



HAL
open science

60 ans après sa première commercialisation, le point sur la contraception hormonale à l'officine

Julie Lépine

► **To cite this version:**

Julie Lépine. 60 ans après sa première commercialisation, le point sur la contraception hormonale à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01191550

HAL Id: dumas-01191550

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01191550>

Submitted on 2 Sep 2015

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 de Bordeaux

U.F.R des Sciences Pharmaceutiques

Année 2015

Thèse n° 60

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le à Bordeaux

Par

Julie LEPINE

Née le 26 juin 1988 à Bordeaux (Gironde)

60 ans après sa première commercialisation, le point sur la contraception hormonale à l'officine

Membres du jury :

Mme Françoise Amouroux.....Directeur de thèse

Mr Michel Guyot.....Président de thèse

Mme Véronique Michel.....Juge

Remerciements

Aux deux amours de ma vie,

Jérémy : merci de ta présence durant ces douze dernières années, de ton soutien et ton amour sans faille

Louise : ma fille, mon bonheur, mon ange, tu égayes nos vies et tu nous comble de bonheur. A tous les deux, Je Vous Aime.

A mes parents, Christian et Annie

Vous m'avez toujours soutenu depuis 26 ans, notamment dans cette dernière ligne droite, merci ! Je vous aime.

A mes chers amis rencontrés sur les bancs de la fac

Laetitia, Claire, Audrey, Emilie, Aurélie, Nicolas, Xavier

A mes amis, Célia, Mathieu, Aline, Béatrice, Boris, Damien, Romain

A mes collègues d'hier et d'aujourd'hui

Youri, Christophe, Valérie, Vincent, Laurence, Armelle, vous m'avez tout appris en officine, merci.

A ma Directrice de thèse

Madame le Docteur Françoise Amouroux,

Docteur en pharmacie, Professeur associé Université de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté d'être ma Directrice de thèse, ainsi que de m'avoir patiemment guidée au cours de ces années afin de finaliser cette thèse.

A mon Président de thèse

Monsieur le Professeur Michel Guyot,

Maître de Conférences Universitaire de Bordeaux, Laboratoire de Pharmacie Galénique et de
Biopharmacie, UFR des Sciences Pharmaceutiques

Responsable de la filière officine

*Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon Président de
thèse, afin d'évaluer mon travail de recherche
bibliographique sur les contraceptifs hormonaux.*

A mon juge

Madame le Professeur Véronique Michel,

Maître de Conférences Universitaire de Bordeaux

*Je vous remercie d'avoir accepté sans hésitation de faire
partie de mon jury de thèse.*

Table des matières

Introduction	8
--------------------	---

1^{ère} partie

I. Historique de la contraception	10
1. Depuis l'antiquité jusqu'au début du XX ^e siècle	10
a. Le monde antique (surtout méditerranéen) :	10
b. En France	11
c. Les « recettes » contraceptives	12
2. Du XX ^e siècle à nos jours	13
a. La « pilule »	13
b. Le dispositif intra-utérin (DIU) ou stérilet	16
c. L'implant	17
d. L'anneau vaginal	19
e. Le patch contraceptif	20

2^{ème} partie

II. Physiologie et régulation du cycle menstruel	24
1. Généralités	24
2. Différents acteurs	25
a. Hypothalamus	25
b. Hypophyse	25
c. Ovaires	26
3. Différentes phases	28
a. Phase folliculaire (ou préovulatoire)	30
b. Ovulation	30
c. Phase lutéale	31
d. Les règles	32
4. Rôle des hormones ovariennes	32

3^{ème} partie

III. Les principes de la contraception hormonale	35
1. Principes généraux	35

2.	<i>Contraception hormonale orale</i>	35
	<i>a. Contraception estroprogestative</i>	36
	<i>i. Estrogènes</i>	37
	<i>ii. Progestatifs</i>	42
	<i>iii. Effets indésirables et risques liés à la contraception estroprogestative orale</i>	45
	<i>iv. Contre-indications de la contraception estroprogestative orale</i>	46
	<i>v. Que faire en cas d'oubli ?</i>	48
	<i>b. Contraception progestative</i>	49
	<i>i. Contraception microprogestative ou « micropilule »</i>	50
	<i>ii. Contraception progestative macrodosée en prise discontinue</i>	52
	<i>iii. Contraception progestative fortement dosée (prise unique)</i>	53
	<i>iv. Effets indésirables et risques liés à la contraception progestative orale.</i> 54	
	<i>v. Contre-indications de la contraception progestative orale</i>	54
	<i>vi. Interactions médicamenteuses</i>	56
3.	<i>Contraception hormonale non orale</i>	60
	<i>a. Le DIU hormonal</i>	60
	<i>b. L'implant contraceptif</i>	61
	<i>c. L'anneau vaginal</i>	62
	<i>d. Le patch contraceptif</i>	63
4 ^{ème}	partie.....	65
IV.	<i>Etat des lieux</i>	66
	1. <i>Place de la pilule dans l'arsenal contraceptif</i>	66
	2. <i>Histoire du (dé)remboursement de la contraception orale [42]</i>	73
	3. <i>Contraception orale et risque de thrombose : affaire Marion Larat et Diane 35®</i>	75
	Conclusion	933
	Bibliographie.....	100
	Serment de Galien.....	106

Introduction

En 2014 en France, où en sommes-nous en matière de contraception ??

La France se caractérise par une couverture contraceptive étendue, constituée à 80% par des méthodes délivrées sur prescription médicale, avec une forte prédominance de la contraception hormonale orale (pilule). Mais le niveau des échecs contraceptifs est préoccupant : 72% des IVG sont réalisées chez des femmes sous contraception, et dans 42% des cas, cette contraception reposait sur une méthode médicale théoriquement très efficace (pilule ou stérilet). [1]

Depuis quelques temps, plusieurs évènements ont amené les françaises à se poser des questions sur la contraception, et notamment sur les pilules prescrites, toutes générations confondues. Dernier débat en date, le médicament Diane 35[®], utilisée comme contraceptif et accusé d'avoir causé plusieurs décès. Mais plus globalement avec les vagues de déremboursements, ce sont toutes les générations de pilules qui sont malmenées.

A travers ce travail, je vais essayer de retracer l'évolution de la contraception hormonale à l'officine, et plus précisément celle des pilules contraceptives, qui reste ne l'oublions pas une révolution quotidienne dans la vie des femmes. En effet la pilule reste le moyen de contraception le plus utilisé par les femmes, quelque soit leur âge, en France et concerne 4,2 millions d'utilisatrices en 2011 [2]. C'est également la deuxième méthode réversible de contraception à l'échelon mondial après le dispositif intra-utérin. De plus, elle détient la palme de l'évolution : depuis sa naissance il y a maintenant plus de soixante ans, la pilule n'a eu de cesse que de voir sa composition se modifier régulièrement, toujours dans le but d'améliorer son efficacité et sa tolérance. Une partie sera néanmoins consacrée aux autres méthodes hormonales : le dispositif intra-utérin (DIU), l'anneau vaginal, l'implant et le patch contraceptif. Puis un rappel sur la physiologie et la régulation du cycle menstruel sera proposé, avant de s'intéresser aux principes de la contraception hormonale.

1^{ère} partie

Historique de la contraception

I. Historique de la contraception

Si dans un premier temps nous évoquerons la contraception dans sa globalité jusqu'au XX^e siècle, nous ne nous intéresserons uniquement à celle faisant intervenir des dérivés hormonaux à partir du XX^e siècle.

1. Depuis l'antiquité jusqu'au début du XX^e siècle

[3][4][5][6][7][8]

Si la pilule contraceptive est apparue comme un moyen de contraception innovant et fiable c'est parce qu'auparavant aucune autre méthode n'avait prouvé une telle efficacité... depuis la nuit des temps les femmes ont du apprendre à contrôler leur fertilité, avec plus ou moins de succès, et le plus vieux document qui relate une méthode contraceptive date de quatre mille ans : le Kahun Papyrus, qui décrit des contraceptifs à base de levain !



a. Le monde antique (surtout méditerranéen) :

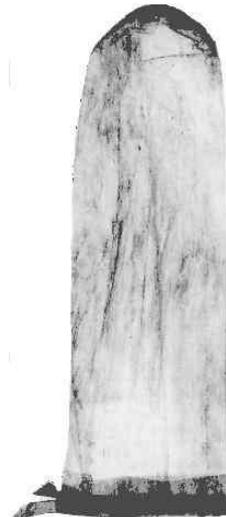
- En Egypte la natalité est importante ; le « retrait » est courant et un dispositif intra-utérin fut décrit il y a 5 000 ans,
- En Israël, la période de fertilité est citée dans le Talmud (fondement de la loi juive) et l'avortement thérapeutique semble autorisé,
- En Grèce, la femme est soumise, abandons et infanticides sont fréquents,
- A Rome, la natalité baisse pour préserver les privilèges, la contraception est celle héritée de l'Egypte. Néanmoins l'abandon est fréquent,

- En pays islamiques une forte natalité existe, et le « retrait », très pratiqué est décrit dans le Coran,
- En Chine et au Japon, malgré le culte de la famille, avortements et infanticides sont monnaie courante. Les procédés de contrôle des naissances dans ces pays remontent à 5 000 ans.

b. En France

- A partir du III^e- IV^e siècle, le christianisme prône la chasteté et le mariage pour la procréation,
- Ce n'est qu'à la Renaissance qu'on observe un retour vers le corps et la sexualité : la contraception y sera alors largement présente,
- Au XVII^e et XVIII^e siècles, l'évolution sociale et une meilleure connaissance de la reproduction accélèrent l'usage de moyens contraceptifs. La mortalité diminue, les enfants naissent seulement en début de mariage et on peut voir l'apparition de préoccupations démographiques. ». La natalité passe alors de 40% en 1770 à 32% en 1800, 25% en 1870 et 17% en 1913.

Ainsi malgré la loi, Louis XIV avait recours aux préservatifs qui étaient à l'époque en boyaux d'animaux (caecum de mouton), ce qui fit dire à la Marquise de Sévigné que c'était une « cuirasse contre le plaisir, une toile d'araignée contre le danger. Mais il faudra attendre la révolution française pour voir le commerce du préservatif se légaliser, et 1839 pour la découverte du caoutchouc par Goodyear et Hancock, ensuite appliquée au préservatif (à l'époque lavable et réutilisable).



- Le 21 mars 1804 est promulgué le « Code Napoléon », fondement du droit civil français qui instaure que « *les personnes privées de droits juridiques sont les mineurs, les femmes mariées, les criminels et les débiles mentaux* », article 1124. Dans ce contexte juridique, la femme n'a donc aucun droit en matière de contraception.

→ En France, l'après-guerre 1914-1918, est une période de forte propagande nataliste, et une loi du 31/07/1920 (en vigueur jusqu'au milieu des années soixante) va sanctionner toute propagande anti-conceptionnelle. Et pour cause, la France s'inquiétait d'avoir un taux de natalité moindre que celui de l'Allemagne. Cependant les préservatifs étaient officiellement tolérés, mais en l'absence de publicité, le diaphragme, bien antérieur à la pilule, et le stérilet qui venait d'être mis au point, n'étaient pas autorisés.

c. Les « recettes » contraceptives

De tous temps, les hommes ont également imaginé mille recettes et techniques (plus ou moins insolites) pour essayer de parer aux conséquences non désirées des rapports amoureux, ainsi l'on peut rapporter :

- Des techniques psychologiques : incantations, talismans et autres amulettes
- Des techniques mécaniques :
 - l'introduction dans le vagin de miel ou de pommade à base d'excréments de crocodile dans l'Égypte ancienne
 - Le badigeonnage d'huile de cèdre, d'onguent de plomb ou d'encens mélangé à l'huile d'olive en Grèce
 - La douche vaginale à l'eau froide à l'époque romaine. Chez les nobles, un esclave accourait après chaque rapport sexuel pour effectuer une douche vaginale !
 - Les tampons occlusifs en laine (prémices du diaphragme), pour fermer le col de l'utérus
- Des techniques chimiques locales :
 - L'utilisation d'huiles (safran, racines de mandragore), mélangées à la pulpe de grenade pour éviter que le sperme ne pénètre dans le vagin (prémices des spermicides)
 - De petites boules de cuivre ont été retrouvées dans l'utérus de momies égyptiennes
 - Utilisation d'éponges vinaigrées, de solutions citronnées

Ces techniques du passé, malgré leur côté farfelu et leurs lacunes évidentes pour nous, révèlent qu'à cette époque, les connaissances du système reproductif féminin et des moyens techniques étaient très limitées.

- L'utilisation de plantes considérées comme abortives ou contraceptives (et notamment l'utilisation d'infusions de plantes médicinales)

Toutes ces méthodes connues des sociétés antiques furent condamnées par l'église catholique : infanticide, avortement et contraception devinrent des péchés mortels.

Au XVI^e siècle, on verra apparaître en Asie le « préservatif » fabriqué en papier de soie huilé (Chine), en écaille de tortue (Japon), et en Italie le « fourreau d'étoffe légère » fait sur mesure, pour protéger des maladies vénériennes.

2. Du XX^e siècle à nos jours

Au début du XX^e siècle ce sont les douches vaginales qui sont les plus courantes.

Petit à petit les générations se sont approprié la maîtrise de la fécondité, passant de la maternité subie à la maternité choisie.

En 1924 un médecin japonais, Dr Kiasuku Ogino, met au point la célèbre méthode qui porte son nom, et qui consiste à pratiquer l'abstinence au moment de l'ovulation entre le 12^{ème} et le 16^{ème} jour du cycle, mais qui recense un grand nombre d'échecs (les bébés Ogino !). Puis arrive la méthode des températures, méthode Knauss, se basant sur l'augmentation de la température au moment de l'ovulation. Ce fut également un échec contraceptif ! Mais cette méthode sera plutôt appliquée dans le cas contraire, dans le cas d'un désir de grossesse.

On voit donc bien que pour contrôler la fertilité, l'abstinence, le retrait ou les préservatifs restaient des moyens plus qu'imparfaits !

a. La « pilule »

Au début du XX^e siècle, Béart, Prenant et Loeb décrivent pour la première fois que la grossesse aboutit à une suppression totale de l'ovulation. Ils émettent donc l'hypothèse selon laquelle le corps jaune sécréterait une substance bloquant la maturation folliculaire.

L'aventure se poursuit ensuite dans les années 1950 avec la rencontre d'un biologiste, Grégory Pincus, qui travaillait à l'université de Yale sur la fécondation des lapins, d'un chimiste bulgare, Carl Djerassi, qui découvre un dérivé puissant de la progestérone, et d'une infirmière militante féministe Margaret Sanger qui avait ouvert la première clinique contraceptive aux Etats-Unis en 1916. Mais tout ceci fut possible grâce à une riche amie de cette dernière, Kataharine McCormick qui finança les recherches, en effet aucune compagnie pharmaceutique de l'époque ne voulait être impliquée dans le domaine controversé de la contraception en fournissant des fonds pour la recherche.

Le mot « pilule » fut proposé pour la première fois par Aldous Huxley dans la version modernisée de son fameux « Meilleur des mondes ». Il avait alors imaginé, sans aucune formation et base scientifique, que l'on découvrirait tôt ou tard un produit permettant de maîtriser la fécondité !

La première pilule progestative à base de noréthynodrel fut ainsi mise au point en 1954. Rapidement un œstrogène y a été associé pour contrecarrer les effets secondaires androgéniques (acné, hirsutisme) et antiœstrogéniques (au niveau utérin principalement). Ainsi la première pilule combinée, née en 1955, l'Enovid®, associait un progestatif : le noréthynodrel, à un œstrogène : le mestranol.

L'Enovid® devint alors le premier contraceptif oral soumis à l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) en Amérique. Mais il restait ensuite à le soumettre à des essais cliniques à grande échelle pour pouvoir être mis sur le marché. En 1955 G. Pincus choisit après une visite de mener ses essais à Porto Rico, île faisant partie du territoire des Etats-Unis, et étant à l'époque une des régions les plus densément peuplées du monde ! Un contrôle des naissances à ce moment là fut donc une opportunité toute trouvée, et permettrait de lutter contre la pauvreté endémique. G. Pincus savait que s'il pouvait démontrer que les femmes pauvres et non éduquées de Porto Rico étaient capables de suivre le traitement contraceptif, alors n'importe quelle femme du monde le pourrait aussi. Malgré des effets secondaires importants (survenue d'une augmentation de phlébites et d'embolies pulmonaires chez les utilisatrices) les premiers temps, la FDA, le 11 mai 1960, approuva l'usage d'Enovid® comme contraceptif. Les contraceptifs oraux seraient en effet le premier « médicament » dont le but ne serait pas de guérir. Peu à peu dans les années 1960, l'industrie pharmaceutique découvrit l'immense potentiel du marché contraceptif, et environ treize compagnies, dont neuf américaines, développèrent la pilule et investirent dans des recherches.



La France ne bénéficiera de cette contraception qu'en 1967 avec la loi Neuwirth, votée puis promulguée sous le mandat du Général de Gaulle, du nom du député qui en est l'auteur. Cette loi autorise la fabrication et l'importation de contraceptifs, leur vente exclusive en pharmacie sur ordonnance médicale, avec autorisation parentale pour les mineures. Il faudra tout de même attendre 1972 pour que les derniers décrets d'application soient pris.

* Lucien Neuwirth, longtemps député puis sénateur de droite, a réussi, dans la France très conservatrice d'avant 1968 à faire adopter en 1967, contre la majorité de son camp cette loi autorisant la contraception. Il faut dire que c'est François Mitterrand qui évoqua le problème pendant la campagne présidentielle de 1965, ce qui choqua fortement le futur Président le Général de Gaulle. L'année suivante il revint à Lucien Neuwirth la lourde tâche de convaincre le Général de Gaulle du bien fondé de cette réforme, ce dernier aurait alors déclaré: « C'est vrai ; transmettre la vie, c'est important. Il faut que ça soit un acte lucide. Continuez. » A l'époque cela représentait une énorme révolution qui n'était pas du goût de tout le monde: « *Les maris ont-ils songé que désormais c'est la femme qui détiendra le pouvoir absolu d'avoir ou de ne pas avoir d'enfants en absorbant la pilule même à leur insu. Les hommes perdront alors la fière conscience de leur virilité féconde et les femmes ne seront plus que des objets de volupté stérile.* »!!!



Mr Neuwirth est décédé le 26 novembre 2013 à l'âge de 89 ans.

Actuellement, tous les contraceptifs oraux sont inscrits sur la liste et ne peuvent être délivrés uniquement sur ordonnance d'un médecin (généraliste, gynécologue), mais également d'une sage-femme depuis 2009, chez les femmes en bonne santé. La prescription ne peut être établie pour une durée supérieure à 12 mois, la délivrance étant possible dans la limite de trois mois (art R.5132-21 et 5132-12 du CSP).

Les contraceptifs oraux inscrits sur la liste des spécialités remboursables sont pris en charge à 65%, les autres ne bénéficient d'aucune prise en charge par l'Assurance Maladie.

b. Le dispositif intra-utérin (DIU) ou stérilet [9] [10]

L'idée de recourir à un corps étranger intra-utérin (notre stérilet moderne) pour empêcher les grossesses est connue depuis la plus haute antiquité (les Arabes et les Turcs plaçaient des galets dans l'utérus des chamelles pour empêcher qu'elles deviennent enceintes lors des traversées du désert).

Reprenant ce principe qui avait montré son efficacité, un médecin Allemand, Ernst Gräfenberg, mit au point en 1928 le premier stérilet utilisé chez la femme : il s'agissait d'un fil d'argent enroulé en spirale d'un diamètre de 1.5 cm. Puis il subira plusieurs modifications, tant au niveau du métal : en fer, en nickel ou encore en or, qu'au niveau de sa forme en triangle, en rond, en boucle de 8... tout ou presque fut essayé ! Ces dispositifs furent largement utilisés dans les années 30, cependant ils provoquaient fréquemment douleurs et saignements, et leur principale complication était le risque d'apparition d'endométrite ou de salpingite sévère, pouvant causer la mort.



Dans les années 60 des modèles en polyéthylène font leur apparition, et en 1969 on lui ajoute du cuivre (en général un filament de cuivre entouré en spirale sur l'un des bras du stérilet). Cette adjonction semble avoir plusieurs avantages : le cuivre serait antiseptique et spermicide, provoquerait sur la muqueuse utérine des changements la rendant impropre à la nidation, et enfin modifierait la composition de la glaire cervicale la rendant incapable de transporter les spermatozoïdes. L'adjonction du cuivre a donc permis d'augmenter l'efficacité des DIU tout en diminuant leur taille d'où une pose plus facile et une tolérance améliorée.

Puis en 1976 le stérilet hormonal, à la progestérone, fait son apparition sous le nom de Progestasert® (plus commercialisé à cause, entre autre d'une efficacité insuffisante). C'est en 1997 que le DIU au Lévonorgestrel fait son apparition sous le nom de Mirena®. Il sera plutôt indiqué dans le cas de règles douloureuses et/ou abondantes.

L'expression DIU sera préférée au mot stérilet qui pour certaines personnes est chargé d'une connotation négative (on pourrait croire à tort à une stérilisation définitive)



Source : <http://www.choisirscontraception.fr/moyens-de-contraception/le-sterilet-diu.htm>

La loi Neuwirth (1967) autorisera la pose du DIU mais uniquement dans les établissements hospitaliers, sa pose dans les centres médicaux agréés par la Assurance Maladie sera elle autorisée en 1972. L'année 1975 sera marquée par le remboursement de la pose et du DIU.

Aujourd'hui schématiquement on distingue deux types de stérilets qui ont chacun leurs indications :

- Les stérilets au cuivre, qui existent de différentes tailles et formes afin de s'adapter au mieux à l'anatomie de chaque femme. Ils se changent tous les 5 à 10 ans en moyenne
- Les stérilets hormonaux (à base de Lévonorgestrel) qui restent en place entre 3 et 5 ans

Tous les stérilets sont actuellement remboursés à 65% (vignette blanche) par la Assurance Maladie.

c. L'implant [11]

L'histoire des implants contraceptifs remonte au début des années soixante, ère de la contraception moderne qui a commencé avec la commercialisation des contraceptifs oraux. Cependant, ces derniers ne convenaient pas à toutes les femmes d'où la nécessité de pousser la recherche afin de découvrir de nouveaux moyens contraceptifs. Les premières recherches et études cliniques furent réalisées à partir de 1969 par Segal et Croxatto sur la libération de

diverses hormones à base de stéroïdes par l'intermédiaire de tubes en silicone. En 1974 le choix du composant se fit parmi trois progestatifs mais ce fut le lévonorgestrel qui fut sélectionné en raison de son efficacité et de sa longue durée d'action. C'est ainsi que le premier implant contraceptif (Norplant®) fut commercialisé en 1983 par la firme finlandaise Leiras Oy Pharmaceuticals. Il offre alors une approche efficace, réversible et à long terme au contrôle des naissances, et occupe un créneau qui se situe entre les méthodes à court terme et la stérilisation.

Aux Etats Unis il fut utilisé, entre autre, au départ comme moyen de pression par le pouvoir législatif : ainsi les femmes reconnues coupables de violence sur enfant avaient obligation de se faire placer ses implants, entraînant une stérilisation forcée pour 5 ans.



Source : <http://www.choisirscontraception.fr/moyens-de-contraception/l-implant.htm>

Désormais c'est un petit bâtonnet cylindrique, en plastique d'environ 4 cm de long et 2 mm de diamètre, contenant un progestatif (l'étonogestrel), que l'on place en sous-cutané à la face interne du bras pour une durée de cinq ans. Nexplanon® est actuellement remboursé à 65% par l'assurance maladie.



Source : <http://www.mims.co.uk/news/1042036/nexplanon-replaces-implanon/>

d. L'anneau vaginal [12]

Disponible depuis 2004 en pharmacie, il s'agit d'un anneau flexible en plastique et transparent de 5.4cm de diamètre qui libère en continu une association d'hormones (œstrogène et progestérone) qui diffusent à travers la paroi vaginale et passent dans le sang. Baptisé Nuvaring® il existe en deux conditionnement (à l'unité ou par boîte de 3), est délivrable sur ordonnance mais n'est pas remboursé par la Assurance Maladie.





