



HAL
open science

Les pilules de 3e et 4e générations : la polémique et les nouvelles recommandations

Sophie Jandeaux

► **To cite this version:**

Sophie Jandeaux. Les pilules de 3e et 4e générations : la polémique et les nouvelles recommandations. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01299644

HAL Id: dumas-01299644

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01299644>

Submitted on 8 Apr 2016

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.

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le Vendredi 02 octobre 2015

Par Sophie JANDEAUX

**LES PILULES DE 3^{ème} ET 4^{ème} GENERATIONS :
LA POLEMIQUE ET LES NOUVELLES
RECOMMANDATIONS**

JURY

Président : - Monsieur J-M. CHILLON, Professeur de la Faculté de pharmacie d'Amiens.

Membres : - Madame A. HUYGHE, Docteur en pharmacie.
- Monsieur B. TINEZ, Docteur en pharmacie.

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, Monsieur Chillon, pour le temps qu'il m'a consacré et la rapidité de ses corrections. Ses conseils avisés m'ont permis de mieux organiser mon plan, d'élaborer un travail plus scientifique et de me recentrer sur l'essentiel. Je remercie les autres membres du jury, Amélie Huyghe et Benjamin Booba Tinez, pour leur travail consciencieux et leur bienveillance. Amélie, tu as été un modèle pour moi pendant toutes mes années d'études. Merci de m'avoir accompagnée et aidée à progresser. Nos discussions et nos repas du samedi me manquent. Booba, merci d'avoir toujours répondu présent quand j'en avais besoin. Merci pour ta gentillesse et ton soutien. Merci de m'avoir hébergée quand j'étais sans domicile

Un grand merci à mes parents. Vous m'avez tellement motivée / stressée que j'ai fini par terminer ma thèse! Maman, tu es si courageuse. Merci pour tes petites attentions, tes conseils de lecture, tes talents culinaires et ta tendresse. Papa, je voudrais te remercier pour m'avoir fait découvrir de nombreux pays, musées, restaurants, vins et golfs. Merci d'être toujours là pour moi et tous ceux à qui tu tiens. Je vous remercie pour les moments de bonheurs passés et les très nombreux à venir!

J'exprime toute ma gratitude à l'ensemble de ma famille et de ma belle-famille, en particulier à mes grands-parents pour m'avoir transmis de belles valeurs, pour leur gentillesse et leur générosité. A Didi pour son soutien sans faille même dans les épreuves difficiles. A mon parrain pour sa bonne humeur et sa disponibilité.

J'adresse toute mon affection à mes amis. J'ai rencontré des personnes formidables pendant mes études : Valentine, Perrine et Pauline (des filles pleines de vie), Constance et Geoffrey (mes « José et Liliane »), Benoit et Justine (et leur famille qui s'agrandie), FX et Charles (merci pour l'animation des soirées), Julie (merci pour ton sourire), Justine et Thibault et les autres.

Une mention spéciale à mes amis d'enfance. Céline, ta sincérité et ton écoute me manquent tous les jours. Merci pour toutes les aventures que nous avons vécues : Wrexham, Biarritz, Royan ... Merci pour les fou rires interminables, pour les soirées passées sur MSN et au téléphone. Ne t'éloigne pas trop et reviens vite. FX, je me rappelle de nos cookies d'avant théâtre, de nos discussions animées sur la politique, de nos crumbles et de nos escapades à Abbeville : que de belles années ! Je te remercie de me donner régulièrement de tes nouvelles, à très bientôt. Claire, j'ai passé tellement de bons moments avec toi ! Déjà petites, nous ne pouvions pas passer une journée sans nous voir : nous faisons de la

luge, du scoutisme et des « spectacles de danse ». Puis adolescentes, les « missions chaises », les caps, la piscine et les soirées pyjamas égayaient nos semaines. Ensuite nos années d'études, à cette occasion, je voudrais te remercier pour m'avoir soutenue pendant la P1. Enfin, merci de me détartre les dents. C'est toujours avec plaisir que je viens à Senlis et pas seulement pour les gaufres et le cheese-cake. Je vous souhaite beaucoup de bonheur à Basile et à toi.

A Florence, Bernadette, Christophe, Robert et l'équipe de la pharmacie du Marché. Merci de m'avoir accompagnée et soutenue de mes premiers pas au comptoir jusqu'à mon stage de 6^{ème} année. Merci aux filles pour leur conseils au préparatoire et pour les délicieux gâteaux.

A Brigitte, Aude et l'équipe de la pharmacie Bruyer-Contessoto. Vous m'avez accueillie chaleureusement tout comme les patients et je vous en remercie. J'ai apprécié apprendre à vos côtés et fêter les réussites à mes examens avec vous.

A Mme Vallez et l'équipe de la pharmacie Vallez. Je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez.

Merci à toutes les personnes que je n'ai pas citées et qui m'ont accompagnée.

Table des matières

Contenu

| | |
|--|----|
| 1. Présentation de la problématique : contraceptifs estro-progestatifs (COP) et risque thromboembolique..... | 8 |
| 1.1 Etapes de la réévaluation des COP de dernières générations | 8 |
| 1.2 L'affaire Marion Larat..... | 13 |
| 1.2.1 Présentation du cas | 13 |
| 1.2.2 Conséquences directes..... | 13 |
| 2. Physiologie de la coagulation et risque thromboembolique | 15 |
| 2.1 Hémostase..... | 15 |
| 2.1.1 Hémostase primaire | 15 |
| 2.1.2. La coagulation..... | 15 |
| 2.1.3 La fibrinolyse | 18 |
| 2.2. Risques thromboemboliques | 19 |
| 2.2.1. La triade de Virchow..... | 19 |
| 2.2.2. Risques thromboemboliques artériels | 20 |
| 2.2.3. Risques thromboemboliques veineux..... | 27 |
| 3. COP et risque thromboembolique | 38 |
| 3.1. Généralités du COP..... | 38 |
| 3.1.1 Mise sur le marché du premier COP..... | 38 |
| 3.1.2 Composition des COP | 38 |
| 3.1.3 Mécanisme d'action | 56 |
| 3.1.4 Les effets indésirables | 57 |
| 3.1.5 Les contre-indications | 57 |
| 3.1.6 Effets bénéfiques..... | 58 |
| 3.2. Les effets des COP sur la coagulation..... | 59 |
| 3.3 COP et sur-risque thromboembolique artériel | 60 |
| 3.3.1 Un sur-risque pour tous les COP | 60 |
| 3.3.2 Risque artériel et génération du progestatif | 60 |
| 3.3.3 Risque artériel et dose d'EE..... | 61 |
| 3.3.4 Conclusion | 61 |

| | |
|--|----|
| 3.4 COP et sur-risque thromboembolique veineux..... | 62 |
| 3.4.1 Un risque pour tous les COP..... | 62 |
| 3.4.2 Risque en fonction de la dose d'EE | 62 |
| 3.4.3 Risque en fonction du progestatif..... | 63 |
| 3.4.4 Le risque en fonction du délai d'exposition | 65 |
| 3.4.5 Conclusion | 66 |
| 3.5 Le climat estrogénique sous COP de dernières générations..... | 67 |
| 3.5.1 Deux marqueurs d'estrogénicité..... | 67 |
| 3.5.2 Diminution de l'hydroxylation de l'EE sous COP de dernières générations..... | 68 |
| 4. Recommandations..... | 69 |
| 4.1 Première prescription..... | 69 |
| 4.1.1 Titre à trouver ou réduire d'un niveau..... | 69 |
| 4.1.2 Informations sur la vie de la patiente..... | 69 |
| 4.1.3 La recherche des facteurs de risque de thrombose | 69 |
| 4.1.4 Autres antécédents de la patiente | 70 |
| 4.1.5 L'examen clinique..... | 71 |
| 4.1.6 L'examen gynécologique | 71 |
| 4.1.7 L'examen biologique | 71 |
| 4.1.8 Le bilan d'hémostase..... | 71 |
| 4.1.9 La prescription..... | 72 |
| 4.2 Les consultations de suivi..... | 72 |
| 4.3 La méthode BERCER | 73 |
| 4.3.1 Bienvenue..... | 73 |
| 4.3.2 Entretien..... | 73 |
| 4.3.3 Renseignement..... | 73 |
| 4.3.4 Choix..... | 73 |
| 4.3.5 Explication | 73 |
| 4.3.6 Retour..... | 74 |
| 4.4 Le rôle du pharmacien..... | 74 |
| 4.4.1 Primo-délivrance | 74 |
| 4.4.2 Renouvellement | 75 |
| 5. Conclusion | 77 |
| 6. Bibliographie..... | 78 |

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: la cascade de réactions enzymatiques lors de la coagulation (14). | 17 |
| Figure 2: la polymérisation de la fibrine (15). | 17 |
| Figure 3: les inhibiteurs de la fibrinolyse (18). | 19 |
| Figure 4: Les marqueurs biologiques de l'IDM (20)..... | 22 |
| Figure 5: l'arbre décisionnel devant une TVP (51). | 30 |
| Figure 6 le changement du site de liaison de la PCA lors de la mutation du facteur V de Leiden (67). 35 | |
| Figure 7 : Synthèse de l'estradiol (97). | 41 |
| Figure 8: : Différence entre le 17 β -estradiol et l'EE (113). | 43 |
| Figure 9 : les effets biologiques et le risque d'ETEV des COP en fonction de la génération du progestatif (138). | 48 |
| Figure 10: les relations hormonales entre les organes de l'axe gonadotrope de la femme (151) | 56 |
| Figure 11: La conduite à tenir en cas d'oubli de pilule sauf QLAIRA® (248). | 75 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : COP de 3ème génération réévalués en 2007 (3)..... | 9 |
| Tableau 2: Calcul du score de Wells (50)..... | 28 |
| Tableau 3: les 30 causes de décès les plus courants chez les fumeurs versus non-fumeurs (62). | 34 |
| Tableau 4: les différents types de COP (96) | 39 |
| Tableau 5: Les différents types de progestatifs et leurs propriétés (150) | 54 |
| Tableau 6: la différence de RR d'EVEV entre les progestatifs de 2ème génération et ceux de 3ème et 4ème générations..... | 65 |
| Tableau 7: RR de quelques COP par rapport à l'association EE 20 µg / lévonorgestrel (237). | 66 |

1. Présentation de la problématique : contraceptifs estro-progestatifs (COP) et risque thrombo-embolique

Le risque thrombo-embolique associé au COP est connu depuis longtemps : déjà en 1995, trois études publiées dans The Lancet mettaient en avant le risque d'événements thrombo-emboliques veineux (ETEVE) deux fois plus important avec les COP de dernières générations. Depuis la sortie sur le marché des COP de 3^{ème} et 4^{ème} générations, les autorités de santé ont réévalué à plusieurs reprises leur rapport bénéfice/risque. En décembre 2012, Marion Larat relance le débat en déposant une plainte contre le laboratoire commercialisant MELIANE©, suite à un accident vasculaire cérébral (AVC) survenu sous ce COP de 3^{ème} génération. A la suite de cette affaire très médiatisée, l'utilisation des COP de dernières générations baisse. Les autorités de santé décident de les positionner en seconde intention en cas d'intolérance aux COP de premières générations et de les retirer de la liste des médicaments remboursables.

1.1 Etapes de la réévaluation des COP de dernières générations

En 2001

La conclusion de l'European Medicines Agency (EMA) (1) fait état d'un risque ETEVE plus élevé avec la prise de COP de 3^{ème} génération associant 30 µg d'EE et du désogestrel ou gestodène qu'avec les COP de 2^{ème} génération. De plus, le risque est équivalent entre les COP de 3^{ème} génération qu'ils contiennent 20 µg ou 30 µg d'éthinylestradiol (EE). Malgré ce risque thrombo-embolique plus élevé, l'EMA confirme le rapport bénéfice/risque favorable des COP de 3^{ème} génération.

En 2002

La commission de la transparence compare les COP de 2^{ème} et de 3^{ème} générations. Il en résulte une efficacité identique en termes de contraception. Par contre le risque d'ETEVE est de 1,5 à 2 fois supérieur en utilisant les COP de 3^{ème} génération par rapport à l'utilisation des COP de 2^{ème} génération. La commission de transparence ne conclut pas sur le risque relatif d'événements artériels des COP de 3^{ème} génération comparativement aux COP de 2^{ème} génération faute d'études suffisantes. Il n'a pas été fait de distinction entre les COP de 3^{ème} génération avec une dose en estrogène inférieure à 30 µg et ceux qui en contiennent plus.

Le 10 octobre 2007

Suite à la demande du ministère de la santé, la commission de transparence réévalue les COP de 3^{ème} génération (tableau n°1). L'efficacité est la même entre les COP de 2^{ème} et 3^{ème} générations. La commission de transparence confirme le sur-risque veineux avec les COP de 3^{ème} génération (peu importe le progestatif utilisé). Selon l'étude RATIO (2), le risque de survenue d'un AVC est similaire entre les COP de 2^{ème} et 3^{ème} générations. La commission de la transparence donne un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) absent (niveau V). Elle recommande l'utilisation des COP de 3^{ème} génération en 2^{ème} intention et souhaite la réalisation de nouvelles études prospectives.

