 100 (homozygotes) par rapport à une femme sans mutation et ne prenant pas d'EP.(73)

La contraception EP associée aux thrombophilies accroît donc le risque veineux. Une méta-analyse a montré qu'en fonction de la thrombophilie considérée, le risque thromboembolique sous COC peut être multiplié par 5 à 16 (74). Par exemple, une femme porteuse de la mutation du facteur V et utilisant la pilule a un risque de thrombose veineuse 16 fois plus élevé qu'une femme ayant cette mutation mais ne prenant pas la pilule (OR= 15,62). Ce risque relatif est de 12,60 pour les déficits en antithrombine, 6,33 pour celui de la protéine C et 4,88 pour la protéine S (tableau VI).

Parmi les thrombophilies acquises, on retrouve le syndrome des antiphospholipides. La présence d'anticoagulant circulant de type lupique et d'un taux élevé d'anticorps anticardiolipine paraissent également augmenter le risque de thrombose.

Thrombophilie	Risque relatif de thrombose veineuse	IC 95%
Facteur V de Leiden	15,62	8,66-28,15
Antithrombine	12,60	1,37-115,79
Protéine C	6,33	1,68-23,87
Protéine S	4,88	1,39-17,10

Tableau VI: Risque de thrombose veineuse sous COC et thrombophilie: méta-analyse à partir de 7 études (74)

- ✓ Au moment du post partum

Le risque de thrombose veineuse est augmenté durant les six semaines suivant l'accouchement (surtout pendant les trois premières semaines). La prise d'un contraceptif EP est à éviter pendant cette période (recommandation de l'OMS).

- ✓ En cas de présence d'autres facteurs de risques

Une immobilisation prolongée (alitement, plâtre…), un long voyage (en avion, en voiture…) sont des facteurs de risque transitoires, pouvant majorer celui de la contraception combinée. Lors des voyages aériens, le risque semble surtout être lié au vol lui-même, qui induit une activation de la coagulation et ceci en raison de l'hypoxie hypobarique qui règne dans les avions (75). La chirurgie est également un facteur de risque de thrombose veineuse mais ce risque varie selon le type d'intervention (particulièrement élevé en orthopédie)…

Le risque de la contraception EP peut être majoré par ces facteurs de risque mais aussi par d'autres (syndrome myéloproliferatif, groupe sanguin non-O, hyperhomocystéinémie…) et nous pouvons retrouver chez une même femme plusieurs de ces facteurs, ce qui accroît d'autant plus le risque thromboembolique.

2. Accidents thromboemboliques artérielles (66)

Comme pour les accidents thromboemboliques veineux, aucune augmentation du risque de thrombose artérielle n'a été observée lors de l'utilisation des contraceptifs microprogestatifs. C'est pourquoi, cette partie ne traitera que du risque sous EP.

1. Généralités (53)

Contrairement aux thromboses veineuses, le risque de thrombose artérielle est plus élevé chez l'homme que chez la femme en âge de procréer. Cependant, chez ces dernières, les contraceptifs EP augmentent le risque d'accidents artériels. Sous ce terme est regroupé les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ainsi que les infarctus du myocarde (IM). Ces événements sont plus rares que les accidents veineux mais leur gravité est plus importante. Une étude a conclu que sur 10 000 femmes utilisant l'association désogestrel et 20µg d'EE pendant un an, 2 présenteront une thrombose artérielle et 6,8 une thrombose veineuse soit 3 à 4 fois plus de thromboses veineuses qu'artérielles.(76)

2. Données actuelles (39,53,77)

Lors de la prise d'un contraceptif EP, il existe donc aussi un risque d'accidents ischémiques artériels. Globalement, ce risque est estimé à 1,7-1,8 par rapport aux femmes non utilisatrices d'EP oraux.(78)

- ✓ Influence de l'EE et des progestatifs :
  - Influence de l'EE :

Le risque vasculaire artériel semble surtout être lié à la dose d'EE contenu dans les pilules. En effet, ce risque apparait plus important avec les contraceptifs plus fortement dosés. Cela a été confirmé récemment dans une étude de cohorte danoise d'environ 1,6 millions de femmes,

âgées entre 15 et 49 ans, suivies pendant 15 ans. Pendant cette période 3311 AVC et 1725 IM ont été rapportés. Cette étude menée par Lidegaard et coll. a conclu que le risque de thrombose artérielle sous EP par rapport aux femmes sans contraception peut être multiplié par 0,9 à 1,7 lors de l'utilisation d'une association contenant 20µg d'EE et par un facteur 1,3 à 2,3 avec une concentration de 30 à 40µg d'EE.(76)

Le tableau ci-dessous reprend les résultats de l'étude :

Type de contraception	**Risque relatif AVC**	**Risque relatif IM**
aucune	1	1
EE = 50 µg		
norethindrone	1,27 (0,66 – 2,45)	2,74 (1,51 – 4,97)
levonogestrel	2,26 (1,59 – 3,20)	4,31 (3,09 – 6,00)
EE = 30 – 40 µg		
norethindrone	2,17 (1,49 – 3,15)	2,28 (1,34 – 3,87)
levonogestrel	1,65 (1,39 – 1,95)	2,02 (1,63 – 2,50)
norgestimate	1,52 (1,21 – 1,91)	1,33 (0,91 – 1,94)
desogestrel	2,20 (1,79 – 2,69)	2,09 (1,54 – 2,84)
gestodene	1,80 (1,58 – 2,04)	1,94 (1,62 – 2,33)
drospirenone	1,64 (1,24 – 2,18)	1,65 (1,03 – 2,63)
EE = 20 µg		
desogestrel	1,53 (1,26 – 1,87)	1,55 (1,13 – 2,13)
gestodene	1,70 (1,37 – 2,12)	1,20 (0,77 – 1,85)
drospirenone	0,88 (0,22 – 3,53)	0 (0,00 – 12,99)

Tableau VII: Risque relatif (IC 95%) ajusté sur l'âge, niveau d'éducation, l'année et les facteurs de risques (76)

- Influence des progestatifs :

Il n'y a pas de différence de risque entre l'utilisation des progestatifs de 2ème génération ou de 3ème génération, contrairement aux accidents veineux où ces derniers ont une influence dans la survenue de ces évènements. Au niveau des accidents artériels, il ne semble donc pas qu'un progestatif soit plus incriminé qu'un autre. Dans l'étude menée par Lidegaard et coll., les différences observées selon le type de progestatif associé à l'EE n'étaient pas significatives(76). Le risque apparaît ainsi similaire avec les progestatifs de 2ème et de 3ème génération. Une synthèse méthodique de plusieurs études, publiée début 2013 a confirmé cette notion (78). Celle-ci a d'abord montré qu'en comparaison aux non utilisatrices, le risque d'IM était statistiquement plus élevé en cas d'utilisation des pilules et ceci quel que soit la génération : ce risque relatif était de 2,9 pour les contraceptifs de 1ère génération (IC 95% : 2,1-4,1); 2,1 pour ceux de 2ème génération (IC 95% : 1,7-2,4) et 1,8 pour ceux de 3ème génération (IC 95% : 1,6-2,1). Cette publication a également montré que la différence de risque obtenue entre ces deux dernières générations n'était pas significative mais par contre que le risque d'IM apparaissait plus élevé avec les contraceptifs de 1ère génération qu'avec ceux de 3ème génération (l'augmentation est statistiquement significative). Il existe donc peut être un surrisque avec les pilules de 1ère génération par rapport à celles de 3ème génération (en rapport avec la dose d'estrogène contenu dans ces contraceptifs).

- ✓ Incidence (79)

Le nombre de cas attendus d'accident artériel par an est estimé entre 2 et 4 pour 10 000 femmes prenant un contraceptif oral EP. Cependant, ces événements sont essentiellement observés chez des femmes à risque artériel.

3. Facteurs favorisants associés (39,40,64,66,80)

La plupart des accidents artériels surviennent chez des femmes ayant d'autres facteurs de risques associés. Ces derniers sont :

- ✓ L'âge : supérieur à 35 – 40 ans

Comme pour les thromboses veineuses, le risque d'accident artériel augmente avec l'âge (surtout après 35 – 40 ans). Par exemple, le risque annuel d'IM attribuable à la contraception EP passe de 0,3 cas pour 100 000 femmes avant 35 ans à 3 cas pour 100 000 après 35 ans (Figure 16).(81)

- ✓ L'hypertension artérielle : HTA > 140-90 mmHg

L'hypertension artérielle est un facteur de risque d'accident thrombotique artériel. Les études menées par l'OMS en Europe dans les années 90 ont montré que le risque d'AVC est multiplié par 5 en cas d'HTA et par 10 en cas d'association HTA et contraception EP (82). Pour ce qui est du risque d'IM, celui-ci est multiplié par 5 chez les femmes hypertendues ne prenant pas de contraceptifs et par 68 chez celles présentant une HTA et utilisant une contraception EP(81).

- ✓ Migraine avec aura

Le risque d'accidents ischémiques cérébraux semble être majoré chez les femmes migraineuses. Une méta-analyse a conclu que la migraine avec aura doublait le risque d'AVC (RR = 2,16, IC 95% = 1,53 - 3,03) et que ce risque pouvait être multiplié par 7 chez les femmes migraineuses utilisatrices de la contraception orale (RR = 7,02, IC 95% = 1,51 – 32,68) si l'on compare avec les femmes non migraineuses prenant un contraceptif oral.(83)

- ✓ Tabac

Le tabagisme représente le principal facteur de risque de thrombose artérielle. Il a été montré chez les jeunes femmes que le risque relatif d'AVC augmente avec le nombre de cigarettes fumées par jour. L'odds ratio passe de 2,2 (IC 95% = 1,5 – 3,3) pour 1 à 10 cigarettes par jour à 9,1 (IC 95% = 3,2 – 26) pour 40 cigarettes ou plus par jour (84) . (Figure 14)

Concernant le risque cardiovasculaire de l'association tabac-contraception, celui-ci est connu depuis longtemps, cependant, il existe peu d'études récentes analysant cette interaction.