Source : <http://theprimalparent.com/2013/04/29/birth-control-nuvaring-and-deception/>

Et <http://www.choisirscontraception.fr/moyens-de-contraception/l-anneau-vaginal.htm>

e. Le patch contraceptif

Déjà distribué dans de nombreux pays européens, il arrive enfin en France après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché en août 2002. Baptisé EVRA™, ce timbre délivre à dose continue une combinaison d'hormones : progestérone et œstrogène. Il est délivré sur ordonnance, mais n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie.





Source : <http://www.euroclix.co.nl/anticonceptie.html>

Et <http://www.choisirscontraception.fr/moyens-de-contraception/le-patch.htm>

Le tableau suivant permet de se rendre compte du chemin parcouru en termes d'évolution des mentalités et de la législation concernant la contraception en France :

1810	Article 317 du Code pénal napoléonien : l'avortement est criminel
31 juillet 1920	Sont punis de lourdes peines les auteurs ou complices de <ul style="list-style-type: none"> → Publicité ou information sur la contraception → Diffusion de moyens contraceptifs ou abortifs
27 mars 1923	L'avortement criminel est jugé en correctionnelle afin d'éviter l'indulgence des jurys populaires
février 1942	L'avortement devient crime d'Etat
1955	L'avortement thérapeutique est admis
Loi du 28 décembre 1967	Loi Neuwirth

Loi du 4 décembre 1974	Les mineures désirant garder le secret peuvent bénéficier, comme pour les non-assurées, de la gratuité des produits et analyses dans les centres de planification familiale
Loi du 17 janvier 1975	Loi Veil sur l'IVG
Loi du 31 décembre 1979	L'article 317 est aboli lorsque l'avortement est réalisé dans un cadre légal défini dans la loi Veil
Loi du 31 décembre 1982	Remboursement de l'avortement
1983	1 ^{ère} commercialisation d'un implant contraceptif Norplant®
Loi du 18 janvier 1991	Suspension de l'interdiction de la publicité sur les préservatifs masculins
Loi du 27 janvier 1993	Loi Neiertz : l'entrave à l'IVG est punie (amende et emprisonnement)
1997	Commercialisation en France du stérilet hormonal Mirena®
Loi du 13 décembre 2000	Contraception d'urgence : <ul style="list-style-type: none"> → Les médicaments peuvent être délivrés sans prescription médicale → Ils sont éventuellement gratuits pour les mineures → Ils peuvent éventuellement être administrés par les infirmières scolaires
2002	Commercialisation du patch contraceptif Evra® en France
2004	Commercialisation de l'anneau vaginal Nuvaring® en France
Arrêté du 12 octobre 2005	Les sages-femmes sont autorisées à prescrire la contraception hormonale en suites de couche ou d'IVG, la contraception hormonale d'urgence et les spermicides
Loi HPST du 21 juillet 2009	Les sages-femmes sont autorisées à : <ul style="list-style-type: none"> → Réaliser des IVG médicamenteuses → Prescrire des examens biologiques → Poser des stérilets → Prescrire une contraception hormonale sauf situation pathologique → Les pharmaciens et les infirmiers sont autorisés à honorer ou délivrer pour 6 mois non renouvelables une prescription médicale de contraception hormonale remboursable datant de moins de 1 an

2^{ème} partie

Physiologie et régulation du cycle menstruel

II. Physiologie et régulation du cycle menstruel

1. Généralités

Les cycles menstruels se succèdent de la puberté à la ménopause (qui commence en moyenne vers 45 ans et dure en moyenne 5 ans) ; ils sont naturellement interrompus que par les périodes de grossesse, et peuvent être artificiellement suspendus par une contraception hormonale.

Le cycle menstruel est défini comme l'ensemble des phénomènes physiologiques et hormonaux qui se déroulent entre deux écoulements de sang des règles (28 jours +/- 4), en dehors des périodes de grossesse [13]. Par convention il débute le premier jour des règles et s'achève au premier jour des règles suivantes.

Sa normalité repose sur la fonctionnalité de l'axe gonadotrope (système nerveux central, hypothalamus, hypophyse, ovaires), ainsi bien sûr que sur l'intégrité du tractus génital (utérus, vagin). Sa physiologie met en jeu des interactions complexes entre :

→ les glandes :

- hypothalamus
- hypophyse
- ovaires

→ et les organes cible :

- utérus (endomètre et col)
- vagin
- vulve

L'ensemble du cycle est en général silencieux, sa seule manifestation clinique est l'hémorragie menstruelle qui le termine (avec une durée de saignement variable selon les femmes).

Régularité des cycles [14] :

- cycle régulier = de 27 à 35 jours
- cycle court < 26 jours
- spanioménorrhée > 35 jours

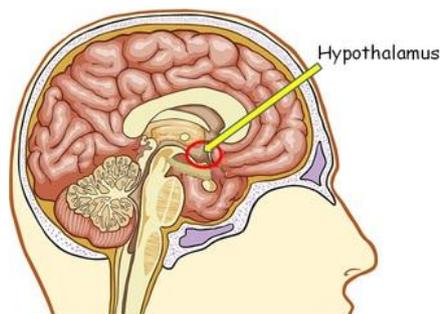
2. Différents acteurs

Il existe un système complexe de régulation et de contrôle entre les hormones intervenant dans le cycle menstruel.

a. Hypothalamus

C'est une petite glande du système nerveux central, constituée de plusieurs noyaux, qui est le centre de coordination de toute l'activité génitale féminine.

Il sécrète de façon **pulsatile** (afin d'éviter une désensibilisation) une hormone : la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone ou Gonadolibérine). Une décharge de GnRH se produit environ toutes les quatre-vingt-dix minutes et va donc stimuler l'hypophyse.



b. Hypophyse

Située à la base du cerveau c'est une petite glande composée de deux parties (Neurohypophyse et Antéhypophyse) et de plusieurs types cellulaires, dont les cellules

gonadotropes. Ces dernières répondent à la stimulation par la GnRh par la sécrétion de façon pulsatile des gonadotrophines :

- La FSH (Follicle-Stimulating Hormone), qui contrôle le développement des follicules ovariens

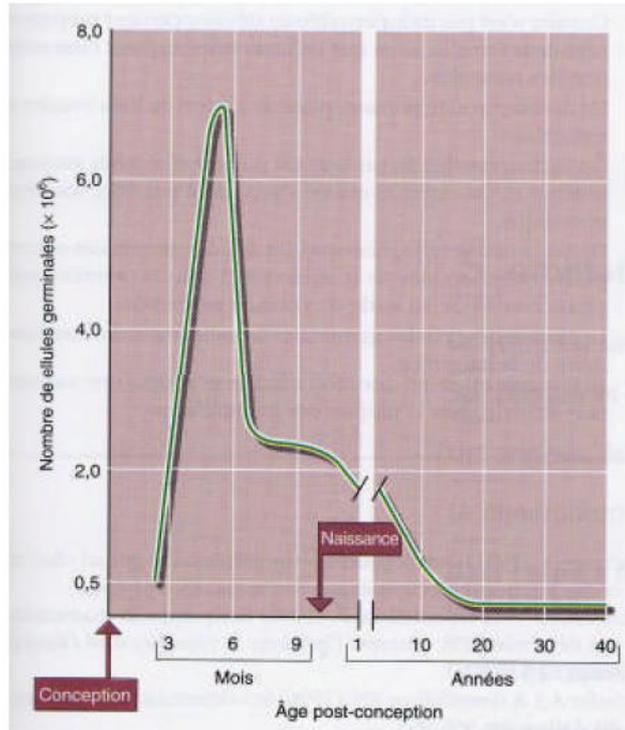
- La LH (Luteinizing Hormone), qui :
 - Déclenche l'ovulation à partir du follicule de Graaf arrivé à maturité complète (l'ovulation survient 36 heures après le début du pic de LH et 17 heures après le sommet du pic)
 - Développe le corps jaune à partir du sac du follicule rompu

c. Ovaires

Ce sont des glandes mixtes, c'est-à-dire qu'ils ont deux actions principales :

- Sécrétion d'hormones ⇔ fonction **endocrine**. Synthèse et sécrétion des hormones stéroïdes sexuelles : œstradiol et progestérone, qui provoquent les modifications cycliques au niveau de l'utérus et de la muqueuse qui le tapisse intérieurement, l'endomètre.

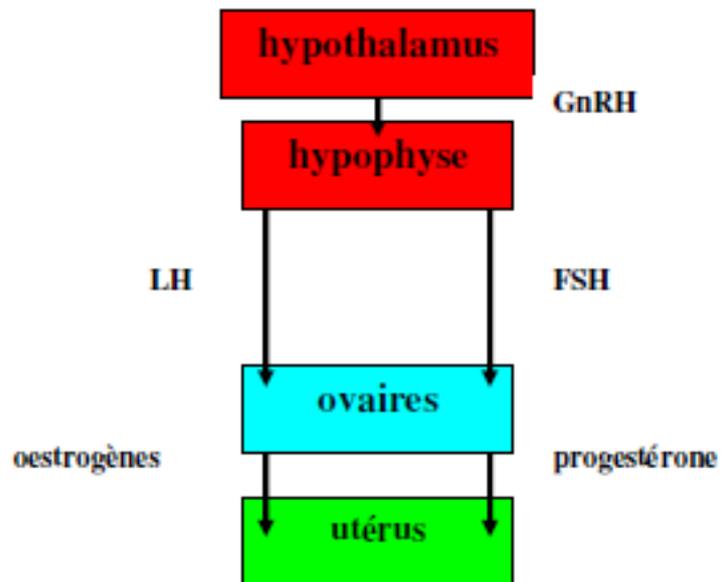
- Développement des follicules ⇔ fonction **exocrine**. Contrairement à l'homme qui produit tout au long de sa vie d'adulte des spermatozoïdes, la femme possède tout son capital de follicules à la naissance. En effet leur développement commence vers le deuxième mois de la vie intra-utérine, sera maximal au cinquième mois (environ six à sept millions), mais ne seront plus que un à deux millions à la naissance, puis deux cent à quatre cent mille à la puberté, par un phénomène de mort cellulaire programmée ou apoptose. L'arrêt du fonctionnement ovarien se fera à la ménopause. Il existe donc chez la femme un parallélisme entre diminution du nombre de follicules et fertilité.



Source : <http://www.everyoneweb.com/WA/DataFilesBENAMARHICHAM/PHYSIOLOGIEDUCYCLEMENSTRUEL.pdf>

Ainsi l'hypophyse contrôle les ovaires, mais en retour les ovaires contrôlent aussi l'hypophyse : ce mécanisme est appelé rétrocontrôle.

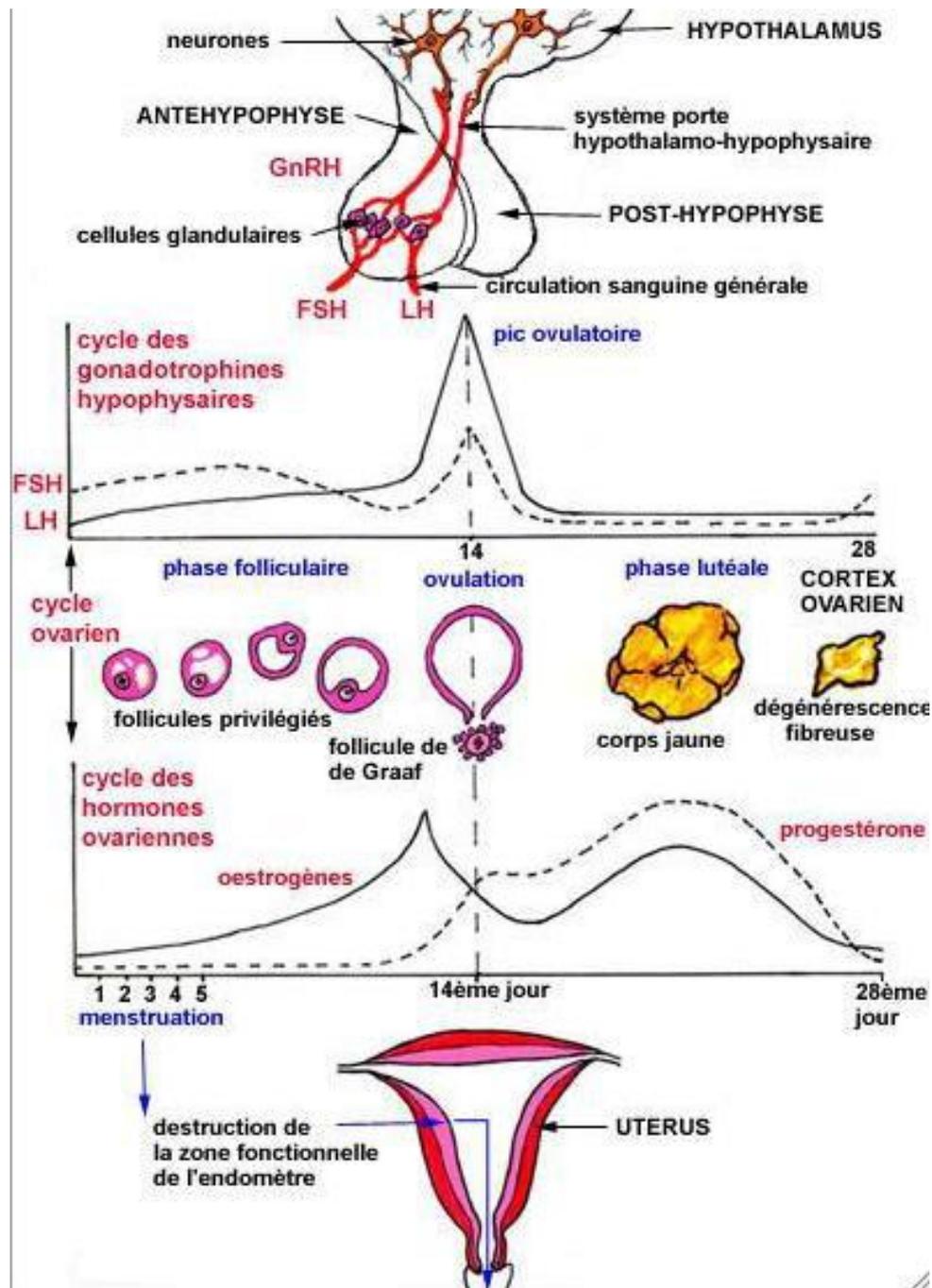
Résumé de la synthèse hormonale par les différentes structures :



Source : <http://mcdubysvt.free.fr/DAEU/cycles%20sexuels.pdf>

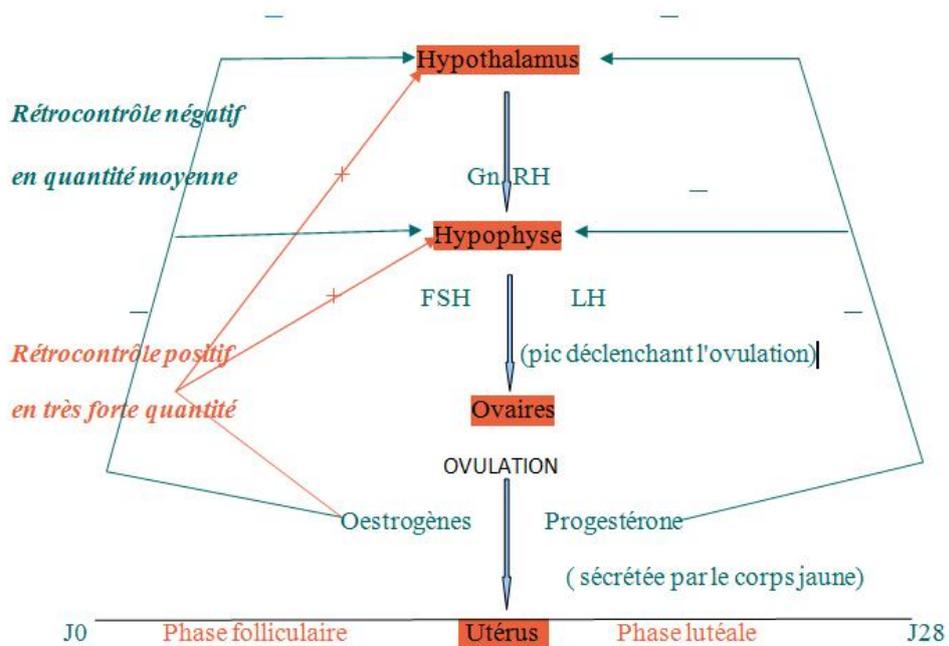
3. Différentes phases

On peut distinguer trois phases principales lors du cycle ovarien, avant d'aboutir aux règles dans le cas de non grossesse. Sur le schéma suivant on peut voir que lors de chaque étape, tous les acteurs (vu précédemment) ont un rôle bien précis et synchronisé, afin de permettre le bon fonctionnement de ce système complexe.

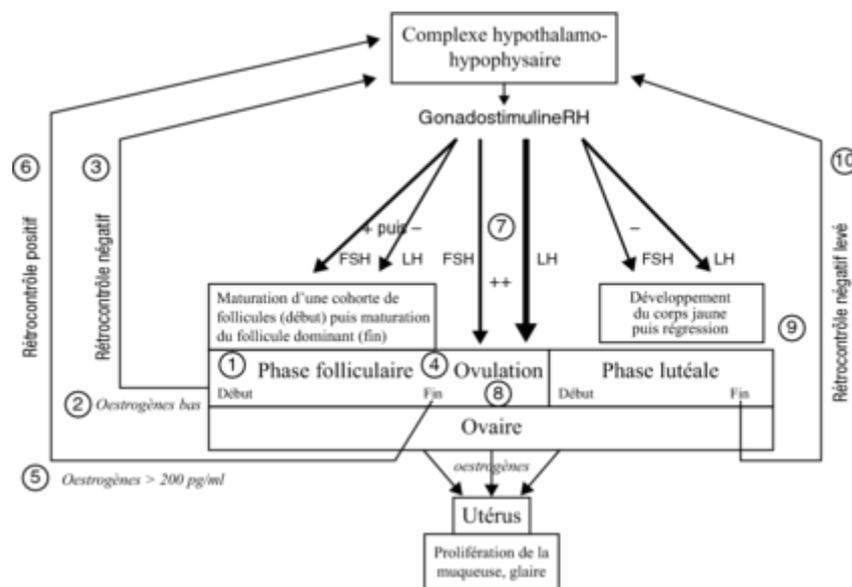


L'hypothalamus, l'hypophyse et l'ovaire (\Leftrightarrow l'axe gonadotrope) sont liés par un système de rétrocontrôle, les hormones ovariennes étant capables, selon le moment du cycle, d'inhiber (rétrocontrôle négatif) ou de stimuler (rétrocontrôle positif) la sécrétion hypothalamo-hypophysaire.

Système des rétrocontrôles positifs ou négatifs selon la période du cycle



Source : http://svtfemininmasculin.com/index.php?option=com_content&view=article&id=84:le-cycle-feminin&catid=9:uncategorised



Source : <http://www.lemonde.fr/revision-du-bac/annales-bac/svt-terminale-s/le-role-des-strogenes-t-rde82.html>

Les contraceptifs hormonaux agissent sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en abaissant les concentrations plasmatiques des gonadotrophines, et en supprimant le pic de LH et des œstrogènes entraînant une inhibition de l'ovulation : c'est **l'effet antigonadotrope**.

a. Phase folliculaire (ou préovulatoire)

De J1 à J14 (donc du premier jour des règles jusqu'à l'ovulation), c'est la première phase du cycle, caractérisée par :

- le développement et la maturation des follicules (3 à 30 follicules sont stimulés à chaque cycle) mais un seul en principe arrive à maturité : le follicule De Graaf (les autres subissent une dégénérescence). Les follicules sont formés par deux types de cellules : la granulosa qui entoure l'ovocyte, et en périphérie du follicule : la thèque.
- la sécrétion prédominante et croissante d'œstrogènes par les ovaires, sous l'influence de la FSH (libérée par l'hypophyse) pour la croissance du follicule ovarien. Ce follicule, en grossissant, sécrète de plus en plus d'œstrogènes qui vont alors agir en retour sur l'hypophyse et ainsi freiner la synthèse de FSH et de LH : c'est le rétrocontrôle négatif des œstrogènes sur le complexe hypothalamo-hypophysaire.

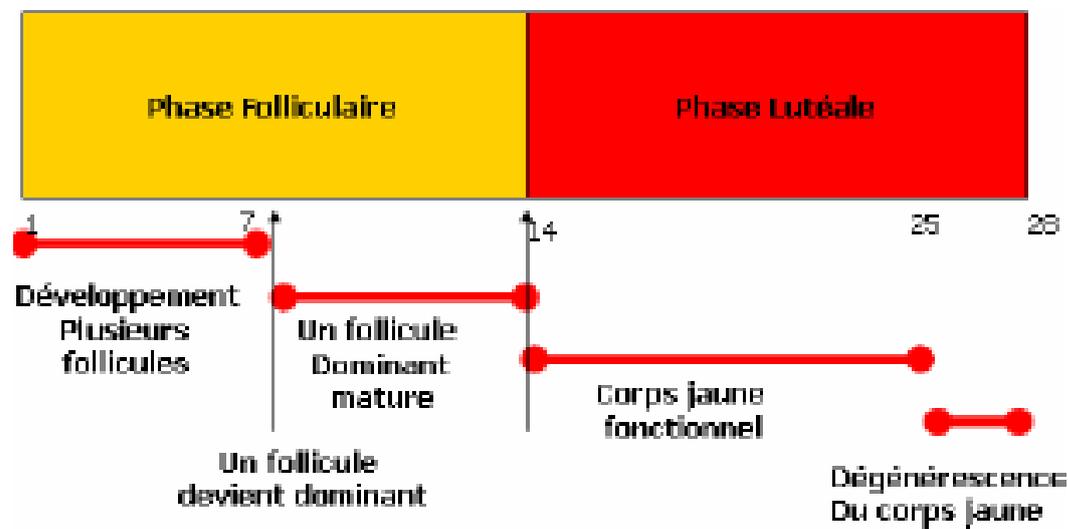
b. Ovulation

Vers le treizième jour du cycle, le follicule est mûr et libère une grande quantité d'œstrogènes. Or à forte concentration ils inversent leur effet sur l'hypophyse et la stimulent : c'est le rétrocontrôle positif, qui provoque alors le pic de LH environ à J14 d'où l'ovulation de l'ovocyte du follicule dominant/De Graaf (c'est-à-dire l'éclatement du follicule, libérant l'ovule ou ovocyte, qui chemine alors de la trompe utérine vers l'utérus). Il n'y a qu'une ovulation lors d'un cycle, mais il peut y avoir plusieurs ovules lors de cette ovulation. L'ovule survit environ 24 heures dans les voies génitales féminines.

c. Phase lutéale

De J14 à J28, c'est la deuxième phase du cycle, caractérisée par :

- la transformation du follicule de Graaf qui s'est rompu, et donc vidé de son contenu, s'affaisse et se plisse pour se transformer en corps jaune (*on l'appelle corps jaune à cause d'une sécrétion par les cellules folliculeuses d'un pigment légèrement jaune, le lipochrome, responsable de la teinte jaune pâle du corps jaune*)



Source : <http://www.everyoneweb.com/WA/DataFilesBENAMARHICHAM/PHYSIOLOGIEDUCYCLEMENSTRUEL.pdf>

- le follicule n'existant plus, la production d'œstrogènes diminue, mais le corps jaune est alors stimulé par la LH et se met à produire de la progestérone. Cette dernière, par rétrocontrôle négatif sur la région hypothalamo-hypophysaire diminue la pulsativité de la GnRH, ce qui permet de maintenir les taux de FSH et de LH assez bas. Ainsi à la fin de la phase lutéale, le taux d'hormones stéroïdiennes baisse suffisamment pour permettre une remontée progressive de la FSH.
- la transformation de l'endomètre pour le préparer à une éventuelle implantation

d. Les règles

Si l'ovule n'est pas fécondé, les niveaux d'hormones qui ont permis l'épaississement de l'endomètre (œstrogènes et progestérone) diminuent, entraînant ainsi sa desquamation et donc son renouvellement pour le cycle suivant (en cas de grossesse la sécrétion de progestérone persiste et l'axe gonadotrope est inhibé).