Tableau 1 : COP de 3ème génération réévalués en 2007 (3).

| Spécialités | progestatif | dose d'EE en µg |
|--------------------|--------------------|------------------------|
| CYCLEANE® | désogestrel | 20 |
| CYCLEANE® | désogestrel | 30 |
| MERCILON® | désogestrel | 20 |
| VARNOLINE® | désogestrel | 30 |
| VARNOLINE CONTINU® | désogestrel | 30 |
| MIRLETTE® | désogestrel | 30/150 |
| MIRLETTE® | désogestrel | 20/150 |
| HARMONET® | gestodène | 20 |
| MINESSE® | gestodène | 15 |
| MINULET® | gestodène | 30 |
| TRIMINULET® | gestodène | 30/40/30 |
| MELIANE® | gestodène | 20 |
| MELODIA® | gestodène | 15 |
| MONEVA® | gestodène | 30 |
| PHAEVA® | gestodène | 30/40/30 |
| CILEST® | norgestimate | 35 |
| TRICILEST® | norgestimate | 35 |
| EFFIPREV® | norgestimate | 35 |
| TRIAFEMI® | norgestimate | 35 |

Entre 2007 et 2012

Trente-huit spécialités de 3^{ème} génération, princeps et génériques, ont obtenu un avis favorable à l'inscription au remboursement. Elles ont un SMR important et sont indiquées en 2^{ème} intention en cas de contre-indications ou de mauvaise tolérance au COP de 1^{ère} ou 2^{ème} génération.

Entre 2009 et 2011

Suite à une publication (4), l'EMA a analysé plusieurs études concluant à un sur-risque veineux avec les COP de 4^{ème} génération composés de drospirénone (risque équivalent à celui des pilules de 3^{ème} génération) par rapport aux COP de 2^{ème} génération (5). Le rapport bénéfice/risque positif des COP de 4^{ème} génération est maintenu mais le sur-risque doit être mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

D'autres pays ont également réévalué le rapport bénéfice/risque de la drospirénone. Globalement il reste positif et bien que les ETEV puissent être graves, ils restent rares (6, 7, 8, 9).

Le 4 décembre 2012

La Haute Autorité de Santé (HAS) lance la fiche BUM : bon usage des médicaments sur les pilules estro-progestatives et conseille de privilégier les pilules de 1^{ère} et 2^{ème} générations.

Le 21 décembre 2012

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) envoie des lettres aux professionnels de santé pour informer du sur-risque de thrombose veineuse lié à l'utilisation des COP de dernières générations et donne des recommandations en vue de limiter ce risque :

- Avant toute prescription, rechercher les facteurs de risque et les contre-indications
- Informer les patientes sur le risque thrombo-embolique et les symptômes d'une thrombose
- Favoriser la prescription en première intention des COP de 2^{ème} génération.

Le 4 et 8 janvier 2013

L'ANSM organise une réunion avec les professionnels de santé.

Le 11 janvier 2013

L'ANSM donne des recommandations aux laboratoires concernant la publicité des COP. Ces derniers doivent avertir du sur-risque thrombo-embolique veineux de manière claire sans astérisque en bas de page.

Les mentions qui doivent apparaître sont les suivantes :

- Pour tous les COP

« L'utilisation de tout COP augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation » (cf. 4.4 mises en gardes et précautions d'emploi).

- Pour les COP de 3^{ème} génération et à base de drospirénone :

« Ce sur- risque est environ deux fois plus élevé pour les COP, par rapport à ceux de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel ».

- Pour STEDIRIL[®] :

« Le risque d'accident thrombo-embolique pour STEDIRIL[®] est plus élevé par rapport aux contraceptifs estro-progestatifs contenant une dose plus faible d'éthinyl-estradiol ».

- Pour QLAIRA[®], ZOELY[®], NUVARING[®], BELARA[®], TRIELLA[®] :

« Les effets de cette association estro-progestative sur ce risque par rapport aux autres contraceptifs hormonaux combinés ne sont pas connus ».

Le 22 janvier 2013

L'ANSM lance une procédure d'arbitrage du rapport bénéfice/risque des COP de 3^{ème} et 4^{ème} générations. Ce rapport est considéré comme négatif. En effet, le bénéfice du remboursement des COP de 3^{ème} génération sur la couverture contraceptive ne saurait compenser l'augmentation d'événements thrombo-emboliques qu'ils induisent comparativement aux COP de 1^{ère} et 2^{ème} générations. Le remboursement des COP de 3^{ème} génération n'est donc pas considéré comme d'intérêt de santé publique.

Le 26 mars 2013

L'ANSM publie son rapport sur les COP et le risque d'ETEVE. L'analyse des données pharmaco-épidémiologiques de 2000 à 2011 montre :

- 2529 accidents thrombo-emboliques veineux liés aux COP chez les femmes françaises âgées de 15 à 49 ans dont 1751 dus aux COP de 3^{ème} et 4^{ème} générations
- 20 décès par embolie pulmonaire (EP) attribués aux COP dont 14 causés par les COP de 3^{ème} et 4^{ème} générations.

Le 31 mars 2013

Suite à l'avis de la commission de la transparence, la ministre de la Santé décide d'avancer de 6 mois le déremboursement des COP de 3^{ème} génération au 31 mars 2013 laissant aux femmes une période transitoire réduite pour revoir leur contraception. Elle a également insisté sur le fait que les COP de 3^{ème} et 4^{ème} générations ne devraient pas être prescrits en première intention.

Le 11 octobre 2013

Les conclusions de la France et du Royaume-Uni sont présentées au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

- L'ensemble des COP a un rapport bénéfice/risque favorable, l'efficacité contraceptive et la tolérance est la même pour tous.
- Le risque de survenue d'événements thrombo-emboliques est plus important chez les femmes utilisant un COP que chez les non-utilisatrices. Les COP ayant pour progestatif le gestodène, le desogestrel ou la drospirénone présentent un risque plus élevé que les COP de 2^{ème} génération. Le lévonorgestrel et le norgestimate présente un risque équivalent. Etant donné le manque d'études significatives, il faudra utiliser avec prudence le dienogest, la chlormadinone et le nomegestrol.
- Le risque veineux est mal-connu des professionnels de santé et les utilisatrices sont peu informées.
- La prescription des COP de 3^{ème} génération est recommandée en seconde intention en cas d'intolérance aux COP de 2^{ème} génération.

Ces conclusions sont validées par le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) en novembre 2013.

1.2 L'affaire Marion Larat

En France, c'est véritablement la médiatisation de l'affaire Marion Larat qui entraîna le déremboursement de ces COP, la réaffirmation du risque et des règles de prescription et le changement de mode de contraception pour de nombreuses françaises.

1.2.1 Présentation du cas

Le 13 juin 2006, Marion Larat, prenant MELIANE® (COP de 3^{ème} génération commercialisé par le laboratoire BAYER®) depuis quelques mois, est victime d'un AVC.

En 2010, l'analyse des prises de sang révèle qu'elle porte la mutation du facteur V de Leiden.

En juin 2012, la commission régionale de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux impute l'AVC à la prise de MELIANE®.

Le 14 décembre 2012, elle porte plainte auprès du tribunal de grande instance de Bobigny contre le laboratoire BAYER® pour « atteinte involontaire à l'intégrité de la personne humaine » et aussi contre le directeur général de l'ANSM pour « non-respect du principe de précaution ». Son histoire est relatée dans Le Monde. Marion Larat se retrouve sur le devant de la scène médiatique.

Le 16 octobre 2013, elle publie « la pilule est amère » aux éditions Stock®.

En 2013, de nombreuses plaintes relatives aux COP de 3^{ème} et 4^{ème} génération sont déposées. Suite à cette vague médiatique, des femmes arrêtent leurs pilules en cours de cycle entraînant une augmentation de 4,7% des IVG selon la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des statistiques (DREES) (10).

Marion Larat revendique l'arrêt de commercialisation des COP de 3^{ème} et 4^{ème} générations, le dédommagement des victimes et un dépistage systématique des anomalies de la coagulation.

1.2.2 Conséquences directes

1.2.2.1 La vente des contraceptifs en France de janvier 2013 à avril 2014

L'alerte émise par les autorités de santé a été entendue et les françaises ont changé leur mode de contraception.

L'ensemble des ventes de contraceptifs hors préservatif n'a que très peu baissé. En revanche, la vente de COP a diminué de 5,6 % compensée par une hausse de 26% des contraceptifs autres, en particulier pour le DIU au cuivre. L'utilisation des COP de 3^{ème} et 4^{ème} générations a chuté de 48% alors que celle des COP de 1^{ère} et 2^{ème} générations a augmenté de 32%. Le ratio des ventes de COP de premières générations versus celles de 3^{ème} et 4^{ème} générations est de 79% vs 21% en 2014 contre 52% vs 48% en 2012 (11).

1.2.2.2 La baisse des embolies pulmonaires

Ces changements de consommation sont à mettre en parallèle avec la baisse de 11,2% des EP pour les femmes âgées de 15 à 49 ans entre 2012 et 2013 (2704 hospitalisations en 2013 contre 3045 en 2012). Cette baisse est plus importante pour les femmes âgées de 15 à 19 ans.

La polémique de 2012 permet de faire le point sur le risque thrombo-embolique artériel et veineux lié aux COP. Afin de comprendre ce risque, nous allons d'abord revoir la physiologie de la coagulation, puis les maladies thrombo-emboliques associées à la prise de COP, ensuite l'effet des COP sur la coagulation en fonction de leur composition et enfin les nouvelles recommandations liées à la prescription et à la délivrance des COP.

2. Physiologie de la coagulation et risque thromboembolique

2.1 Hémostase

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologique permettant l'arrêt du saignement.

Elle se différencie en trois phases : l'hémostase primaire qui comble la brèche vasculaire grâce à la formation d'un thrombus blanc, l'hémostase secondaire ou coagulation qui permet le renforcement de ce thrombus en formant le thrombus rouge et la fibrinolyse qui consiste en la destruction du caillot fibrineux.

2.1.1 Hémostase primaire

Suite à une brèche vasculaire, l'organisme réagit, en premier lieu, par une vasoconstriction locale dans le but de diminuer ou stopper l'hémorragie. Puis les plaquettes adhèrent au sous-endothélium par les GP Ib en présence du facteur de von Willebrand (FvW). L'adhésion plaquettaire entraîne l'activation d'autres plaquettes circulantes. Les plaquettes s'accumulent et fixent le fibrinogène via les GP IIb IIIa. Cette agrégation plaquettaire aboutit à la formation d'un clou plaquettaire (12).

2.1.1.1. L'activation plaquettaire

L'activation plaquettaire entraîne l'externalisation de phospholipides chargés négativement dont la phosphatidyl sérine (PhS). Les plaquettes peuvent également émettre des microvésicules portant la PS. La PS permet de fixer des facteurs de la coagulation et de catalyser les réactions enzymatiques.

2.1.2. La coagulation

Elle se présente telle une cascade de réactions enzymatiques ayant pour finalité la formation de fibrine insoluble. Les réactions enzymatiques permettent de transformer les pro-enzymes inactives en enzymes actives par une protéolyse. Elles ont lieu sur des surfaces phospholipidiques.

2.1.2.1. Les facteurs de la coagulation vit K-dépendants

Les facteurs de la coagulation II, V, VII, IX et X ou la prothrombine, la proaccéléline, la proconvertine, le facteur Stuart et le facteur antihémophilique B (PPSB) sont vit k-dépendants : ils subissent une gamma-carboxylation en présence de vit K dans le foie pour être activés. Cette activation leur permet de se lier au calcium provoquant la formation d'un pont entre ces protéines et la PS et également un changement de conformation. Ainsi, les protéines vit K-dépendantes (substrat et enzyme) peuvent se lier aux phospholipides (13).

2.1.2.2. Les co-facteurs

Les facteurs V et VIII nécessitent une activation par protéolyse permettant leurs liaisons aux phospholipides, à l'enzyme et au substrat. Ils potentialisent la vitesse de réaction enzymatique.

2.1.2.3. Le processus

La coagulation commence par l'expression de facteur tissulaire (FT) par les fibroblastes et les cellules endothéliales sous l'action des médiateurs de l'inflammation. Le FT permet d'abord d'activer le F-VII circulant. Le complexe FT-F-VII activé peut soit activer directement le F-X, soit activer le F-IX (si peu de FT ou si trop d'inhibition par le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)). Ce dernier conjointement à l'action du F-VIII, de phospholipides et de calcium activera dans un second temps le F-X. Les deux voies aboutissent à la formation de F-Xa. Le complexe prothrombinase (F-Xa + F-Va + phospholipides + calcium) active le F-II avec alors passage de la prothrombine inactive en thrombine. La thrombine agit alors sur le fibrinogène (figure n°1) pour former la fibrine stabilisée.