Dans l'étude de l'OMS de 1996, il a été démontré que le tabac a une influence dans la survenue des AVC chez les utilisatrices de COC. En effet, comparé aux femmes non fumeuses n'utilisant pas de contraceptifs oraux, le risque d'AVC était multiplié par 2,1 chez les utilisatrices d'EP et par 7,2 chez celles qui fumaient et qui avaient une contraception EP.(82)

D'autres études épidémiologiques ont montré que le risque thrombotique artériel sous EP augmentait avec l'âge ainsi qu'avec la consommation tabagique. En 1997, l'OMS a montré que plus le nombre de cigarettes fumées était élevé, plus le risque était important. De 5 chez les utilisatrices fumant moins de 10 cigarettes par jour, le risque d'IM est passé à 87 chez celles prenant une contraception EP et fumant plus de 10 cigarettes par jour (Figure 15). Le risque d'IM attribuable à l'association tabac-pilule s'élève avec l'âge de la patiente : ce risque étant de 3,5 pour 100 000 femmes avant 35 ans, il augmente à 40 pour 100 000 femmes après 35 ans (Figure 16) (81).

Selon les recommandations de la société française d'endocrinologie, la contraception EP chez les femmes de plus de 35 ans fumant plus de 15 cigarettes par jour est contre-indiquée car l'emploi de cette méthode expose à un risque considéré comme inacceptable pour la santé.(48)

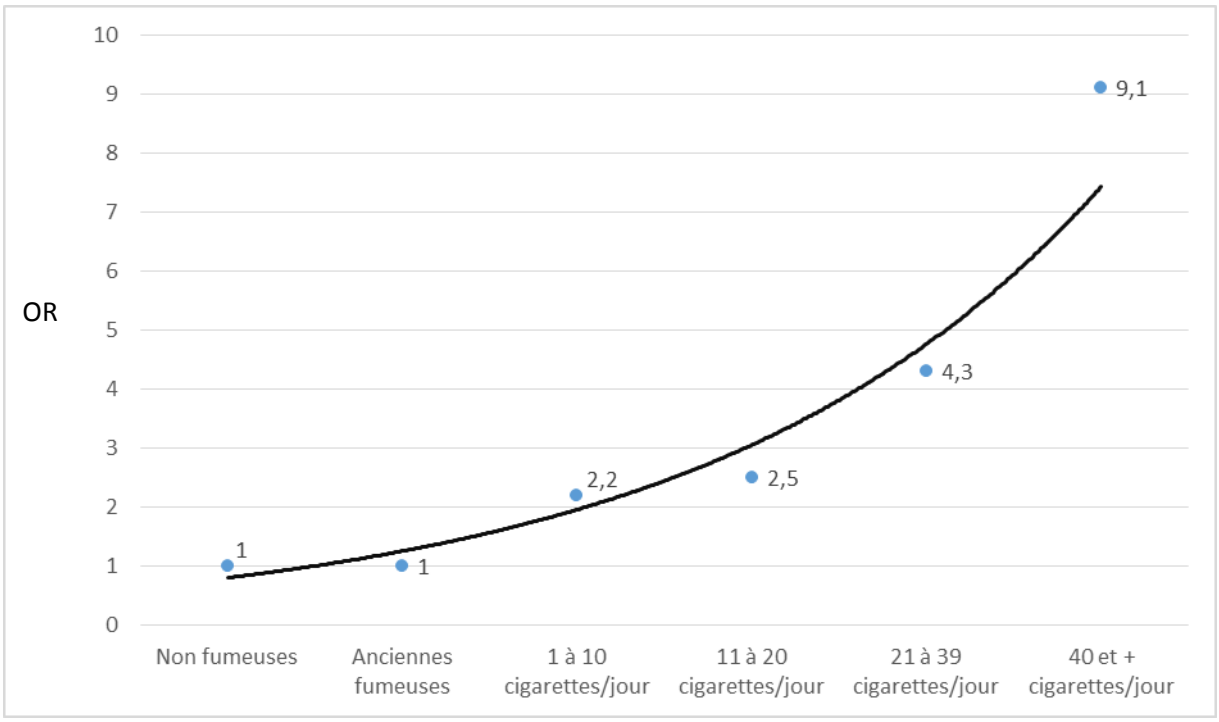


Figure 14 : Risque d'AVC en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour. Adapté de (84)

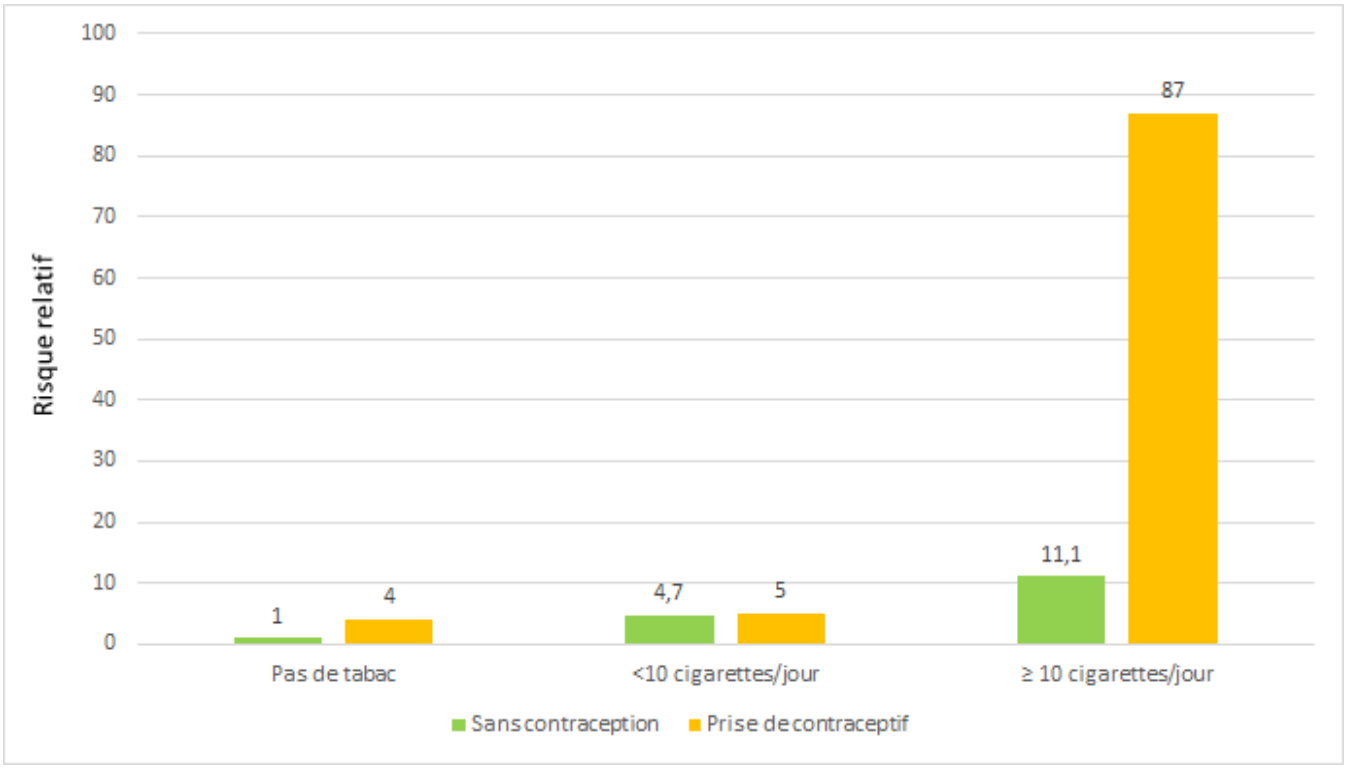


Figure 15 : Risque d'infarctus du myocarde chez les fumeuses (81)

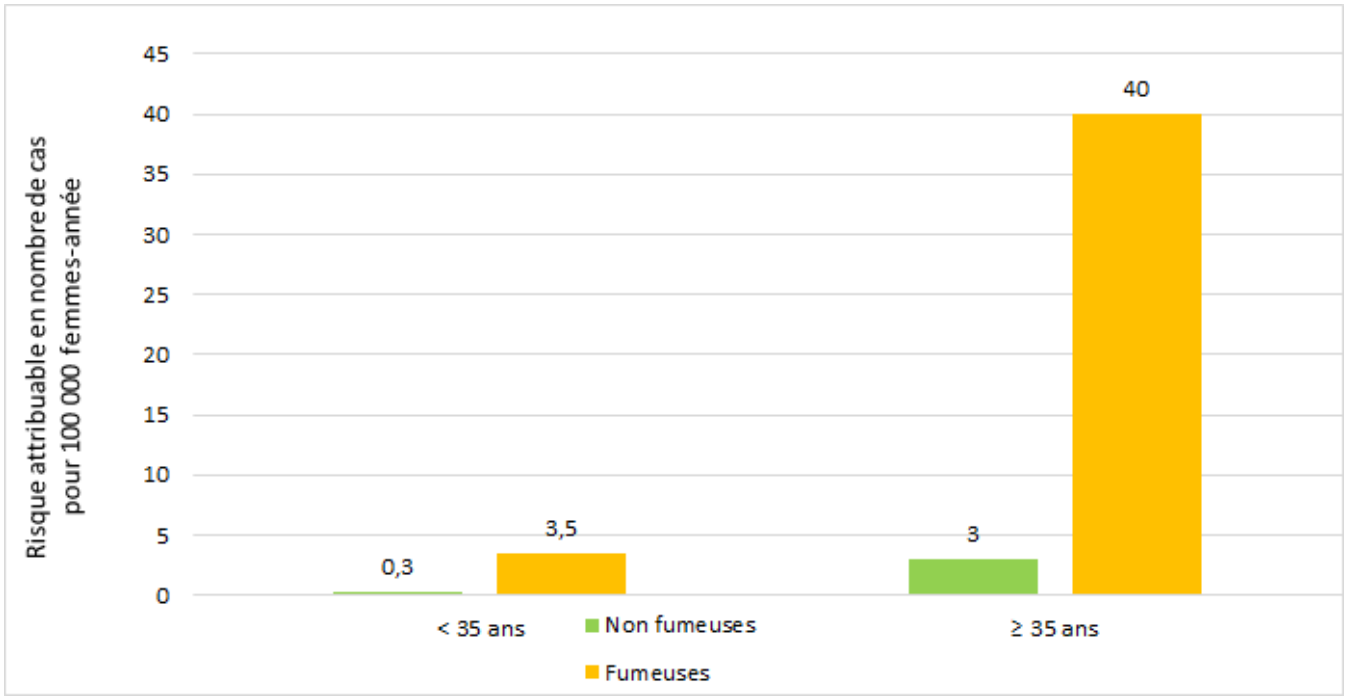


Figure 16: Risque d'infarctus du myocarde attribuable à la contraception en fonction de l'âge des utilisatrices (81)

- ✓ Autres

L'existence d'une dyslipidémie (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie), d'un diabète, d'une obésité chez une femme sont autant de facteurs de risques susceptibles d'augmenter la fréquence des accidents vasculaires. Leurs présences associées aux traitements EP constituent une contre-indication au moins relative à la prise du contraceptif. Il faut également noter que certaines substances, tels que le cannabis, les amphétamines sont des facteurs de risques pour les thromboses artérielles et que la présence d'un anticoagulant circulant peut aussi majorer ce risque.