La durée du saignement varie entre deux et six jours, avec une moyenne de trois à quatre jours. La quantité de sang perdue est faible le premier jour, puis maximale le second pour ensuite diminuer et se tarir.

A la ménopause le vieillissement des ovaires et donc la réduction de la production d'œstrogènes et de progestérone ne permettent plus les rétrocontrôles sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et provoquent donc l'arrêt des cycles.

Les cycles s'arrêtent également lors d'une grossesse transitoirement : il se produit la fécondation et donc la nidation ce qui ne provoque pas la résorption du corps jaune qui continue alors à sécréter de la progestérone afin de maintenir la muqueuse utérine. Cette modification du fonctionnement ovarien associée à la production d'HCH (hormone placentaire) entraîne l'arrêt des cycles.

On voit donc qu'une parfaite synchronie est nécessaire et indispensable entre la fonction exocrine de l'ovaire, pour permettre la production d'un ovule de bonne qualité, et sa fonction endocrine, permettant l'imprégnation hormonale. Cette synchronie fait appel à un système de contrôle et de rétrocontrôle complexes, à plusieurs niveaux, dont le rôle central est joué par l'axe hypothalamo-hypophysaire.

4. Rôle des hormones ovariennes [15]

Les stéroïdes ovariens sont synthétisés dans les follicules à partir du cholestérol. Lors de la phase folliculaire, une cascade de réactions permet aux cellules de la thèque de produire des androgènes, eux-mêmes transformés au sein de la granulosa en estradiol et estrone. Par contre lors de la phase lutéale on observe la production d'œstrogènes et de progestérone par le corps jaune.

Les œstrogènes possèdent différentes actions :

- Effets périphériques génitaux :
 - augmentation de la trophicité de la muqueuse vaginale et utérine
 - action sur la sécrétion de la glaire cervicale, en phase folliculaire, pour la rendre filante et donc perméable aux spermatozoïdes
 - Prolifération des glandes de l'endomètre et augmentation de la contractilité du muscle lisse utérin (myomètre)

- Effets périphériques extra-génitaux :
 - Sur les glandes mammaires : le 17 β -estradiol induit le développement des seins à la puberté et prolifération des canaux galactophoriques et développement du tissu glandulaire
 - Sur le métabolisme osseux : le 17 β -estradiol favorise l'action de la calcitonine et de la parathormone, et stimulent les ostéoblastes
 - Sur le métabolisme lipidique : le 17 β -estradiol favorise un profil anti-athéromateux (diminue le cholestérol total en augmentant le rapport HDL/LDL) ; diminue le taux de triglycérides. **Au contraire l'éthinylestradiol présente des effets opposés et pro-athérogènes.**

La progestérone a quant à elle des effets globalement antagonistes à ceux des œstrogènes, c'est l'hormone de la gestation :

- Arrêt de la prolifération endométriale et préparation de l'endomètre à la nidation
- Diminution de la contractilité du myomètre facilitant l'implantation éventuelle d'un œuf
- Arrêt de la production et imperméabilisation de la glaire cervicale

3^{ème} partie

Les principes de la contraception hormonale

III. Les principes de la contraception hormonale

1. Principes généraux [16]

La contraception consiste à empêcher qu'il y ait contact entre ovocyte et spermatozoïdes et donc fécondation. Elle utilise des procédés qui doivent être réversibles, contrairement à la stérilisation qui est elle irréversible.

La contraception hormonale permet donc de masquer le fonctionnement ovarien endogène, et son impact sur l'axe gonadotrope n'est que réversible. Dès son arrêt, et en l'absence de pathologie sous jacente, on aura un redémarrage rapide de l'axe gonadotrope.

L'évolution des contraceptions hormonales, progestatives pures ou associations estroprogestatives depuis 1957 repose sur trois axes que toutes les générations de chercheurs en contraception ont cherché à améliorer : l'efficacité contraceptive, le confort de l'utilisatrice et la réduction des effets secondaires.

Le moyen de contraception le plus efficace n'est pas, contrairement à une idée reçue, la pilule. En effet, au bout d'un an, en utilisation typique, 80 femmes sur 1000 sont enceintes avec ce moyen contraceptif, alors qu'avec un DIU 1 à 8 sur 1000 le sont (en fonction du dispositif). Actuellement en France, le moyen le plus efficace reste l'implant : au bout d'un an 0.5 femme sur 1000 est enceinte avec ce moyen contraceptif. Et si les femmes n'utilisaient aucun moyen de contraception, 850 sur 1000 seraient enceintes au bout d'un an.

2. Contraception hormonale orale

Normodosée, minidosée, microdosée, monophasique, biphasique, triphasique, séquentielle, en continu...Il existe aujourd'hui plus de cinquante pilules différentes. Comment ne pas se perdre dans la jungle des différents types de pilules ?

La contraception orale repose sur le principe de l'absorption quotidienne d'un comprimé des dérivés synthétiques hormonaux. En effet l'utilisation d'hormones naturelles est impossible, car prises par voie orale elles sont inactivées par l'effet de premier passage hépatique qui est très

important, et par la digestion (dans l'organisme, les stéroïdes hormonaux sont synthétisés au niveau des glandes, puis sécrétés dans le sang et ne passent donc pas par le système digestif). Il faut donc modifier la structure des molécules afin qu'elles puissent franchir la barrière intestinale et hépatique. Il existe des pilules qui ne contiennent qu'un progestatif et d'autres qui associent un œstrogène et un progestatif : pilules estroprogestatives. Dans les deux cas, une prise quotidienne et régulière est indispensable pour l'efficacité de cette méthode.

Dans les pilules estroprogestatives c'est principalement le progestatif qui joue le rôle anti-gonadotrope : il permet par rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse de diminuer la FSH et donc la croissance folliculaire. Les œstrogènes contenus dans les pilules ont un faible rôle anti-gonadotrope : ils permettent surtout de réguler les saignements et d'améliorer la tolérance de ces contraceptifs. Ils ont également pour but de maintenir l'imprégnation œstrogénique suffisante pour l'os, les vaisseaux et la peau.

Les contraceptifs contenant uniquement des progestatifs représentent le deuxième type de contraception hormonale.

a. Contraception estroprogestative

L'objectif de départ était bien la contraception par inhibition de l'ovulation, mais l'acceptabilité de la méthode impose aussi la survenue régulière de « règles », tant leur absence était associée dans l'inconscient collectif à la grossesse. Les femmes avaient donc besoin de pseudo-règles régulières afin d'éliminer l'angoisse de la grossesse non désirée. Les scientifiques ont alors cherché les moyens d'obtenir ce phénomène régulier que le progestatif seul ne fournit pas. La solution fut donc d'ajouter aux progestatifs, des œstrogènes de synthèse car l'œstradiol naturel n'était pas suffisamment puissant per os ; c'est donc l'éthinylestradiol qui s'est imposé comme l'œstrogène de référence pour plusieurs décades dans la contraception orale estroprogestative.

Cette contraception est donc basée sur l'administration d'un œstrogène et d'un progestatif de synthèse qui exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : les sécrétions de FSH et de LH sont inhibées, empêchant la croissance folliculaire et l'ovulation. C'est

la deuxième méthode réversible de contraception à l'échelon mondial après le DIU, et de loin la première méthode contraceptive en France.

On dispose en France d'une trentaine de marques. Le schéma général de prise est d'un comprimé par jour pendant 21 jours, puis un arrêt de 7 jours, pendant lequel survient l'hémorragie de privation (on ne parle pas de règles car ces saignements sont la conséquence de l'imprégnation hormonale et non celle d'une sécrétion endogène d'œstrogènes ou de progestérone). Ce schéma a été initialement choisi afin de recréer la physiologie du cycle menstruel. Mais il y a quelques exceptions sur le marché français caractérisés par une prise sur 28 jours : Minesse® et Melodia®, 24 comprimés actifs + 4 comprimés placebo ; Varnoline continu®, 21 comprimés actifs et 7 comprimés placebo. [20]

La pilule estroprogestative est une des méthodes les plus efficaces, avec un indice de Pearl de 0.3 selon l'ANSES et l'INPES, lorsqu'elle est parfaitement utilisée. Cette efficacité s'explique par le mécanisme d'action des estroprogestatifs :

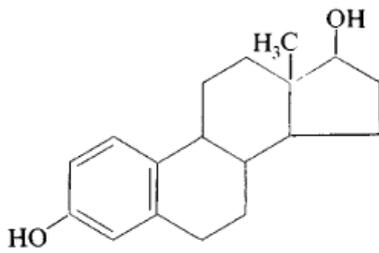
- Inhibition de l'ovulation
- Modification de la glaire cervicale la rendant imperméable aux spermatozoïdes
- Modification de l'endomètre qui devient impropre à la nidation

Mais en utilisation courante, l'efficacité n'est pas aussi parfaite : en raison des oublis fréquents (notamment après la semaine d'arrêt ou de comprimés placebo), le taux de grossesse après la première année d'utilisation est estimé à 8% par l'OMS (↔ indice de Pearl de 8). Certaines études présentent maintenant les résultats via deux indices de Pearl : un IP idéal et un IP en conditions réelles. En effet cela semble plus proche de la réalité car l'observance varie en fonction du mode d'administration, des effets secondaires mineurs ressentis, de la population ciblée.

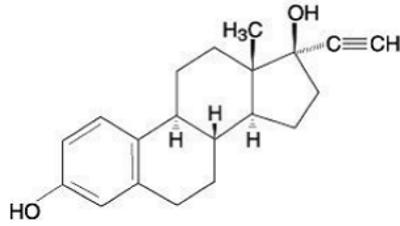
Constituants des pilules estroprogestatives (EP):

i. Estrogènes

Jusqu'à très récemment, le seul estrogène utilisé en contraception EP était l'éthinylestradiol (EE), estrogène de synthèse dérivé du 17-β-estradiol par adjonction d'un radical éthinyl en C17.



17- β -estradiol



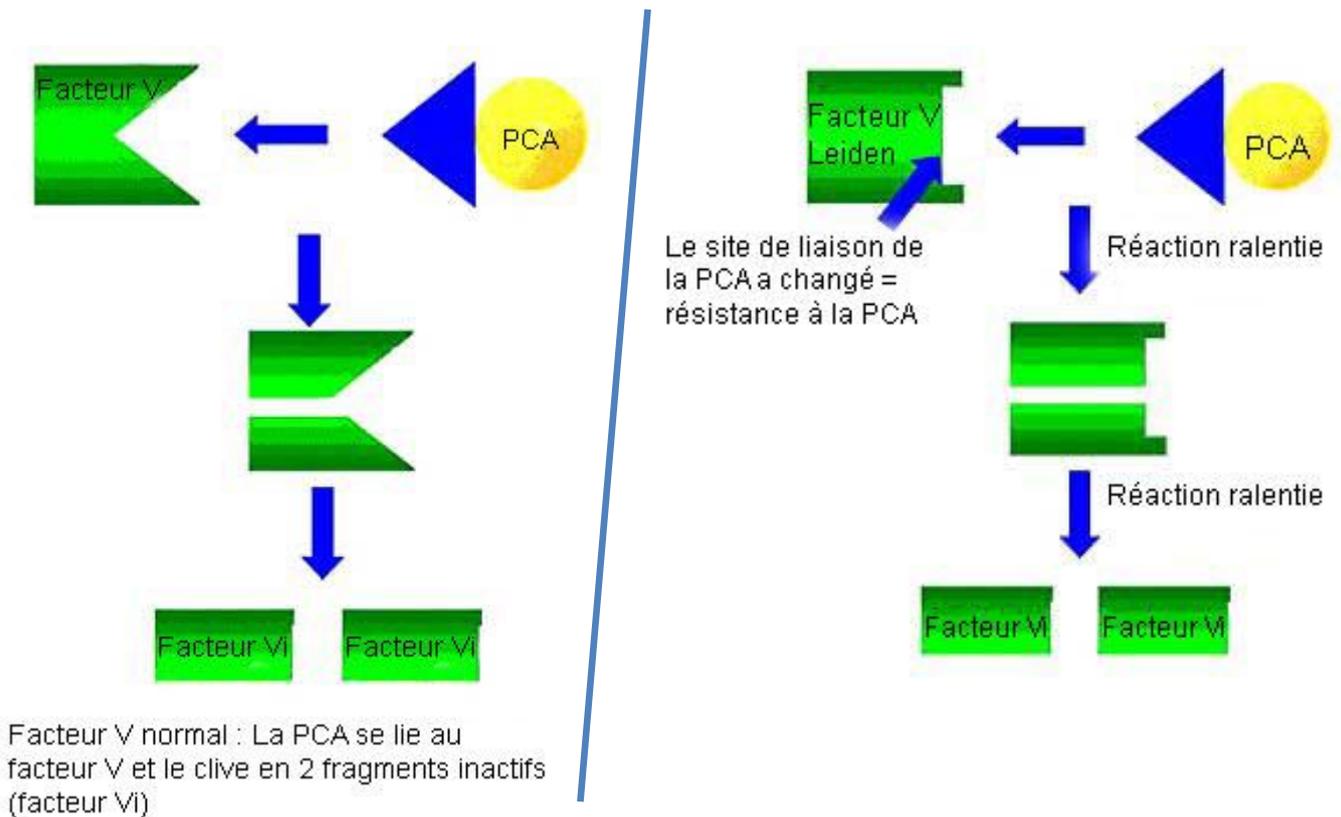
Ethinylestradiol

Il possède un effet antigonadotrope par rétrocontrôle négatif sur la FSH, empêchant le recrutement folliculaire et en supprimant le pic pré-ovulatoire de LH.

Les avantages de l'EE par rapport au 17- β -estradiol sont une meilleure biodisponibilité ainsi qu'une puissance biologique près de 100 fois supérieure [22]. Mais à contrario, ces avantages ainsi qu'une forte affinité de l'EE pour le foie, vont être responsables d'effets secondaires métaboliques et vasculaires plus importants (l'EE se fixe très fortement aux microsomes hépatiques, sa présence est donc prolongée au niveau du foie où il peut activer de nombreux systèmes enzymatiques). De plus son impact hépatique est dose-dépendant, mais reste indépendant de la voie d'administration (orale ou parentérale)[23].

L'impact des estrogènes sur le foie est responsable de modifications de la coagulation : l'EE augmente la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (II et VIII), le facteur VIII étant responsable d'accidents artériels, du fibrinogène et des fragments 1 et 2 de la prothrombine. A l'inverse il diminue la production des anticoagulants naturels (antithrombine III et protéine C), entraînant ainsi un risque thrombotique artériel et veineux.

Mais cet impact peut prendre une toute autre importance en présence d'une mutation génétique responsable de thrombophilie (déficience en protéine C, S ou prothrombine, mais surtout **déficience en facteur V Leiden ou résistance à la protéine C activée**). [24-25] Cette dernière est une mutation d'un facteur clé de la coagulation, le facteur V. Le site de clivage du facteur V change, la protéine C activée ou PCA (facteur anticoagulant intrinsèque important) ne peut alors cliver le facteur V que lentement. L'équilibre de la coagulation tend alors vers une coagulabilité nettement accrue du sang ou hypercoagulabilité : le facteur V devient « résistant » au clivage par la PCA :



Cette mutation toucherait entre 6 à 8% de la population européenne soit une incidence relativement élevée.

Ce type de thrombophilie fut décrit en 1994 pour la première fois à l'Université de Leiden ou Pays-Bas, d'où le nom de **déficiance en facteur V Leiden**. Ce défaut génétique affecte aussi bien les hommes que les femmes, mais celles-ci ont plus de situations à risque, telles que la prise d'estrogènes sous forme de comprimés, et la grossesse. Le risque d'accident thromboembolique peut alors être multiplié par un facteur 35 chez les porteuses hétérozygotes, jusqu'à 80 chez les porteuses homozygotes. Dans le cas d'une grossesse chez une porteuse de cette anomalie génétique ayant déjà eu un épisode de thrombose, un traitement par héparine de bas poids moléculaire sera instauré, à raison d'une injection par jour, jusqu'à six semaines au maximum après l'accouchement (l'héparine n'a pas d'effet tératogène ou nocif car elle ne traverse pas le placenta, et n'est également pas excrétée dans le lait maternel).

Un des principaux objectifs de la recherche pharmaceutique pour améliorer la tolérance métabolique et vasculaire, a donc été de réduire progressivement le dosage des estroprogestatifs en EE, sans pour autant diminuer leur efficacité contraceptive et ce, grâce à l'introduction de

progestatifs plus fortement antigonadotropes, de seconde puis de troisième génération qui sont également moins androgéniques et/ou une modulation du dosage de l'EE au cours de la plaquette, permettant de réduire la dose cumulée d'EE et d'améliorer la tolérance endométriale de la pilule. Le dosage de l'EE peut varier de 50µg à 20µg. Il peut être fixe sur toute la plaquette (pilule monophasique), ou varier de 2 à 3 phases : on parle alors de pilules bi- voire tri-phasiques. Le dosage du progestatif varie également dans ces trois types de pilules, l'objectif étant de reproduire au mieux les variations des taux d'estrogènes et de progestérone observées au cours d'un cycle physiologique.

Les pilules « monophasiques » sont présentées en plaquettes de comprimés tous identiques (de même couleur), exemple : Cycléane®, Jasmine®, Meliane®, Minidril®...



Mais il faut être vigilant quant aux confusions entre pilules ayant la même composition. Exemple : Leeloo Ge® se présente sous forme de plaquette avec des comprimés blancs qui se prennent dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, tandis que ceux de Lovavulo Ge®, équivalent générique, se prennent dans le sens des aiguilles d'une montre. Le pharmacien lors de la délivrance doit être vigilant à ne pas modifier la spécialité délivrée auparavant, et auquel cas s'il le fait à bien expliquer à la patiente cette subtilité en s'assurant de sa bonne compréhension.

Mais attention, deux marques de pilules monophasiques, Minesse® et Melodia® sont présentées en plaquette de 24 comprimés de couleur identique et 4 comprimés placebo (blancs) :



Et une autre pilule monophasique, la Varnoline continu[®], est présentée comme une plaquette de 21 comprimés de couleur, puis 7 comprimés placebo blancs :



Les pilules « biphasiques » ont les 7 premiers comprimés d'une certaine couleur, puis les 14 suivants, qui sont plus fortement dosés, d'une autre couleur : exemple Adepal[®] :

- Phase 1, de J1 à J7 : EE (30 μ g/j) + Lévonorgestrel (0.15mg/j)
- Phase 2, de J8 à J21 : EE (40 μ g/j) + Lévonorgestrel (0.20mg/j)



Et enfin les pilules « triphasiques » sont présentées en plaquettes de comprimés de trois couleurs différentes, où l'on peut voir également le dosage progestatif augmenter tout au long du cycle comme lors d'un cycle normal, exemple : Triafemi[®], Triminulet[®], Trinordiol[®] et génériques:

- Phase 1, de J1 à J6 : EE (30 μ g/j) + Lévonorgestrel (0.05mg/j)
- Phase 2, de J7 à J11 : EE (40 μ g/j) + Lévonorgestrel (0.075mg/j)
- Phase 3, de J12 à J21 : EE (30 μ g/j + Lévonorgestrel (0.125mg/j)



Dans les années 2000 on assiste à l'introduction d'estrogènes « naturels », théoriquement moins délétères que l'EE :

- en 2009 est apparue la première pilule à base d'estradiol endogène, le valérate d'estradiol, Qlaira[®], par le laboratoire Bayer, qui agit selon le même mode d'action que l'estrogène endogène (c'est un ester du 17 β -estradiol humain naturel), et est métabolisé plus rapidement dans l'organisme.
- et en 2012, le laboratoire Teva a mis sur le marché la « petite sœur » de Qlaira[®], Zoely[®], à base d'estradiol.

On voit bien que la tendance se tourne vers les pilules « naturelles » qui font appel à des composants naturellement sécrétés par l'organisme. Mais attention au terme « naturel » employé, qui ne signifie pas une substance produite par la nature ou bio, mais une substance chimiquement proche de l'hormone produite par l'organisme humain. Elles sont tout de même censées être mieux tolérées, notamment au niveau du métabolisme hépatique.

ii. Progestatifs

Treize molécules entrent dans la composition actuelle des estroprogestatifs oraux en France. Toutes sont des progestatifs de synthèse dotés d'une *activité antigonadotrope* (capacité à inhiber l'axe hypothalamo-hypophysaire, et par conséquent l'ovulation) très supérieure à celle de la progestérone naturelle.

Dérivés de la nortestotérone			Dérivés de la 17-hydroxy-progestérone	Dérivé de la spironolactone	Progestatifs hybride	Dérivé norprégnane
1 ^{ère} génération	2 ^{ème} génération	3 ^{ème} génération				
Noréthistérone	Norgestrel	Désogestrel	Acétate de chlormadinone	Drospirénone	Diénogest	Acétate de nomégestrol
Norgestriénone	Lévonorgestrel	Gestodène	Acétate de cyprotérone			
lynestrénol		Norgestimate				

Les progestatifs dérivés de la nortestostérone se comportent comme des androgènes faibles. Les pilules à base de ces progestatifs peuvent avoir une activité androgénique responsable de leurs principaux effets secondaires (prise de poids, acné voire hirsutisme). Un autre objectif de la recherche a donc été de mettre au point des progestatifs de moins en moins androgéniques, de deuxième puis de troisième génération, appellation qui laisse sous entendre que les plus récentes sont préférables aux précédentes sans que ce soit avéré.

Ainsi dans les années 70, ont assisté au développement du Lévonorgestrel, progestatif moins androgénique que ses prédécesseurs (moins d'affinité pour les récepteurs androgéniques), mais à forte action anti-gonadotrope (grâce à une forte affinité pour les récepteurs à la progestérone). Il a ainsi permis au fil des années la diminution régulière des doses d'EE. Un palier supplémentaire sera atteint dans les années 80-90 avec les premières pilules associant des doses très décroissantes d'EE à deux nouveaux progestatifs dits de troisième génération, Désogestrel et Gestodène. On cherche donc à diminuer de façon notable les taux d'estrogènes circulants, que l'on rend responsables des complications graves thromboemboliques et d'incidents mineurs (tension des seins, jambes lourdes, nausées...), tout en ayant toujours un contrôle du cycle et des hémorragies de privation régulières. Les dosages d'EE sont ainsi passés de 30µg pour Varnoline® en 1982, à 20µg pour Mercilon® en 1990, et enfin 15µg pour Minesse® et Melodia® en 1999. En 20 ans on a ainsi pu réduire de 50% le dosage d'EE par comprimé, ce qui a aussi eu comme impact un changement de rythme dans la prise : le schéma de 21 jours de prise puis 7 jours d'arrêt s'est vu remplacé au profit de 28 jours de prise avec des comprimés placebo en fin de cycle.

On accole à cette troisième génération les estroprogestatifs utilisant le Norgestimate (pro-hormone métabolisée en Norelgestromine puis en Lévonorgestrel) qui n'ont peut-être eu comme seul tort d'être nés en 1988 (Cilest®). Cette pilule faisant un peu chanceler la notion d'une troisième génération homogène basée sur la réduction des dosages d'EE, car son dosage en EE est

de 35µg, soit plus de deux fois plus que certaines pilules estroprogestatives au Gestodène. Or les rares études qui comparent ces estroprogestatifs à base de Norgestimate, aux estroprogestatifs à base de Lévonorgestrel (deuxième génération), les trouvent équivalents pour le risque thromboembolique veineux.

L'acétate de cyprotérone est un dérivé de la 17-hydroxyprogestérone doté d'une puissante activité anti-androgène (agit par antagonisme compétitif au niveau des récepteurs aux androgènes, et inhibe la 5α réductase) : cette propriété lui confère un intérêt dans le traitement des manifestations de l'hyperandrogénie, qu'il soit utilisé seul à fortes doses (Androcur®) ou à faibles doses en association avec l'EE (Diane 35®, Evepar...). En revanche ce produit n'a pas l'AMM en contraception. Dans les mentions légales, l'inhibition de l'ovulation n'est qu'un effet secondaire.

Et puis comme si aucune ligne directrice n'existait plus, les années 2000 ont vu le retour de produits anciens associés comme l'acétate de chlormadinone, autre dérivé de la 17 hydroxyprogestérone, et commercialisé depuis 1965 sous le nom de Luteran®, avec 30µg d'EE dans Belara® (2005).