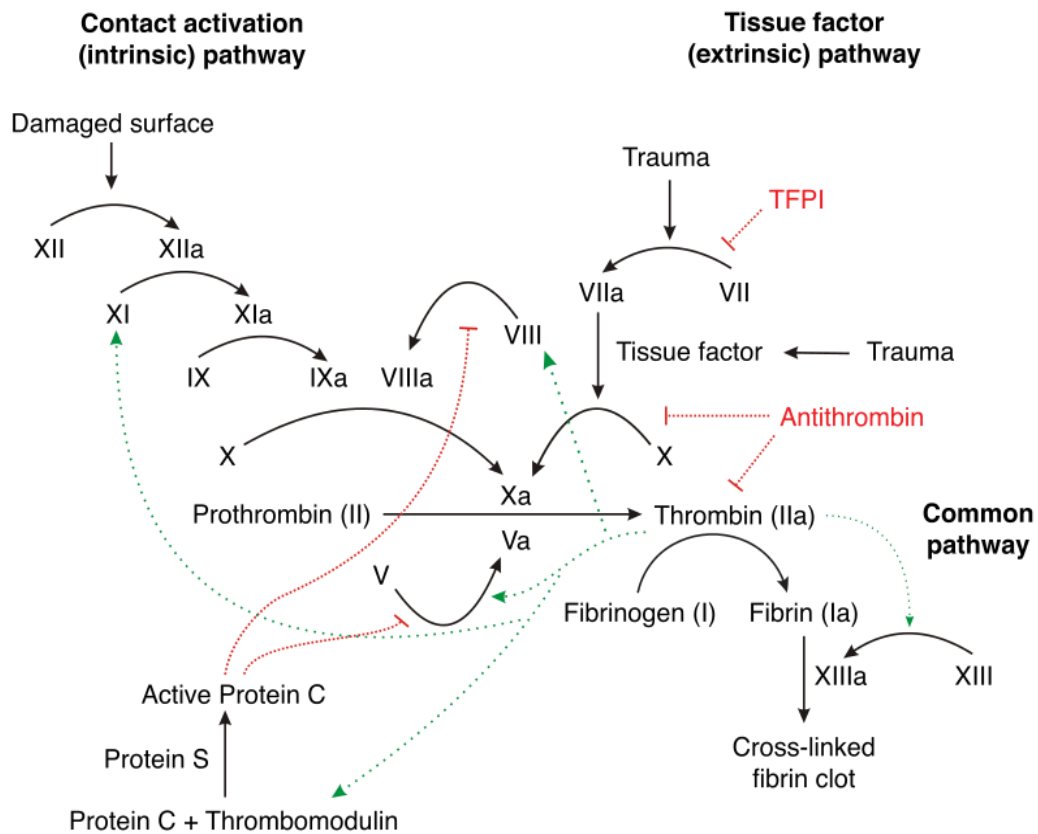


Figure 1: la cascade de réactions enzymatiques lors de la coagulation (14).

2.1.2.4. La fibrinogenèse

La thrombine libère les fibrinopeptides A et B de la molécule de fibrinogène (figure n°2). Cette modification crée des monomères de fibrine. Ces monomères forment un réseau de fibrine stabilisé par des liaisons covalentes grâce au F-XIIIa.

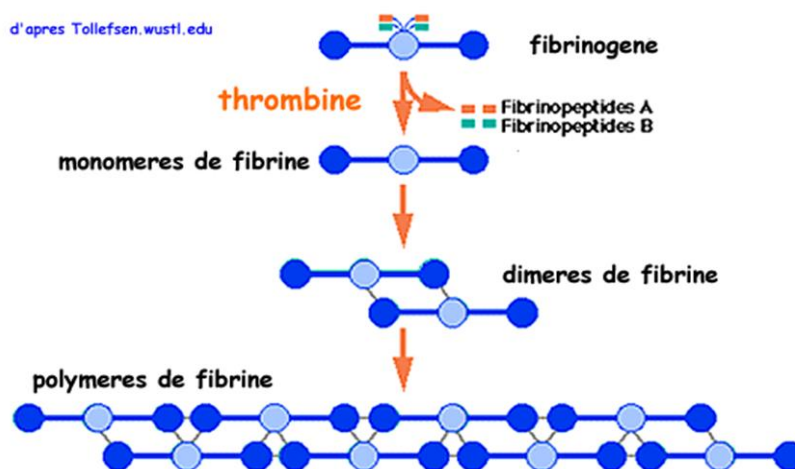


Figure 2: la polymérisation de la fibrine (15).

2.1.2.5. L'amplification de la coagulation

La thrombine en plus de permettre la formation de la fibrine, va s'auto-amplifier en activant les cofacteurs F-VIII et F-V et le F-XI (autre voie de génération de la thrombine). Elle recrute et active aussi d'autres plaquettes.

2.1.2.6 Les inhibiteurs de la coagulation

L'activation des facteurs de la coagulation est régulée par les inhibiteurs de la coagulation.

Il existe 3 inhibiteurs principaux : l'antithrombine (AT), le système protéine C (PC) et protéine S (PS) et le TFPI.

- L'AT est synthétisée par le foie. Elle cible les protéases à sérine : F-IIa, F-Xa, F-IXa et F-XIa, non liés à la surface membranaire.
- La PC est une protéine produite par le foie en présence de vit k. La PS, son co-facteur, est synthétisée par le foie et les cellules endothéliales. Le complexe thrombine/thrombomoduline et l'endothelial cell protein C receptor (EPCR) activent la PC qui en présence de PS détruit les cofacteurs F-Va et F-VIIIa.
- Le TFPI, issu des cellules endothéliales, inhibe l'initiation de la coagulation par le FT. Il bloque le F-Xa et le complexe FT-F-VIIa.

2.1.3 La fibrinolyse

La fibrinolyse a pour finalité la dégradation du caillot de fibrine. Elle peut être sanguine ou tissulaire. Elle est assurée par la plasmine issue du plasminogène. Le plasminogène est une glycoprotéine synthétisée par le foie, il se fixe au caillot de fibrine. Il est le précurseur de la plasmine, enzyme protéolytique. Cette dernière est capable de cliver la fibrine en plusieurs fragments. Elle s'attaque également au fibrinogène et aux facteurs de la coagulation : facteurs V, VIII, XIII, Vwf.

Suite à divers stimuli (thrombine, TNF, stase veineuse...), les cellules endothéliales sécrètent le tissu Plasminogen Activator (t-PA), principal activateur du plasminogène. Il présente une forte affinité pour le plasminogène fixé à la fibrine et catalyse sa transformation en plasmine. La plasmine fixée à la fibrine commence son travail de lyse. Les produits de cette dégradation seront épurés par le foie. Une autre voie d'activation est possible via la pro-urokinase qui se fixe au plasminogène pour devenir l'urokinase.

La fibrinolyse est inhibée par (figure n°3) :

- l'antiplasmine qui agit sur la plasmine circulante (16)
- le plasminogen activator inhibitor (PAI) qui neutralise les catalyseurs de la fibrinolyse : t-PA et urokinase
- le thrombine activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), qui, activé par l'association thrombine-thrombomoduline (nécessite un haut taux de thrombine), devient un carboxypeptidase B éliminant les sites de fixation C-terminaux de la fibrine (17).

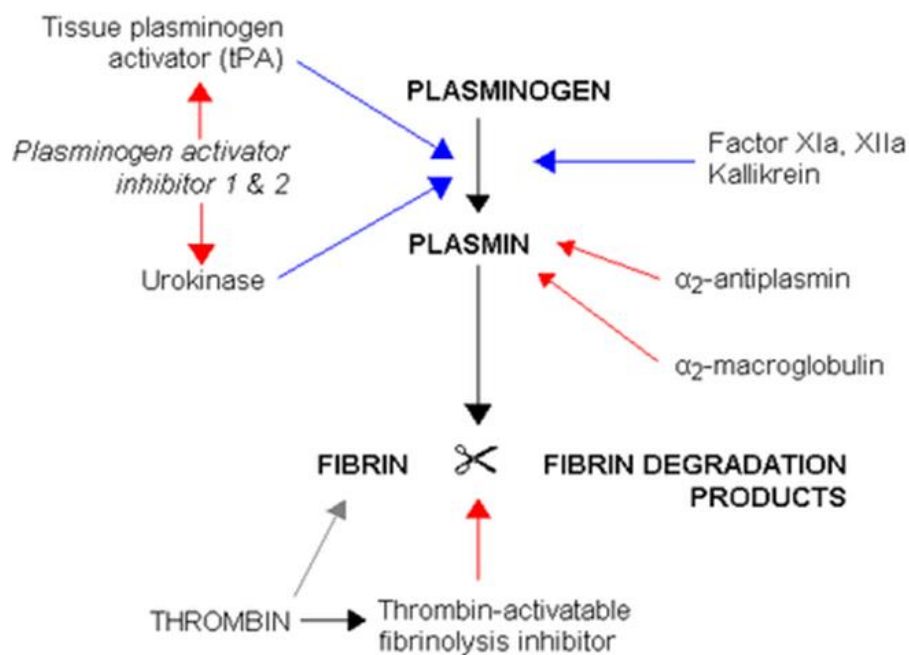


Figure 3: les inhibiteurs de la fibrinolyse (18).

2.2. Risques thromboemboliques

Nous allons aborder les maladies thrombo-emboliques liées à la prise de COP et les facteurs favorisants.

2.2.1. La triade de Virchow

Selon Virchow (19) trois mécanismes rentrent en jeu dans le processus de la thrombose, la stase, l'altération de la paroi artérielle et l'hypercoaguabilité.

- La stase est le ralentissement du flux sanguin. Elle est favorisée par un alitement, une immobilisation prolongée, une insuffisance veineuse ou une insuffisance cardiaque.

- L'altération de la paroi vasculaire est une rupture de l'endothélium vasculaire. Elle est favorisée par un traumatisme, la chirurgie, une inflammation, l'athérosclérose...
- L'hypercoaguabilité est due à des anomalies de la coagulation constitutionnelles ou acquises. Les causes peuvent être un déficit en inhibiteurs de la coagulation, des mutations ou des traitements pro-coagulants.

Il peut être distingué deux types de risques thrombo-emboliques selon le siège de la thrombose : les risques thrombo-emboliques veineux et les risques thrombo-emboliques artériels.

2.2.2. Risques thromboemboliques artériels

2.2.2.1. Définition

Une thrombose artérielle consiste en la formation d'un thrombus qui vient rétrécir le diamètre de l'artère. Les complications peuvent être très graves comme un AVC ischémique ou un infarctus du myocarde (IDM). Le facteur prédominant des thromboses artérielles est l'altération de la paroi pariétale. Ce facteur vasculaire est surtout causé par l'athérosclérose et de façon moins fréquente par une inflammation (artérite) ou un anévrisme. Les thromboses artérielles siègent principalement dans les artères des membres inférieurs, l'aorte, les artères coronaires, cérébrales et mésentériques.

2.2.2.2. L'IDM

2.2.2.2.1. La physiologie

Une plaque d'athérome est un épaississement de l'intima du vaisseau, constituée d'un corps lipidique central et d'une chape fibreuse externe. Des facteurs comme un volume important du corps lipidique, une réaction inflammatoire et une néovascularisation confèrent à la plaque son caractère «fragile». La rupture de la plaque entraîne une agrégation plaquettaire et la cascade de la coagulation favorisant la formation d'un thrombus plaquettaire. Le thrombus occlusif entraîne une ischémie myocardique (insuffisance d'apport en O₂ par rapport aux besoins du myocarde). L'ischémie, au bout de 30 minutes, engendre une nécrose de la zone infarctée du myocarde, de l'endocarde vers l'épicarde. La zone nécrosée perd son potentiel contractile. L'hyperkinésie de la zone non touchée et la dilatation du ventricule gauche en diastole permettent de maintenir le débit cardiaque. Au final, ces mécanismes entraînent une insuffisance ventriculaire gauche (le plus souvent).

2.2.2.2.2. Le diagnostic

Le diagnostic est posé grâce à la douleur et à l'électrocardiogramme (ECG). Le traitement n'attend pas la biologie.

2.2.2.2.2.1. La clinique

Le patient ressent une douleur rétrosternale, constrictive, intense, d'apparition brutale, irradiant très largement dans les membres supérieurs et la mâchoire. La douleur est prolongée. Elle peut être associée à des sueurs et une dyspnée.

D'autres signes apparaissent plus tardivement tels que la fièvre et la chute tensionnelle.

2.2.2.2.2.2. L'ECG

L'ECG représente l'activité électrique du cœur, il est à faire en priorité et permet un diagnostic rapide.

L'ECG montre une onde P correspondant à la dépolarisation des oreillettes, un complexe QRS correspondant à la dépolarisation des ventricules et à la repolarisation des oreillettes non visible et une onde T correspondant à la repolarisation des ventricules.

Les signes évocateurs sont :

- précocement, une grande onde T pointue
- ensuite un sus-décalage ST, c'est-à-dire que le segment ST se situe au-dessus de la ligne iso-électrique
- puis une large onde Q de nécrose due à une perte d'activité électrique de la partie nécrosée du myocarde.

Les dérivations dans lesquelles siègent les signes d'IDM permettent de déterminer la zone anatomique touchée.

2.2.2.2.2.3. L'échographie cardiaque

L'échographie cardiaque permet de déterminer la taille de l'IDM, sa localisation et les troubles cinétiques.

2.2.2.2.4. La biologie

La biologie permet de confirmer le diagnostic. L'élévation du taux des enzymes cardiaques est précoce et le syndrome inflammatoire apparaît plus tardivement.

2.2.2.2.4.1. Les enzymes cardiaques

Les principales enzymes cardiaques utilisées comme marqueurs de l'IDM sont la myoglobine, la créatine kinase MB (CK-MB) et les troponines (figure n°4).

- La myoglobine est un marqueur peu spécifique, elle est une protéine des muscles squelettiques et du myocarde. L'élévation de sa concentration est précoce : à partir de la 2^{ème} heure post-IDM, puis elle atteint son pic entre la 4^{ème} et la 12^{ème} heure post-IDM. L'élévation dure environ 24 heures. L'intérêt du dosage est surtout pour un diagnostic précoce et sa bonne valeur prédictive négative.
- La CK-MB est présente surtout au niveau du myocarde. L'élévation de sa concentration apparaît entre la 3^{ème} et la 12^{ème} heure suivant l'IDM, elle présente un pic à la 24^{ème} heure. L'élévation dure 72 heures environ. Ce marqueur est moins utile que la myoglobine dans le diagnostic précoce.
- Les troponines (T, C et I) sont des protéines qui régulent la contraction musculaire en fonction de la concentration de calcium. L'isoforme cTnT de la troponine T et l'isoforme cTnI de la troponine I sont spécifiques du myocarde. Leurs concentrations augmentent à partir de la 2^{ème} à la 4^{ème} heure post-IDM et présentent un pic vers la 14^{ème} heure. L'élévation du taux de cTnT dure plus de 10 jours et celle du taux de cTnI dure 75 à 150 heures.