En cas de présence de plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires ou en cas d'antécédents personnels ou familiaux de thrombose artérielle, la prescription d'EP n'est pas recommandée et l'utilisation d'un autre moyen contraceptif est alors à préférer. Ainsi, les contre-indications et les précautions d'emploi doivent être prises en compte dans l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque, ceci pouvant alors conduire à proposer une contraception non EP.

Partie C : PHARMACOVIGILANCE DES CONTRACEPTIFS ORAUX AU CHU DE GRENOBLE

I. Introduction

1. Contexte français et mesures des autorités sanitaires (77)

L'accès des femmes à la contraception a transformé leur vie. Diversifier le paysage contraceptif afin de limiter le nombre de grossesses non désirées reste primordial.

En 2002, la commission de transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) a attribué un Service Médical Rendu (SMR) important aux pilules de 3ème génération. Cet avis a ensuite été confirmé en 2007 mais en raison des premières données disponibles concernant un sur-risque d'événements thromboemboliques veineux, la CT a conclu sur le fait que les pilules de 3ème génération ne devront être prescrites qu'en seconde intention. Cependant, afin d'améliorer l'accès à la contraception, les contraceptifs de 3ème génération ont été inscrits au remboursement fin 2009 et début 2010, ce qui a alors provoqué une augmentation de leurs ventes.

Deux ans plus tard, une réévaluation de ces pilules a été faite par cette même commission, qui a conclu cette fois ci, à un SMR insuffisant, ce qui a donc impliqué le principe de leur déremboursement. La suppression de la prise en charge par l'assurance maladie de ces pilules devait intervenir le 30 septembre 2013, date qui a par la suite été avancée au 31 Mars 2013 suite aux dépôts de plaintes de jeunes femmes, fin 2012, contre l'industrie pharmaceutique et les autorités sanitaires.

La fin de l'année 2012 s'est terminée dans un contexte de médiatisation considérable du risque thrombotique des contraceptifs EP de 3ème et 4ème générations.

2. Quelques mots sur la pharmacovigilance (85–87)

Dans le système de santé actuel, la pharmacovigilance a une importance considérable. C'est une étape indispensable dans l'étude des médicaments après leurs mises sur le marché, afin de compléter les insuffisances des essais cliniques. Elle a pour « objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L.5121-1. ». D'autre part, d'après l'article R5121-151, la pharmacovigilance comporte :

- Le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou produit mentionné à l'article R5121-150, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant.
- Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées.
- La réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R.5121-150.

Le système français de pharmacovigilance est constitué d'un échelon national composé de l'ANSM, de la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque et de la commission de suivi du rapport bénéfice/risque. Le système est également constitué d'un échelon régional comprenant les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ces derniers sont actuellement au nombre de 31, répartis sur toute la France, et sont installés dans chaque CHU au sein des services de pharmacologie clinique. Les autres acteurs du système sont les professionnels de santé, les patients et associations agrées de patients ainsi que les entreprises exploitant un médicament.

Les CRPV sont au centre du dispositif de déclaration des effets indésirables car c'est eux qui recueillent et transmettent les données à l'ANSM. Les professionnels de santé sont dans l'obligation de signaler au CRPV tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament. La méthode de base pour la détection des effets indésirables médicamenteux est la notification spontanée, qui correspond donc à la déclaration d'un effet indésirable présumé d'un médicament à une structure de pharmacovigilance. Malgré une sous-notification des effets indésirables aux CRPV, cette méthode a un rôle essentiel pour l'alerte en pharmacovigilance.

Une fois les déclarations recueillies, celles-ci sont étudiées, évaluées par les CRPV qui déterminent alors l'imputabilité du médicament suspecté, c'est-à-dire sa responsabilité dans la survenue de l'effet indésirable (analyse pour chaque déclaration du lien de causalité entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable). Après avoir été codées, les notifications sont enregistrées dans une base de données nationales, appelée BNPV, centralisée par l'ANSM.

En cas de déclarations répétées d'un même effet indésirable pour un médicament donné, des signaux d'alertes peuvent être générés, ce qui pourra engendrer après analyse de leur portée, une intervention des autorités compétentes (par exemple : modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament jusqu'à la décision de retrait dans les cas les plus préoccupants).

3. Objectifs de l'étude

Le risque thromboembolique des contraceptifs EP est connu depuis longtemps et mentionné dans les RCP des différents médicaments.

Cette étude a été réalisée à la suite du scandale des pilules de dernières générations déclenché par les médias à la fin de l'année 2012.

L'objectif principal de ce travail a été d'analyser les notifications spontanées enregistrées au CRPV de Grenoble pour voir rétrospectivement s'il y avait eu une intensification du signal avant 2012 justifiant cette polémique.

Ce travail a également eu pour objectif d'analyser la répartition des thromboses en fonction des générations des pilules, d'étudier l'implication des facteurs de risques dans la survenue des accidents thrombotiques sous COC mais aussi de quantifier la sous-notification spontanée de ces effets indésirables au CHU de Grenoble. Le taux de notification obtenu a ensuite été comparé aux taux de notification habituel des autres médicaments.

II. Matériel et méthode

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au CRPV de Grenoble début 2013.

2. Données utilisées et période investiguées

Deux bases de données ont été utilisées pour réaliser cette étude :

- Notifications au CRPV de Grenoble.

Les cas issus des notifications spontanées, enregistrés par le CRPV de Grenoble dans la base nationale entre 1985 et 2012 ont fait l'objet d'une analyse.

- Données provenant du Programme de Médicalisation des Système d'Information (PMSI) du CHU de Grenoble.

Afin d'évaluer le taux de notification des événements thrombotiques survenus sous contraceptifs oraux en 2012, d'autres données ont en effet été nécessaires. C'est ainsi que les données enregistrées entre le 1er Janvier et le 31 Décembre 2012 dans le PMSI du CHU de rattachement du CRPV de Grenoble ont alors été utilisées.

3. Déroulement de l'étude

Dans un premier temps, tous les cas figurant dans la base de pharmacovigilance de Grenoble entre 1985 et 2012 ont été analysé afin de sélectionner parmi eux :

- Tous les cas de thrombose veineuse et artériel survenus sous contraception orale.
- Tous les cas de thrombose veineuse et artérielle apparus sous n'importe quel autre médicament.

- Tous les autres cas d'effets indésirables apparus sous contraceptifs oraux (en dehors des thromboses).

Tous ces cas ont été regroupés par année. Pour une question de simplicité, ce sont les dates de déclaration des cas qui ont été prises en compte et non les dates de survenues des évènements. La réalisation d'un graphique à partir des données obtenues a eu pour but de répondre à la question suivante : Y a-t-il un nouveau signal dans la base ?

Les fiches denses correspondantes au cas des thromboses sous pilules ont ensuite été étudiées plus précisément afin de rechercher les possibles facteurs de risque thrombotique associés à la survenue de ces évènements. Les facteurs de risque recherchés sont ceux mentionnés dans la partie précédente. Les facteurs de risque de thromboses veineuses et les facteurs de risque de thromboses artérielles ont bien été dissociés. Pour l'âge, nous avons pris 35 ans comme étant l'âge à partir duquel le risque thrombotique augmente.

Dans un deuxième temps, afin de quantifier la sous-notification des événements thromboemboliques en 2012, une analyse des données enregistrées dans le PMSI du CHU de Grenoble a été nécessaire. Cette démarche de requête dans les données du PMSI avait été demandée par l'ANSM à l'ensemble des CRPV début 2013, suite à une demande du ministère de la Santé, voulant obtenir un recueil plus complet des événements thromboemboliques artériels et veineux survenus sous contraction hormonale ou acétate de cyprotérone.

Les thromboses veineuses et artérielles codés dans le PMSI (Annexe 5) ont tout d'abord été identifiées puis les dossiers médicaux (papier ou informatique) de ces patientes ont été consultés. Ceux mentionnant la prise d'un contraceptif hormonal ou d'un traitement par acétate de cyprotérone ont été retenus. Nous avons ensuite regardé s'ils avaient été déclarés ou pas en leur temps au CRPV, ce qui a permis de calculer un taux de notification.

4. Médicaments ciblés par l'étude

Pour les cas dépistés par la requête dans le PMSI, tous les contraceptifs hormonaux ainsi que les médicaments à base d'acétate de cyprotérone ont été inclus pour l'analyse.

Par contre, pour la détection d'un signal d'alerte dans la base du CRPV de Grenoble et pour l'étude sur l'implication des facteurs de risque dans la survenue des événements thrombotiques, seuls les contraceptifs oraux ont été pris en compte.

5. Sélection des patients

1. Pour l'analyse dans la base du CRPV grenoblois

a. Critère d'inclusion :

- Femmes âgées de 15 à 49 ans ayant présenté une thrombose sous contraceptifs oraux ou sous un autre médicament.
- Femmes âgées de 15 à 49 ans ayant présenté un effet indésirable lors de la prise d'une contraception orale (hors thrombose).

b. Critère de non inclusion :

- Femme dont l'âge n'était pas précisé.
- Femme ayant présenté une thrombose ou tout autre effet indésirable mais sans produit suspect indiqué dans la base de données.
- Femme prenant une contraception orale mais dont les conséquences de cette prise n'étaient pas précisées dans la base de données.
- Les cas apparus sous contraception d'urgence ou sous une contraception non orale.

2. Pour l'analyse dans le PMSI

a. Critère d'inclusion :

- Femmes âgées de 15 à 49 ans ayant présenté un événement thrombotique artériel ou veineux codé dans le PMSI et pour lesquelles une contraception hormonale ou un traitement par acétate de cyprotérone est mentionné dans le dossier médical.

b. Critère de non inclusion :

- Femmes ayant présenté une thrombose veineuse profonde (non cérébrale) non associée à une embolie pulmonaire.
- Femmes ayant présenté un événement thrombotique mais sans mention de contraception hormonale dans le dossier médical.