Mais aussi l'utilisation de nouveaux progestatifs à but anti-androgénique : la drospirénone, introduite sur le marché en 2002, dérivée de la spironolactone qui se caractérise par une affinité relativement importante pour le récepteur minéralocorticoïde (se traduisant par une augmentation modérée de l'excrétion hydrosodée ; en effet la dose de 3mg de drospirénone est équivalente à 25mg de spironolactone), une affinité plus faible pour le récepteur à la progestérone, et aucune affinité pour le récepteur aux androgènes. Elle inhibe efficacement l'ovulation à la dose de 3mg/jour. Elle est associée à 30µg d'EE (Jasmine®) ou à 20µg d'EE (Jasminelle®, Jasminelle continu® et Yaz®). Les contraceptifs oraux contenant de la drospirénone devraient donc en théorie s'opposer à la rétention des fluides, et en conséquence éviter ou réduire les problèmes liés à une prise de poids.

L'utilisation de progestatifs anciens comme l'acétate de nomégestrol, progestatif norprégnane (apparu dans le Lutenyl® en 1986) avec de l'estradiol « naturel » (1.5mg) dans Zoely® en 2011.

Mais la réelle nouveauté c'est bien Qlaira® (quadriphasique), à base de valérate d'estradiol et de diénogest, nouveau progestatif hybride ayant les propriétés des progestatifs norstéroïdes et celles de la progestérone, à la dose de 2 à 3mg selon les phases de cette pilule. Dans son cas l'inhibition de l'ovulation est en rapport avec ses effets périphériques particulièrement puissants. Son avantage : un tropisme endométrial marqué avec un effet sélectif sur la transformation de

l'endomètre ce qui réduit la fréquence des saignements indésirables. Il n'a cependant aucune activité androgénique, estrogénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde ; de plus il respecte parfaitement le métabolisme lipidique.

Ces derniers progestatifs peuvent être classés en tant que « nouveaux progestatifs » ou progestatifs de quatrième génération, d'apparition récente sur le marché (Belara[®], Jasmine[®], Jasminelle[®], Qlaira[®], et Zoely[®]). [26]

iii. Effets indésirables et risques liés à la contraception estroprogestative orale

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- des métrorragies (saignements en dehors des règles), de faible abondance, banales pendant les premiers cycles
- une prise de poids, due à l'estrogène (qui induit une rétention hydro sodée) et au progestatif (et son effet anabolisant) : elle est cependant moins importante avec les nouveaux progestatifs à faible activité androgénique
- des céphalées
- des troubles veineux, une sensation de jambes lourdes
- des modifications psychologiques : variation de l'humeur, altération de la libido

Les risques quant à eux concernent [27]:

- le métabolisme : l'EE augmente les triglycérides et le cholestérol HDL, mais les progestatifs s'opposent point par point aux estrogènes (baisse des TG et du HDL, hausse du LDL) : l'impact lipidique est donc assez neutre pour les estroprogestatifs
- le système veineux : le risque de thrombose veineuse (phlébite, éventuellement compliquée d'embolie pulmonaire (rare)) est notamment lié à des modifications de l'hémostase : cette contraception modifie son équilibre en faveur d'une hypercoagulabilité. Ce risque est 3 à 7 fois plus élevé que chez les non utilisatrices. Il est également plus important la première année d'utilisation, puis il décroît les années

suivantes. Il est partagé par toutes les contraceptions hormonales contenant de l'EE et un progestatif quel qu'il soit. Cet accident reste, cependant rare, nettement inférieur au risque observé au cours de la grossesse et du post-partum. [28]

Ce risque thromboembolique veineux semble plus important avec les progestatifs de troisième et quatrième génération, qu'avec les progestatifs de deuxième génération. Il est également souvent associé aux autres facteurs de risque de thrombose veineuse tels que : l'âge > à 35 ans, l'obésité, et les antécédents familiaux de thrombose veineuse. Dans le cas d'une mutation du facteur V Leiden, le risque d'accident thromboembolique sera 35 (chez les porteurs hétérozygotes) à 80 (chez les porteurs homozygotes) fois plus élevé

- Le système artériel [29-30] : le risque de thrombose artérielle (accident ischémique cérébral, infarctus du myocarde) est lié aux facteurs de risque suivants : l'âge > à 35 ans, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, une dyslipidémie, la migraine avec aura. Il est augmenté sous estroprogestatifs sans que l'on puisse différencier un risque plus élevé selon la classe de pilule.

- Le développement cellulaire : les contraceptifs oraux combinés diminuent les risques de cancer de l'ovaire, de l'endomètre et du colon, et il existe une très discrète augmentation du risque de cancer du col, et une augmentation du risque de cancer du sein.

iv. Contre-indications de la contraception estroprogestative orale [20]

Contre-indications absolues

- Tabagisme si > 15 cigarettes/jour après 35 ans
- TA > 140/90 mmHg
- Diabète compliqué de micro ou macro-angiopathie
- Dyslipidémie sévère : TG > 4g/L, LDL > 2.2 g/L
- Affections cardiovasculaires (coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes)
- ATCD (personnels) d'accidents thrombo-emboliques artériels et/ou veineux
- Chirurgie majeure avec immobilisation prolongée
- Thrombophilie constitutionnelle ou acquise (mutation de facteur V Leiden)
- Lupus érythémateux disséminé
- Affections hépatiques sévères ou récentes
- Grossesse ou allaitement
- Cancer du sein ou de l'utérus
- Tumeurs hypophysaires
- Migraine avec aura avec ou sans traitement
- Connectivites
- Porphyrisme

Contre-indications relatives

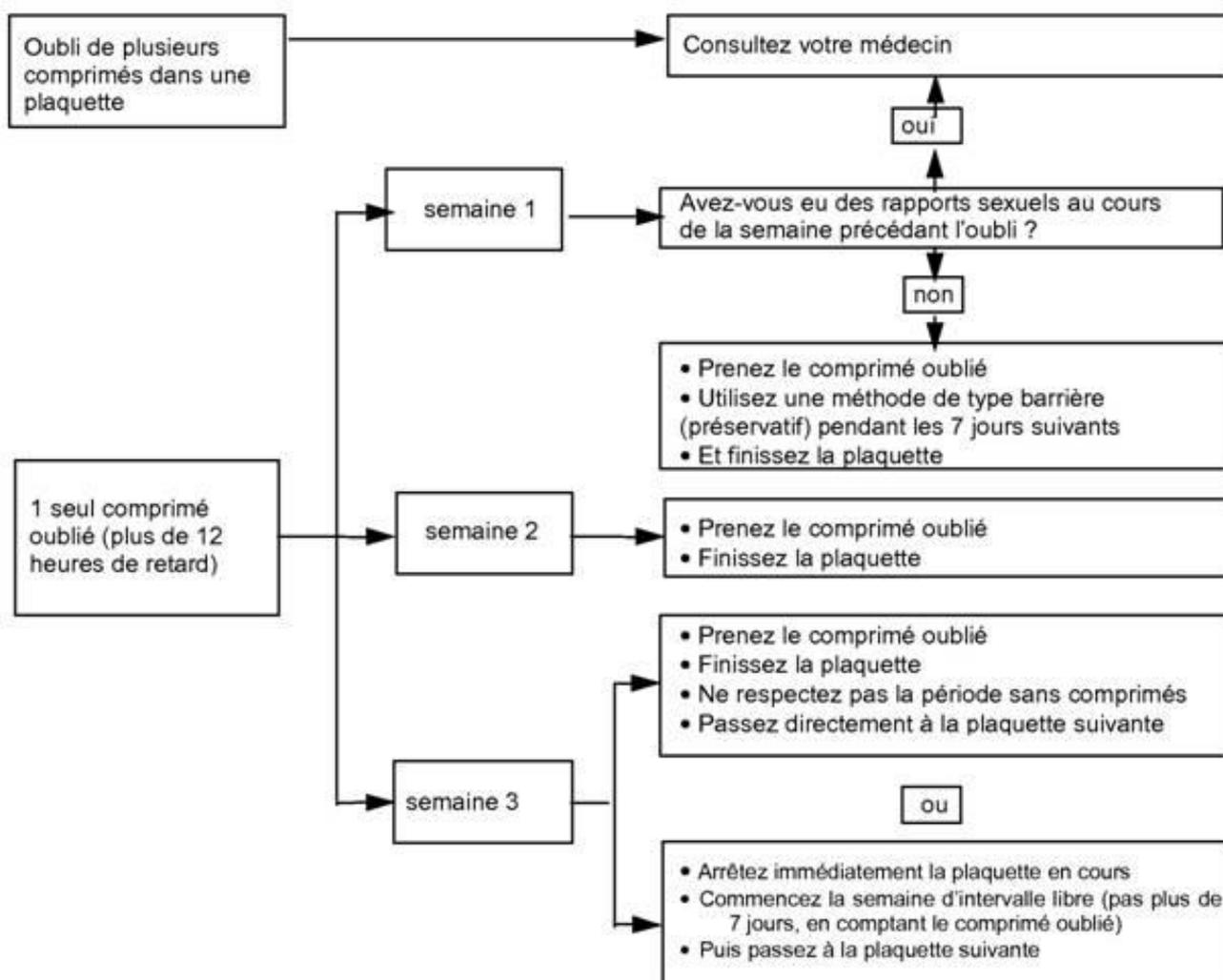
- Tabagisme < 15 cigarettes/jour et < à 35 ans
- Affections métaboliques (diabète non compliqué, triglycéridémie, hypercholestérolémie)
- Obésité (IMC>30kg/m²)
- Tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines
- Hyperprolactinémie
- ATCD familiaux de TVP
- ATCD personnel de tachycardie ventriculaire
- Insuffisance rénale
- Allaitement
- HTA traitée ou <16/10

- Associations déconseillées : inducteurs enzymatiques, anticonvulsivants

- Associations à prendre en compte : ciclosporine

v. Que faire en cas d'oubli ?

Dans le cas d'une contraception estroprogestative, le délai d'oubli est de 12h : en deçà, prendre le comprimé oublié (même si cela implique une prise de 2 comprimés la même journée), au-delà, voir le schéma ci-dessous :



Source : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64558256&typedoc=N>

b. Contraception progestative

Le choix d'une contraception progestative est motivé par des raisons aussi diverses que la présence d'une contre-indication aux pilules « classiques » estroprogestatives, le traitement d'une pathologie gynécologique requérant un traitement progestatif, dans le post-partum ou en cas de haut risque cardiovasculaire.

Le premier progestatif est issu de modifications de la nortestostérone comme la noréthistérone, encore commercialisé jusqu'en 1998 sous le nom de Norluten®. Il avait des effets androgéniques souvent notables (acné, hirsutisme, augmentation de l'appétit) qui persistent à un moindre degré dans certains progestatifs apparus ensuite comme le nomégestrol (Lutenyl®).

Quelque soit le mode d'administration et la dose d'utilisation, l'efficacité est toujours liée à l'action périphérique du progestatif sur la sphère génitale, à savoir :

- Diminution de la sécrétion des cellules endocervicales avec production d'une glaire cervicale peu abondante mais plus visqueuse qui devient inhospitalière aux spermatozoïdes,
- Inhibition de la prolifération endométriale aboutissant à un endomètre hypotrophique impropre à une éventuelle nidation,
- réduction de la mobilité tubaire (effet accessoire pouvant néanmoins entraver la migration de l'ovule et du spermatozoïde ainsi que la fécondation).

Ce n'est seulement dans certains cas que l'effet contraceptif d'un progestatif est renforcé par son action centrale : la suppression de l'ovulation due à l'inhibition de la fonction gonadotrope (blocage du pic pré-ovulatoire de LH)

On distingue les microprogestatifs et les macroprogestatifs. Les microprogestatifs ont moins d'activité anti gonadotrope que les pilules estroprogestatives : leur activité est surtout locale car ils permettent de diminuer la glaire cervicale et la mobilité des spermatozoïdes (sauf pour

Cerazette[®], voir ci-dessous). Au contraire les macroprogestatifs ont une activité anti gonadotrope importante à condition que la fenêtre d'arrêt ne dépasse pas 7 jours.

Ces traitements progestatifs purs ont tous en commun des risques d'accidents majeurs rares, donc les contre-indications seront peu nombreuses :

- Cancers en évolution
- Accidents thromboemboliques en phase aiguë
- Cirrhose et maladies hépatiques graves
- Association à certains anti-épileptiques, anti-rétroviraux ou antituberculeux

Il existe sur la molécule de progestérone un certain nombre de « points critiques » au niveau desquels il est possible, via des modifications chimiques, de réduire ou d'augmenter les propriétés progestatives des composés. On pourra ainsi avoir une prédominance de l'activité progestative ou de l'activité androgénique ou de l'activité anti-androgène.

Si tous les progestatifs de synthèse, directement ou via leurs métabolites, possèdent une affinité pour le récepteur de la progestérone, nombre d'entre eux sont également susceptibles de se fixer également sur d'autres récepteurs stéroïdiens (d'où les effets indésirables). Ceci s'explique par la similitude entre les structures des récepteurs de la progestérone et celle des récepteurs des androgènes ou glucocorticoïdes ou de l'aldostérone.

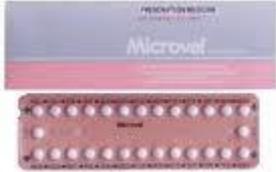
i. Contraception microprogestative ou « micropilule »

Comme son nom l'indique ce type de contraception consiste en l'absorption quotidienne de très faibles doses d'un progestatif.

Cette méthode n'inhibe pas totalement l'ovulation : 50% pour Microval[®], 98% pour Cerazette[®]. En effet, il persiste un certain degré de développement folliculaire : on parle d'une inhibition gonadotrope inconstante et partielle. Elle agit surtout par ses actions périphériques en modifiant la glaire cervicale et l'endomètre. On lui reproche toutefois de ne pas avoir une sécurité contraceptive absolue, contrairement aux progestatifs macrodosés ou aux pilules estroprogestatives, et d'induire des saignements intermenstruels dans un certain nombre de cas. En effet, comme c'est une contraception continue (pas d'arrêt entre chaque plaquette), il n'existe pas de privation hormonale, de sorte qu'il n'y a pas de saignement prévisible. Par conséquent

c'est l'effet indésirable le plus fréquemment signalé et le motif le plus fréquent lors des arrêts prématurés du traitement (surtout chez les adolescentes).

Actuellement seules deux micropilules sont commercialisées :

Microval® (2 ^{ème} génération)	Lévonorgestrel	30µg/jour	
Cerazette® (3 ^{ème} génération) et génériques	Désogestrel	75µg/jour	

Le Lévonorgestrel, progestatif de deuxième génération est remboursé par l'Assurance Maladie, mais pas le Désogestrel, progestatif de troisième génération, inscrit au répertoire des génériques au JO du 22 mars 2012.

L'indice de Pearl (indice théorique égal au pourcentage de grossesses "accidentelles" sur un an d'utilisation de la méthode, ex : indice de Pearl = 2 signifie que 2 femmes sur 100 utilisant la méthode contraceptive analysée pendant un an ont été enceintes dans l'année) de ces pilules est compris entre 1 (Microval®) et 0.52 (Cerazette®). Ces contraceptifs peuvent donc être classés (selon l'OMS) parmi les méthodes « très efficaces » lorsqu'ils sont utilisés de manière optimale (prise continue quotidienne à la même heure avec une tolérance à l'oubli de 3 heures maximum), mais seulement « efficaces » dans leur emploi courant. La tolérance à l'oubli est pour la Cerazette® de 12 heures du fait de son mécanisme d'action (essentiellement anovulation), mais seulement de 3 heures pour Microval®. Passé ces tolérances il faudra s'abstenir ou avoir des rapports sexuels protégés pendant 7 jours.

Ces pilules peuvent être utilisées en post-partum, lors de l'allaitement car les faibles doses de progestatifs n'affectent pas la lactation et sont sans risque pour le nouveau-né, c'est d'ailleurs classiquement Cerazette® qui est prescrite lors des sorties de maternité. Mais elles peuvent également être prescrites chez les adolescentes comme chez les femmes de plus de 40 ans :

- Même en cas de tabagisme, d'antécédent de phlébite, de troubles de la coagulation, de migraines avec aura, de diabète ou d'obésité : d'une manière générale à haut risque vasculaire
- Même en cas de séropositivité (pas d'interaction avec les antirétroviraux)

Il existe très peu de contre-indications absolues (cancer du sein ou antécédent, maladie sévère du foie), et les données sont rassurantes chez les femmes ayant les contre-indications relatives aux estrogènes citées plus haut.

ii. Contraception progestative macrodosée en prise discontinue

Proposée pour la première fois en 1978, la contraception par les progestatifs de synthèse prescrits de façon discontinue aux posologies habituellement employées en gynécologie est une spécialité presque exclusivement française. Elle est surtout utilisée en cas de pathologie gynécologique associée.

Cette méthode est administrée dès le début du cycle pour une durée de 20 ou 21 jours sur 28. Mais l'inhibition de l'ovulation qu'ils provoquent n'est pas aussi constante que dans la contraception estroprogestative. D'ailleurs la plupart d'entre eux n'ont pas l'AMM à visée contraceptive, excepté l'Orgamétril® (Lynestrérol 5mg) en « *deuxième intention chez les femmes présentant des contre-indications aux estroprogestatifs* ». ils sont en effet souvent la seule ressource là où les estroprogestatifs sont contre-indiqués par un risque thromboembolique.

Ils seront prescrits dans les indications suivantes :

- Existence d'une contre-indication aux estroprogestatifs, notamment chez les femmes à risque cardio-vasculaire ou métabolique, mais aussi après 35 ans, dans les cas de tabagisme, d'hypertension artérielle
- Recherche d'un effet anti-estrogène pour traiter une affection gynécologique due à une hyper-estrogénie (syndrome pré-menstruel, mastopathies bénignes, fibro-adénome mammaire, fibrome utérin)

On cherche alors à faire coïncider l'action thérapeutique et contraceptive du progestatif (double intérêt). Ce mode de contraception s'adresse surtout à la femme à partir de 40ans, lors de la pré-

ménopause, période pendant laquelle les cycles sont souvent dysovulatoires et se caractérisent par une insuffisance lutéale.

Il s'agit de :

→ dérivés pregnanes :

- acétate de chlormadinone 10mg, Luteran®
- acétate de cyprotérone 50mg, Androcur®

→ dérivés norpregnanes :

- acétate de nomégestrol 5 mg, Lutenyl®
- promégestone 0.5mg, Surgestone®

Mais elle présente aussi des inconvénients : possibles hémorragies de privation irrégulières voire une absence pendant l'intervalle d'arrêt, résultant de l'atrophie de l'endomètre. Il est habituellement recommandé de prendre le progestatif du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle. On peut également noter la prise de poids comme effet indésirable.

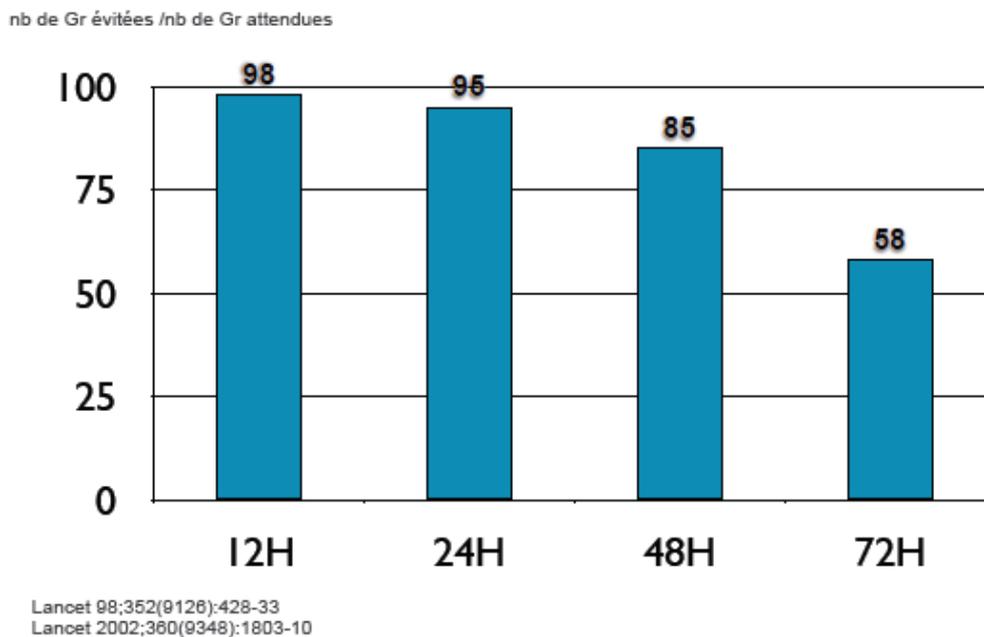
L'efficacité contraceptive n'a pas fait l'objet d'études cliniques à grande échelle, l'indice de Pearl n'a donc jamais été déterminé sur une cohorte suffisante.

L'usage des progestatifs purs reste, malgré tous ses avantages, minoritaire dans tous les pays du monde car les effets indésirables mineurs sont fréquents et souvent mal vécus : acné, hirsutisme, prise de poids sont fréquents, diminution parfois franche de la libido avec l'acétate de cyprotérone, mais surtout aménorrhée ou saignements imprévisibles.

iii. Contraception progestative fortement dosée (prise unique)

Elle est représentée par la contraception d'urgence Norlevo® qui délivre à forte dose du Lévonorgestrel et qui permet de bloquer une éventuelle fécondation. Son utilisation doit rester exceptionnelle et doit se faire dans les 72h suivant un rapport non ou mal protégé. L'efficacité

décroît en fonction du temps passé après le rapport : elle sera efficace à 98% si prise dans les 12h, 95% si prise dans les 24h / à 85% dans les 24 à 48h / à 58% dans les 48 à 72h.



iv. Effets indésirables et risques liés à la contraception progestative orale [31]

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- des troubles du cycle fréquents (spottings voire aménorrhées, irrégularité des cycles) avec les microprogestatifs

A l'inverse cette aménorrhée peut avoir également certains avantages : peu de risque d'anémie, règles non douloureuses, fatigue moins importante. Mais certaines femmes peuvent ne pas supporter cette situation.