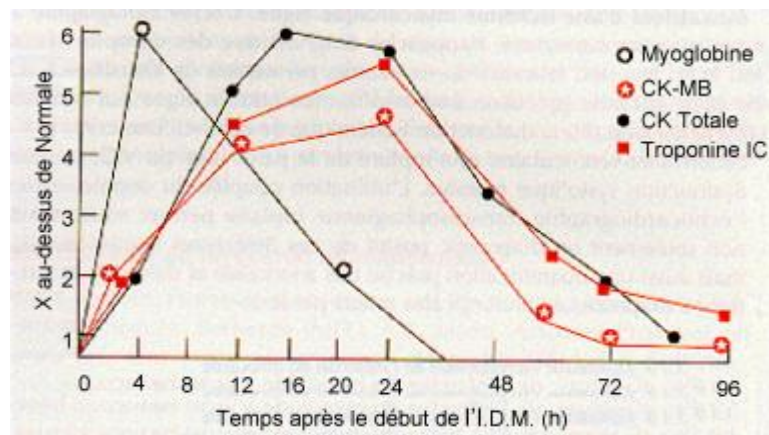


Figure 4: Les marqueurs biologiques de l'IDM (20).

2.2.2.2.4.2. Un syndrome inflammatoire

Le syndrome inflammatoire apparaît à partir du 2^{ème} ou 3^{ème} jour et correspond à l'élévation de la protéine C réactive (CRP), de la vitesse de sédimentation (VS), de la fibrine et des leucocytes.

2.2.2.3. L'AVC ischémique

2.2.2.3.1. La physiologie

Lors d'un AVC ischémique, un thrombus obstrue une artère cérébrale entraînant un infarctus cérébral. L'athérosclérose ou les pathologies cardiaques peuvent notamment être à l'origine de la formation de ce thrombus.

2.2.2.3.2. Le diagnostic

Le diagnostic repose sur une clinique évocatrice et est appuyé par l'IRM ou à défaut le scanner.

2.2.2.3.2.1. La clinique

Le débit sanguin cérébral (DSC) dépend de la pression de perfusion cérébrale et de la résistance vasculaire (loi de Poiseuille). L'abaissement du DSC en dessous de 20 ml/100g de tissus/min entraîne une inhibition de l'activité cérébrale et un déficit neurologique donnant des symptômes cliniques.

Le déficit neurologique est d'apparition brutale et d'origine ischémique. Les symptômes dépendent de la région touchée. Cependant certains symptômes sont plus souvent retrouvés.

Le patient peut souffrir de faiblesse musculaire voire d'hémiplégie, de perte de sensibilité et de l'équilibre. La vision peut être touchée: cécité, hémianopsie ou diplopie. Le patient peut présenter des troubles de la parole comme la dysarthrie ou l'aphasie. Il peut ressentir une céphalée brutale. Les symptômes peuvent être irréversibles.

2.2.2.3.2.2 Le scanner

Le scanner permet de différencier un AVC ischémique d'un AVC hémorragique. Une zone d'hypodensité à l'image suggère un infarctus cérébral alors qu'une zone d'hyperdensité évoque un AVC hémorragique. Le scanner est le plus souvent utilisé à cause du manque d'IRM.

2.2.2.3.2.3. L'IRM

L'IRM possède la même spécificité que le scanner mais avec une sensibilité supérieure. L'IRM est bien plus performante que le scanner pour le diagnostic précoce des AVC ischémiques (21). Or les trois premières heures sont les plus importantes pour déterminer si le patient doit être traité par thrombolyse. L'IRM est plus précise pour la détermination de l'étendue de la zone infarctée. L'IRM est l'examen de choix, recommandé par la Société Française de Radiologie.

2.2.2.4. Principaux facteurs de risque thrombo-embolique artériel

Les principaux facteurs de risques artériels sont l'âge, l'indice de masse corporel (IMC), le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies, le diabète et la migraine (en particulier la migraine avec aura).

2.2.2.4.1 L'âge

Une étude (2) met en avant la relation entre le risque de survenue d'un AVC ischémique et l'âge de la femme. Ainsi le risque relatif (RR) d'AVC ischémique est de :

- 1,3 pour la tranche d'âge de 18 à 29 ans
- 2,3 pour la tranche d'âge de 30 à 39 ans
- 2,6 de 40 à 49 ans.

La même relation est faite avec l'IDM. Le RR d'IDM est de (23) :

- 0,1 pour les femmes âgées de 25 à 34 ans
- 0,2 pour les femmes âgées de 35 à 44 ans
- 0,6 pour les femmes âgées de 45 à 54 ans.

A partir de 45 ans, les risques vasculaires et métaboliques augmentent davantage et les COP ne devraient pas être envisagés.

2.2.2.4.2. L'IMC

L'obésité augmente la mortalité cardiovasculaire, le RR est de 1.9 pour les femmes présentant un IMC supérieur à 40 (24). Elle multiplie par 2 le risque de survenue d'un AVC ischémique (25). Toute hausse d'1 kg/m² engendre une hausse de 4 % du risque d'AVC ischémique (26). Pour un IMC > 30 kg/m², le RR d'IDM est de 3,4. Le risque augmente davantage si la patiente est obèse et utilisatrice de COP pour atteindre 5,1 (27).

L'obésité doit être prise en compte avant la prescription d'un COP d'autant plus qu'on estime à 19% la prévalence d'obèses en France en 2020 (28).

2.2.2.4.3. Le tabac

Le tabac augmente le risque de développer une athérosclérose et un IDM (29). Le risque est d'autant plus important que le patient fume une grosse quantité de cigarettes (29). Les fumeurs présentent un RR d'AVC ischémique à 1,9 (30). Le tabac associé à la prise de COP multiplie par 25 le risque de présenter un IDM (31). Par conséquent, les COP sont contre-indiqués chez les patientes de plus de 35 ans et fumeuses.

2.2.2.4.4. L'HTA

Les hypertendus ont un risque plus important de présenter une maladie cardiovasculaire (32). La pression artérielle (PA) est corrélée au risque d'AVC et d'IDM, elle augmente davantage le risque d'AVC que celui d'IDM (33). Ainsi l'HTA multiplie par 4 le risque de développer un AVC ischémique (34). A partir de 40 ans, le risque de décès par IDM double à chaque tranche de 20 mmHg de PA systolique (35).

2.2.2.4.5. La dyslipidémie

Le lien entre la cholestérolémie totale et les pathologies cardiovasculaires est connu depuis longtemps (36,37). Dès que le LDL-cholestérol excède le seuil de 2g/l, le risque artériel est multiplié par 4 (38). Outre le cholestérol, les triglycérides jouent également un rôle dans le risque artériel. L'élévation des

concentrations plasmatiques de triglycérides augmente de manière modérée le risque d'AVC ischémique (34).

2.2.2.4.6. Le diabète

Le diabète augmente le risque d'AVC : 1,5% des patients diabétiques développeront un AVC (39). Une étude analysant les données de 5 102 patients diabétiques de type II montre que 11 % d'entre eux présentent un IDM (40). L'abaissement d'environ 1% de l'hémoglobine glyquée, marqueur de la glycémie sur les 3 derniers mois, diminue le risque d'apparition d'IDM de 16 % (41).

Le risque artériel sous COP augmente en cas de diabète :

- Le RR d'IDM est de 2,1 à 4,7 chez une personne diabétique par rapport à une personne non-diabétique
- Le RR d'AVC est de 2 à 3 (27) chez les diabétiques.

La prescription d'un COP doit tenir compte du type de diabète, de l'âge de la patiente, des facteurs de risque associés et de la présence de complications(42).

2.2.2.4.7. La migraine

D'une part, la migraine augmente le risque de survenue d'un AVC ischémique. Il faut distinguer la migraine avec aura et celle sans aura. En effet, plusieurs méta-analyses (43, 44) montrent un RR d'AVC ischémique d'environ 2.21 pour la migraine avec aura alors qu'il n'est que de 1.53 environ pour la migraine sans aura.

Le risque est encore plus élevé avec l'association à d'autres facteurs de risque. La migraine associée au tabac multiplie par 9 le risque d'AVC ischémique comparativement aux patientes non migraineuses (43). Une étude (45) a analysé le rôle de la migraine et des COP dans l'AVC ischémique. Le RR est de 2 à 4 chez les femmes migraineuses sous COP comparativement aux femmes non migraineuses. Le RR est 2 à 14 chez les femmes migraineuses sous COP par rapport à l'absence de contraception.

D'autre part, la migraine augmente le risque d'IDM (46). Le RR est de 2,16 pour les migraineux versus les non-migraineux. En détail, le RR est de 2,86 en cas de migraine avec aura et de 1,85 en cas de migraine sans aura. Il faut cependant rester prudent puisqu'une autre étude ne montre pas de sur-risque d'IDM avec la migraine (47).

La migraine, notamment la migraine avec aura, est un facteur de risque artériel, en particulier lorsqu'elle est associée à la prise de COP (48).

2.2.3. Risques thromboemboliques veineux

2.2.3.1 Epidémiologie

Chaque année, les ETEV touchent 1 personne sur 1 000 (47).

- L'incidence de la thrombose veineuse profonde (TVP), plus fréquente, est de 1,24 cas pour 1 000 habitants.
- L'incidence de l'EP est de 0,6 cas pour 1 000 habitants.

2.2.3.2 La TVP

2.2.3.2.1. La physiopathologie

Une thrombose veineuse consiste en la formation d'un thrombus provoquant un rétrécissement de la lumière de la veine. Souvent, le thrombus se localise au niveau des membres inférieurs et plus précisément dans des nids valvulaires au niveau du mollet. Le thrombus initial, non-adhérent, s'étend principalement en aval, dans le sens de la circulation sanguine. La phase d'extension est généralement silencieuse et il y a un risque de migration de ce thrombus. Ensuite, le thrombus adhère à la paroi vasculaire et obstrue la lumière du vaisseau. C'est à ce stade que les signes cliniques apparaissent. Le caillot se transforme progressivement en tissu de granulation, ce qui entraîne un épaissement de la paroi vasculaire et une recanalisation par des néovaisseaux.

2.2.3.2.2. Le diagnostic

Le diagnostic de la TVP repose sur l'examen clinique, biologique et l'imagerie.

2.2.3.2.2.1. Clinique

L'examen des membres inférieurs doit se faire en comparant le membre suspect avec le membre sain.

Le médecin recherche une douleur, signe le plus fréquent. Il peut l'amplifier par le ballotement du mollet, la palpation et la manœuvre de Homans qui consiste en la dorsi-flexion du pied. Il recherche également un œdème unilatéral et dur en comparant les diamètres des deux jambes, une dilatation des veines superficielles et une chaleur du côté du membre atteint. Parfois une cyanose peut apparaître au niveau du pied.

Les symptômes cliniques généraux peuvent être une légère augmentation de la température et un pouls qui s'accélère progressivement.

Les signes cliniques seuls ne sont pas assez spécifiques et sensibles pour affirmer le diagnostic. Il est préférable de les associer aux facteurs de risque d'ETEVE pour estimer la probabilité d'avoir une TVP. Le score de Wells (49) permet de distinguer trois catégories de risque de TVP (tableau n°2).

- Un score ≤ 0 correspond à un risque faible.
- Un score compris entre 1 et 2 correspond à un risque modéré.
- Un score ≥ 4 correspond à un risque élevé.

Tableau 2: Calcul du score de Wells (50).

| TERRAIN : facteur de risque (/4) | |
|--|----|
| Cancer évolutif ou en traitement (curatif ou palliatif) dans les six derniers mois | +1 |
| Paralysie, parésie, immobilisation plâtrée pour moins de trois mois | +1 |
| Alitement pour plus de trois jours ou chirurgie majeure sous anesthésie générale ou locorégionale pour moins de trois mois | +1 |
| Antécédent personnel de TVP documentée | +1 |
| SIGNES LOCAUX (/5) | |
| Douleur à la palpation d'un trajet veineux profond | +1 |
| Œdème de tout un membre inférieur | +1 |
| Augmentation de la circonférence du mollet supérieure à 3 cm/opposé | +1 |
| Œdème unilatéral prenant le godet | +1 |
| Collatéralité veineuse superficielle (en absence de varices) | +1 |
| Autre diagnostic plus probable | -2 |

2.2.3.2.2.2. La biologie : dosage des D-dimères

Les D-dimères sont issus de la dégradation de la fibrine. Ce sont des marqueurs d'ETEV. Le dosage est réalisé avec un test ELISA. Cet examen est sensible mais peu spécifique. En effet, les D-dimères peuvent être augmentés avec l'âge, en cas de grossesse, suite à une chirurgie, à un cancer, à une infection, à une inflammation... Un taux normal $\leq 500 \mu\text{g} / \text{L}$ permet d'exclure le diagnostic de TVP alors qu'un taux élevé ne permet pas d'affirmer le diagnostic (nombreux faux positifs).

Ce dosage n'est pas indispensable si le score de Wells donne un risque élevé de TVP. Les patients concernés sont directement envoyés en imagerie.

2.2.3.2.2.3. L'imagerie

Les techniques d'imagerie principalement utilisées sont la phlébographie et l'écho-doppler.