III. Résultats et discussions

1. Evaluation de la sous-notification

1. Estimation au CHU de Grenoble

Au total, 78 cas potentiels ont été identifiés après la requête dans le PMSI du CHU de Grenoble en 2012. Après analyses des dossiers, les résultats obtenus sont les suivants :

- 23 cas concernaient des patientes sous COC, ce qui correspond à 29,5% des dossiers.
- 4 cas concernaient des femmes sous progestatifs seuls, ce qui correspond à 5,1% des dossiers.
- Aucun cas ne concernait des femmes sous acétate de cyprotérone ou sous contraception hormonale non orale.

Sur les 23 événements thrombotiques apparus chez les femmes sous EP : 14 sont des thromboses veineuses et 9 sont des thromboses artérielles. (Tableau VIII)

Tous les cas sous microprogestatifs sont des embolies pulmonaires.

Parmi les 27 dossiers (correspondant au 23 cas sous COC plus les 4 cas apparus sous microprogestatifs), 5 étaient déjà enregistrés dans la BNPV (cas issus des notifications spontanées). Le taux de notification des thromboses (veineuses et artérielles) survenues sous contraception orale (EP et microprogestative) est donc de **18,5%** (5/27).

CRPV	nombre total		embolies pulmonaires I26._		AVC						IDM I21._		autre événement thrombotique profond	
					Infarctus cérébral I63.		Phlébite et thrombophlébite intracrâniennes et intrarachidiennes G08		Thrombose non pyogène du système veineux intracrânien I67,6					
	identifiés par requete PMSI	exposition positive	identifiés par requete PMSI	exposition positive	identifiés par requete PMSI	exposition positive	identifiés par requete PMSI	exposition positive	identifiés par requete PMSI	exposition positive	identifiés par requete PMSI	exposition positive	identifiés par requete PMSI	exposition positive
GR	78	23	36	9	22	9	7	5	0	0	4	0	9	0

Tableau VIII: Répartition des thromboses survenues sous contraception EP. Etude PMSI 2012

2. Taux de notification d'autres médicaments

Afin de pouvoir par la suite comparer le taux de notification des événements thrombotiques survenus sous contraception orale au taux de notification d'autres médicaments, voici quelques données.

- ✓ Il est actuellement admis que le taux de notification global est d'environ **6%** et qu'en cas d'effets indésirables graves, la notification ne dépasse généralement guère les **10%.** (88,89)
- ✓ Une enquête sur la mortalité iatrogène médicamenteuse a été réalisée au CHU de Grenoble en 2003 et a révélé un taux de notification des décès médicamenteux de **4,2%.** (90)
- ✓ En 1998, le docteur Costaglioda a évalué la sous-notification des troubles neurologiques apparus chez des personnes ayant reçu le vaccin contre l'hépatite B. Cette étude a conclu que le taux de notification des atteintes démyélinisantes centrales survenues lors de cette vaccination était de l'ordre de **40 à 50%.** (91)

3. Comparaison des taux de notification et discussions

La sous-notification, par les professionnels de santé, des événements indésirables est un phénomène bien connu et commun à tous les pays. Les taux de notification sont variables en fonction des médicaments, du type d'événements indésirables et de l'intérêt des médias pour le sujet concerné.

Les médiatisations des effets indésirables médicamenteux ont pour conséquence d'augmenter les taux de notifications. La valeur obtenue pour les troubles neurologiques apparus à la suite de la vaccination contre l'hépatite B est élevée et peut ainsi être expliquée par un biais de

notoriété. En effet, en France, les effets indésirables des vaccins ont été et sont régulièrement au centre des débats (vaccin Gardasil, vaccin antigrippale A(H1N1)).

Par contre en ce qui concerne la notification des décès médicamenteux, la valeur obtenue est relativement faible, en dessous du chiffre de la notification global.

Pour les événements thrombotiques survenus sous contraception orale en 2012, le taux de notification a été estimé à 18,5%. En comparant cette valeur au taux de notification global, nous pouvons dire que ce chiffre est assez élevé. Mais nous pouvons supposer qu'il sera encore plus important en 2013 du fait de la polémique concernant le risque des pilules qui a débuté fin 2012.

Cependant, nous pouvons expliquer la sous-notification des cas de thromboses survenues sous pilules par le fait que ces effets indésirables sont connus pour la classe thérapeutique. En effet, un certain nombre de facteurs ont été identifiés pour expliquer la sous-notification des effets indésirables suspectés, parmi lequel ce dernier fait partie. Un professionnel de santé aura tendance à ne pas déclarer un effet indésirable bien connu (88).

Même si la sous-notification peut retarder l'émission de signaux d'alerte et sous-estimer l'ampleur d'un problème, la notification spontanée reste actuellement une méthode indispensable pour la détection des effets indésirables. Elle permet de surveiller tous les médicaments pour un faible coût financier et permet d'identifier des réactions rares, voir tardives.

2. Détection d'un nouveau signal dans la base de données du CRPV de Grenoble et répartition des thromboses en fonction des générations

1. Nouveau signal dans la base?

Les résultats de la recherche dans la base de données du CRPV grenoblois sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Année	tous les cas de la base (femmes entre 15-49 ans)	thromboses sous pilules	thromboses sous autres médicaments	toutes les thromboses	autres effets indésirables des pilules	tous les effets indésirables sous pilules	thromboses sous acétate de cyprotérone	thromboses sous EE
1985	28	2	0	2	0	2		
1986	40	0	1	1	1	1		
1987	44	3	1	4	1	4		
1988	47	4	0	4	0	4	2	
1989	59	5	1	6	0	5	1	1
1990	56	6	1	7	0	6	1	1
1991	58	3	0	3	1	4	1	
1992	74	2	1	3	3	5	1	
1993	87	0	2	2	3	3		
1994	85	1	0	1	0	1		
1995	98	2	0	2	1	3		
1996	86	0	0	0	3	3		
1997	115	0	1	1	2	2		
1998	116	0	1	1	5	5		
1999	105	0	0	0	2	2		
2000	95	1	0	1	3	4		
2001	113	3	2	5	2	5		
2002	100	2	1	3	3	5	1	
2003	76	1	1	2	1	2		
2004	101	1	2	3	1	2		
2005	106	0	0	0	5	5		
2006	117	2	0	2	3	5		
2007	110	0	1	1	0	0		
2008	159	4	1	5	0	4	1	
2009	164	3	4	7	2	5		
2010	69	1	0	1	1	2		
2011	188	3	5	8	3	6	1	
2012	129	5	0	5	2	7		

Tableau IX : Résultats de la recherche dans la base de données grenobloise : 1985-2012

La colonne « tous les effets indésirables sous pilules » correspond à la somme des « thromboses sous pilules » et des « autres effets indésirables des pilules ». Les « thromboses sous EE » sont des thromboses où le progestatif n'était pas précisé dans la base de données.

Les thromboses sous acétate de cyprotérone (9 cas) ne sont présentées qu'à titre indicatif et ne sont volontairement pas plus détaillées dans ce travail de thèse.

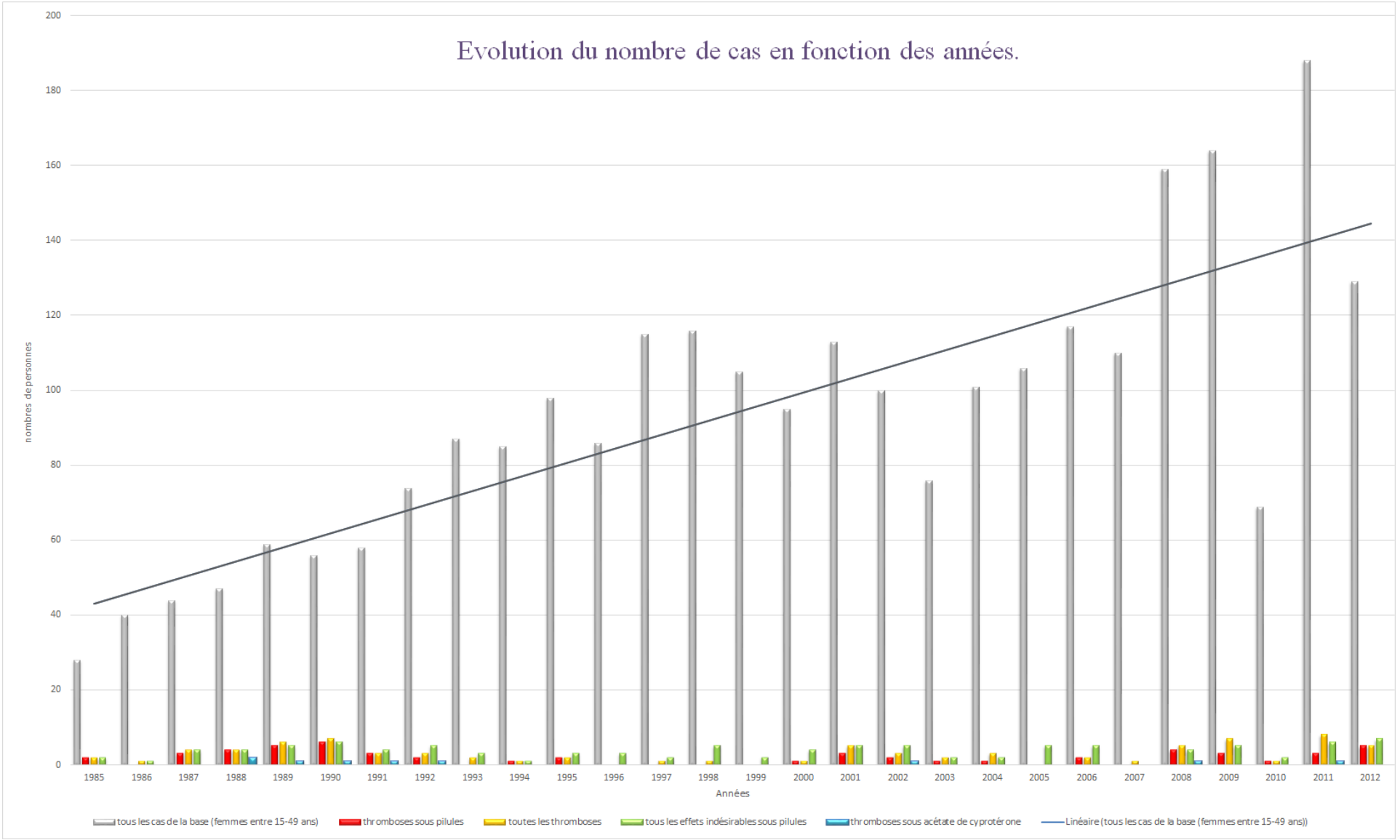


Figure 17: Evolution du nombre de cas en fonction des années.