- prise de poids (modérée)
- tension des seins, nausées, maux de tête
- risque accru de grossesse extra-utérine (avec le Lévonorgestrel, Microval®)

v. contre-indications de la contraception progestative orale [32]

Contre-indications absolues

- Accident trombo-embolique veineux évolutif
- ATCD d'accidents thrombo-emboliques veineux (sauf pour les microprogestatifs)
- ATCD d'accidents thrombo-emboliques artériels (sauf pour les microprogestatifs)
- Post-partum avec allaitement de moins de 6 semaines
- Pathologie hépatique sévère
- Tumeurs sensibles à la progestérone (cancer du sein/endomètre)
- Méningiome
- Hémorragies génitales non expliquées
- Grossesse connue ou suspectée

Contre-indications relatives

- Dystrophie ovarienne, pour les microprogestatifs (c'est l'utilisation des macroprogestatifs qui paraît la plus appropriée)
- ATCD de grossesse extra-utérine

vi. Interactions médicamenteuses [33]

En raison d'une diminution de l'efficacité contraceptive, l'association d'une contraception hormonale progestative avec les traitements suivants (inducteurs enzymatiques qui diminuent la biodisponibilité du contraceptif) est déconseillée :

- certains anticonvulsivants : phénobarbital, phénytoïne, phosphophénytoïne, primidone,
- carbamazépine, topiramate
- rifampicine, rifabutine
- antifongiques : griséofulvine
- certains antirétroviraux (ritonavir, lopinavir, elfavirenz et névirapine)
- modafinil
- millepertuis

RESUME :

Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1^{er} janvier 2015 – Estro-progestatifs

Génération progestatif	Dénomination commune (DCI)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
1 ^{ère}	Noréthistérone	Triphasique	Noréthistérone 500 puis 750µg puis 1000µg, EE 35µg	Triella®	21cp (+ 7 j d'arrêt)
2 ^{ème}	Lévonorgestrel	Monophasique	Lévonorgestrel 150µg, EE 30 µg	Minidril®-Ludéal®-Lovapharm®- génériques Mylan/Teva	21cp (+ 7 j d'arrêt)
				Optidril®	21cp actifs + 7 placebo
			Lévonorgestrel 100 µg, EE 20 µg	Leeloo®-Lovavulo®-générique Zentiva	21cp (+ 7 j d'arrêt)
				Optilova®	21cp actifs + 7 placebo
	Biphasique	Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Adépal®-Pacicia®	21cp (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®	21cp(6+5+10) (+ 7 j d'arrêt)	
Norgestrel	Monophasique	Norgestrel 500 µg, EE 50 µg	Stédiril®	21cp (+ 7 j d'arrêt)	
3 ^{ème}	Désogestrel	Monophasique	Désogestrel 150 µg, EE 20 µg	Mercilon®-Désobel® 150/20- générique Biogaran/Zentiva	21cp (+ 7 j d'arrêt)
				Varnoline®-Désobel® 150/30- générique Biogaran/Zentiva	21cp (+ 7 j d'arrêt)
			Désogestrel 150 µg, EE 30 µg	Varnoline continu®	21 cp actifs + 4 placebo
	Gestodène	Monophasique	Gestodène 60 µg, EE 15 µg	Mélodia®-Minesse®-Optinesse®- génériques Biogaran / Teva / EG / Zentiva/Mylan	24 cp actifs + 4 placebo
			Gestodène 75 µg, EE 20 µg	Harmonet®-Méliane®-Carlin® 75/20- génériques Biogaran / EG /Mylan / Sandoz/ Teva/Zentiva	21cp (+ 7 j d'arrêt)

	Gestodène		Gestodène 75µg, EE 30µg	Minulet®-Carlin® 75/30-génériques Actavis/Biogaran/EG/Mylan/Teva/Zenitiva	21cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Gestodène 50 puis 70 puis 100µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Tri-Minulet®- Perléane®	21cp (6+5+10) + 7j d'arrêt
	Norgestimate	Monophasique	Norgestimate 250 µg, EE 35 µg	Effiprev®	21cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg	Triafemi®	21cp (7+7+7) + 7 j d'arrêt
Autres (ou 4 ^{ème} génération)	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2mg, EE 30 µg	Bélara®	21cp (+ 7 j d'arrêt)
	Drospirénone	Monophasique	Drospirénone 3mg, EE 30 µg	Jasmine®-Convuline®-Drospibel® 3mg/30 µg-générique Biogaran/Mylan/Sandoz	21cp (+ 7 j d'arrêt)
			Drospirénone 3mg, EE 20 µg	Jasminelle®-Bélanette®-Drospibel® 3mg/20µg- générique Biogaran/Mylan/Sandoz	21cp (+ 7 j d'arrêt)
				Jasminelle continu®- Générique Biogaran/GNR/Mylan continu	21cp actifs + 7 placebo
				Yaz®-Rimendia®-générique Mylan	24cp 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®	26cp actifs (2+5+17+2) + 2 placebo
	Nomégestrol	Monophasique	Nomégestrol acétate 2.5mg, estradiol 1.5mg	Zoely®	24cp actifs+ 4 placebo

Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1^{er} janvier 2015 - Progestatifs

Génération progestatif	Dénomination commune (DCI)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
2 ^{ème}	Lévonorgestrel	-	Lévonorgestrel 30µg	Microval®	28 cp
3 ^{ème}	Désogestrel	-	Désogestrel 75µg	Cérazette®-Clareal®-Desopop®- Antigone®-Diamilla®- Optimizette®-générique® Biogaran/EG/Mylan/Teva/Zentiva	28 cp

Cp : comprimé ; EE : éthinylestradiol ; j : jour

Source : ANSM

3. Contraception hormonale non orale

Nous avons pu voir précédemment qu'il existait quatre méthodes de contraception hormonale non orale : le DIU, l'implant, l'anneau vaginal et le patch contraceptif. Le principe commun de ces méthodes est la libération continue sur plus ou moins long terme (quelques semaines pour l'anneau et le patch, à plusieurs années pour le DIU et l'implant) d'hormones contraceptives (œstrogène + progestérone pour l'anneau et le patch / progestatif pour le DIU et l'implant). Notons qu'il existe également une méthode contraceptive hormonale injectable qui consiste en une injection trimestrielle de DMPA (acétate de médroxyprogestérone), mais qui comporte beaucoup d'effets indésirables (troubles du cycle, prise de poids, acné, anomalies lipidiques et glucidiques) dus à une action glucocorticoïde en plus de celle contraceptive.

a. Le DIU hormonal

Cette méthode est une excellente alternative à la contraception orale, son Indice de Pearl est compris entre 0.2 et 1.

Le DIU délivre localement environ 20µg par jour de Lévonorgestrel sur 5 ans.

C'est un progestatif, donc capable de se fixer sur le récepteur à la progestérone pour l'activer. Même si le mode d'action exact du Lévonorgestrel est inconnu, on sait néanmoins que son mécanisme d'action repose principalement sur les modifications suivantes :

- Un épaissement de la glaire cervicale prévenant le passage des spermatozoïdes
- Une inhibition de la croissance de l'endomètre, ce qui crée un terrain hostile aux phénomènes intervenant dans la reproduction. Ceci peut expliquer le fort pourcentage d'aménorrhée chez les femmes bénéficiant de cette contraception.

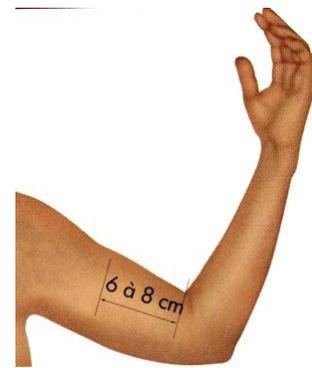
A ces mécanismes d'action s'ajoute une réaction inflammatoire au niveau de l'endomètre, comme avec tous les DIU.

Il va diminuer l'abondance des règles mais peut donner des irrégularités de cycle ainsi que des aménorrhées. Les professionnels de santé ne recommandent pas sa pose chez les nullipares (pose plus douloureuse, plus de risque d'expulsions, fort risque d'IST car moins de protection), mais un stérilet pour « petits utérus et nullipares » est en développement.

Notons que par voie orale le Lévonorgestrel est le composant de la contraception d'urgence : Norlevo®, à un dosage de 1.5mg par comprimé ; et il peut être utilisé en association : à l'estradiol, dans la prise en charge des carences estrogéniques de la ménopause / à l'éthinylestradiol dans la prise en charge de la contraception.

b. L'implant contraceptif

Depuis mars 2001, un nouveau médicament contraceptif est disponible en France : il s'agit de l'implant contraceptif Implanon®, aujourd'hui appelé Nexplanon®. C'est un petit bâtonnet souple placé sous la peau du bras non dominant, environ dix centimètres au dessus du pli du coude après anesthésie locale, qui assure la libération continue du progestatif de synthèse l'Etonogestrel de façon prolongée dans le temps. Il contient également une faible quantité de sulfate de baryum, ce qui permet de localiser l'implant par simple radiographie.



Ainsi une quantité fixe de progestatif passe en continu dans la circulation sanguine et assure un taux sanguin suffisant à l'effet contraceptif dès le deuxième jour après la pose, et ce pendant trois ans (deux ans pour les femmes ayant un IMC>30). Lors du retrait l'effet contraceptif est réversible immédiatement.

L'effet contraceptif est à la fois central : blocage de l'ovulation, et périphérique : épaissement de la glaire cervicale.

L'implant peut être à l'origine de troubles du cycle (saignements irréguliers et prolongés), fréquents en particulier la première année d'utilisation, mais leur persistance est possible et représente la principale cause de retrait prématuré. On note également la prise de poids et l'acné comme effets indésirables.

Il y a peu de contre-indications aux implants mais il est déconseillé de les poser chez les femmes épileptiques traitées par des médicaments inducteurs hépatiques.

c. L'anneau vaginal

C'est un anneau souple en matière plastique, qui devient poreux une fois positionné dans le vagin et délivre alors en moyenne quotidiennement à travers la paroi vaginale, pendant trois semaines consécutives, une association estroprogestative : 15µg/jour d'Ethinylestradiol et 120µg/jour d'Etonogestrel. Il est laissé en place trois semaines consécutives, puis retiré pendant une semaine au cours de laquelle l'hémorragie de privation apparaît (environ deux ou trois jours après le retrait). La mise en place et le retrait se font le même jour de la semaine.

Par cette voie on évite ainsi les fluctuations plasmatiques liées à la voie orale, ce qui permet une utilisation de doses plus faibles que par cette dernière. De plus, les éventuels troubles digestifs (vomissements, diarrhées) n'affectent pas l'efficacité de cette méthode.

L'anneau convient particulièrement aux femmes ayant besoin d'une contraception hormonale estroprogestative faiblement dosée, efficace et bien tolérée, souhaitant une utilisation simple et mensuelle. Nuvaring® est donc un moyen de contraception moderne, qui ne peut être que bénéfique du point de vue de l'observance. En France il s'en vend environ 1 million d'unités par an, ce qui le place en deuxième méthode contraceptive la plus utilisée derrière la pilule.

La conservation à l'officine se fait au frigo, entre + 2 et + 8°C, et après délivrance à moins de 30°C pendant une durée maximale de 4 mois. C'est pour cela que lors de la délivrance le pharmacien doit noter sur l'emballage du Nuvaring®, à l'endroit prévu à cet effet, la date limite d'utilisation, à savoir, 4 mois après la délivrance.

- Si l'anneau reste hors du vagin plus de 3h :
 - Les deux premières semaines du cycle : le reposer et prendre une contraception supplémentaire pendant 7 jours
 - La troisième semaine du cycle : remettre un nouvel anneau (qui entraînera un blocage des règles)
- Lors d'un oubli de retrait il reste néanmoins efficace pendant 7 jours
- Lors d'un oubli de pose après les 7 jours d'arrêt : en remettre un immédiatement et prendre une contraception supplémentaire pendant 7 jours

D'autres anneaux vaginaux diffusant soit des estroprogestatifs tels que la nestorone, soit des progestatifs seuls, soit d'autres stéroïdes, sont en cours de développement, non seulement en contraception mais aussi en hormonothérapie.

d. Le patch contraceptif

Le dispositif estroprogestatif Evra® est le seul patch contraceptif disponible actuellement en France. Son intérêt réside en une amélioration de l'observance (l'administration hebdomadaire simplifie le schéma contraceptif), une bonne inhibition de l'activité folliculaire et une sécurité contraceptive de 48heures en cas d'oubli de changement de patch.

Un patch contient une association estroprogestative et délivre quotidiennement une dose de 150µg de norelgestromine (progestatif), et 20µg d'éthinylestradiol, pendant une semaine.

Pour garantir une bonne adhésivité il est primordial de l'appliquer sur une peau propre, saine, sèche, intacte et sans pilosité, sur la fesse, l'abdomen, la face externe du bras ou la partie supérieure du torse (sauf les seins) (en faisant attention qu'il ne s'agisse pas d'une zone de friction liée aux vêtements). A chaque changement de patch il est recommandé d'alterner le site d'application.



Source : <http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.drugs.com%2Fpro%2Fimages%2Ffe6f7b2d0-e861-4793-8e15-f05619f34627%2Fortho-evra-01.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.drugs.com%2Fdosage%2Fortho-evra.html&h=122&w=699&tbid=gT9Q2zCjRkumDM%3A&zoom=1&docid=18z8yLHVBPwfJM&ei=WpxcVLnJD8blapfHgegO&tbn=isch&iact=rc&uact=3&dur=1047&page=1&start=0&ndsp=31&ved=0CDMQrQMwBQ>

Le schéma thérapeutique est donc d'un patch par semaine pendant trois semaines, puis une semaine sans patch pendant laquelle surviennent les règles. Comme pour l'anneau, la mise en place et le retrait se font donc le même jour.

En cas de décollement, l'utilisatrice a 24h pour réagir et le remettre, et en cas d'oubli de changement elle aura 48h. Dans tous les cas et quel que soit le patch elle devra recommencer un cycle de 3 patchs avec 7 jours de contraception mécanique.

Cette méthode contraceptive est innovante, et permet la diffusion constante et stable de faibles doses d'hormones. Il s'en vend près de 420 000 unités par an. La voie transdermique fréquemment utilisée en hormonothérapie substitutive de la ménopause n'en est qu'à ses débuts en contraception mais d'autres systèmes contraceptifs transdermiques sont à l'étude.

Pour résumer :

Les contraceptions progestatives seules par voie non orale :

	<i>Molécules</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Durée</i>	<i>Posologie</i>
Nexplanon®	Etonogestrel	Implant SC	3 ans maxi, moins chez les femmes en surpoids	68mg
Mirena®	Lévonorgestrel	DIU	5 ans (insertion dans les 7 jours suivant le début des règles)	52mg (20µg/j)
Jaydess®	Lévonorgestrel	DIU	3 ans (insertion dans les 7 jours suivant le début des règles)	13.5mg
Dépo-provera®	Medroxyprogestérone	IM profonde	3 mois	150mg

Les contraceptions estroprogestatives disponibles par voies non orales

Evra®	150 µg/j Norelgestromine + 20 µg Ethinylestradiol	Patch	1 patch par semaine pdt 3 semaines, puis arrêt 1 semaine
Nuvaring®	120 µg/j Etonogestrel + 15 µg/j Ethinylestradiol	Anneau vaginal	Anneau laissé en place 3 semaines puis 1 semaine d'arrêt

4^{ème} partie

Etat des lieux

IV. Etat des lieux

1. Place de la pilule dans l'arsenal contraceptif

Selon l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) en 2010, la pilule est le moyen contraceptif le plus utilisé en France : 55.5% des femmes de 15 à 49 ans l'utilisent, dont 70.8% des moins de 35 ans (83% des 20-24 ans). Elle représente à elle seule, 90% des méthodes contraceptives. Après 30 ans, âge moyen de la première grossesse, sa proportion diminue au profit du DIU, mais reste utilisée par plus d'un quart des femmes de plus de 40 ans. [34]

(Le dispositif intra-utérin, ou stérilet, est utilisé par 26 % des femmes. Implants, patchs et anneaux ont une place limitée (4,7 %), moindre que le préservatif (10 %)).

Sa popularité est liée pour une grande part, au « confort » qu'elle procure :

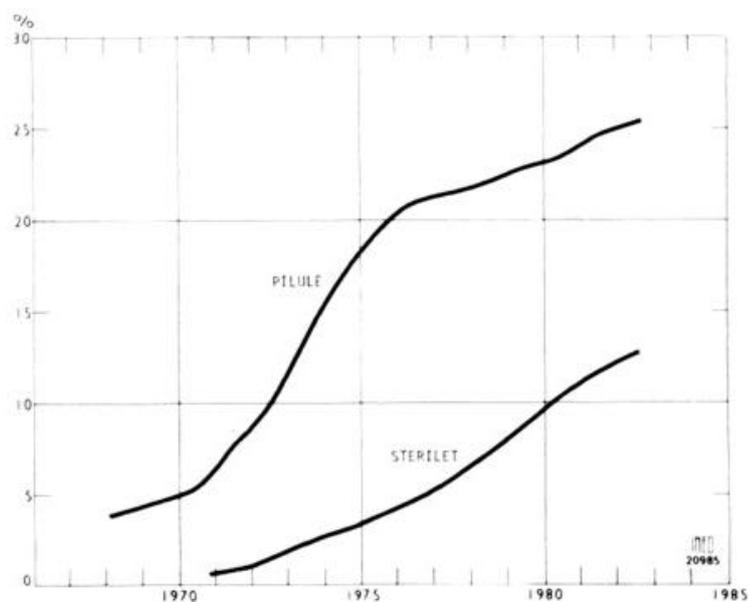
- Les cycles sont réguliers
- Les hémorragies de privation sont moins abondantes que les règles naturelles
- Les pathologies gynécologiques fonctionnelles sont fortement atténuées :
dysménorrhées, irrégularités menstruelles, kystes ovariens fonctionnels...

Ces résultats sont le fruit d'une évolution constante depuis la commercialisation de la première pilule contraceptive en 1967. En effet dans les années 70, les méthodes modernes de contraception (pilule, stérilet), se sont rapidement diffusées, ce qui a permis d'observer une augmentation de 11 à 31% d'utilisatrices de la pilule entre 1971 et 1978. La croissance ayant été particulièrement rapide de 1970 à 1976 comme on peut le voir sur le graphique ci-dessous : en 1970 seulement 5% des femmes de 20 à 44 ans prenaient la pilule, elles étaient 37% en 1978 et plus de 60% en 2007. [35][36]

TABLEAU I. — UTILISATION DE LA CONTRACEPTION EN 1971 ET 1978.
FEMMES MARIÉES ÂGÉES DE MOINS DE 45 ANS, NON STÉRILES (NI
STÉRILISÉES) ET NON ENCEINTES

	1971	1978
Pilule	10,6	30,8
Stérilet	1,6	12,2
Autres méthodes	57,8	44,5
Pas de méthode	30,0	12,5
Total	100,0	100,0

Source : Enquêtes INED 1971 et 1978. Ph. Collomb : « La diffusion des méthodes contraceptives modernes en France de 1971 à 1978. *Population* 34(6), nov.-déc. 1978.



Graphique 1. — Proportions de femmes utilisant la pilule ou le stérilet
(pour 100 femmes âgées de 15 à 49 ans)

Effectifs en millions

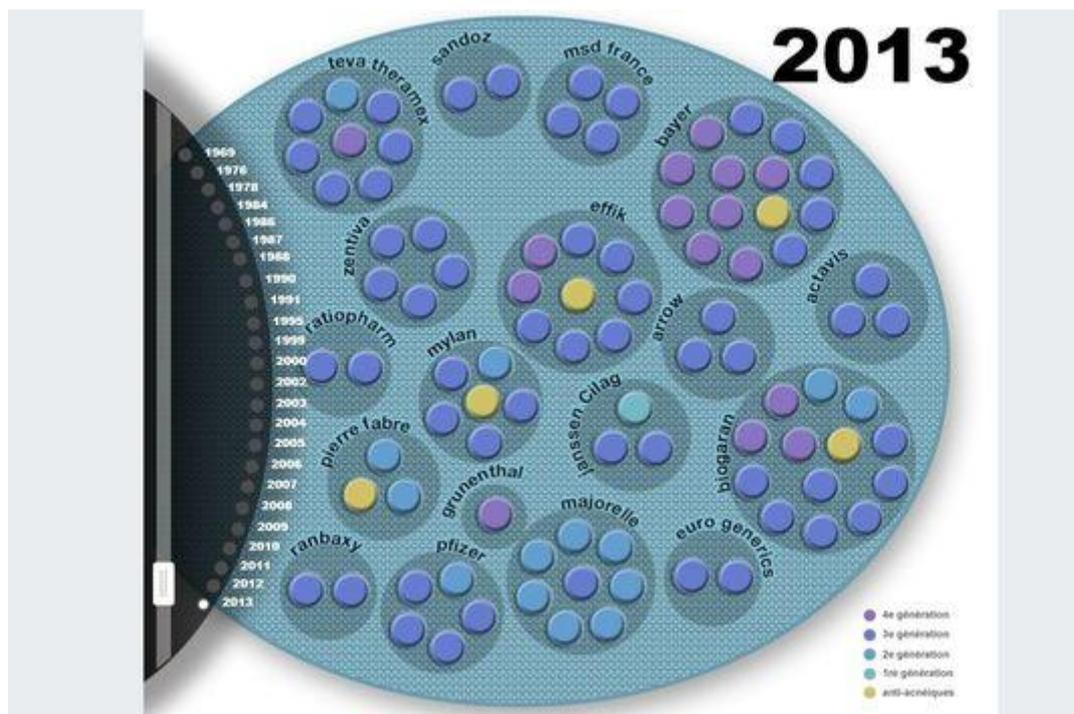


Évolution du nombre de femmes sous pilule depuis 1990 (en millions de femmes)

Source : http://www.cngof.asso.fr/d_cohen/coB_04.htm

Ces graphiques montrent bien l'inexorable hausse de l'évolution des femmes prenant la pilule.

La pilule contraceptive apparaît donc être la méthode la plus prescrite et la plus utilisée, et ceci grâce à une facilité de prise (quotidienne), une offre abondante de choix sur le marché des contraceptifs oraux (87 références de pilules contraceptives disponibles sur le marché en mars 2013 + les 14 anti-acnéiques prescrits et utilisés comme contraceptifs), et souvent un remboursement par l'Assurance maladie.



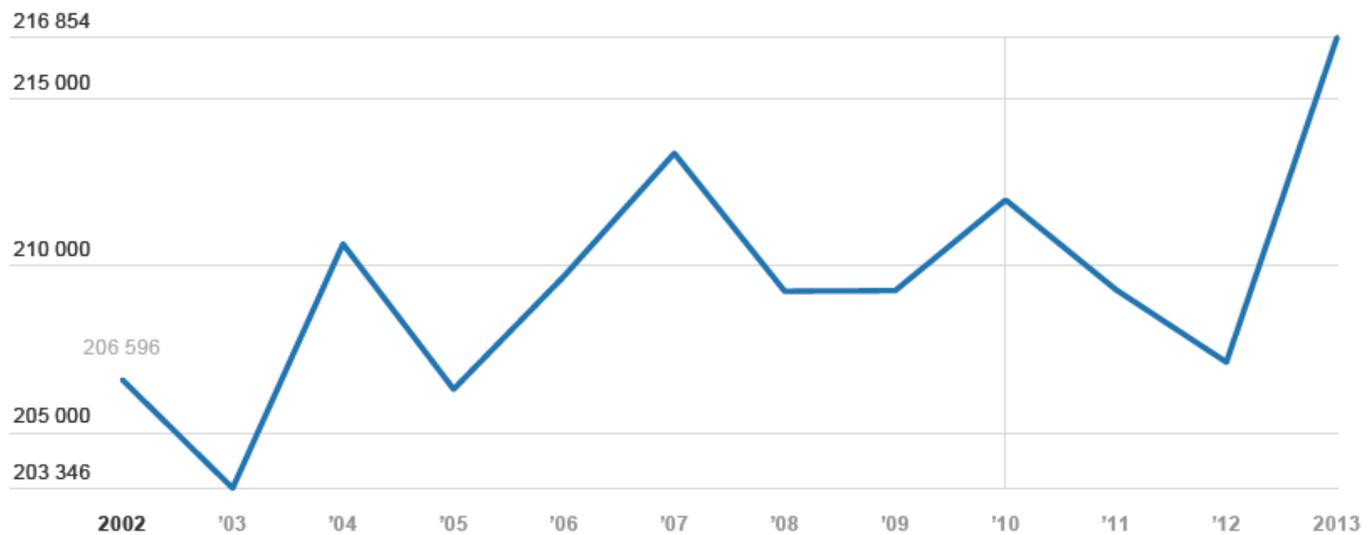
Aperçu de l'offre des pilules contraceptives disponibles sur le marché, par laboratoire.

Source : http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/03/26/les-pilules-contraceptives-un-marche-francais-tres-sature_3147872_1651302.html#RLMYwPm7VfZwmo3l.99

Bien souvent au départ, la pilule contraceptive est proposée aux jeunes filles ayant des syndromes menstruels très douloureux ou irréguliers, des migraines ou des problèmes d'acné, et non dans une logique de contraception. Une étude ayant interrogé des jeunes femmes entre 20 et 24 ans révèle qu'au moment de leur premier rapport sexuel, 85% d'entre elles ont eu recours à un moyen de contraception, et dans un cas sur deux ce moyen était la pilule contraceptive. [37]

Mais la France se trouve dans une situation paradoxale : malgré un recours massif aux méthodes de contraception médicales efficaces, le taux de grossesse non désirées reste élevé, tout comme le taux d'IVG qui reste stable et élevé :

France métropolitaine



Source : <http://www.lefigaro.fr/actualite-france/2014/07/11/01016-20140711ARTFIG00004-pourquoi-le-nombre-d-ivg-a-augmente-en-2013.php>

D'après ce graphique, depuis les années 2000, le nombre d'IVG n'a cessé d'augmenter malgré tout l'arsenal thérapeutique disponible en contraception. On observe même depuis 2012, et surtout depuis 2013 une forte augmentation (près de 4.7%), et plus préoccupant, une hausse de 10% chez les femmes de 20 à 30 ans.