2.2.3.2.2.3.1. La phlébographie

La phlébographie est l'examen d'imagerie de référence. C'est un examen invasif avec injection de produit de contraste iodé qui n'est plus couramment utilisé. L'injection de produit de contraste iodé se fait de manière bilatérale dans une veine du dos du pied.

Les signes évocateurs de thrombose sont la lacune et l'arrêt en cupule particulièrement quand ils sont retrouvés sur plusieurs clichés. Cependant un examen sans anomalie ne signifie pas qu'il n'y a aucune TVP. La phlébographie est utilisée en 2^{ème} intention si la technique ultrasonique ne peut être pratiquée ou si le diagnostic est incertain.

2.2.3.2.2.3.2. L'écho-doppler

L'écho-doppler est l'examen de première intention (figure n°5), il est non invasif. Le manipulateur compare le réseau veineux des deux membres.

Les signes évocateurs sont l'incompressibilité de la veine sous la pression de la sonde, le flux de couleur montrant le thrombus et la disparition de la variabilité du signal avec la respiration. Le principal inconvénient est que cet examen est à la fois machine et manipulateur-dépendant.

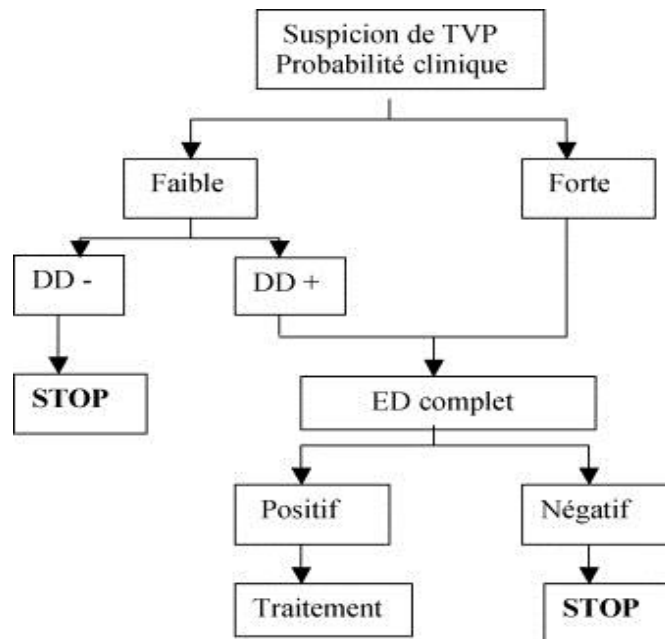


Figure 5: l'arbre décisionnel devant une TVP (51).

2.2.3.3 L'EP

2.2.3.3.1 La physiopathologie

Un fragment de thrombus peut se détacher : il prend alors le nom d'embolie. Cet embolie circule dans le sens du flux sanguin, en aval de sa zone de formation. Un vaisseau de diamètre inférieur stoppe la migration de l'embolie.

Dans le cas d'une EP, l'embolie est stoppé par le diamètre trop petit d'une branche de l'artère pulmonaire. Selon sa taille, du plus au moins volumineux, l'embolie se bloque dans le tronc pulmonaire, l'artère pulmonaire droite ou gauche ou les artères pulmonaires distales. D'un côté, l'embolie obstrue une artère et d'un autre côté, les produits de dégranulation des plaquettes et la thrombine provoquent une vaso-constriction des artérioles pulmonaires ainsi qu'une broncho-constriction. L'obstruction artérielle se traduit par une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et une HTA pulmonaire. Ces phénomènes ont pour conséquences l'augmentation de la post-charge ventriculaire droite. Une pression artérielle pulmonaire basse permet de maintenir un débit cardiaque normal (le ventricule droit maintient son volume d'éjection systolique) alors qu'une pression artérielle pulmonaire élevée entraîne une baisse du débit cardiaque. Au niveau pulmonaire, une part du poumon embolisé est ventilé mais plus vascularisé : c'est l'espace mort. L'hypocapnie alvéolaire engendre une

constriction. La pneumo-constriction est responsable d'une hypoventilation : c'est l'effet shunt associé à l'hypoxie. En cas d'embolie distale, un infarctus peut toucher le parenchyme pulmonaire.

La gravité de l'EP dépend du diamètre de l'embole et par conséquent de son siège. En effet, plus l'embole est volumineux, plus le territoire non perfusé sera important et plus les effets sur l'hémostase et les conséquences cardiaques seront graves.

L'EP est une urgence vitale. En effet une EP non prise en charge entraîne dans 30 à 40% des cas le décès.

2.2.3.3.2 Le diagnostic

Le diagnostic est posé grâce aux signes cliniques en particulier la dyspnée et la gêne respiratoire, à la biologie et à un large choix d'imagerie.

2.2.3.3.2.1 La clinique

Au niveau pulmonaire, le patient présente une dyspnée (gêne respiratoire), une douleur thoracique et parfois une hémoptysie et une toux.

Les autres signes cliniques peuvent être une tachycardie, de la fièvre, une syncope ...

2.2.3.3.2.2 La biologie

Les gaz du sang permettent d'affirmer l'EP alors qu'un taux normal des D-dimères permet de l'écarter.

2.2.3.3.2.2.1 Le dosage des D-dimères

Le dosage est fait de préférence avec la méthode ELISA. Le constat est le même que celui établi pour la TVP : une valeur normale des D-dimères ($\leq 500 \mu\text{g} / \text{L}$) permet d'écarter le plus souvent le diagnostic d'EP.

2.2.3.3.2.2.2 Les gaz du sang

Il est possible de retrouver une hypoxie, une hypocapnie et une alcalose respiratoire.

2.2.3.3.2.3 L'imagerie

L'examineur a le choix entre plusieurs techniques d'imagerie : la radiographie thoracique, l'angiographie pulmonaire, la scintigraphie pulmonaire de perfusion, l'échographie cardiaque et trans-oesophagienne et le scanner à balayage spiralé.

2.2.3.3.2.3.1 La radiographie thoracique

Elle est effectuée au lit du patient.

Un des signes caractéristiques est le signe de Westermark : présence d'une hyperclarté à l'endroit le moins vascularisé.

Cependant, un examen normal n'exclue pas le diagnostic d'EP car les signes sont souvent d'apparition tardive.

2.2.3.3.2.3.2 L'angiographie pulmonaire

Grâce à l'injection de produit de contraste, l'angiographie permet de visualiser les vaisseaux sanguins pulmonaires. L'angiographie a une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Elle permet de déterminer la pression artérielle pulmonaire, de visualiser le thrombus et d'évaluer la sévérité de l'EP.

2.2.3.3.2.3.3 La scintigraphie pulmonaire de perfusion

La scintigraphie pulmonaire de perfusion permet de capter, à l'aide d'une gamma-caméra, les rayonnements émis par le radiopharmaceutique injecté au patient. Elle étudie la vascularisation et la ventilation pulmonaire suite à l'injection d'un radiopharmaceutique. Elle a une faible spécificité. L'irradiation est moindre qu'avec l'angioscanner. Le défaut de perfusion et une ventilation conservée sont favorables à un diagnostic d'EP. Un examen normal permet d'exclure le diagnostic d'EP.

2.2.3.3.2.3.4 L'échographie cardiaque et trans-oesophagienne

L'échographie à l'avantage d'être facile à réaliser. En revanche, les signes directs de présence d'un thrombus sont difficiles à visualiser à l'instar des signes indirects. Ces signes sont par exemple : la

dilatation du ventricule droit et de l'artère pulmonaire, une baisse de taille des cavités gauches du cœur, un déplacement du septum vers le ventricule gauche.

2.2.3.3.2.3.5 Le scanner à balayage spiralé

Une lacune vasculaire soulignée par le produit iodé signe une EP. Cette technique ne permet pas de voir l'atteinte parenchymateuse.

2.2.3.4. Principaux facteurs de risque thrombo-embolique veineux

L'âge, l'IMC, tabac et les thrombophilies sont des facteurs favorisant les ETEV.

2.2.3.4.1 Age

En France, une étude (52) montre que les ETEV touchent particulièrement les sujets âgés. Tout âge confondu, l'incidence est de 1,8 accident pour 1000 français chaque année. Cette incidence atteint 10 accidents pour 1000 français de plus de 75 ans. De plus, l'étude note que trois quart des ETEV touche des personnes de plus de 60 ans. Chez les personnes âgées de 20 à 39 ans, l'incidence de TVP est de 0,28 %. Le risque augmente de manière exponentielle en fonction de l'âge puisque après 75 ans, l'incidence atteint 5 % (52). Les patients peuvent être classés en trois tranches d'âge : moins de 40 ans, de 40 à 60 ans et plus de 60ans, les patients d'une même tranche ayant un risque similaire (56).

2.2.3.4.2 IMC

Un IMC de plus de 30 kg/m² entraîne une élévation du risque d'ETEVE. Trois études vont dans ce sens et donne un RR compris entre 2,4 et 2,9 (54, 55, 56).

2.2.3.4.3 Tabagisme

Les femmes fumeuses présentent un RR d'EP de 1,9 (57) et les hommes fumeurs présentent un RR d'ETEVE de 2,8 (58). Chez les deux sexes, l'exposition au tabac donne un RR d'ETEVE de 1,43 (59) ou de 1,46 (tableau n°3) selon les études. Une étude (59) suggère l'implication, au moins en partie, du tabagisme dans les ETEVE chez les femmes sous COP. Un autre facteur rentre en jeu, l'effet-dose : le

risque de survenue d'ETEV est d'autant plus important que la dose de tabac consommée est importante (59, 60, 61).

Tableau 3: les 30 causes de décès les plus courants chez les fumeurs versus non-fumeurs (62).

| | Number of deaths | | RR (95% CI) |
|---|------------------|--------------|-------------------------|
| | Current smoker | Never smoker | |
| Chronic lung disease (J40-44) | 1789 | 121 | 35.3 (29.2-42.5) |
| Cancer of lung (C34) | 5633 | 698 | 21.4 (19.7-23.2) |
| Aortic aneurysm (I71) | 330 | 164 | 6.32 (5.17-7.71) |
| Intestinal ischaemia (K55) | 183 | 91 | 5.58 (4.27-7.29) |
| Cancer of mouth, pharynx, larynx, nasal cavity, or sinuses (C00-14,30-32) | 204 | 91 | 4.83 (3.72-6.29) |
| Coronary heart disease (I21-25) | 2726 | 1732 | 4.47 (4.19-4.77) |
| Cirrhosis or alcoholic liver (K70,74) | 478 | 256 | 3.35 (2.84-3.94) |
| Cancer of bladder (C67) | 178 | 156 | 3.29 (2.61-4.15) |
| Cancer of oesophagus (C15) | 450 | 397 | 3.10 (2.68-3.58) |
| Pneumonia (J12-18) | 494 | 408 | 3.09 (2.68-3.56) |
| Cerebrovascular disease (I60-69) | 1528 | 1458 | 3.06 (2.83-3.31) |
| Cancer of pancreas (C25) | 809 | 1082 | 2.30 (2.08-2.53) |
| Cancer of kidney (C64) | 246 | 360 | 2.10 (1.77-2.50) |
| Cancer of stomach (C16) | 247 | 329 | 2.00 (1.67-2.39) |
| Diabetes (E10-14) | 122 | 192 | 1.81 (1.43-2.31) |
| External causes* (V01-Y98) | 487 | 677 | 1.76 (1.56-2.00) |
| Pulmonary fibrosis (J84-1) | 88 | 162 | 1.53 (1.16-2.01) |
| Cancer of liver (C22) | 171 | 319 | 1.52 (1.24-1.85) |
| Venous thromboembolism (I26,80-82) | 327 | 669 | 1.46 (1.27-1.68) |
| Leukaemia (C91-95) | 176 | 416 | 1.34 (1.11-1.62) |
| Motor neurone disease (G12.2) | 154 | 374 | 1.29 (1.06-1.58) |
| Cancer of large intestine (C18-20) | 685 | 1671 | 1.25 (1.14-1.37) |
| Non-Hodgkin lymphoma (C82-85) | 214 | 561 | 1.16 (0.98-1.37) |
| Cancer of breast (C50) | 912 | 2295 | 1.13 (1.04-1.22) |
| Brain tumours (C71,D43) | 284 | 787 | 1.08 (0.94-1.25) |
| Cancer of ovary (C56) | 663 | 1953 | 1.04 (0.95-1.15) |
| Multiple myeloma (C90) | 120 | 385 | 1.02 (0.82-1.27) |
| Alzheimer's and dementia (F03,G30) | 129 | 400 | 1.01 (0.82-1.24) |
| Melanoma (C43) | 73 | 220 | 0.99 (0.75-1.31) |
| Cancer of endometrium (C54) | 84 | 393 | 0.75 (0.58-0.95) |

2.2.3.4.4 Thrombophilies

Les thrombophilies sont des anomalies de l'hémostase favorisant les ETEV. Les anomalies congénitales sont divisées en deux groupes. D'un côté, les thrombophilies sont dues à une mutation du facteur V de Leiden ou à une mutation 20210A de la prothrombine. D'un autre côté, les thrombophilies sont dues à un déficit en PC, PS ou en antithrombine.

2.2.3.4.4.1 Mutations

La mutation du facteur V de Leiden

La mutation du facteur V de Leiden est fréquente, elle a une prévalence de 5% (63). Cette mutation a été découverte en 1994 à Leiden (64).

La mutation faux-sens de Leiden donne, au niveau du gène, le remplacement d'une guanine par une adénine en position 1691 ce qui entraîne une substitution de l'arginine par la glutamine en position 506 (65). Cette mutation provoque la disparition d'un des sites de clivage du F-V sur lequel agit la protéine C activée (PCa) (66). La vitesse de clivage du F-V muté par la PCa est donc ralentie (figure n°6). Ce phénomène est appelé résistance à la protéine C activée (RPCa). La mutation du facteur V de Leiden rend l'activité de la PCa moins efficace et favorise une hypercoagulabilité.