La figure ci-dessus montre une augmentation des cas recueillis au CRPV de Grenoble depuis 1985. Concernant les thromboses sous pilule, cette figure montre que le nombre de déclaration varie suivant les années. Il existe un bruit de fond constant mais dans tous les cas aucun signal d'alerte ne peut être mis en évidence au sein de cette base de données.

2. Répartition des thromboses en fonction des générations

Sur les 54 thromboses survenues lors de la prise d'une contraception orale :

- 7 sont apparues sous une 1ère génération.
- 21 sont apparues avec une contraception de 2ème génération.
- 22 sont apparues en cas de prise d'une 3ème génération.
- 3 se sont produites sous une 4ème génération.
- 1 cas est apparu sous une contraception microprogestative en 1987.

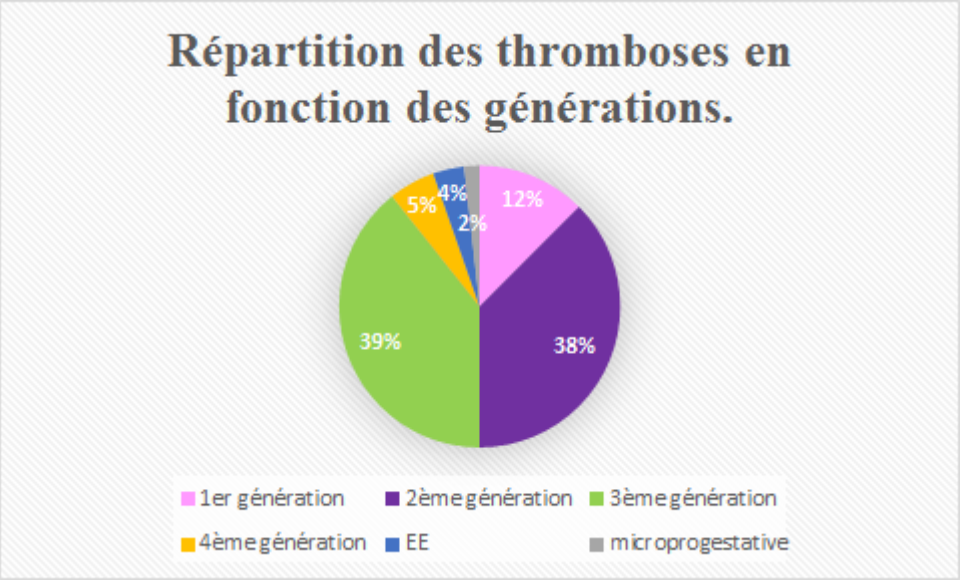


Figure 18 : Répartition des thromboses en fonction des générations (1985-2012)

Ainsi, la plupart des cas déclarés au CRPV de Grenoble concernent des femmes exposées à une pilule dite de 2ème (38%) ou de 3ème génération (39%). Seulement 5% des thromboses qui sont survenues sous pilules et qui ont été notifiées concernent une 4ème génération.

3. Discussions

Entre 1985 et 2012, un seul cas d'événement thromboembolique lié à la prise d'une contraception micro progestative a été déclaré au CRPV de Grenoble. Ceci est en accord avec les données de la littérature qui ne retrouve pas d'augmentation significative du risque de thrombose veineuse et artérielle lors de l'utilisation de ce type de contraception.

La répartition des cas notifiés selon la génération de la pilule a montré un faible taux pour les pilules de 4ème génération. Ce chiffre peut en partie être expliqué par le fait que ces pilules ont été mises sur le marché en 2001, bien après les autres générations. Les données obtenues ne nous permettent en aucun cas de dire que les thromboses surviennent aussi fréquemment lors de la prise d'une pilule de 2ème ou de 3ème génération. En effet, la répartition des cas par génération de contraceptif doit être mise en lien avec les données d'exposition de ces différents types de pilules, en se rappelant alors que pour les COC de 1ère et 2ème génération, les autorisations de mises sur le marché sont plus anciennes.

D'autre part, ce travail de thèse n'a détecté aucun signal d'alerte dans la base de données grenobloise. En effet, aucune relation inattendue n'a été mise en évidence au sein de cette base. Le débat sur les risques thromboemboliques des pilules qui anime actuellement notre pays apparait alors être une simple affaire médiatique. Les risques liés à l'utilisation de ce type de médicament sont connus depuis longtemps et ne viennent en aucun cas d'être découverts.

Par contre, ce mouvement médiatique a engendré une évolution en France des pratiques liées à l'utilisation des contraceptifs. En effet, en comparant les ventes des contraceptifs de janvier 2013 à décembre 2013 et de janvier 2014 à avril 2014 aux mêmes périodes de l'année 2012, il a été observé une très forte diminution des ventes des COC de 3ème et 4ème génération, de l'ordre de 48% ainsi qu'une augmentation de 32% des ventes des pilules dites de 1er et 2ème génération. En revanche, parallèlement à cela, il a été observé une augmentation de 45% des ventes des dispositifs intra-utérins au cuivre. D'autre part, de janvier à avril 2014, le ratio des ventes de COC de 1ère et 2ème génération par rapport à ceux de 3ème et 4ème a été estimé à 79%/21% alors qu'il n'atteignait que 52%/48% sur la période de janvier à avril 2012.(92)

La polémique sur les risques thrombotiques des pilules a donc eu un impact sur les prescriptions et a amorcé un changement dans les habitudes des femmes vis-à-vis de la contraception.

3. Implication des facteurs de risque associés

1. Pourcentage de patiente avec des facteurs de risque sur Grenoble ?

L'analyse des fiches denses correspondantes aux thromboses survenues sous pilule a permis d'obtenir les résultats suivant :

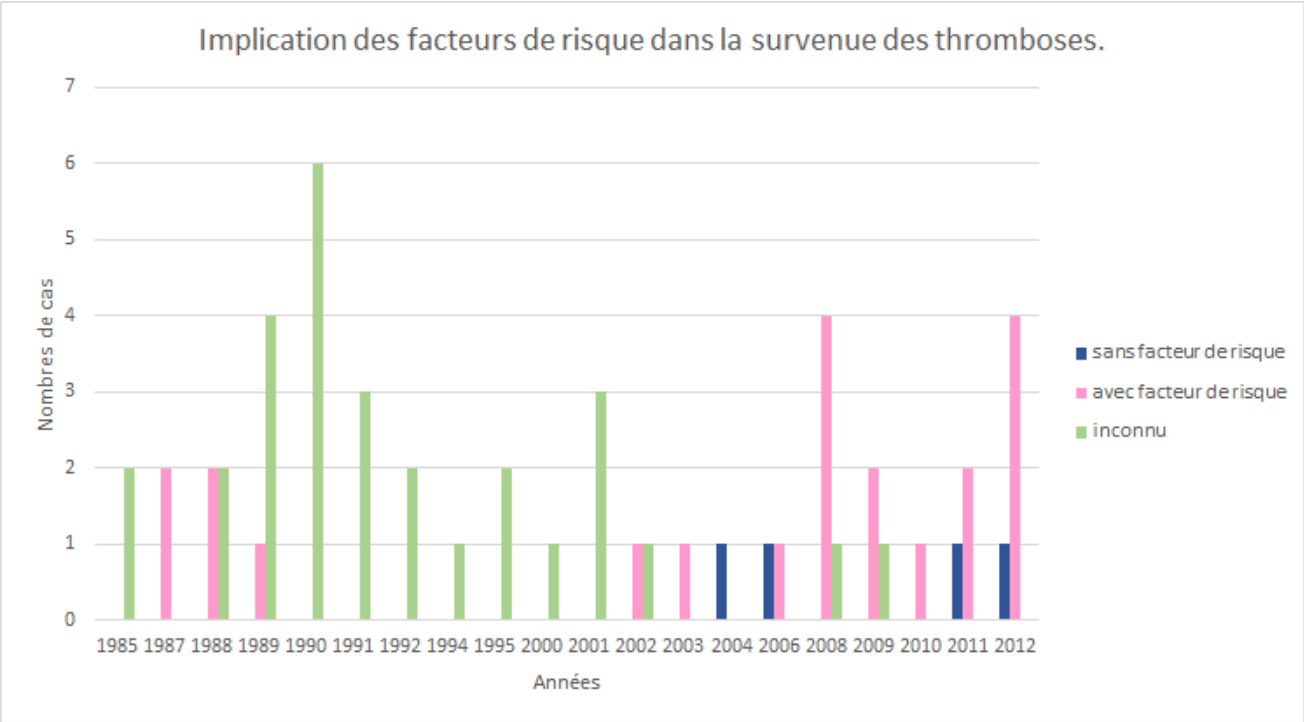


Figure 19 : Implication des facteurs de risque dans la survenue des thromboses : 1985-2012

Un cas a été exclu de cette analyse car il s'agissait d'une thrombose survenue sous contraception microprogestative. Comme très peu d'informations étaient présentes dans les dossiers jusqu'en 2000, une analyse à partir de cette date a alors été plus appropriée. Une même patiente a présenté à la fois une thrombose veineuse et artérielle, c'est pourquoi le nombre total de thromboses entre 2000 et 2012 est ici de 27 (et non 26 : voir tableau IX). Pour

l'analyse des facteurs de risque, nous avons ainsi considéré ce dossier comme deux cas distincts.

Parmi les cas déclarés au CRPV entre 2000 et 2012, seulement 4 thromboses sont survenues sans la présence de facteurs de risque associé à la prise du contraceptif. Par contre pour 16 cas notifiés, un ou plusieurs facteurs de risque associé à la contraception ont été retrouvés dans les dossiers des patientes.