Au niveau européen, les taux d'IVG sont très différents d'un pays à l'autre et varient de 5 à 25 IVG pour 1000 femmes, les taux les plus importants se situant majoritairement dans les pays de l'Europe de l'Est. La France, avec 1.45 IVG pour 100 femmes en âge de procréer, se situe en 15^{ème} position. (Source : DREES) [38]



Source : DREES

Mais comment peut-on expliquer ce phénomène alors que depuis 1999 nous disposons de la pilule du lendemain, Norlevo® (au départ caractérisée par la prise de 2 comprimés : un le plus tôt possible après le rapport non protégé ou à risque, et si possible dans les 12 heures le suivant, et le deuxième entre 12 et 24 heures après la prise du premier comprimé) ? Est-ce dû à un mésusage des méthodes de contraception (deux-tiers des grossesses non prévues surviennent chez des femmes utilisant une contraception) ? Mais on peut également noter la coïncidence avec la mise en place de la gratuité des IVG depuis le 31 mars 2013, quel que soit l'âge de la femme et la méthode utilisée (chirurgicale ou médicamenteuse)(loi de financement de la sécurité sociale de 2013), alors que jusque là, seule les mineures bénéficiaient d'une prise en charge intégrale des frais liés à un avortement, les majeures devaient quant à elles régler 30% des frais en cabinet de ville, ou 20% en établissement de santé.[39][40]

Tous les facteurs conduisant à une grossesse imprévue et à une décision d'IVG sont multiples et complexes, et des études (INSERM, INED) soulignent que le recours à l'IVG ne traduit pas nécessairement un échec de la diffusion de la contraception mais plutôt que le recours à l'IVG a augmenté avec l'évolution des représentations sociales. En effet selon des calculs prévisionnistes, 36.2% des femmes auront recours à une IVG au cours de leur vie. Elle n'est donc plus un évènement exceptionnel, et constitue une composante structurelle de la vie sexuelle des femmes.

Une des priorités pour essayer de diminuer ces chiffres réside en un meilleur accès à la contraception, notamment pour les jeunes femmes et les mineures. Ainsi, depuis 2012, des décrets autorisent respectivement les infirmiers diplômés d'Etat, et les pharmaciens à renouveler une ordonnance d'au moins 6 mois de traitement et datant de moins d'un an. Néanmoins malgré ce haut niveau de couverture contraceptive, le besoin de confidentialité, amplifié dans certaines situations familiales (les moins de 20 ans sont souvent des ayant-droit de leurs parents, ce qui ne permet pas une prise en charge confidentielle), et la faiblesse de ressources financières (taux de chômage important des 20-24 ans, précarisation des étudiantes) peuvent être des freins pour l'accès à la contraception. Face à cette situation, certaines régions ont mis en place des dispositifs, de leur propre initiative, destinés à favoriser l'autonomie des jeunes : en Poitou-Charentes, il existe depuis 2009 le « pass contraception » qui garantit un accès gratuit et anonyme ; en PACA on peut citer le « Pass Santé + prévention-contraception », sous forme de chéquier, permettant un accès aux prestations de santé (consultations, analyses, achat de contraceptif et de préservatifs) gratuit et anonyme pour les jeunes de moins de 26 ans.

Parallèlement à ces dispositifs il faut également faire évoluer les pratiques des professionnels : l'évolution des accompagnements par les sages-femmes et les médecins généralistes (en 2009, plus de 50% des contraceptifs remboursés par l'Assurance maladie étaient prescrits par des médecins généralistes), doit être prise en compte dans leur cursus de formation avec un renforcement de leur formation initiale ainsi que des formations continues adaptées à l'évolution des recommandations. Les pharmaciens ont également une place importante dans ce circuit médical : assurer une confidentialité pour la délivrance des contraceptifs, être informé des dernières recommandations ainsi que des spécificités des contraceptifs, être capable de (bien) répondre aux interrogations des patientes, de connaître la marche à suivre en cas d'oubli de pilule (ou autre méthode contraceptive).

Actuellement on assiste à un désamour vis-à-vis de la pilule : fin 2013 on ne notait plus que 41% des femmes sous contraceptif oral, alors que trois ans auparavant elles étaient un peu plus de 50%. Cette baisse prolonge celle de 5 points observée entre 2005 et 2010. En une décennie, l'utilisation de la contraception orale a ainsi reculé de 14 points. [41]

2. Histoire du (dé)remboursement de la contraception orale [42]

La première commercialisation de la pilule contraceptive en France se fit donc à partir de 1969, date de l'application des premiers décrets de la loi Neuwirth votée le 28 décembre 1967. Elle était alors intégralement à la charge des utilisatrices, sur ordonnance.

De plus la délivrance aux mineures ne pouvait se faire qu'après consentement écrit de l'un des parents ou du représentant légal.

Le cadre législatif initial fut ensuite assoupli une première fois en 1974 suite à des années de débats éthiques, en prévoyant le remboursement complet par la Sécurité sociale des traitements ou dispositifs contraceptifs prescrits. L'autorisation parentale pour la vente aux mineures a également été supprimée.

Mais l'évolution des remboursements n'est pas toujours facile à suivre, exemple à partir de 2009, seules 21 pilules de troisième génération étaient remboursées, sur 57 références au total sur le marché. La première demande de remboursement ayant été déposée pour Varnoline continu® du laboratoire Schering-Ploug. Et comment expliquer que ce dernier ait demandé le remboursement de Varnoline continu®, alors qu'ils n'ont jamais cherché à le faire pour Varnoline®, copie conforme de la forme continu sans les sept comprimés placebo? Pour la même molécule, la forme continue, remboursée, valait 7.12€ la boîte, alors que la forme non continue, non remboursée, se vendait aux alentours de 30€ : un prix quatre fois moins élevé.

Plus récemment (août 2014), un générique de Cerazette® (Désogestrel), Optimizette® est apparu sur le marché...sous une forme remboursée à 65% par l'Assurance maladie (3.12€ les trois plaquettes). La commission de transparence qui a décidé du remboursement d'Optimizette® la classe en contraceptif hormonal progestatif, ayant un SMR (Service Médical Rendu) important dans l'indication de l'AMM, et un ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu, par rapport aux autres contraceptifs déjà sur le marché) de V. Son inscription au remboursement est donc liée au fait qu'elle n'augmente pas le risque thromboembolique veineux par rapport à l'absence de contraception. Alors si l'Optimizette® 75µg est inscrite sur la liste générique de la Cerazette®, pourquoi est-elle la seule à être remboursée (NB : d'autres génériques, tels que Clareal®, Desogestrel®75µg sont également non remboursés) ? Cette décision de l'inscription au

remboursement est imputable donc seulement au laboratoire concerné qui peut en faire la demande ou pas. [43]

Cette stratégie s'explique par les chiffres d'affaire générés par les pilules non remboursées, exemple avec les pilules de 4^{ème} génération, à base d'éthinylestradiol et de drospirénone (Jasmine[®], Yaz[®]...) : il s'en vend « seulement » 2.7 millions d'unités en un an (2012) pour un chiffre d'affaire de 43 millions d'euros. En comparaison, les pilules de 2^{ème} génération à base d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel, ont généré 29 millions d'euros pour 10.6 millions d'unités vendues en un an...

Depuis le 31 mars 2013, les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération ne sont plus remboursées, suite au jugement de la Commission de transparence (septembre 2012) qui a jugé que le SMR (Service Médical Rendu) de ces pilules était insuffisant. Or initialement le déremboursement était fixé au 30 septembre 2013, afin de permettre aux médecins d'avoir le temps d'adapter leurs prescriptions. Ce changement de décision d'avancer la date des déremboursements peut s'expliquer par la pression de l'opinion publique sur des affaires judiciaires alors en cours (affaire Diane 35[®]). Or en anticipant cette décision, la Ministre de la Santé, Marisol Touraine a donc mis sur le même plan le risque lié à ces contraceptifs (risques de complications thromboemboliques), au SMR, et laisse donc penser que ces déremboursements sont liés aux effets secondaires, et par conséquent que ces contraceptifs sont dangereux. [44]

Les chiffres de vente évoqués plus haut sont certainement à corriger suite aux déremboursements et à la chute des ventes des pilules de 3^{ème} et de 4^{ème} génération. Cependant les laboratoires parient plutôt sur un rééquilibrage à long terme des parts de marché des différentes pilules, ainsi que sur le marché mondial, très peu impacté par les récentes accusations.

3. Contraception orale et risque de thrombose : affaire Marion Larat et Diane 35®

Tout commence le 14 décembre 2012 : Marion Larat, jeune femme de 25 ans, annonce dans les colonnes du Monde qu'elle est sur le point d'attaquer en justice le laboratoire Bayer, distributeur de la pilule monophasique de 3^{ème} génération Meliane®, et le directeur de l'Agence nationale de sécurité du médicament pour « atteinte involontaire à l'intégrité de la personne humaine ». En effet, six ans plus tôt, en 2006, cette bordelaise tombait dans son bain, victime d'un AVC. Marion Larat estime que son AVC est dû à sa pilule, Meliane®, débutée moins de trois mois avant. Aujourd'hui handicapée à 65%, elle a perdu l'usage de sa main droite, a subi de nombreuses opérations et souffre régulièrement de crises d'épilepsies.

A la suite de cette annonce, une trentaine de femmes ont fait de même en portant plainte, s'estimant elles aussi « victimes » de pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération (AVC, embolies pulmonaires, thromboses veineuses, phlébites), ces plaintes visaient les laboratoires Bayer, Schering, Merck et Pfizer, et dont au moins une concernait la pilule Diane 35®.

Une enquête préliminaire fut alors ouverte et en quelques semaines, les « dangers » de la pilule, sont affichés au grand jour. Les médias se font très alarmistes, le débat s'installe, les questions pleuvent, le doute envahit les femmes, et l'ANSM est amenée à revoir ses consignes de prescription. C'est en quelque sorte une « chasse aux sorcières » qui s'organise ayant pour cible les laboratoires pharmaceutiques, les autorités de santé et les médecins qui prescrivaient ces contraceptifs.

Dès septembre 2012, la HAS préconisait dans un rapport le déremboursement des pilules de troisième et quatrième génération à compter du 30 septembre 2013, pour service médical rendu insuffisant : en effet par rapport aux pilules de deuxième génération, elles augmentent le risque thromboembolique. De plus le rapport rappelle qu'aucune étude n'a jusqu'à présent démontré que les pilules de troisième génération avaient un intérêt clinique supplémentaire sur les effets indésirables comme la prise de poids, l'acné, les nausées, les jambes lourdes, l'aménorrhée...

Suite aux polémiques, début janvier, le Pr Dominique Maraninchi, directeur général de l'ANSM, suggère que face à la délivrance « excessive » de ces contraceptifs, leur prescription pourrait être réservée aux spécialistes afin d'en limiter l'utilisation, mais il revient très rapidement sur ces

paroles... En attendant l'ANSM a lancé une mise en garde auprès de 80 000 professionnels de santé afin qu'ils révisent à la baisse leurs prescriptions.

Dans la foulée, la Ministre de la santé, Marisol Touraine annonce l'anticipation du déremboursement des pilules de troisième génération au 31 mars 2013, soit six mois plus tôt que prévu. En parallèle elle essaie de calmer le jeu face à l'emballement médiatique et aux accusations : « *Les pilules de troisième et quatrième génération ne sont pas dangereuses sinon nous procéderions à leur retrait. Ce qui pose problème c'est leur prescription trop systématique d'emblée* ». Elle rappelle par la même occasion « *qu'il ne faut pas céder à la panique. Rien ne serait pire que de voir des femmes renoncer à toute contraception et d'avoir à recourir à l'interruption volontaire de grossesse.* » [45]

Mais le mal est fait, à la décision de dérembourser ces pilules s'ajoute la polémique sur Diane 35[®] que les gens considèrent comme une tromperie, bien souvent les mots « pilule » et « décès » sont associés. Comment ne pas instaurer la panique?

Utilisation de Diane 35[®] :

On découvre alors, ce que les professionnels de santé savaient depuis le début : Diane 35[®] qui avait obtenu une AMM en juillet 1987 dans le « Traitement de l'acné chez la femme », celle-ci précisait alors qu'elle « n'était pas indiquée dans la contraception orale » et que « son efficacité contraceptive n'avait pas été évaluée par des études cliniques (indice de Pearl), malgré le fait que son effet inhibiteur de l'ovulation soit largement admis ».

NB : une AMM avait été octroyée le 10 juin 1981 pour Diane 50, dosée à 50µg en éthynylestradiol et 2 mg en acétate de cyprotérone, dans l'hyperandrogénie. Cette AMM fut abrogée le 24 avril 2001 pour défaut de renouvellement. Cette spécialité fut commercialisée de 1982 à 1987 en France.

Rappelons que la Diane 35[®] est un traitement hormonal associant un estrogène (35µg d'éthinylestradiol) et un anti-androgène, dérivé de la progestérone (2mg d'acétate de cyprotérone). Bien qu'elle ne soit pas indiquée dans la contraception hormonale orale, la ressemblance dans sa présentation avec une pilule classique est quelque peu troublante...



Source : <http://www.melty.fr/sante-la-liste-noire-des-medicaments-dangereux-galerie-427659-1275795.html>

En France les premiers génériques de Diane 35® ont été commercialisés en 2013.

Les mises en garde concernant le risque thrombo-embolique veineux et artériel accru chez les femmes recevant Diane 35® par rapport aux femmes ne prenant ni Diane 35®, ni contraception orale ont été introduits dans le RCP dès octobre 1997 et actualisées en 1998 et 2011.

En 2013 en France, Diane 35® et ses génériques représentaient 6% de l'ensemble des ventes des contraceptifs oraux combinés. Les génériques représentaient 70 à 80% des ventes de Diane 35®, le plus vendu étant Minerva® (générique de Bayer). On recensait en 2012 environ 3150 000 utilisatrices.

Autre point important : les données de vente par spécialité médicale se répartissaient de la façon suivante :

- 60% par des généralistes
- 37% par des gynécologues
- 3% par des dermatologues,

avec pour motif de prescription par spécialité (source : IMS-EPPM, *étude permanente de prescriptions médicales*) :

	Acné	Contraception
Dermatologues	94%	-
Généralistes	7%	89%
Gynécologues	5%	77%

La majorité des prescriptions est donc volontairement hors AMM chez les Généralistes et Gynécologues. [46] Cette utilisation était de notoriété publique et l'ANSM le savait. Celle-ci cherchait toutefois à sortir de cette impasse, notamment en demandant au laboratoire Bayer en juillet 2011, dans le cadre d'une réévaluation systématique du bénéfice/risque des médicaments autorisés avant 2005 :

- « d'une part de clarifier le positionnement de Diane 35[®] au vu de son utilisation réelle et de soumettre des données concernant leur efficacité contraceptive, afin de régulariser un usage hors-AMM identifié
- d'autre part d'adresser une synthèse référencée des données d'efficacité et de sécurité de ces spécialités en vue d'une réévaluation de leur balance bénéfice/risque dans l'indication actuelle contre l'acné ».

Ainsi en décembre de la même année, les laboratoires Bayer fournirent à l'ANSM, un dossier reprenant les données d'efficacité anti-acnéique et anti-ovulatoire de Diane 35[®], ainsi que des données de sécurité d'emploi du produit.

Ambiguïté du RCP :

Diane 35[®] est commercialisée dans 116 pays, et dans la majorité d'entre eux elle y possède l'indication « acné », mais dans certains d'entre eux elle y possède en plus l'indication « contraception orale ». Ainsi à l'échelle de l'Europe, Diane 35[®] :

- est réservée au traitement de l'acné en Autriche, Belgique, Hongrie, Royaume-Uni,
- A la double indication « contraception chez les femmes ayant une acné sévère » en Grèce, Finlande, Irlande, Lettonie, Portugal...

De plus son RCP fut modifié en 1995 et 2011 afin d'y faire figurer les mentions relatives à la famille des estroprogestatifs :

"Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés: En cas d'effet anti-ovulatoire recherché, l'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse. Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle. Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, l'effet anti-ovulatoire n'est plus assuré. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié et poursuivre le traitement jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides,...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles."

Ainsi en 2004, la HAS dans des recommandations concernant les « Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme » préconisait ceci : « *Il est rappelé que les spécialités Diane et ses génériques ne disposent pas de l'indication «contraception» dans leur Autorisation de mise sur le marché (AMM) et qu'en conséquence leur prescription, avec un objectif contraceptif, relève de la responsabilité propre du prescripteur. En l'occurrence, lorsque les effets contraceptif et antiacnéique sont recherchés de manière conjointe, il est recommandé de privilégier l'une des pilules qui disposent de la double AMM «contraceptif et antiacnéique» (en l'état actuel : Tricilest® et Triafémi® pour l'acné légère et modérée). »*

Ainsi Diane 35®, estroprogestatif ayant une activité anti-ovulatoire non validée par l'indice de Pearl, est souvent considérée comme un contraceptif orale ce qui implique une ambiguïté des messages rattachés à son utilisation.

Selon les médias, Diane 35® est accusé d'être liée au décès de sept patientes minimum en vingt-cinq ans. L'ANSM reconnaît sept de ces décès dans les vingt-cinq dernières années enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, et cent vingt-cinq cas d'accident thromboembolique (embolie pulmonaire avec ou sans thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse superficielle, accident ischémique transitoire, évocation d'AVC). Parmi ces cas de décès, la principale cause concerne des événements thromboemboliques veineux. Concernant quatre cas, la responsabilité de Diane 35® ne peut pas être écartée, par contre dans les trois autres cas on distingue :

- une encéphalopathie hépatique chez une femme atteinte du SIDA de 42 ans. Elle était également traitée par des traitements co-suspects tels que des antirétroviraux (atazanavir, ritonavir et emtricitabine/tenofovir disoproxil)

- une cardiomyopathie chez une femme de 24 ans avec plusieurs étiologies évoquées (génétique ou virale), également traitée par désogestrel/éthinyloestradiol, isotrétinoïne, et amphotéricine B. Le décès est survenu après une décompensation suite à une surinfection.
- un carcinome des voies biliaires chez une femme de 28 ans qui présente dans ses antécédents deux cures de traitement par Diane® et qui est décédée 4 ans après la fin du traitement. A noter que les cholangiocarcinomes ne sont pas connus pour être hormonodépendants.

On ne peut donc pas nier que parmi ces trois cas, les pathologies associées ont sûrement joué un rôle essentiel dans les décès.

De plus, le caractère « évitable » de certains de ces accidents thrombotiques peut être signalé. En effet le strict respect des contre-indications et des précautions d'emploi du RCP auraient pu permettre dans environ un tiers des cas, de diminuer voire d'éviter les risques. Ces facteurs de risque doivent être dépistés à l'interrogatoire des patientes et à l'examen clinique.

Mais cette affaire a amené de nombreuses femmes alors actuelles ou anciennes utilisatrices de Diane 35® à se manifester auprès d'associations de défense ou d'avocats si bien que près de deux cent accidents ont été déclarés en un mois (janvier 2013) versus cent vingt-cinq en vingt-cinq ans auprès de l'ANSM. [47] [48]

En février 2013, la France demande une réévaluation européenne d'urgence du rapport bénéfice/risque des spécialités contenant l'association acétate de cyprotérone 2mg et éthinyloestradiol 35µg (Diane 35® et ses génériques) auprès du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Dans l'attente des conclusions, l'ANSM, qui considère que le bénéfice/risque de Diane 35® et de ses génériques est défavorable dans la prise en charge de l'acné, suspend leur AMM française le 21 mai 2013 en France. Officiellement afin de « protéger les patientes d'un risque insuffisamment identifié au moment de la prescription, tout en leur permettant de consulter leur médecin afin d'envisager une alternative thérapeutique à leur traitement ». L'ANSM a donc publié le communiqué suivant :

Diane 35 est un médicament utilisé dans le traitement de l'acné et non un contraceptif. A l'issue de l'évaluation de l'ensemble des données disponibles, l'ANSM estime que le rapport bénéfice/risque de Diane 35 et de ses génériques est défavorable dans le traitement de l'acné, au regard

notamment du risque thromboembolique veineux et artériel auxquels ils exposent les femmes traitées. De surcroît, l'usage important de ces médicaments en tant que contraceptifs n'est pas conforme et leur efficacité comme contraceptif n'a pas été démontrée par des études cliniques appropriées. L'ANSM a engagé en décembre 2011 la réévaluation des médicaments dont l'AMM est antérieure à 2005. Dans ce cadre, l'Agence a réexaminé la place de Diane 35 et de ses génériques en France. L'Agence considère que ces médicaments ne doivent plus être employés comme contraceptifs : ils n'ont pas d'AMM dans cette indication. L'ANSM a réévalué le bénéfice/risque de Diane 35 dans sa seule indication autorisée : le « Traitement de l'acné chez la femme : l'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement ». De nouvelles données sur le risque thromboembolique démontrent notamment un risque thromboembolique veineux quatre fois plus élevé que celui des femmes qui ne prennent pas ces traitements. Il existe par ailleurs des alternatives pour le traitement de l'acné. Dans ce contexte, l'ANSM considère que le rapport bénéfice/risque de Diane 35 et de ses génériques est défavorable dans le traitement de l'acné. Après information des industriels concernés, l'ANSM a donc décidé d'engager une procédure de suspension des AMM de ces médicaments. La suspension prendra effet dans un délai de 3 mois. Dans l'immédiat : - Les patientes ne doivent pas interrompre brutalement leur traitement par Diane 35 ou ses génériques, et peuvent le poursuivre jusqu'à une prochaine consultation chez leur médecin, ou avec tout autre prescripteur, qui envisagera avec elles, les options thérapeutiques qui conviendront au mieux à leur situation individuelle. - Les médecins ne doivent plus prescrire ces médicaments, ni en initiation de traitement, ni en renouvellement. - Les pharmaciens devront délivrer les traitements minimaux nécessaires pour éviter toute rupture brutale de traitement jusqu'à ce que la patiente consulte à nouveau son médecin ou un autre prescripteur (délivrance de boîtes de 1 mois de traitement préférentiellement). A l'issue de cette période de 3 mois, la suspension des AMM prendra effet : toute prescription et toute délivrance seront interdites et l'ensemble des lots présents sur le marché sera retiré. En parallèle, une procédure d'arbitrage au niveau communautaire est initiée par l'ANSM, ces médicaments étant autorisés dans la plupart des autres Etats membres européens. Cet arbitrage visera à retirer, suspendre ou modifier l'ensemble des AMM concernées en Europe.

Suite à cette annonce de suspension des AMM, les professionnels de santé via leurs syndicats (le Syngof, syndicat des gynécologues, et le SNDV, celui des dermatologues) montent au créneau et expriment leurs réserves quant à cette annonce, et la jugent même « disproportionnée ».

De son côté le groupe pharmaceutique Bayer qui commercialise Diane 35® se dit surpris et déclare dans un communiqué : « *Diane 35 est commercialisé dans 116 pays depuis plus de vingt-cinq ans pour le traitement de l'acné chez la femme et il n'a jamais fait l'objet de retrait d'autorisation de mise sur le marché pour des raisons de sécurité* ». [46]

A l'issue de l'évaluation de toutes les données disponibles, le PRAC a considéré comme modérée l'efficacité de ces spécialités dans le traitement de l'acné : ceci constitue la première étape dans l'évaluation européenne. Il a également émit des recommandations visant à minimiser les risques liés à l'utilisation de Diane 35®, en préconisant :

- De nouvelles contre-indications et des avertissements à l'attention des patientes et des professionnels de santé
- que des efforts soient réalisés pour sensibiliser les patientes et les professionnels de santé sur les risques, signes et symptômes de la maladie thromboembolique, afin que le diagnostic et le traitement soient envisagés dans les meilleurs délais. Ces mesures incluent du matériel éducationnel pour les prescripteurs et les patientes, soulignant les risques thromboemboliques comme par exemple une liste de contrôle pour le prescripteur visant à vérifier que les risques, signes et symptômes ont été discutés avec la patiente
- des activités additionnelles de pharmacovigilance, incluant des études prospectives d'utilisation des médicaments pour évaluer l'impact des changements mentionnés ci-dessus sur les pratiques de prescription, ainsi qu'une étude post-autorisation pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques.