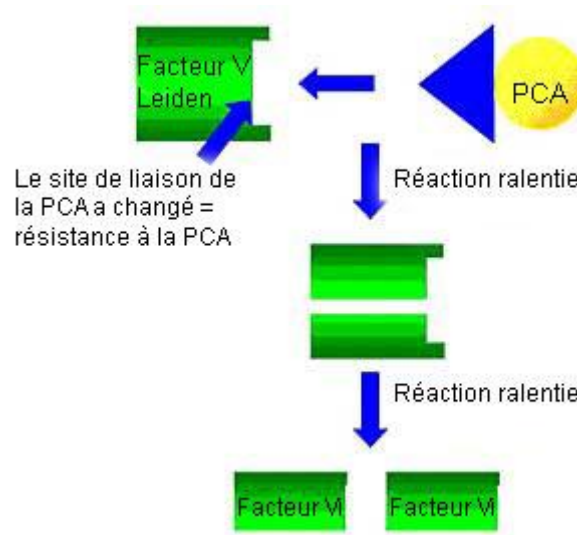


Figure 6 le changement du site de liaison de la PCa lors de la mutation du facteur V de Leiden (67).

Une étude donne une fréquence de 52% de RPCa chez les patients présentant un antécédent de TVP (68). D'autres études s'intéressant à un plus grand nombre de patients retrouvent une fréquence moyenne de RPCa de 20% chez le même type de patients (69, 70, 71, 72, 73). Chez les patientes

hétérozygotes le RR d'EVEV est de 8 (74) et passe à 30 (75) en cas de prise de COP. Chez les patientes homozygotes le RR se situe entre 50 et 100 (76).

La mutation G20210A

L'allèle 20210A a été découvert en 1996 (77) et est retrouvé dans 1 à 4% de la population (63).

La mutation 20210 correspond à la substitution d'une guanine par une adénine au niveau de la région 3'UTR du gène. Le gène muté permet une meilleure reconnaissance du site de clivage. Ceci aboutit à plus d'ARNm dans le cytoplasme et par conséquent à une augmentation de prothrombine circulante (77).

Le RR d'EVEV varie selon les études : une étude se veut rassurante en donnant un RR faible à 1,26 (713) alors que d'autres montre un risque multiplié par 3 à 5 (77, 78)

La mutation du F-V de Leiden est retrouvée chez 35% des patients présentant un EVEV et une mutation G20210A (79). Le RR d'EVEV est plus important pour les patients présentant une mutation G20210A associée à une mutation du F-V de Leiden (80).

2.2.3.4.4.2 Déficits en inhibiteurs de la coagulation

Les déficits en inhibiteurs de la coagulation sont responsables d'un état d'hypercoagulabilité. Ils peuvent être quantitatifs si les taux de ces inhibiteurs sont diminués et les activités conservées ou qualitatifs dans le cas contraire.

Déficit en antithrombine III

Le déficit en antithrombine III a été étudié pour la première fois par Egeberg (81). La prévalence est de 0,02% dans la population générale (82). Le gène codant l'antithrombine se trouve sur le chromosome 1.

Ce déficit représente la thrombophilie constitutionnelle la plus thrombogène car seulement 50% des patients adultes atteints de cette thrombophilie ne présenteront pas d'épisode thrombo-embolique. Un des problèmes majeurs de cette thrombophilie est une résistance relative à l'héparine puisque l'antithrombine III est son cofacteur (83).

Le RR d'EVEV est de 5 en cas de déficit en antithrombine (83). Le risque est favorisé par la prise de COP (84, 85).

Déficit en PC

Le déficit en PC touche 0,2 à 0,4% de la population générale (64). Le gène codant pour la PC se trouve sur le chromosome 2.

Les déficits congénitaux en PC sont principalement hétérozygotes : l'homozygotie est toujours symptomatique et souvent inconciliable avec la vie. Plusieurs formes existent : le déficit de type I, le plus fréquent (86), est une réduction du taux d'antigène (le taux de PC est d'environ 50% tandis que la valeur normale est de 70 à 130%) et de l'activité anticoagulante alors que le déficit de type II correspond à une baisse de l'activité anticoagulante avec un taux d'antigène normal.

Pour la première fois en 1981, la relation a été faite entre le déficit en PC et les ETEV (87). Les ETEV liés à un déficit en PC sont d'apparition précoce : la moitié survient avant 30 ans (88). Le déficit en PC entraîne une augmentation du risque d'ETEV (87, 89, 90). Le RR d'ETEV est de 6,5 en cas de déficit en PC (91).

Déficit en PS

Le déficit en PS touche entre 0,03% et 0,13% de la population générale (92). Le gène PROS 1 codant la PS se situe sur le chromosome 3 et possède 15 exons. Comme pour le déficit en PC, l'homozygotie est rare et entraîne des ETEV graves très précoces (93). Il existe trois types de déficits en PS. Le déficit de type I, quantitatif, est associé à une diminution de la PS totale, libre et de son activité. Le déficit de type II, quantitatif, est associé à une baisse de la PS libre et de l'activité de la PS. Le déficit de type III, qualitatif, correspond à un défaut d'activité de la PS. La grande majorité des déficits sont de type quantitatif (94).

3. COP et risque thromboembolique

3.1. Généralités du COP

3.1.1 Mise sur le marché du premier COP

La première pilule contraceptive a été inventée en 1956 : Il s'agissait d'ENOVID® associant un progestatif, la Norethindrone et un estrogène, le Mestranol pour améliorer la tolérance du progestatif. Elle a été commercialisée en 1960 aux États-Unis et en 1967 en France (loi Neuwirth, autorisant l'utilisation de contraceptifs (95)).

3.1.2 Composition des COP

Les COP sont composés d'un estrogène (l'EE, le plus utilisé, est un estrogène de synthèse, peu biodégradable, plus puissant que l'estrogène naturel, l'estradiol) et d'un progestatif de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} ou 4^{ème} générations (tableau n°4). Le mot génération est contesté. En effet il donne l'impression que les dernières molécules apparues sont les plus performantes alors que ce terme génération permet juste de distinguer leur contenu en progestatif et leur ordre d'apparition sur le marché. Il est important de rappeler que l'efficacité est équivalente pour tous les COP, si la patiente est observante.

Tableau 4: les différents types de COP (96)

| | Marque de Pilule | Nombre de Comprimés | Oestrogène En microgr/comp | Progestatif En microgr/comp |
|--------------------------------------|--|---|--|---|
| Pilule De 1ère Génération | Triella | 7 blancs 7 orangés 7 oranges | 35 Ethynilestradiol 35 Ethynilestradiol 35 Ethynilestradiol | 500 noréthistérone 750 noréthistérone 1000 noréthistérone |
| Pilule De 2ème Génération | Leeloo Gé / Lovavulo G | 21 | 20 Ethynilestradiol | 100 lévonorgestrel |
| | Optilova | 21 blancs actifs 7 rouges inactifs | 20 Ethynilestradiol | 100 lévonorgestrel |
| | Minidril / Ludéal G | 21 | 30 Ethynilestradiol | 150 lévonorgestrel |
| | Optidril | 21 jaunes actifs 7 rouges inactifs | 30 Ethynilestradiol | 150 lévonorgestrel |
| | Stédiril | 21 | 50 Ethynilestradiol | 500 norgestrel |
| | Adépal / Pacilia G | 7 blancs 14 orangés | 30 Ethynilestradiol 40 Ethynilestradiol | 150 lévonorgestrel 200 lévonorgestrel |
| | Trinordiol / Daily G / Amarence | 6 orangés 5 blancs 10 jaunes | 30 Ethynilestradiol 40 Ethynilestradiol 30 Ethynilestradiol | 50 lévonorgestrel 75 lévonorgestrel 125 lévonorgestrel |
| Pilule de 3ème Génération | Mélodia / Minesse / Edenelle | 24 jaunes actifs 4 blancs inactifs | 15 Ethynilestradiol | 60 gestodène |
| | Varnoline continu | 21 jaunes actifs 7 blancs inactifs | 30 Ethynilestradiol | 150 désogestrel |
| | Méliane / Carlin-20 / Felixita 20 Harmonet / Efezial 20 | 21 | 20 Ethynilestradiol | 75 gestodène |
| | Mercilon / Cyléane 20 / Desobel Gé 20 | 21 | 20 Ethynilestradiol | 150 désogestrel |
| | Monéva / Minulet / Felixita 30 Carlin 30 / Efezial 30 | 21 | 30 Ethynilestradiol | 75 gestodène |
| | Varnoline / Cyléane 30 / Desobel Gé 30 | 21 | 30 Ethynilestradiol | 150 désogestrel |
| | Cilest / Effiprev | 21 | 35 Ethynilestradiol | 250 norgestimate |
| | Phaeva / Tri-Minulet / Perléane | 6 beiges 5 marrons 10 blancs | 30 Ethynilestradiol 40 Ethynilestradiol 30 Ethynilestradiol | 50 gestodène 70 gestodène 100 gestodène |
| | Triafémi / Tricilest | 7 blancs 7 bleu ciel 7 bleu foncé | 35 Ethynilestradiol 35 Ethynilestradiol 35 Ethynilestradiol | 75 gestodène |
| | Pilule de 4ème Génération ou Nouveau Progestatif | Jasmine | 21 | 30 Ethynilestradiol |
| Jasminelle | | 21 | 20 Ethynilestradiol | 3 drospirénone |
| Jasminelle continu | | 21 jaunes actifs 7 blancs inactifs | 20 Ethynilestradiol | 3 drospirénone |
| Yaz | | 24 jaunes actifs 4 blancs inactifs | 20 Ethynilestradiol | 3 drospirénone |
| Autres Pilules | Diane 35 / Holgyème Lumalia / Evépar Minerva | 21 | 35 Ethynilestradiol | 2 acétate de cyprotérone |
| | Belara | 21 | 30 Ethynilestradiol | 2 acétate de chlormadinone |
| Oestrogène «naturel» | Qlaira | 2 jaunes foncés 5 rouges 17 jaunes clairs 2 rouges foncés 2 blancs inactifs | 3 valérate d'estradiol 2 valérate d'estradiol 2 valérate d'estradiol 1 valérate d'estradiol 0 valérate d'estradiol | 0 dienogest 2000 dienogest 3000 dienogest 0 dienogest 0 dienogest |
| | Zoely | 24 blancs actifs 4 jaunes inactifs | 1500 estradiol | 2500 nomegestrel acétate |
| Progestatifs Seuls Microdosés | Microval | 28 | | 30 lévonorgestrel |
| | Milligynon | 28 | | 600 noréthistérone acétate |
| | Cérazette / Antigone Gé | 28 | | 75 désogestrel |
| Progestatifs Seuls Normodosés | Lutenyl 5 mg | 2 x 10 | | 5 mg acétate de nomegestrol |
| | Luteran 10 mg | 2 x 10 | | 10 mg de chlormadinone |
| | Orgamétril | 30 | | 5000 lynestrenol |

La composition des COP a évolué au fil des années pour réduire les effets indésirables. Les trois points clés de l'évolution des COP sont :

- la réduction des doses d'EE associées à un risque métabolique et vasculaire
- le développement de nouveaux progestatifs moins androgéniques et plus antigonadotropes
- la variation des doses hormonales au cours du cycle.

3.1.2.1 Les estrogènes

3.1.2.1.1 Les différents groupes d'estrogènes

Il existe des estrogènes naturels et des estrogènes de synthèse.

D'un côté, les estrogènes naturels sont composés de l'estrone, de l'estriol et surtout du 17 β -estradiol. En contraception, le valérate d'estradiol est également utilisé, il s'agit d'un ester du 17 β -estradiol. Il libère rapidement la molécule d'estradiol et améliore son absorption intestinale. D'un autre côté, les estrogènes de synthèse regroupent : l'EE (présent dans la plupart des COP) et le mestranol qui sont des estrogènes stéroïdiens et le diéthylstilboestrol (non utilisé en contraception) qui est un estrogène non-stéroïdien.

3.1.2.1.2 La synthèse des estrogènes naturels

La synthèse des estrogènes dans l'organisme va être réalisée majoritairement au niveau des ovaires. D'autres voies (au niveau des glandes surrénales, du placenta, des tissus adipeux et de la peau) peuvent également participer à la synthèse des estrogènes.

Au cours de la phase folliculaire, la synthèse d'estrogène est prédominante. Suite à la libération d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH), le follicule dominant croît. L'ovaire produit de la progestérone à partir du cholestérol grâce au cytochrome P450 side chain cleavage et à la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD). Suite à l'action du cytochrome P450c17 et de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β -HSD), la progestérone devient la testostérone. Enfin, l'estradiol est formée à partir de la testostérone par aromatisation (figure n°7).