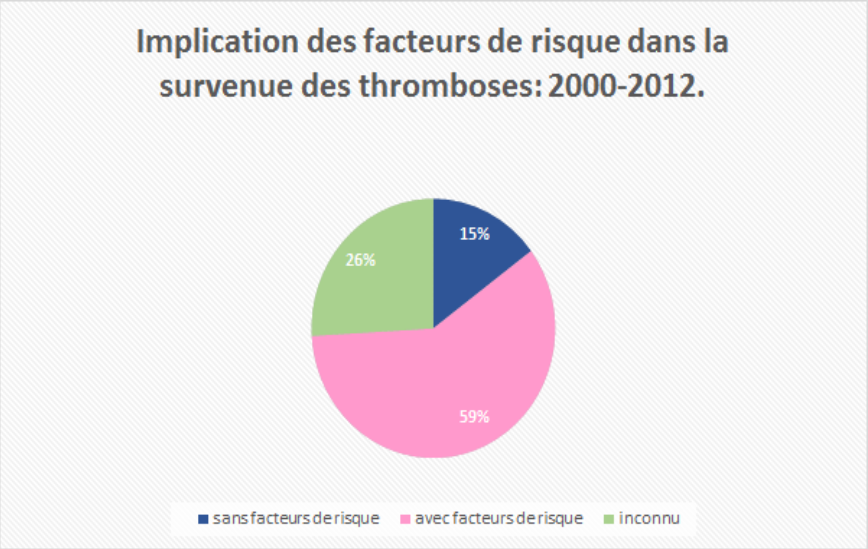


Figure 20 : Implication des facteurs de risque dans la survenue des thromboses : 2000-2012

Cette figure montre que sur les cas déclarés au CRPV de Grenoble entre 2000 et 2012, **59 %** des patientes présentaient des facteurs de risque autres que la prise d'un COC.

Durant cette période, 20 thromboses veineuses et 7 thromboses artérielles survenues sous pilules ont été notifiées. Après analyse de ces dossiers, les résultats obtenus sont les suivants :

	avec facteurs de risque	sans facteurs de rique	inconnu
Thromboses veineuses	10	4	6
Thromboses artérielles	6	0	1

Tableau X : Implication des facteurs de risque suivant les thromboses : 2000-2012

Parmi les facteurs de risque de thromboses veineuses les plus souvent retrouvés, nous pouvons citer l'âge (retrouvé dans 7 cas) et les antécédents personnels et familiaux des patientes (retrouvés dans 5 cas). Pour les facteurs de risque de thromboses artérielles, c'est le tabac qui a été retrouvé le plus souvent, dans 5 cas.

2. Discussions

Les résultats obtenus dépendent essentiellement des informations présentes dans les fiches denses (correspondant aux cas de thromboses survenues sous pilules).

Jusqu'en 2000, il y a très peu de commentaires dans les fiches, ce qui peut expliquer le nombre élevé d'inconnu. Les dossiers peuvent être plus ou moins bien renseignés suivant les opérateurs. En fonction de la personne qui déclare le cas et en fonction de celle qui l'étudie au CRPV, la qualité des informations présentes dans les dossiers peut être différente. D'autre part, les contenus des dossiers peuvent également varier suivant si le cas notifié provient de l'hôpital ou s'il est issu de l'extérieur. En effet, pour les cas hospitaliers, on peut avoir accès aux dossiers médicaux des patientes si des informations sont oubliées lors de la notification du cas. Par contre, pour les cas déclarés de l'extérieur, les données manquantes sont difficiles à récupérer et on a souvent peu d'informations concernant ces dossiers.

Ce travail de thèse a montré que très peu d'accidents thrombotiques sous pilules surviennent chez des femmes n'ayant pas de facteurs de risque associés. Cela peut être en partie expliqué par le fait que si un facteur de risque ou un antécédent n'était pas précisé, le cas était alors classé dans « inconnu ». Par exemple, lorsque les études de thrombophilies n'étaient pas réalisées ou simplement lorsque les résultats étaient en attente, les dossiers impliquant les thromboses veineuses étaient mis dans la case « inconnu ». Le pourcentage de femmes sans facteurs de risque peut donc être sous-estimé.

Cette étude a aussi montré que les thromboses veineuses sont plus fréquentes que les thromboses artérielles et que la majorité des thromboses artérielles apparaissent chez des femmes ayant d'autres facteurs de risque. Cela est donc bien en accord avec les données de la littérature.

Ce travail a également permis de distinguer les principaux facteurs de risques impliqués dans la survenue de ces événements indésirables. Pour les thromboses veineuses, il s'agit de l'âge de la patiente et de ses antécédents ; pour les thromboses artérielles, c'est le tabac qui a été mis en avant. Ces facteurs de risques sont donc normalement présents chez les femmes avant les accidents thrombotiques. La recommandation de l'ANSM selon laquelle il est nécessaire de réévaluer régulièrement les facteurs de risque est donc valide.

Certains facteurs de risque sont connus avant l'événement indésirable mais dans certains cas la pilule est malgré tout prescrite avec des conseils plus ou moins bien suivis par les patientes. D'autres facteurs de risque ne sont connus qu'après l'événement, lorsqu'on fait un bilan complet. Un screening systématique de la population est inenvisageable avant toute prescription de contraceptif, ce qui explique alors que certains facteurs de risque ne soient pas connus au moment de la prescription.

En conclusion, les facteurs de risque ont une influence dans la survenue des accidents thromboemboliques et la détection de ces derniers reste primordiale pour limiter les risques encourus.

CONCLUSION

Les accidents thrombotiques artériels et veineux sont la principale complication de la contraception EP. Ces événements sont reconnus par la communauté médicale et scientifique. Ils sont rares mais potentiellement graves avec un fort risque de mortalité à la suite d'une embolie pulmonaire.

Les risques vasculaires associés aux contraceptifs oraux ont été remis au centre des débats fin 2012. Cependant, aucun signal d'alerte n'a pu être détecté au sein de la base de pharmacovigilance de Grenoble pouvant expliquer la polémique. Ce débat public sur les risques thrombotiques des pilules a révélé plutôt un besoin d'information de la part de la population dans le domaine de la contraception. Les femmes doivent être informées des risques éventuels et des signes cliniques évocateurs. Notons que le pharmacien d'officine a un rôle à jouer à ce niveau-là. Cette polémique a aussi permis de rappeler que la prescription d'une contraception de 2ème génération est à privilégier en première intention, tout en sachant qu'elle augmente aussi le risque veineux et que les contre-indications sont les mêmes qu'avec les pilules de 3ème et de 4ème génération.

D'autre part, ce travail de thèse a également montré que dans la plupart des thromboses survenues sous pilules et notifiées au CRPV de Grenoble entre 2000 et 2012, un ou plusieurs facteurs de risque étaient associés au traitement hormonal. Les facteurs de risque ont une influence dans la survenue de ces évènements, c'est pourquoi la recherche de ces derniers est importante afin de minimiser les risques encourus.

Même si dans ce travail, le taux de notification des événements thrombotiques survenus sous contraceptifs oraux en 2012 est relativement supérieur au taux de notification global (18,5% versus 6%), la sous notification est bien réelle et à ce titre il est important de rappeler qu'il est nécessaire de déclarer même rétrospectivement tous les cas de thromboses veineuses et de thromboses artérielles au centre de pharmacovigilance.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 18 juillet 2014

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT

Pr. Christophe RIBUOT
Directeur UFR Pharmacie
Université Joseph Fourier

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Diane GODIN-RIBUOT

BIBLIOGRAPHIE

1. Renolleau C, Sebban E. Conduite pratique en gynécologie. Thoiry: Heures de France; 1996. 434 p.

2. Serfaty D. Contraception. 4ème éd. Issy-les-Moulineaux,France: Elsevier-Masson; 2011. 562 p.

3. Encha-Razavi F, Escudier E. Embryologie humaine : de la molécule à la clinique. 4ème éd. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2008. 359 p.

4. Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2012. 284 p.

5. Emperaire J-C. Gynécologie endocrinienne du praticien : bases théoriques et conduite pratique. 6ème éd. Paris: Frison-Roche; 2006. 327 p.

6. Heffner LJ. Reproduction humaine. Bruxelles; Paris: De Boeck; 2003. 123 p.

7. Godin Ribuot D. Physiologie endocrinienne. Enseignement intégré d'endocrinologie; faculté de pharmacie, Université Joseph Fourier, Grenoble, France. 2008.

8. Lutéal, synchronisme de cycles sexuels chez la femme; Dictionnaire médical en ligne [Internet]. [consulté le 8 sept. 2013].Disponible sur: http://www.medicopedia.net/term/14093,1,xhtml

9. Code de la santé publique - Article L5125-23-1.

10. Sibuet A. La contraception : de la bonne connaissance par le pharmacien au bon usage par le patient. [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2011.

11. Régnier-Loilier A, Leridon H, Cahen F. La loi Neuwirth quarante ans après: une révolution inachevée? Population et Sociétés, 2007; (439)

12. Chauveau S. Les espoirs déçus de la loi Neuwirth. Clio. Histoire, femmes et sociétés. Nov. 2003;(18):223–39.

13. Serfaty D, Gabriel R, Leclercq I. Contraception par estroprogestatifs. EMC-Gynécologie. 2009;4(2):1–12.

14. Lansac J, Lecomte P, Marret H. Gynécologie pour le praticien. 8ème éd. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2012. 604 p.

15. Graesslin O, Quereux C. Mise au point sur la contraception. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2005;34(6):529–56.

16. Trémollieres F. Contraception orale estro-progestative : quelle différence entre éthinylestradiol et estradiol ? Gynécologie Obstétrique Fertil. 2012;40(2):109–15.

17. Edwige N. Les progestatifs: progestérone et analogues. Enseignement coordonné d'endocrinologie-Chimie thérapeutique. Université Joseph Fourier, Grenoble, France; 2009.

18. Laurent M. Progestatifs et anti-androgènes. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Tome XX. CNGO; 1996 [Internet]. [consulté le 10 sept. 2013]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1996_GO_157_laurent.pdf

19. Carlotti N. Contraceptifs hormonaux. Rev Prat. 2008;58(1):21–5.

20. Lansac J, Lecomte P, Marret H. Gynécologie pour le praticien. 8ème éd. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2012. 604 p.

21. Société Française d'Endocrinologie. Item 27: contraception. 2010-2013. [Internet]. [consulté le 11 sept. 2013]. Disponible sur: http://www.sfendocrino.org/article/381/item-27-ndash-contraception

22. Christin-Maitre S. Physiologie de l'ovulation et mode d'action de la contraception. Rev Prat. 2008;58(1):17–20.

23. Godin-Ribuot D. Pharmacologie des oestrogènes et progestatifs-Enseignement coordonnée d'endocrinologie. Université Joseph Fourier, Grenoble, France; Nov. 2008.