Le PRAC recommande donc la mise en place d'un plan de gestion de risques et d'une communication renforcée à l'attention des femmes et des professionnels de santé. [49][50]

L'ANSM prit acte de ces recommandations, première étape du processus européen. Après ces conclusions, nouvelle étape dans la réévaluation européenne : c'est au tour du CMDh (groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées sur les médicaments à usage humain) d'évaluer les recommandations émises par le PRAC, la décision finale revenant à la Commission Européenne et sera appliquée dans l'ensemble des Etats Membres, dont la France.

Le 25 juillet 2013, comme l'on pouvait s'y attendre, l'arbitrage de la Commission européenne, conclut à un rapport bénéfice/risque favorable de Diane 35[®] et de ses génériques, bien que leurs risques thromboemboliques veineux et artériels soient respectivement multipliés par 4 et 1.4.

Cependant en raison du risque thromboembolique connu, l'indication a été restreinte et des mesures de minimisation du risque de ces spécialités ont été renforcées :

- l'indication a été **limitée au traitement de deuxième intention de l'acné modérée à sévère** dans un contexte d'hyperandrogénie et/ou d'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer (après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique).

Il a également été précisé que ces spécialités ont une action contraceptive et qu'elles ne doivent donc pas être prescrites en même temps qu'un autre contraceptif hormonal.

- les informations concernant le risque thromboembolique associé à l'utilisation de Diane 35[®] et de ses génériques ont été renforcées dans l'AMM (rubriques mises en garde et précautions d'emploi).

Les facteurs de risque tels que l'âge, le tabagisme, l'obésité et l'immobilisation prolongée ont donc été pris en compte.

De plus, un **plan de gestion des risques a été demandé** aux laboratoires concernés, incluant la mise en place de mesures de minimisation du risque et notamment d'études d'utilisation du médicament.

Par ailleurs, Diane 35[®] et ses génériques font dorénavant l'objet d'une **surveillance renforcée**.

A la suite de cette décision qui s'applique à l'ensemble des Etats Membres, l'ANSM leva la suspension des AMM !! Ainsi depuis janvier 2014, certaines spécialités (seulement trois versus treize avant 2013) ont été remises sur le marché français dans les indications restreintes précitées, et bien sûr ne bénéficiant pas de remboursement.

Les professionnels de santé ont ainsi pu recevoir la lettre suivante les informant de la restriction des indications, et du renforcement des mises en garde :



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS
Janvier 2014

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de Santé

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

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

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

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

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

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

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

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

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

La Commission européenne a, par ailleurs, demandé :

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

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

Informations complémentaires

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

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

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

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

Déclaration des cas de pharmacovigilance

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

Lire aussi

- Les RCP modifiés de Diane 35 et de ses génériques (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>)
- Décision de la Commission européenne sur Diane 35 et ses génériques : <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h024937.htm>
- Dossier Diane 35 et génériques sur le site de l'EMA : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?sessionId=6TthSWrNpJ1406DFC0HL1qMptC4BtL.CztCmvpT.JHf9zQh6XxHPBI-931503490?curl=pages/medicines/human/referrals/Cyproterone_and_ethinylestradiol-containing_medicines/human_referral_prac_000017.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
- Dossier Diane 35 et ses génériques sur le site de l'ANSM [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Actualite/\(offset\)0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Actualite/(offset)0)

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

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

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

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

Les médecins prescripteurs ont également à leur disposition un document d'aide à la prescription :

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

Veuillez utiliser ce document d'aide à la prescription régulièrement et conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Indication pour laquelle ACP/EE est prescrit :

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

Pour le traitement de l'acné, ACP/EE doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où ACP/EE est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux. »

- L'utilisation d'ACP/EE est associée à un risque thromboembolique rare mais important (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).
- Le risque encouru par une patiente dépend également de son risque thromboembolique intrinsèque. La décision d'utiliser ACP/EE doit par conséquent prendre en compte les contre-indications et les facteurs de risque de la patiente, en particulier ceux liés au risque thromboembolique (voir les encadrés ci-dessous ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit).
- Le risque thromboembolique associé au traitement par ACP/EE est plus élevé :
 - au cours de la première année d'utilisation ;
 - lors de la reprise du traitement après une interruption de 1 mois ou plus.
- La décision d'utiliser ACP/EE doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend :
 - l'influence de ses facteurs de risque intrinsèques sur son risque de thrombose ;
 - le risque thromboembolique associé à ACP/EE ;
 - la nécessité de rester attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Rappelez-vous qu'il faut envisager la possibilité de survenue d'un événement thromboembolique chez les femmes en bonne santé en âge de procréer, même en cas de symptomatologie non spécifique, inexplicquée, comme une douleur dans la jambe, une toux / dyspnée, ou des céphalées.

Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas ACP/EE. La patiente :	
<input type="checkbox"/>	utilise-t-elle de façon concomitante un autre contraceptif hormonal ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle connaissance d'une prédisposition personnelle à un trouble de la coagulation sanguine ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle des antécédents de migraine avec aura ?
<input type="checkbox"/>	est-elle atteinte de diabète avec complications vasculaires ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique ≥ 160 mmHg ou pression diastolique ≥ 100 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle une hyperlipidémie importante ?
<input type="checkbox"/>	Une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est-elle prévue ? Si tel est le cas, <i>conseillez à la patiente d'arrêter l'utilisation d'ACP/EE et d'utiliser un traitement non hormonal pour son affection cutanée et, si nécessaire, une méthode de contraception non hormonale au moins</i>

	<i>pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les deux semaines suivant le retour à une mobilité complète.</i>
--	--

Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence du traitement par ACP/EE. La patiente :

<input type="checkbox"/>	présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m ² ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle plus de 35 ans ?
<input type="checkbox"/>	fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, il est impératif de lui conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser un traitement non hormonal pour son acné et/ou son hirsutisme.
<input type="checkbox"/>	présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mmHg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle un parent proche (par exemple parent ou fratrie) ayant présenté un événement thromboembolique (voir liste ci-dessus) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
<input type="checkbox"/>	ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle des migraines ?
<input type="checkbox"/>	présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
<input type="checkbox"/>	est-elle diabétique ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
<input type="checkbox"/>	présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
<input type="checkbox"/>	utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?

La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'ACP/EE. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risque de chaque patiente peuvent évoluer avec le temps et qu'il est nécessaire de les réévaluer régulièrement à l'aide de ce document.

Veillez-vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle prend ACP/EE si elle doit subir :

- une intervention chirurgicale ;
 - une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre).
- *Dans ces situations, il est recommandé d'envisager avec la patiente l'arrêt du traitement par ACP/EE jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.*

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

- fait des trajets prolongés (par exemple sur un vol long-courrier) ;
 - présente un ou plusieurs des facteurs de risque listés ci-dessus relatifs au traitement par ACP/EE ;
- *Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive à toute manifestation clinique de thrombose.*

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

Veillez encourager vivement votre patiente à lire la notice d'information qui se trouve dans la boîte d'ACP/EE, y compris la description des manifestations associées à la formation de caillots sanguins, auxquelles elle doit rester attentive.

Les pharmaciens ont également leur rôle à jouer en associant à chaque délivrance de Diane 35® celle de la « carte patiente » éditée par l'ANSM et qui explique les risques associés à ce traitement, ainsi que des conduites à tenir en cas de survenue d'effets indésirables :

CARTE PATIENTE

DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ou générique

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Indication pour laquelle [Nom du médicament] est prescrit :

[Nom du médicament] est utilisé pour traiter l'acné, associée ou non à une peau très grasse, et/ou la pilosité excessive chez les femmes en âge de procréer.

Vous ne devez prendre [Nom du médicament] que si les autres traitements anti-acnéiques, notamment les traitements locaux et les antibiotiques, n'ont pas permis d'améliorer votre maladie de peau.

En raison de ses propriétés contraceptives, le médicament devra vous être prescrit uniquement si votre médecin considère qu'un traitement par un contraceptif hormonal est approprié.

INFORMATIONS IMPORTANTES SUR [NOM DU MÉDICAMENT] ET LE RISQUE DE CAILLOTS SANGUINS

Tous les médicaments œstroprogestatifs combinés tels que [Nom du médicament] augmentent le risque, rare mais grave, de survenue d'un caillot sanguin. Le risque global de survenue d'un caillot sanguin est faible mais les caillots peuvent avoir des conséquences graves et, dans de très rares cas, entraîner le décès.

Il est très important que vous connaissiez les situations dans lesquelles vous avez un risque plus élevé de développer un caillot sanguin, les signes et symptômes auxquels vous devez rester attentive, et les mesures que vous devez prendre.

Dans quelles situations le risque de développer un caillot sanguin est-il le plus élevé ?

- Au cours de la première année d'utilisation de [Nom du médicament] (et également si vous recommencez à l'utiliser après une interruption de 1 mois ou plus) ;
- Si vous avez un surpoids important (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) ;
- Si vous avez plus de 35 ans ;
- Si un membre de votre famille proche a développé un caillot sanguin à un âge relativement jeune (avant l'âge de 50 ans) ;
- Si vous avez accouché au cours des semaines précédentes.

Si vous fumez et que vous avez plus de 35 ans, il est fortement recommandé d'arrêter de fumer ou d'utiliser un traitement non hormonal pour votre acné et/ou votre hirsutisme.

Vous devez consulter un médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Une douleur sévère ou un gonflement affectant l'une de vos jambes, pouvant s'accompagner d'une sensibilité, d'une sensation de chaleur ou d'un changement de la couleur de la peau : pâleur, rougeur ou bleuissement. Vous présentez peut être une **thrombose veineuse profonde (phlébite)**.
- Un essoufflement ou une respiration rapide, survenant de façon soudaine et inexplicée ; une douleur sévère dans la poitrine pouvant s'intensifier en cas de respiration profonde ; une toux soudaine sans cause évidente (pouvant s'accompagner d'un crachat de sang). Vous présentez peut-être une complication grave suite à une thrombose veineuse profonde, appelée **embolie pulmonaire**. Cela se produit lorsque le caillot sanguin se déplace de la jambe au poumon.
- Une douleur dans la poitrine, souvent aiguë, mais parfois seulement une gêne, une oppression ou une sensation de poids dans la poitrine, une gêne dans la poitrine irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, accompagnée d'une sensation de lourdeur associée à une indigestion ou une suffocation, des sueurs, des nausées, des vomissements ou des sensations vertigineuses. Vous faites peut-être une **crise cardiaque** (infarctus du myocarde).
- Une faiblesse ou un engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un seul côté du corps ; des troubles de la parole ou de la compréhension ; une confusion soudaine ; une perte de vision soudaine ou une vision trouble ; des maux de tête/migraines sévères plus intenses que d'habitude. Vous faites peut-être un **accident vasculaire cérébral (AVC)**.

Soyez attentive aux symptômes associés à un caillot sanguin, en particulier :

- si vous venez de subir une intervention chirurgicale ;
- si vous restez immobilisée pendant longtemps (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si vous avez une jambe dans le plâtre) ;
- si vous avez fait un long voyage (par exemple sur un vol long-courrier).

Pensez à informer votre médecin, infirmier/ère ou chirurgien que vous utilisez [Nom du médicament] :

- si vous devez ou venez de subir une intervention chirurgicale ;
- si un professionnel de santé vous demande si vous prenez des médicaments.

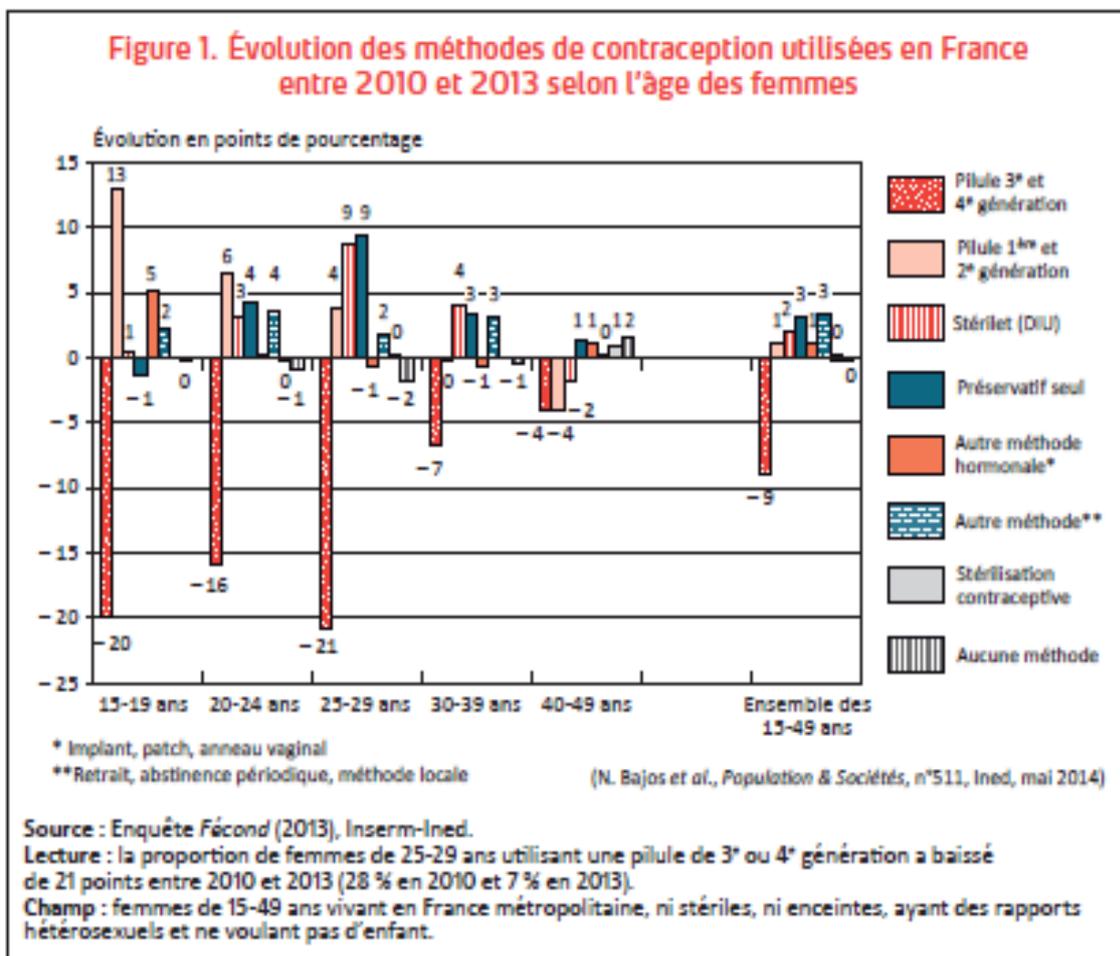
Pour plus d'informations, veuillez lire la notice d'information de l'utilisateur ou consulter le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.

On a pu observer la vente sur les six premiers mois de 2014 de 360 000 plaquettes (pour info, avant 2013 il s'en vendait plus de 4 millions par an) ! Nous pouvons espérer que les nouvelles recommandations et scandale sanitaire passé, vont inciter les prescripteurs à plus de retenue.

Au bout du compte, cette affaire a concentré tous les ingrédients du parfait scandale sanitaire : un médicament « dangereux », des médecins désespérés, une agence de santé sans autorité et de juteux profits, le laboratoire jouant sur tous les tableaux : confortables marges des traitements

dermatologiques, vaste marché des contraceptifs et durée du traitement qui se compte en années...

L'année 2013 aura donc été difficile. Pour la première fois la pilule, ce symbole du droit des femmes à disposer de leur corps a été massivement critiqué et pointé du doigt. Ceci a conduit près d'une femme sur cinq à changer son moyen de contraception [45]. Les ventes de pilule de 3^{ème} et 4^{ème} génération qui représentaient environ 50% des ventes de contraceptifs oraux combinés depuis 2009, ont diminué au profit de celles de 1^{ère} et 2^{ème} génération, qui présentent un risque thromboembolique plus faible, qui atteignent désormais près de 75% des ventes.



Entre 2010 et 2013 le recours à la pilule a donc baissé, passant de 50% à 41% : les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération représentent désormais 10% des méthodes contraceptives utilisées, contre 19% en 2010. Autres chiffres : 40% des pilules utilisées en 2010 étaient de 3^{ème} ou 4^{ème} génération, cette proportion passant à 25% en 2013. Le nouveau paysage contraceptif inclut désormais une hausse de l'utilisation du stérilet (+1.9 point), de l'implant, du préservatif (+3.2 points) et d'autres

méthodes « naturelles » comme le retrait ou les rapports en dehors des dates de fécondabilité (+3.4 points).

La baisse du recours à la pilule est particulièrement observée chez les femmes de moins de 30 ans :

- chez les 15-19 ans la baisse du recours aux pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération est compensée en partie par un recours aux pilules de 1^{ère} et 2^{ème} génération
- ce report est beaucoup moins marqué chez les 25-29 ans qui optent plutôt pour le DIU (qui leur était peu proposé avant les événements médiatiques, par réticence des médecins français à ne pas le proposer aux jeunes femmes n'ayant jamais eu d'enfant), l'implant ou le préservatif

Ces évolutions sont également liées aux classes sociales, preuve que l'accès aux soins et que la compréhension de la contraception ne sont pas appréhendés de la même manière par toutes les femmes : on a pu remarquer que les femmes non diplômées ont davantage délaissé les pilules au profit de méthodes moins efficaces (retrait...), tandis que celles qui ont un BEP ou un CAP ont opté pour le préservatif, les plus diplômées (BAC + 4) quant à elles optèrent pour un DIU. [51]

Ces changements de comportements devraient entraîner une diminution significative du nombre d'embolies pulmonaires. Dans le cadre de son plan d'actions, l'ANSM a mené une étude sur les cas d'embolie pulmonaire survenus chez les femmes de 15 à 49 ans, en France, en 2013 comparé à 2012, à partir des données du programme de médicalisation des systèmes d'information de Médecine-Chirurgie-Obstétrique (PMSI-MCO) :

- en 2013, 2 704 femmes de 15 à 49 ans ont été hospitalisées pour embolie pulmonaire, versus 3 045 en 2012 (soit une différence de 341 cas d'embolie pulmonaire).
- Le nombre d'hospitalisation observé en 2013 pour embolie pulmonaire a donc baissé de 11,2%.

Les résultats de l'étude suggèrent que l'impact de ces modifications a été bénéfique et immédiat : environ 341 hospitalisations pour embolies pulmonaires auraient ainsi évitées en 2013[52].

Conclusion

Depuis 60 ans et la première commercialisation des contraceptifs hormonaux oraux, beaucoup de paramètres ont évolué : les compositions ont suivi les découvertes scientifiques, les dosages ont significativement diminué, se sont affinés au fur et à mesure des années (notamment des estrogènes passant de 5mg dans l'Enovid®, première pilule commercialisée, à quelques microgrammes aujourd'hui) entraînant ainsi la baisse des effets indésirables ; l'introduction des notions de « générations » et de « phases », puis l'apparition de pilules dites « naturelles » se rapprochant au mieux des dosages hormonaux physiologiques ; la diversité et le choix disponibles sur le marché (au 1^{er} janvier 2015, 49 spécialités, toutes générations confondues disponibles sur le marché).

Mais bien plus qu'une simple nouveauté dans la vie des femmes c'est tout un symbole qui apparaît avec la pilule. C'est l'époque d'émancipation des femmes, du droit de vote à l'avortement en passant par une place grandissante dans les milieux professionnels. Les femmes peuvent désormais dissocier sexualité et procréation.

L'évolution porte également sur les pratiques et les statuts sociaux. Dans les années 1980, les femmes des milieux sociaux favorisés bénéficiaient d'un meilleur accès aux soins, et restaient les principales utilisatrices de la pilule et du stérilet. Au fil du temps les inégalités s'estompent, et dans les années 2000, elles portaient encore principalement sur le type de pilule utilisé : les femmes de milieux favorisés se voyant plus souvent prescrire les pilules de 3^{ème} génération, alors non remboursées (bien qu'elles n'améliorent pas le SMR par rapport aux autres pilules). Aujourd'hui si des inégalités sociales subsistent, c'est dans l'accès même à la contraception : les femmes issues d'un milieu social défavorisé, ainsi que celles ayant une situation financière difficile, seront plus nombreuses à n'utiliser aucun moyen contraceptif. Ainsi si l'on veut lutter contre le mésusage, les accidents de prise de pilule et donc les IVG, c'est avant tout l'éducation en matière de contraception des jeunes femmes qu'il faut développer (connaissances de la physiologie de la reproduction, explication des situations et comportements à risque de grossesse). Car malgré une couverture contraceptive globalement élevée en France, les échecs contraceptifs sont fréquents (2 grossesses non désirées sur 3 surviennent chez des femmes utilisant une contraception), reflétant une inadéquation des méthodes et des pratiques contraceptives. En 60 ans est également apparu un outil qui intervient très souvent dans les interrogations des femmes, notamment en matière de contraception : INTERNET ! Il est important de prendre en compte les risques potentiels de la diffusion d'informations erronées trouvées sur

internet et les forums (diabolisation des hormones, crainte irraisonnée de complications, peur d'une prise de poids, d'une stérilité...)

Face à de tels comportements, le pharmacien d'officine, acteur de santé publique de proximité disposant d'un important capital de confiance, prend alors un rôle important :

- notamment lors de la délivrance de la contraception d'urgence : il apparaît en effet que son recours reste insuffisant pour faire diminuer le nombre de grossesses non désirées et d'IVG. L'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) reconnaît ce rôle crucial dans la prévention des grossesses non désirées mais souligne, dans certains cas, le défaut d'accompagnement (non remise systématique de brochures dédiées, peu ou pas d'explications quant à la poursuite de la contraception initiale avec un autre moyen contraceptif mécanique...) ou de respect des conditions requises par la réglementation lors de la remise du médicament,
- lors de la première délivrance : les modalités de prise doivent être bien expliquées, le mieux étant d'ouvrir la boîte et de montrer la plaquette (sens de prise des comprimés, explication des comprimés de différentes couleurs et des comprimés placebo); la survenue des effets indésirables connus, ou d'aménorrhée doit être évoquée. Il doit être capable de répondre aux éventuelles questions en étant accessible et disponible. Malheureusement il existe quelques lacunes chez les officinaux en matière de contraception... Peut-être faudrait-il renforcer la formation initiale des pharmaciens d'officine sur la contraception, et encourager la formation continue sur les différents aspects de la contraception (médical, sociologique, éducatif). [53]

En outre, depuis le 17 juillet 2012 et le décret n°2012-883 de la loi HPST, le pharmacien peut jouer un rôle plus actif en matière de contraception grâce à la possibilité de renouveler pour 6 mois une contraception orale, sous certaines conditions : *« S'agissant des contraceptifs oraux, lorsque la durée de validité d'une ordonnance datant de moins d'un an est expirée, le pharmacien peut dispenser les médicaments nécessaires à la poursuite du traitement, sauf s'ils figurent sur une liste fixée par un arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, pour une durée supplémentaire non renouvelable de six mois ».*

[54] Ce nouveau rôle doit permettre un suivi efficace et doit être l'opportunité de mieux informer et mieux éduquer à la contraception.

Grâce à tous ces éléments, les pharmaciens disposent de multiples « portes d'entrée » pour aborder et échanger sur la contraception avec les personnes concernées. Il peuvent également s'appuyer sur un outil performant de sécurisation des dispensations : le Dossier Pharmaceutique.

Parallèlement l'accès aux soins pour les jeunes filles à lui aussi évolué: les mineures peuvent désormais avoir accès librement, voire gratuitement, à la contraception si elles le souhaitent. Soulignons ainsi les initiatives de certaines régions qui facilitent cet accès à la contraception grâce à des « pass contraception » pour les mineures et les jeunes filles de moins de 25 ans.

Mais le modèle contraceptif français reste peu flexible : il reste caractérisé par un recours important au préservatif en début de vie sexuelle (45% des 15-17 ans), puis par l'utilisation de la pilule dès que la vie sexuelle se régularise (55% des 18-19ans, 64% des 20-24 ans), et enfin par le recours au stérilet après une ou plusieurs grossesses (19.5% des 30-34 ans, 29% des 35-39 ans). Il est important de souligner qu'une bonne observance d'une méthode contraceptive sera directement corrélée avec l'adhésion du choix de cette méthode.