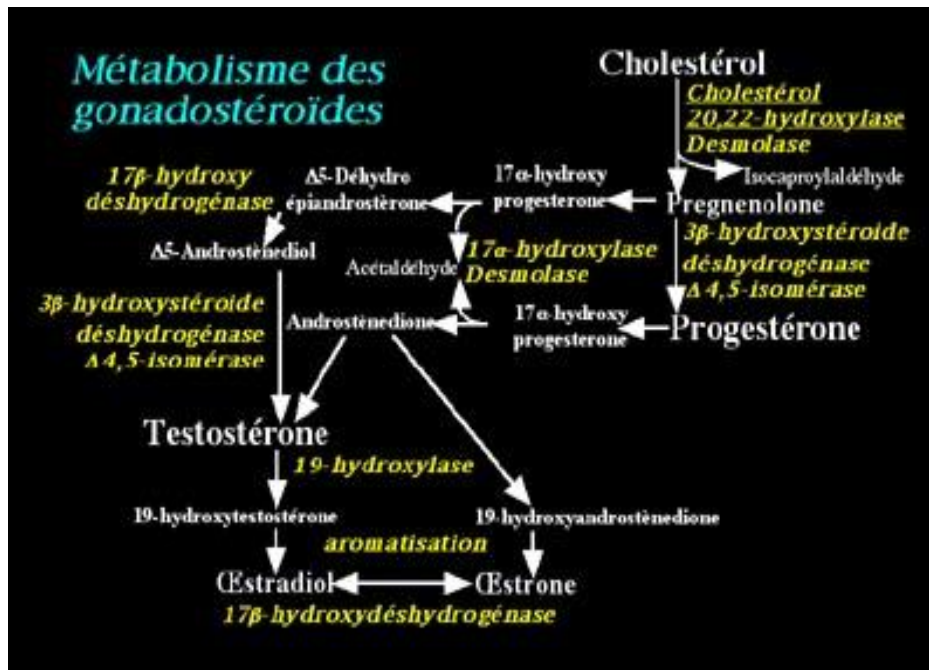


Figure 7 : Synthèse de l'estradiol (97).

Autres voies de synthèse des estrogènes

Les glandes surrénales produisent la déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androstènedione, précurseurs de l'estradiol. Le placenta transforme la DHEA d'origine maternelle et fœtale en oestrone et oestradiol. Il permet aussi la synthèse d'oestriol à partir de 16 α hydroxy S-DHEA du foie fœtal. Les tissus adipeux et la peau permettent également la synthèse des estrogènes.

3.1.2.1.3 Les récepteurs aux estrogènes

Les estrogènes se fixent à des récepteurs nucléaires, les récepteurs aux estrogènes Er α et Er β . Chez la femme, l'Er α est localisé dans l'ovaire, l'utérus, l'hypophyse, le rein, la glande mammaire et dans le cerveau (98) et l'Er β dans l'ovaire, l'utérus, le poumon, la rate et dans le cerveau (99). Ces récepteurs nucléaires sont formés de plusieurs domaines, dont le domaine C en doigts de zinc qui permet la liaison à l'ADN et le domaine E qui permet la liaison au ligand.

L'estrogène circule dans le plasma fixé à un transporteur, la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) et à l'albumine. L'estrogène traverse ensuite la membrane par diffusion pour rejoindre son récepteur nucléaire. La protéine de choc thermique, liée au récepteur en l'absence d'estrogène, se sépare du récepteur. Ce dernier se dimérise permettant la liaison à l'estrogène. Le complexe ainsi formé va se fixer sur une structure promotrice d'un gène au niveau de l'ADN (100) induisant l'expression de protéines. Parmi celles-ci, le récepteur de la progestérone est spécifique. De fait, les effets du

progestatif n'existent qu'après l'action de l'estrogène. Le foie est responsable du catabolisme des estrogènes qui sont ensuite excrétés dans l'urine.

3.1.2.1.4 Les effets des estrogènes

Comme indiqué précédemment, les récepteurs aux estrogènes sont principalement localisés au niveau de l'appareil génital, de l'hypophyse, du foie et des os. Ces organes sont les principaux sièges de l'action des estrogènes.

Au niveau sexuel :

- Les estrogènes participent à la différenciation sexuelle.
- A la puberté, ils permettent le développement : des caractères sexuels primaires et secondaires, des petites lèvres et de la morphologie féminine.
- Les estrogènes augmentent la contractilité du myomètre, l'épaississement de l'endomètre (mitoses). Ils favorisent la sécrétion d'une glaire cervicale filante par le col utérin, facilitant par la même l'entrée des spermatozoïdes. Ils permettent la croissance épithéliale au niveau du vagin. Ils diminuent la sécrétion de gonadoréline (GnRH) et de FSH par rétrocontrôle négatif et, à l'inverse, permettent le pic de LH en milieu de cycle. Ils favorisent la croissance ovarienne et folliculaire. Les estrogènes empêchent l'action de la collagénase sur la muqueuse utérine, la baisse de l'imprégnation estrogénique entraîne les menstruations.

Au niveau osseux : les estrogènes favorisent la croissance lors de la puberté. Ils stimulent l'action des ostéoblastes et inhibent celle des ostéoclastes (101) permettant ainsi le maintien de la densité osseuse (102).

Au niveau cérébral : les estrogènes sont des agonistes sérotoninergiques agissant sur les variations de l'humeur et sur la cognition (103).

Au niveau métabolique : les estrogènes élèvent les triglycérides, le Very Low Density Lipoprotein (VLDL) et le High Density Lipoprotéin-cholestérol (HDL-Chol) (104, 105) et abaissent le LDL-Chol (106) en augmentant les récepteurs au LDL (107, 108). La lipase hépatique est diminuée par un taux d'estrogène élevé (109, 110). Les estrogènes augmentent l'activité de la HMG-CoA réductase, enzyme permettant la synthèse de cholestérol.

Au niveau de l'hémostase : les estrogènes abaissent les taux de fibrinogène, d'antithrombine et de PS (cf 3.1.2)

3.1.2.1.5 La différence entre l'EE et l'estrogène naturel

Les différences pharmacologiques, biologiques et de contrôle du cycle entre l'EE et l'estrogène naturel justifient l'utilisation majoritaire de l'EE en contraception.

3.1.2.1.5.1 Les différences pharmacologiques

L'EE se différencie du 17 β -estradiol par la présence d'un radical éthyne en position 17 (figure n°8). Il est peu biodégradable et plus puissant que l'estrogène naturel. Suite à une prise orale, il est absorbé au niveau intestinal. Sa biodisponibilité est comprise entre 60 et 80 % (111, 112). L'EE possède une forte fixation à l'albumine plasmatique. Il a une dégradation hépatique lente et une demi-vie de 36 heures. Cette présence hépatique prolongée contribue à stimuler la synthèse de protéines hépatiques ayant un rôle dans l'hémostase, le métabolisme lipidique ou la pression artérielle.

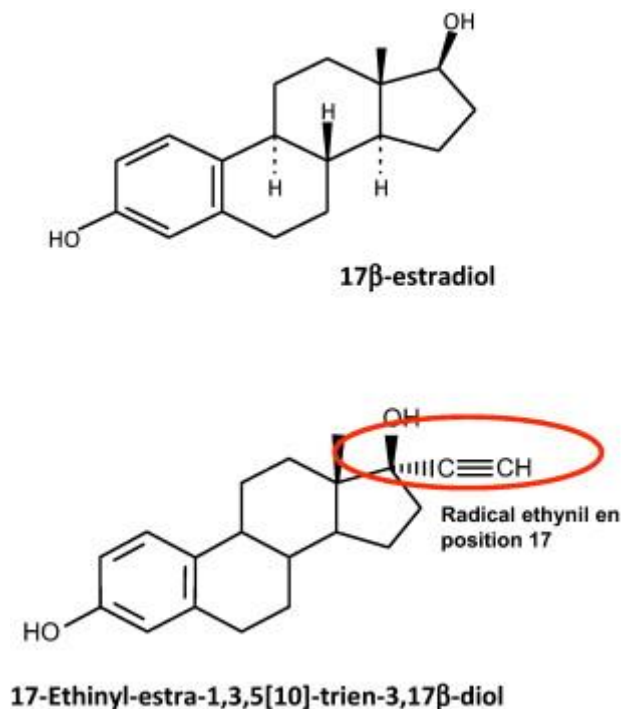


Figure 8 : Différence entre le 17 β -estradiol et l'EE (113).

Per os, l'estrogène naturel subit une hydrolyse entraînant une mauvaise absorption par l'intestin (111, 112). Sa biodisponibilité est mauvaise : environ 3% (111, 112, 114). Dans la circulation, l'estradiol se fixe à la SHBG (38%) et à l'albumine (60%). L'estradiol subit une hydroxylation et une conjugaison hépatiques puis est transformé en estrone par la 17 β -HSD (115). Sa demi-vie est donc plus courte que celle de l'EE.

L'EE subit un moindre métabolisme hépatique et a une demi-vie plus importante que l'estrogène naturelle. Ces qualités en ont fait l'estrogène de choix pour la contraception.

3.1.2.1.5.2 Les différences biologiques

Les études comparatives entre l'EE et l'estrogène naturel sont réalisées avec des femmes en période de ménopause pour éviter les interférences avec les estrogènes endogènes.

- La prise journalière d'EE dosé à 10 ou 20 µg augmente de 10 à 1000 fois plus la FSH, la LH, la SHBG et l'angiotensinogène que l'utilisation de 17 β-estradiol dosé à 1 ou 2 mg (116).
- La prise journalière d'EE dosé à 10 µg multiplie par 1,5 à 2,5 le HDL-chol, les triglycérides comparativement au valérate d'estradiol (117, 118). La hausse des triglycérides s'observe à partir de 1 µg d'EE. La hausse du HDL-chol et la baisse du LDL-chol s'observent pour une dose de 2,5 µg d'EE (119).
- La prise journalière de 50 µg ou 20 µg d'EE augmente davantage la prothrombine que le valérate d'estradiol dosé à 2 mg (120).

L'EE augmente davantage certains paramètres du métabolisme lipidique, de l'hémostase et de la tension artérielle que l'estrogène naturel.

3.1.2.1.5.3 La différence de contrôle du cycle

Le critère important pour le choix de l'estrogène dans la composition des COP est le contrôle du cycle. En effet, moins il y a de saignements intercurrents et plus l'observance de la patiente est bonne.

En contraception, l'estrogène doit permettre l'épaississement de l'endomètre et la production de récepteurs à la progestérone pour une future constitution de l'endomètre sécrétoire par le progestatif. Une imprégnation estrogénique non optimale ne permet pas une transformation sécrétoire complète, entraînant des saignements intercurrents et donc un mauvais contrôle du cycle.

Le 17 β-estradiol subit un métabolisme important par la 17 β-HSD et ne peut pas exercer pleinement son action proliférative sur l'endomètre. Le mauvais contrôle du cycle, pouvant jouer sur l'observance de la patiente, explique en partie l'utilisation de l'EE plutôt que de l'estradiol dans les COP (121, 122, 123).

Toutefois, il est possible d'utiliser un estrogène naturel mais il nécessite l'association d'un progestatif ayant un fort pouvoir antigonadotrope ou des variations de doses (COP multiphasiques) pour avoir un contrôle du cycle acceptable par la patiente.

3.1.2.1.6 Evolution de la composition en estrogène des COP

Au fur et à mesure des années, les laboratoires ont diminué la dose d'estrogène qui est associé à un risque plus important d'ETE. Lorsque'il fut difficile d'abaisser d'avantage la dose, ils ont cherché de nouveaux estrogènes.

Le mestranol étant métabolisé en EE, il nécessite des doses élevées. Il a donc été rapidement remplacé par son métabolite.

L'EE a d'abord été dosé entre 75 et 100 µg dans les pilules macrodosées. Celles-ci ont par la suite disparu au profit des pilules normodosées à 50 µg. Enfin, la fin des années 70 voit naître les pilules microdosées à 30 µg d'EE.

La diminution de la dose d'EE passant de 100 à 50 µg a permis une diminution du risque d'ETE. Il en a été de même dans les années suivantes avec le passage de 50 à 30 µg d'EE et l'arrivée des progestatifs de seconde génération.

Les propriétés antigonadotropes des progestatifs de 3^{ème} génération ont permis de décroître d'avantage les doses d'EE. Les pilules dosées à 20 µg d'EE sont apparues en 1990 et les années 2000 signent l'apparition des pilules dosées à 15 µg (MELODIA[®], MINESSE[®]). Elles présenteraient un risque thromboembolique plus faible (124, 125).

Puis, la course à la baisse a cessé, étant donné qu'une dose plus faible pourrait entraîner un mauvais contrôle du cycle.

Plus récemment, de nouvelles pilules ont été commercialisées contenant des estrogènes dits naturels, à savoir le 17 β-estradiol et le valérate d'estradiol. QLAIIRA[®] est une association de valérate d'estradiol et de dienogest, avec 26 comprimés actifs et 2 placebos et ZOELY[®] est une association de 17 β-estradiol et d'acétate de nomégestrol, avec 24 comprimés actifs et 4 placebos. La diminution de l'intervalle libre permet de réduire le risque d'oubli et les saignements (126). Ces estrogènes naturels ont une présence hépatique plus courte que l'EE permettant théoriquement une réduction des effets indésirables métaboliques et vasculaires.

3.1.2.2 Les progestatifs

3.1.2.2.1 Synthèse de la progestérone

La synthèse de la progestérone siège principalement au niveau des ovaires. Le cholestérol donne le prégnénolone grâce à l'action d'une desmolase. Puis ce dernier, suite à l'action de la 3 β -HSD et d'une isomérase, se transforme en progestérone. La LH conditionne la libération de progestérone. Elle débute avant l'ovulation et diminue en fin de 2^{ème} partie du cycle. En cas de grossesse, la progestérone est libérée par le corps jaune. D'autres organes peuvent synthétiser de la progestérone comme les surrénales, les testicules et le placenta.