24. AFSSAPS, ANAES, INPES. Recommandations pour la pratique clinique: Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Déc. 2004. [Internet]. [consulté le 8 mai 2014]. Disponible sur: http://www.revho.fr/professionnels/bibliographie/sources_legales/rapports_officiels/anaes_contraception.pdf

25. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, INPES. Contraception : les Françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie ? 2011. [Internet]. [consulté le 20 sept. 2013]. Disponible sur: http://pmb.santenpdc.org/opac_css/index.php?lvl=notice_display&id=44207

26. INPES, DREES. L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique- Rapport 2011 - Objectfs 97. p 330-1. [Internet]. [consulté le 20 sept. 2013]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf

27. OMS. Contraceptifs oraux monophasiques ou multiphasiques: commentaire de la BSG (Bibliothèque de Santé Génésique de l'OMS). 2009. [Internet]. [consulté le 17 sept. 2013]. Disponible sur: http://apps.who.int/rhl/fertility/contraception/dscom/fr/index.html

28. Blake J, Giesbrecht E, Soares CN. Évolution des stratégies dans le dosage des contraceptifs oraux. Le clinicien. 2009;47–52.

29. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary–ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. Contraception. Août 2006;74(2):100–3.

30. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception. Juill. 2008;78(1):16–25.

31. ANSM. Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1er Janvier 2013. 2013.

32. Gronier H, Robin G, Dewailly D. Contraception. Rev Prat. 2011;61:849–53.

33. McGeown JG. Physiologie : l'essentiel. Paris: Maloine; 2003.

34. Faculté Médecine Montpellier. Physiologie de l'hémostase. Nîmes, France;2007. [Internet]. [consulté le 15 oct. 2013]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf

35. Guénard H. Physiologie humaine. 3ème éd. Rueil-Malmaison: Ed. Pradel; 2001.

36. Sherwood L. Physiologie humaine. 2ème éd. Paris; Bruxelles: De Boeck université; 2000.

37. Groussin S. Première consultation de contraception et prévention des accidents thromboemboliques veineux sous estroprogestatifs: expérience d'un centre de planification. [Thèse d'exercice]. [Nancy, France]: Université Henri Poincaré. Faculté de médecine; 2008.

38. Université Pierre et Marie Curie. Cascade de la coagulation. [Internet]. [consulté le 15 oct. 2013]. Disponible sur: http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/applications/indirecte.html

39. Bouchard P., Spira A, Ville Y, Conard J, Sitruk-Ware R. Contraception orale et risque vasculaire. Rapport de l'académie nationale de médecine. Févr. 2013.

40. ANAES. Surveillance biologique de la contraception orale estroprogestative. Déc. 1998. [Internet]. [consulté le 11 mai 2014]. Disponible sur: http://www.unaformec.org/CDRMG/cederom_ol/recos/anaes/contra_98.pdf

41. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, Tans G, Bouma BN, Curvers J, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor VLeiden mutation: a randomized trial. Blood. Févr. 2004;103(3):927–33.

42. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonneau S, Kirzin J-M, Aiach M, Ochat N, et al. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. J Thromb Haemost. 2004;2(9):1594–600.

43. Chollet L. Thromboses sous contraceptifs oestroprogestatifs: évolution du risque selon les générations de progestatifs utilisés et facteurs favorisants associés. [Thèse d'exercice]. [Poitiers, France]; 2000.

44. Biesalski HK, Grimm P. Atlas de poche de nutrition. 2ème éd. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2010. 410 p.

45. Médart J. Manuel pratique de nutrition : l'alimentation préventive et curative. 2ème éd. Bruxelles: De Boeck; 2009. 293 p.

46. Chevallier L. Nutrition : principes et conseils. 3ème éd. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2009. 254 p.

47. Lobo RA, Skinner JB, Lippman JS, Cirillo SJ. Plasma lipids and desogestrel and ethinyl estradiol: a meta-analysis. Fertil Steril. Juin 1996;65(6):1100–9.

48. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maître S, Conard J, et al. Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique: Recommandations de la Société française d'endocrinologie. 2010 [Internet]. [consulté le 19 oct. 2013]. Disponible sur: http://www.armv-languedoc.fr/documents/consensus_sfe_2010_contraception_hormonale_vd.pdf

49. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. Diabetologia. Oct. 1992;35(10):967–72.

50. Jouhanneau C. La contraception orale estroprogestaive et ses risques en matière de thrombose. [Thèse d'exercice]. [France];1995.

51. Rozenbaum H. Les progestatifs. Paris, France: Eska; 2001. 271 p.

52. Collège Universitaire Enseignants Néphrologie. Physiologie du Système Rénine Angiotensinne Aldostérone [Internet]. [consulté le 11 mai 2014]. Disponible sur: http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?rubrique234

53. Chabbert-Buffet N, Guigues B, Trillot N, Biron C, Morange P, Pernod G, et al. Thrombose et contraception estroprogestative : mise au point du groupe de travail pluridisciplinaire CNGOF-FNCGM-GEHT-SFMV. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. Juin 2013;42(4):309–15.

54. Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. Rev Mal Respir. Févr. 2012;29(2):254–66.

55. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. Janv. 2009;339 [Internet]. [consulté le 29 oct. 2013] Disponible sur: http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2921.abstract

56. Jick H, Jick S., Myers M., Vasilakis C, Gurewich V. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. The Lancet. Déc. 1995;346(8990):1589–93.

57. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. The Lancet. Déc. 1995;346(8990):1593–6.

58. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. The Lancet. Déc. 1995;346(8990):1582–8.

59. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. BMJ. Janv. 1996;312(7023):83–8.

60. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. Contraception. Août 2001;64(2):125–33.

61. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ. Juill. 2001;323(7305):131.

62. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ. Oct. 2011;343 [Internet]. [consulté le 29 oct. 2013]. Disponible sur: http://www.bmj.com/content/343/bmj.d6423.abstract

63. Odlind V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? Acta Obstet Gynecol Scand. 2002;81(6):482–90.

64. Ruellan AL, Mahe J, Veyrac G. Risque thromboembolique et contraceptifs oraux. Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. VigiNantes; mars 2013; numéro 13. [Internet]. [consulté le 24 mai 2014]. Disponible sur: http://library.unio-sante.fr/00/00/21/00002111-d45343ae8785088dd8b7d8518be241c4/viginantes-n13.pdf

65. ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Contraceptifs hormonaux combinés: rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques. Févr. 2014.

66. Agence de la biomédecine. Recommandation de bonne pratique. Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation: prévention et prise en charge. Juill. 2013. [Internet]. [consulté le 10 nov. 2013]. Disponible sur: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/argumentaire_amp_thromboses.pdf

67. Samama M, Combe S, Horellou M, Conard J. Facteurs de Risque de Thrombose en Milieu Médical [Internet]. [consulté le 10 nov. 2013]. Disponible sur : http://www.gita-thrombose.com/Data/ModuleGestionDeContenu/application/392.pdf

68. Catala I. Oestro-progestatifs, progestatifs, DIU : contraception et risque cardio-vasculaire. . The heart.org. 2012 [Internet]. [consulté le 10 nov. 2013]. Disponible sur: http://www.theheart.org/fr/article/1340495.do

69. Pomp ER, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. Br J Haematol. 2007;139(2):289–96.

70. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. JAMA J Am Med Assoc. Mai 2005;293(19):2352–61.

71. Vandenbroucke JP, Bloemenkamp KW., Middeldorp S. Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. N Engl J Med. Mai 2001;344 [Internet] [consulté le 11 nov. 2013]. Disponible sur: http://dare.uva.nl/document/36091

72. Horellou M, Conard J, Samama M. Anomalie héréditaire de la coagulation prédisposant aux thromboses. Encycl Méd Chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine.2001;1-1196,4 p

73. Le Pecq-Gentil B, Sitbon O, Abecassis L, Virally J, Ammar J, Mathieu M. Facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse. Presse Médicale. 1998;27(16):779–85.

74. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GDO, Clark 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. Thromb Haemost. 2005;94(1):17-25

75. Schreijer A, Cannegieter S, Meijers J, Middeldorp S, Büller H, Rosendaal F. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. The Lancet. Mars 2006;367(9513):832–8.

76. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. N Engl J Med. 2012;366(24):2257–66.

77. Merviel P. Arrêtons le jeu de massacre…. Gynécologie Obstétrique Fertil. Avril 2013;41(4):211–2.

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

79. ANSM. Questions-réponses: pilules contraceptives. Juin 2013. [Internet]. [consulté le 8 déc. 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/43793/569012/version/8/file/QR_ANSM_COC_MAJ_26062013.pdf

80. Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. Semin Vasc Med. Févr. 2003;3(1):69–84.

81. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. Lancet. Avr. 1997;349(9060):1202–9.

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

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

84. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, et al. Dose-Response Relationship Between Cigarette Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Women. Stroke. Sept. 2008;39(9):2439–43.

85. Code de la santé publique - Article L5121-22.

86. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. Legifrance. [Internet]. [consulté le 27 avr. 2014]. Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000026592596&dateTexte=

87. Ordre des Pharmaciens. Guide de stage de pratique professionnelle en officine. 21ème éd. 2014.

88. Gendron M. Motivations et réticences des médecins généralistes à participer à un travail de pharmacovigilance. [Thèse d'exercice]. [Paris, France]: Université Pierre et Marie Curie, 2013.

89. Centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments. Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments. Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance. 2000. [Internet]. [consulté le 27 avr. 2014]. Disponible sur: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/h2934f/h2934f.pdf

90. Boucherle D, Villier C, Mallaret M. Enquête de mortalité iatrogène médicamenteuse au CHU de Grenoble en 2003.

91. Les études statistiques sur la vaccination hépatite B. [Internet]. [consulté le 27 avr. 2014]. Disponible sur: http://langinieux.ouvaton.org/Pharmacovigilance%20vaccin%20HB.pdf

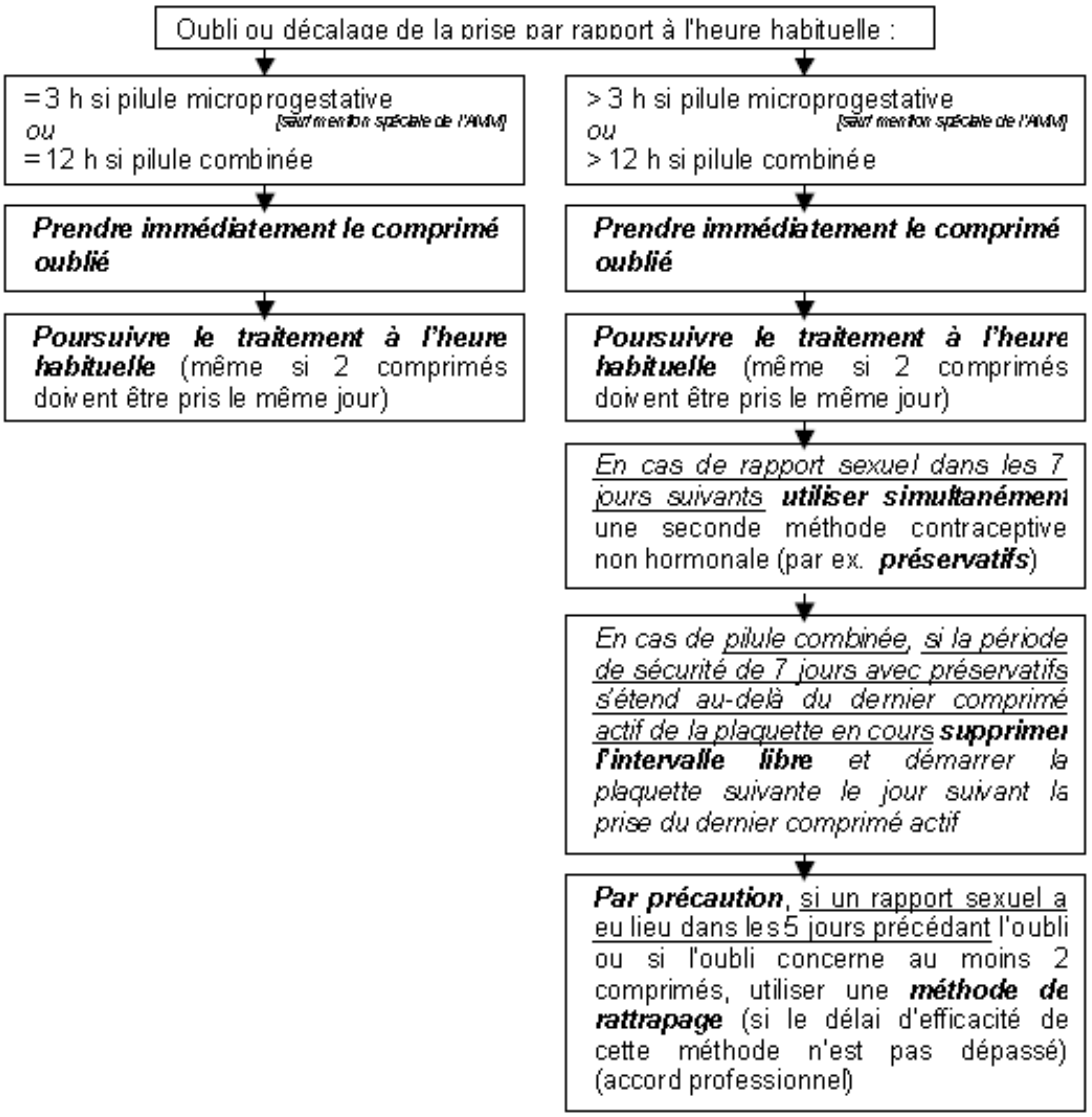
92. ANSM. Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à avril 2014. Juin 2014. [Internet]. [consulté le14 juill. 2014] Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/64249/823531/version/2/file/Contraceptifs-Oraux_Evolution-consommation-1janvier2013-avril2014.pdf

93. Nguyen C. Contraception en consultation. [Internet]. [consulté le 27 mai 2014]. Disponible sur: http://dmg.medecine.univ-paris7.fr/documents/Stage%20D2/travexterernes/contraception.pdf

ANNEXES

ANNEXE 1 : CONDUITE A TENIR EN CAS D'OUBLI OU DE DECALAGE DE PRISE DE PILULE.

Le schéma général de la conduite à tenir en cas d'oubli de pilule(s) est présenté ci-après.



Source : (24)

ANNEXE 2 : LISTE DES CONTRACEPTIFS ORAUX ESTROPROGESTATIFS COMMERCIALISES AU 1er JANVIER 2013.

Contraceptifs oraux commercialisés en France au 01 Janvier 2013 Estro-progestatifs					
Génération progestatif	**Dénomination commune (DC)**	**Phases**	**Dosage**	**Spécialités**	**Posologie**
1ère	Noréthistérone	Triphasique	Noréthistérone 500 puis 750 µg puis 1000 µg, EE 35 µg	Triella	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
2ème	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)
3ème	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	Vamoline - Désobel 150/30 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/30 Biogaran / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Vamoline 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)

	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 - Triafemi	21 cp (7+7+7) + 7 j d'arrêt
Autres (parfois appelées 4ème génération)	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg	Bélara	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
	Drospirénone	Monophasique	Drospirénone 3 mg, EE 30 µg	Jasmine – Corvuline - Drospibel 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 - Drospibel 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
				Yaz – Rimendia	24 cp actifs + 4 placebo
	Diénogest	Multiphasique	Diénogest 5 paliers en mg : 0, 2, 3, 0 puis 0 Valérate d'estradiol 5 paliers en mg : 3, 2, 2, 1 puis 0.	Qlaira	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

Source : (31)

ANNEXE 3 : LISTE DES CONTRACEPTIFS MICROPROGESTATIFS DISPONIBLES AU 1er JANVIER 2013.

Contraceptifs oraux commercialisés en France au 01 JANVIER 2013 Progestatifs					
Génération progestatif	**Dénomination commune (DC)**	**Phases**	**Dosage**	**Spécialités**	**Posologie**
2ème	Lévonorgestrel	--	Lévonorgestrel 30 µg	Microval	28 cp
3ème	Désogestrel	--	Désogestrel 75 µg	Cérazette - Désogestrel 75 µg Actavis / Biogaran / Mylan / Teva - - Antigone	28 cp

Source :(31)

ANNEXE 4 : CONTRE INDICATION DES CONTRACEPTIFS EP.

CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES	CONTRE-INDICATIONS RELATIVES
▮ Antécédents (personnels) d'accidents thrombo-emboliques artériels ▮ Antécédents (personnels) d'accidents thrombo-emboliques veineux ▮ Affections cardiovasculaires (HTA sévère non équilibrée ou associée à d'autres facteurs de risque, coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes) ▮ Pathologies oculaires d'origine vasculaire ▮ Diabète compliqué de micro- ou macro-angiopathie ▮ Cancer du sein ou de l'utérus ▮ Affections hépatiques sévères ou récentes ▮ Tumeurs hypophysaires ▮ Hémorragies génitales non diagnostiquées ▮ Connectivites ▮ Porphyrie ▮ Thrombophilie constitutionnelle ou acquise (SAPL, mutation gène prothrombine, déficit AT3, facteur V Leiden) ▮ Lupus érythémateux disséminé ▮ Tabac si > 15 cigarettes/jour après 35 ans ▮ Chirurgie majeure avec immobilisation prolongée	▮ Tabagisme < 15 cigarettes/jour et < 35 ans ▮ Affections métaboliques (diabète non compliqué, hyperlipidémies, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie) ▮ Obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m^2) ▮ Tumeurs bénignes du sein et dystrophie utérines (hyperplasie, fibrome) ▮ Hyperprolactinémie ▮ Antécédents familiaux de thrombose veineuse profonde ▮ Antécédents personnels de tachycardie ventriculaire superficielle ▮ Insuffisance rénale ▮ Cholestase récurrente ou prurit gravidique pendant une grossesse antérieure ▮ *Herpes gestationnis* ▮ Associations déconseillées : inducteurs enzymatiques, anticonvulsivants ▮ Associations à prendre en compte : ciclosporine ▮ Allaitement ▮ Hypertension artérielle traitée ou < 16/10

Source :(93)

ANNEXE 5 : CODAGE PMSI.

Les codes utilisés pour la requête PMSI :

- Accident vasculaire cérébral:
    - I63. : infarctus cérébral
    - G08 : phlébite et thrombophlébite intracrâniennes et intrarachidiennes.
    - I67.6 : thrombose non pyogène du système veineux intracranien.

- Infarctus du myocarde :
    - I21 : infarctus aigu du myocarde

- Embolie pulmonaire :
    - I26 : embolie pulmonaire

Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Risque de thrombose sous contraceptifs oraux :

pharmacovigilance au CHU de Grenoble

RESUME:

L'accès des femmes à la contraception a transformé leur vie. Diversifier le paysage contraceptif afin de limiter le nombre de grossesses non désirées reste néanmoins primordial. Actuellement, la contraception orale est encore de loin la méthode contraceptive la plus utilisée par les femmes françaises. La principale complication de la contraception EP est la survenue d'accidents cardiovasculaires artériels et veineux. Ces risques thrombotiques sont connus depuis longtemps, ils restent rares mais potentiellement graves. A l'occasion de la médiatisation d'un procès, les risques vasculaires associés aux contraceptifs oraux ont été remis au centre des débats fin 2012. L'analyse des notifications spontanées enregistrées par le CRPV de Grenoble n'a pas permis de mettre en évidence une intensification du signal avant 2012 justifiant cette polémique. Par contre, ce débat a permis de rappeler à tous que le risque thrombotique existe pour toutes les pilules EP (avec un sur risque pour celles de 3ème et 4ème génération) et que les femmes doivent être informées de ces risque potentiels. Ce travail a également montré que les facteurs de risque ont une influence dans la survenue de ces accidents, c'est pourquoi ils doivent être recherchés afin de réduire les risques encourus. Le taux de notification des événements thrombotiques survenus sous contraceptifs oraux en 2012 a été estimé à 18,5%. Ce chiffre sera normalement plus important en 2013 à la suite de la médiatisation concernant ces effets indésirables. Malgré tout, il est important de rappeler qu'il est nécessaire de déclarer au CRPV même rétrospectivement tous les cas de thrombose survenu à la suite de la prise d'une contraception.

MOTS CLES : thrombose, contraceptifs oraux, facteurs de risque, estrogène, progestatifs, pharmacovigilance, notification.

THESE SOUTENUE le 4 septembre 2014 par Camille JORIOZ

COMPOSITION DU JURY :

Président du jury et directeur de thèse : Madame le Professeur Diane GODIN-RIBUOT

Membres : Madame le Docteur Céline VILLIER

Monsieur le Professeur Pascal MOSSUZ

Madame le Docteur Elodie ALBRIEUX