Campagne 2013 de l'INPES : « La contraception qui vous convient existe »

<http://www.sante.gouv.fr/contraception-sommaire.html>

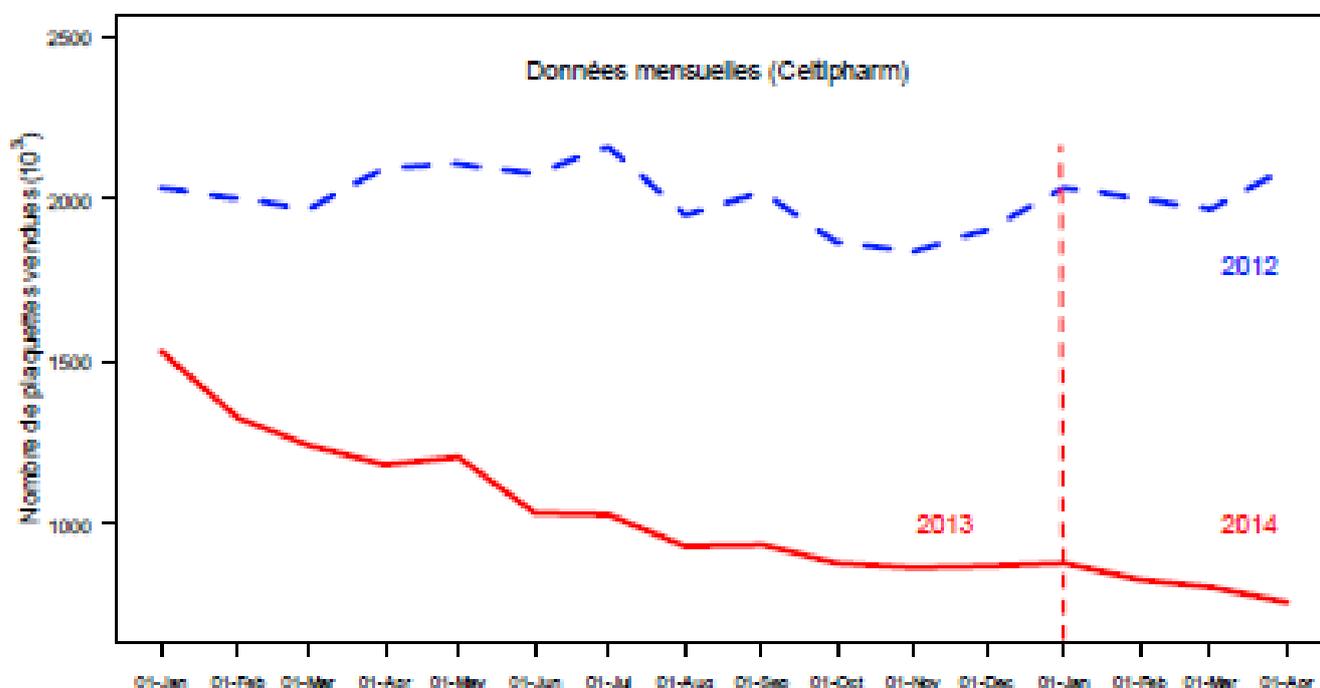
La prise en charge des pilules a elle aussi subi des changements au cours des dernières décennies. Au départ non remboursées, il fallu attendre la loi n°74-1026 du 04 décembre 1974 pour bénéficier d'une prise en charge par l'assurance maladie, ainsi que la levée de l'exigence de consentement du représentant légal du mineur dans l'accès à ses produits, soit sept ans après l'adoption de la Loi Neuwirth! Cette loi prévoyait également la gratuité des contraceptifs dans les

centres de planification pour les mineures. [55] Les récents évènements ont quant à eux amené le Ministre de la santé à dérembourser les pilules de 3^{ème} génération en mars 2013...la boucle est bouclée en quelque sorte.

Notons également que tous les autres moyens de contraception, excepté le stérilet, l'implant, et les progestatifs injectables, n'ont jamais bénéficié de remboursement depuis leur apparition sur le marché.

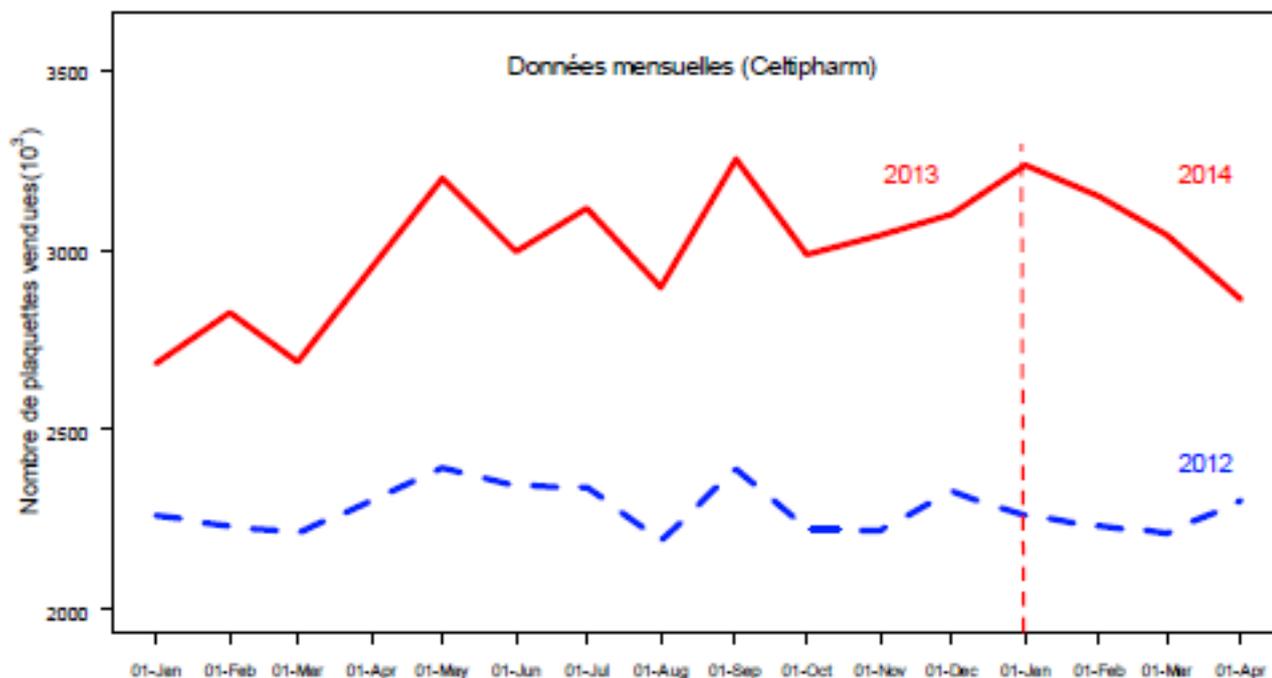
Depuis 2010 on a pu constater une baisse de l'utilisation de la pilule, notamment chez les 20-24 ans. A quoi tient cette baisse amorcée depuis maintenant cinq ans ? Viendrait-elle d'une méfiance accrue envers les produits médicamenteux ? Cette hypothèse ne peut être écartée mais semble insuffisante. Viendrait-elle alors de la dégradation de la situation économique des jeunes femmes ? Cet argument ne doit pas être négligé, en effet le taux de chômage a fortement augmenté depuis les années 2000 chez les femmes de 20-24 ans (+4.7%).

Cette diminution fut ensuite accentuée par les événements médiatiques et politiques survenus en 2012 et 2013. Depuis janvier 2013, la diminution totale des ventes de contraceptifs de 3^{ème} et 4^{ème} génération a atteint 48%, comparativement aux ventes effectuées en 2012, et concerne toutes les tranches d'âge :



Nombre de plaquettes de COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération vendues de janvier 2013 à avril 2014, comparativement à la même période en 2012.

Parallèlement les ventes de contraceptifs de 1^{ère} et de 2^{ème} génération, sur les mêmes périodes, ont augmenté de 32%, quel que soit la tranche d'âge :



Nombre de plaquettes de COC de 1^{ère} et 2^{ème} génération vendues de janvier 2013 à avril 2014, comparativement à la même période en 2012.

Toutes générations confondues, on assiste tout de même à une diminution des ventes de contraceptifs oraux combinés de 5.6% de janvier 2013 à avril 2014, par rapport aux données sur les mêmes périodes de 2012. Néanmoins les ventes de progestatifs seuls ont augmenté de 8.1% sur les mêmes périodes, ainsi que les ventes d'implants et de DIU (26%). Une étude réalisée par l'Inserm et l'Institut national d'études démographiques rapporte en effet qu'une femme sur cinq a changé de contraception après le débat sur les risques de thrombose veineuse liés aux C3G et C4G.

Plus globalement, sur la période janvier 2013-avril 2014, on assiste à une très faible diminution (0.5%) des ventes globales de contraceptifs (hors préservatifs). Mais on peut noter une hausse de 5.6% de la vente de contraceptifs d'urgence sur la même période. [56]

Les affaires médiatiques révélées en 2013 ont ainsi eu un effet marqué sur le paysage contraceptif,

sans que l'on puisse dire si cet effet sera durable. Ils ont pu conduire à une plus grande diversité des pratiques, sans pour autant augmenter le nombre d'IVG pratiquées en France.

L'année 2013 fut difficile pour la pilule, symbole de libération et de liberté des femmes. Elle fut magique et révolutionnaire pour les plus anciennes, banale et anodine pour les plus jeunes, elle a tout de même permis aux femmes de se réapproprier leur corps et leur fertilité. Il ne faut pas diaboliser ce symbole qui accompagne tant de femmes au quotidien, mais il ne faut pas oublier que la pilule reste un médicament qui peut potentiellement engendrer des effets indésirables, les plus graves étant des thromboses veineuses. Mais si la pilule sert à éviter toute gestation, la situation inverse, à savoir une grossesse effective, s'avère beaucoup plus à risque de thrombose qu'un traitement contraceptif hormonal.

BIBLIOGRAPHIE

Dans l'ordre d'apparition dans le texte :

[1] Saint-Lorant Guillaume, Chauvel Elise, Asselin Isabelle. Aspects pratiques de la contraception féminine à l'officine. Actualités pharmaceutiques n°520, novembre 2012, p.36-39, Extrait des Dossiers du comité, Cespharm.

[2] Chayet Delphine. La pilule responsable de 20 décès par an en France. *Le Figaro* [en ligne], 26 mars 2013, p.1. <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/03/26/20117-pilule-responsable-20-deces-par-an-france>

[3] Invention de la pilule contraceptive. <http://8mars.info/invention-de-la-pilule-contraceptive>

[4] Martine Chosson. Il était une fois la contraception... 22 décembre 2014, p.1. Site de l'Hôpital Pierre Rouquès, Les Bluets <http://www.bluets.org/spip.php?article173>

[5] Vincent Vidal. La petite histoire du préservatif : de 6000 avant Jésus Christ à nos jours... 1^{er} juillet 2005, <http://www.leroidelacapote.com/history.php>

[6] 8 mars, Loi Neuwirth autorisant la contraception, <http://8mars.info/loi-neuwirth-aurorisant-la-contraception>

[7] Histoire de l'Assemblée nationale, site de l'Assemblée nationale : http://www.assemblee-nationale.fr/histoire/1967_legalisation_pilule/Loi_67_1176.asp

[8] Contraception et IVG : les lois, site du Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, 31 mars 2010 <http://www.sante.gouv.fr/contraception-et-ivg-les-lois.html>

[9] Histoire de la contraception, Dialogue Dynamics <http://www.dialoguedynamics.com/content/learning-forum/seminars/the-contraception-abortion-nexus/the-contraception-abortion-nexus-73/article/the-history-of-contraception?lang=fr>

[10] Pierre Gilbert. Le stérilet chez les adolescentes. *Gynecology and obstetrics*. 2012. Disponible sur : http://dumas.ccsd.cnrs.fr/docs/00/73/18/31/PDF/GIBERT_Pierre.pdf

[11] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique, Tome XXVI publié le 28 novembre 2002. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2002GO279colau.pdf

[12] Katia Bletry. Les nouvelles methods de contraception: l'anneau vaginal. 31 août 2009, p.2. <http://www.hellocoton.fr/to/2wqZ#http://www.plurielles.fr/sante-forme/sante/les-nouvelles-methodes-de-contraception-l-anneau-vaginal-4530929-402.html>

[13] <http://www.timone.univ-mrs.fr/medecine/enseignement/LMD/INFIRMIERE/INF1/UE22/22CourbiereCycleMenstruel.pdf>

[14] Charlotte Sonigo, Service de Médecine de la reproduction, Hôpital Jean Verdier. Cycle menstruel. Disponible sur : <https://campusvirtuel.smbh.univ->

paris13.fr/claroline/backends/download.php?url=L1VWxzIwMTItMjAxMy9wcm9ncmFtbWVfVYvcGh5c2lvaG9naWVfZGVfbGFfcmVwcm8vMTJfMDJfX2N5Y2xIX21lbnN0cnVlbC5wZGY%3D&cidRese t=true&cidReq=UELIB

- [15] Nathalie Belin, Florence Bontemps. La contraception hormonale. Le Moniteur des pharmacies, cahier de formation n°2974 du 16 mars 2013.
- [16] Brigitte Raccah-Tebeka, Geneviève Plu-Bureau. La contraception en pratique, de la situation clinique à la prescription. Editions Elsevier Masson (2013).
- [17] D. Serfaty. Contraception. 4^{ème} édition. Editions Elsevier Masson (2010)
- [18] HAS, Bon Usage du Médicament, Contraceptifs oraux estroprogestatifs
- [19] <http://www.ansm.sante.fr> : Contraceptifs oraux commercialisés en France au 1^{er} janvier 2013
- [20] Schoepf Isabelle. *Contraception orale et risque de cancer du sein, Revue systématique d'études épidémiologiques observationnelles*, sous la direction de Liliane Marmie. Université Pierre et Marie Curie, Paris VI.
- [21] Plu-Bureau G, Bricaire C. Risques liés à la contraception hormonale. Rev Prat Gynécologie Obstétrique. Septembre 2008; p.15-19.
- [22] Ph Faucher, Cours contraception, Méthodes, Contre-indications, Surveillance
- [23] Philippe Bouchard, Alfred Spira, Yves ville. Contraception orale et risque vasculaire, Académie nationale de médecine. Rapport du 26 février 2013. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/07/contraception-et-risque-vasculaire-27-02-131.pdf>
- [24] Olivier Julen, Jean-Bernard Dubuisson, Ana Godinho, Lourenço. Quelle contraception pour la femme à risqué de maladie thromboembolique veineuse? Extrait de la revue médicale suisse n°281, 2011. Disponible sur : <http://rms.medhyg.ch/numero-281-page-351.htm>
- [25] Dr Hannelore Rott. Thrombophilie constitutionnelle. 23 mars 2015. Disponible sur : <http://www.ismaap.org/index.php?id=208>
- [26] <http://sarhaimg.free.fr/articles.php?lng=fr&pg=150>
- [27] Brettes JP, Mathelin C. Hormones exogènes et sein. In : Brettes J, Mathelin C, Gairard B, Bellocq J. Cancer du sein. Editions Masson; 2007 : 287-304.
- [28] Chapitre 17, Contraception hormonale. Faculté de médecine, Pierre et Marie Curie. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/contracep.html>
- [29] Schoepf Isabelle. *Contraception orale et risque de cancer du sein, Revue systématique d'études épidémiologiques observationnelles*, sous la direction de Liliane Marmie. Université Pierre et Marie Curie, Paris VI ; p.69
- [30] Cespharm, Les dossiers du Comité : Contraception, Janvier 2013

[31] Service des recommandations professionnelles de l'Anaes. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Décembre 2004. Disponible sur :

http://www.choisirsacontraception.fr/pdf/contraception_recommandations_has.pdf

[32] Pascale Santi. La pilule reste le moyen de contraception le plus utilisé en France. Extrait du Monde du 16 janvier 2013. Disponible sur :

http://www.lemonde.fr/societe/article/2013/01/16/la-pilule-reste-le-moyen-de-contraception-le-plus-utilise-en-france_1817591_3224.html

[33] Henri Leridon. La baisse de la fécondité depuis 1965 : moins d'enfants désirés et moins de grossesses non désirées. Année 2005. P.507-525. Editions de l'Institut National d'Etudes Démographiques.

[34] 1968-2008 : Evolution et prospective de la situation des femmes dans la société française. Avis et rapports du Conseil Economique, Social et Environnemental, 2009. Disponible sur :

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/094000093/0000.pdf>

[35] Jean Cohen, Patrick Madelenat, Rachel Levy-Toledano. Etats de santé physiologiques des femmes ; p.1. 30 mai 2000. Disponible sur le site du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français : http://www.cngof.asso.fr/d_cohen/coB_04.htm

[36] Données sur la contraception, la contraception d'urgence et l'IVG en France, Dossier de synthèse documentaire et bibliographique. Mai 2014. Disponible sur le site du CRIPS de Provence Alpes Côte d'Azur : <http://paca.lecrips.net/spip.php?article249#part3>

[37] Thierry Osifre. L'IVG est remboursée à 100% ! 27 mars 2013. Disponible sur le site du Particulier.fr : http://www.leparticulier.fr/jcms/p1_1521260/l-ivg-est-remboursee-a-100

[38] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : Avis de la Commission de la transparence du 24 janvier 2011 sur Norlevo®. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010692.pdf>

[39] N. Bajos, M. Rouzaud-Cornabas, H. Panjo, A. Bohet, C. Moreau et l'équipe Fécond. La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? Mai 2014. Numéro 511 du magazine Population & Sociétés disponible sur :

http://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19893/population.societes.2014.511.crise.pilule.fr.pdf

[40] La pilule : un véritable ami ? Frise chronologique disponible sur : <http://ethique-tic.fr/2013/pilule/historique/frise-chronologique/>

[41] Mathilde Gérard. Les pilules contraceptives : un marché français très saturé. Extrait du Monde en ligne du 27 mars 2013. Disponible sur :

http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/03/26/les-pilules-contraceptives-un-marche-francais-tres-sature_3147872_1651302.html

[42] Haute Autorité de Santé, Avis de la Commission de la Transparence : Optimizette 75µg®. 11 juin 2014. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13637_OPTIMIZETTE_PIS_INS_Avis1_CT13637.pdf)

[13637_OPTIMIZETTE_PIS_INS_Avis1_CT13637.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13637_OPTIMIZETTE_PIS_INS_Avis1_CT13637.pdf)

[43] Raphaëlle Maruchitch. Pilules de 3^e génération : le récit d'une crise sanitaire. Publié le 25 février 2013 sur Pourquoi docteur : <http://www.pourquoidocteur.fr/Pilules-de-3e-generation--le-recit-d-une-crise-sanitaire--2115.html>

[44] Philippe Abecassis. Pilules de 3^e génération : déremboursement et dangerosité ne sont pas liés. Publié le 4 janvier 2013 dans le supplément Le Plus du Nouvel Obs, disponible sur : <http://leplus.nouvelobs.com/contribution/752930-pilules-de-3e-generation-deremboursement-et-dangerosite-ne-sont-pas-lies.html>

[45] ANSM, Réévaluation du rapport bénéfice/risque de Diane 35[®]. Publié le 26 février 2013 et disponible sur : file:///C:/Users/julie/Downloads/Rapport_Diane35_Reevaluation-benefice-risque_Fevrier2013.pdf

[46] Julie Rasplus. Diane 35[®] : ce qu'il faut savoir sur la polémique. http://www.francetvinfo.fr/sante/la-pilule-et-ses-risques/diane-35-ce-qu-il-faut-savoir-sur-la-polemique_214629.html

[47] Stanislas Kraland. Contraception, vers l'interdiction de la pilule de 3^{ème} et 4^{ème} génération ? Publié le 02 janvier 2013 sur le site du Huffington post. Disponible sur : http://www.huffingtonpost.fr/2013/01/02/risques-dangers-interdiction-pilule-de-troisieme-et-quatrieme-3eme-4eme-generation_n_2394931.html

[48] David Paitraud. Diane 35[®] : l'Agence européenne juge le rapport bénéfice/risque positif sous conditions. Publié le 17 mai 2013. Disponible sur : http://www.vidal.fr/actualites/13115/diane_35_l_agence_europeenne_juge_le_rapport_benefic_e_risque_positif_sous_conditions/

[49] ANSM. Diane 35[®] et ses génériques. Dossier : Eléments de contexte. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/(offset)/0)

[50] Sandra Lorenzo. Diane 35[®], pilules de 3^e génération : un an plus tard, les leçons du scandale. Publié le 14 décembre 2013 sur le site du Huffington post. Disponible sur : http://www.huffingtonpost.fr/2013/12/14/diane-35-pilule-3e-generation-un-an-plus-tard-lecons-scandale_n_4324224.html

[51] N. Bajos, M. Rouzaud-Cornabas, H. Panjo, A. Bohet, C. Moreau et l'équipe Fécond. La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? Mai 2014. Numéro 511 du magazine Population & Sociétés disponible sur : http://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19893/population.societes.2014.511.crise.pilule.fr.pdf

[52] ANSM. Etude de l'impact de la modification récente des méthodes de contraception sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans - Point d'Information publié le 7 novembre 2014. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etude-de-l-impact-de-la-modification-recente-des-methodes-de-contraception-sur-la-survenue-d-embolies-pulmonaires-chez-les-femmes-de-15-a-49-ans-Point-d-Information>

[53] Académie Nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie : « Délivrance des contraceptifs à l'officine : rôle éducatif du pharmacien, suite de la loi HPST ». Publié le 2 octobre 2011. Disponible sur : http://www.acadpharm.org/dos_public/Contraception_Rapport_finalisE_2Eme_version_03.10.2011.pdf

[54] Décret n°2012-883 du 17 juillet 2012 relatif à la dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux par le pharmacien. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026200416&dateTexte=&categorieLien=id>

[55] L'accès confidentiel des mineurs adolescents aux soins. Rapport suivi d'un avis et de recommandations, p.4. Publié le 06 mars 2000 par la CNS (Conseil national du Sida et des hépatites virales). Disponible sur : <http://www.cns.sante.fr/spip.php?article153&artpage=4-14>

[56] Rapport ANSM : Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à avril 2014. Publié le 23 juin 2014. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/(offset)/1)

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 instruite 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

60 ans après sa première commercialisation, le point sur la contraception hormonale à l'officine

RESUME : Depuis la nuit des temps les femmes ont eu recours à différentes méthodes, plus ou moins efficaces, afin de contrôler les naissances. Mais grâce à la recherche et l'apparition des contraceptifs hormonaux, les femmes sont passées d'une contraception subie à une contraception choisie. Le chemin fut long et rempli d'opposants, mais en 1967, Mr Neuwirth réussit à faire adopter la légalisation de la contraception en France.

Ce travail consiste à retracer l'historique de l'utilisation et de l'évolution des contraceptifs, et plus particulièrement hormonaux. Après un rappel sur la physiologie du cycle menstruel, et les différents acteurs intervenant dans ce processus mensuel, les différentes méthodes hormonales disponibles aujourd'hui sur le marché seront recensées, ainsi que leurs principaux effets indésirables et contre-indications. Enfin un état des lieux évaluera les usages actuels de la pilule, malgré les récents scandales qui n'ont pas épargné ce symbole de libération du corps des femmes.

60 years after its first marketing update on hormonal contraception in the dispensary

SUMMARY: Since time immemorial women have used different methods, more or less effective to control births. But through research and the development of hormonal contraceptives, women have moved from contraception suffered a selected contraception. The road was long and filled with opponents, but in 1967 Mr Neuwirth managed to pass the legalization of contraception in France.

This work is to trace the history of the use and evolution of contraceptives, especially hormonal. After a review of the physiology of the menstrual cycle and the different actors involved in this process monthly, various hormonal methods available on the market today will be identified and their main side effects and against-indications. Finally an overview assess current uses of the pill, despite recent scandals that did not spare women the body release symbol.

DISCIPLINE: Pharmacie, filière officine

MOTS CLES : contraception, grossesse, pilule, Pincus, progestative, estroprogestative, Neuwirth, microdosée, contraception d'urgence, générations, LH, FSH , ovaires, DIU, implant, patch , anneau, Diane 35®