3.1.2.2.2 Cinétique

Per os, la biodisponibilité de la progestérone est faible et sa demi-vie est courte. La progestérone subit une métabolisation hépatique importante. Certains dérivés progestatifs, qui sont des prodrogues, ont besoin de cette métabolisation hépatique pour leur activation. La circulation dans le sang s'effectue par liaison à l'albumine et à la transcortine. Les dérivés de la progestérone ont été développés pour augmenter la bio-disponibilité et résister à la métabolisation hépatique.

3.1.2.2.3 Les effets de la progestérone

La progestérone naturelle permet le maintien de la gestation, la constitution de la dentelle utérine et également le développement de la glande mammaire dans le but de préparer à la lactation. Les progestatifs de synthèse ont principalement un effet contraceptif.

Action progestative

Les progestatifs entraînent :

- un endomètre impropre à la nidation (127, 128): atrophie de l'endomètre et baisse de la vascularisation. L'endomètre a un aspect sécrétoire avec la constitution de la dentelle utérine.
- un épaissement de la glaire cervical réduisant ainsi le passage et la mobilité des spermatozoïdes (129).
- une diminution du péristaltisme tubaire et relâchement du myomètre

- un développement des seins.

Propriété anti-estrogénique

La progestérone a un effet anti-prolifératif sur l'endomètre, elle bloque la synthèse de ses récepteurs et des récepteurs à l'estrogène, elle favorise la transformation d'estradiol en estrone et diminue l'activité des facteurs de croissance. L'activité anti-estrogénique est plus importante avec les dérivés norstéroïdiens : le norgestrel a une activité anti-estrogénique 70 fois plus puissante que celle de la progestérone (130).

Propriété anti-gonadotrope

La progestérone diminue la sécrétion de LH-RH par action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire inhibant ainsi le pic de LH et aboutissant à la fin, à un blocage de l'ovulation. L'effet antigonadotrope dépend du progestatif utilisé (131, 132, 133, 134, 135).

Propriété anti-androgénique

La progestérone empêche la formation de dihydrotestostérone (DHT) par inhibition de la 5 α -réductase.

Propriété androgénique

Les dérivés norstéroïdiens possèdent une activité androgénique (masculinisme, acné).

Propriété anti-minéralocorticoïde

La progestérone bloque les récepteurs à l'aldostérone et augmente la natriurèse. La progestérone naturelle n'augmente pas l'angiotensinogène contrairement aux progestatifs de synthèse.

Action centrale

La progestérone élève la température de 0,5°C et entraîne une sédation en favorisant l'action de l'acide gamma aminobutyrique.

Action glucocorticoïde

Certains progestatifs sont des agonistes glucocorticoïdes : l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de chlormadinone et la progestérone. En revanche, les dérivés norstéroïdiens, principalement utilisés en contraception, ne présentent peu ou pas d'action glucocorticoïde (136). Cette action est responsable d'une insulino-résistance.

3.1.2.2.4 Classification des progestatifs de synthèse

Les progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone forment les trois premières générations de progestatifs alors que la 4^{ème} génération est formée de progestatifs dérivés de la progestérone. Les progestatifs issus de la progestérone sont les dérivés de la 17 OH-progestérone, le dérivé de la spironolactone et les dérivés norpregnanes.

Les progestatifs récents ont été développés dans le but d'être (137) (figure n°9) :

- plus antigonadotrope afin d'abaisser la dose d'EE
- moins androgénique afin, théoriquement, d'améliorer la tolérance.

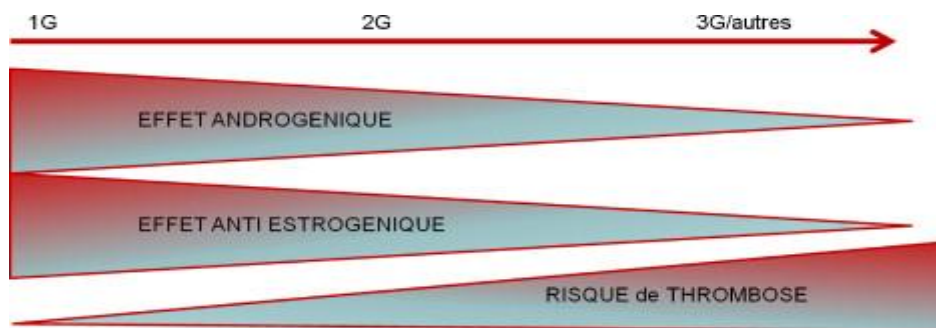


Figure 9 : les effets biologiques et le risque d'EVEV des COP en fonction de la génération du progestatif (138).

1^{ère} génération

En 1960, les COP de 1^{ère} génération sont commercialisés. Les progestatifs utilisés sont le norethistérone, le lynestrénol ou le diacétate d'éthynodiol. Ils sont faiblement antigonadotropes et sont donc associés à de fortes doses d'estrogène pour assurer un bon effet contraceptif. Ils provoquent de nombreux effets indésirables : des mastodynies, des migraines, de l'acné, une prise de poids, des dysménorrhées liés au fort pouvoir androgénique. Actuellement, TRIELLA® est la seule commercialisée en France.

2^{ème} génération

Le norgestrel et le lévonorgestrel (isomère actif) constituent les progestatifs de deuxième génération. Ils ont fait leur apparition dans les années 1970. Ils présentent un groupement éthyl en C 13. Ils ont des propriétés progestative, antigonadotrope et androgénique importantes. Ils ont l'avantage de diminuer les effets indésirables liés aux COP de 1^{ère} génération (car moins androgéniques) et de diminuer le nombre d'événements veineux et artériels grâce à la baisse des doses de stéroïde de synthèse (car plus antigonadotropes).

3^{ème} génération

Les COP de 3^{ème} génération sont développés à partir de 1984. Les progestatifs représentant ce groupe sont : le gestodène, le norgestimate et le désogestrel. Ils sont moins androgéniques et plus antigonadotropes que le norgestrel. Le désogestrel et le norgestimate sont des pro-drogues qui sont activés par métabolisation hépatique. Le gestodène a de bonnes propriétés anti-gonadotropes mais possède une action androgénique assez forte.

4^{ème} génération

En 2001, les progestatifs non norstéroïdiens de 4^{ème} génération sont les derniers arrivés sur le marché. Ils sont anti-androgéniques et sont constitués de l'acétate de cyprotérone, l'acétate de chlormadinone et la drospirénone.

- l'acétate de cyprotérone est dérivé de la 17 hydroxyprogestérone. Il a une très bonne action anti-gonadotrope et anti-androgénique.
- l'acétate de chlormadinone est également un dérivé de la 17 hydroxyprogestérone. Il présente une action progestative importante. Il est anti-estrogène et antigonadotrope. Il est dépourvu d'activité androgénique.
- La drospirénone est un dérivé de la 17-alpha spironolactone. Elle présente des propriétés antiminéralocorticoïdes baissant la rétention hydro-sodée et anti-androgénique ayant un effet favorable sur l'acné.

3.1.2.2.4.2 Les dérivés de la 19-nortestostérone

Les dérivés de la 19-nortestostérone regroupent la noréthistérone (1^{ère} génération), le lévonorgestrel et le norgestrel (2^{ème} génération), le désogestrel, le gestodène et le norgestimate (3^{ème} génération).

3.1.2.2.4.2.1 Structure et cinétique

Les progestatifs dérivés norstéroïdiens sont synthétisés à partir de la testostérone après suppression d'un groupement méthyl en C 19 et l'ajout d'un radical éthinyl en C 17. Ils résistent à la métabolisation hépatique et possèdent une bonne affinité vis-à-vis des protéines de transport plasmatiques ce qui leur confère une demi-vie importante.

3.1.2.2.4.2 Effets biologiques

Le norgestrel est le dérivé norstéroïdien présentant la plus forte affinité pour les récepteurs à la progestérone. Le désogestrel et le gestodène ont aussi une bonne affinité contrairement à la noréthistérone. Leur excellent pouvoir anti-gonadotrope en fait un bon choix pour l'utilisation en contraception. Cette propriété permet également de diminuer la dose d'EE dans les COP.

L'action anti-estrogénique est retrouvée pour les progestatifs de 1^{ère} et 2^{ème} générations (139).

Le caractère androgénique est déterminé par :

- l'affinité pour le récepteur aux androgènes : elle est grande avec le norgestrel, le gestodène et la noréthistérone
- l'affinité pour la SHBG, une protéine de transport des stéroïdes sexuels. La SHBG module les effets des androgènes. Sa synthèse hépatique est régulée par les estrogènes. Le gestodène et le norgestrel se lie fortement à la SHBG ce qui entraîne une augmentation de la fraction libre de testostérone (active) par déplacement La SHBG
- le faible taux de SHBG : en effet plus le taux de SHBG est faible, plus il y a de testostérone libre et donc active : les COP à base de gestodène et de norgestimate associés à l'EE ont un climat estrogénique et augmente la synthèse de SHBG (140).
- un effet dose-dépendant.

3.1.2.2.4.2.3 Effets métaboliques et vasculaires

Les modifications du profil lipidique sont opposées à celles des estrogènes et dépendent des propriétés androgéniques des progestatifs. Ainsi les progestatifs de 3^{ème} génération, étant moins androgéniques, ont moins d'impact sur le profil lipidique. Les progestatifs norstéroïdiens abaissent le taux de HDL-chol par augmentation de la lipase hépatique, le taux de VLDL et les triglycérides (141). Ils augmentent la tension artérielle par rétention hydrosodée et par l'augmentation de l'angiotensinogène et de la rénine plasmatique (141, 142). Les dérivés norstéroïdiens entraînent une insulino-résistance (143) mise en évidence par une hyperinsulinémie plus importante avec le norgestrel. Ils n'entraînent pas de modification de l'hémostase (145, 146).

3.1.2.2.4.3 Les dérivés de la 17 OH-progestérone

La chlormadinone, l'acétate de cyprotérone et l'acétate de médroxyprogestérone représentent les dérivés de la 17 OH-progestérone.

3.1.2.2.4.3.1 Structure et cinétique

La chlormadinone, l'acétate de cyprotérone, l'acétate de médroxyprogestérone présentent une estérification du groupe OH en C 17. Ils sont plus résistants face à la métabolisation hépatique et ont une meilleure biodisponibilité que la progestérone naturelle. Ils ont une demi-vie courte à cause de leur faible affinité pour les protéines de transport.

3.1.2.2.4.3.2 Effets biologiques

Ils possèdent une forte affinité pour le récepteur à la progestérone. Ils présentent un fort effet anti-androgénique (sauf le médroxyprogestérone) et n'ont pas d'activité natriurétique.

3.1.2.2.4.3.3 Effets métaboliques

Ces progestatifs ont peu d'effets sur le métabolisme. L'acétate de chlormadinone n'intervient presque pas dans les fluctuations des lipoprotéines et n'a pas d'effet sur l'hémostase et le métabolisme des hydrates de carbones (147). L'acétate de cyprotérone a une bonne tolérance métabolique (148). L'acétate de médroxyprogestérone a des propriétés androgéniques faibles. A partir de 10mg, il diminue le HDL-chol et crée une insulino-résistance.

3.1.2.2.4.4 Le dérivé de la spironolactone

L'unique dérivé de la spironolactone est la drospirénone.

3.1.2.2.4.4.1 Structure et cinétique

La drospirénone est issu de la 17-alpha spironolactone. Elle peut se fixer à l'albumine. Elle est fortement métabolisée.

3.1.2.2.4.4.2 Effets biologiques

La drospirénone possède une action anti-androgénique permettant un effet favorable sur l'acné (alors que son affinité pour les récepteurs aux androgènes est très faible). Elle a une activité anti-minéralocorticoïde.

3.1.2.2.4.4.3 Effets métaboliques

La drospirénone augmente le taux de HDL-chol et diminue le taux de LDL-chol. Elle diminue les pressions artérielles systolique et diastolique de 1 à 4 mmHg. Elle fait partie des antialdostérone et entraîne une perte hydro-sodée responsable de la baisse tensionnelle. Elle permet une légère réduction pondérale au bout de 6 mois d'utilisation (149).

3.1.2.2.4.5 Les dérivés norpregnanes

La démeGESTONE, la proméGESTONE et l'acétate de noméGESTROL sont les dérivés norpregnanes.

3.1.2.2.4.5.1 Structure et cinétique

Ils se distinguent de la progestérone par la perte d'un groupement méthyl en C 19 et possèdent un radical en 17-alpha. Ils possèdent une demi-vie importante.

3.1.2.2.4.5.2 Effets biologiques

Ils ont une forte activité progestative et anti-estrogénique. Ils sont capables d'inhiber l'ovulation à un dosage de 5mg pour le noméGESTROL et de 0,5mg pour la proméGESTONE. Ils présentent l'avantage de ne pas avoir d'action androgénique.

3.1.2.2.4.5.3 Effets métaboliques et vasculaires

Ces progestatifs sont dépourvus d'effets sur le métabolisme lipidique, le métabolisme des hydrates de carbones et l'hémostase (148).

Les progestatifs sont divisés en deux familles : les dérivés de la progestérone et les dérivés de la testostérone. Cette dernière famille présente une plus grande affinité pour le récepteur aux androgènes et sont plus anti-gonadotropes (tableau n°5).

Tableau 5: Les différents types de progestatifs et leurs propriétés (150)

| Les progestatifs | Propriété progestative | Propriété anti-estrogénique | Propriété anti-gonadotrope | Propriété androgénique | Propriété anti-androgénique |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| <u>Progestérone naturelle</u> | | | | | |
| Progestérone micronisée | ++ | + | + | 0 | + |
| Dydrogestérone | + | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Médrogestone | +++ | + | + | 0 | 0 |
| <u>Dérivés de 17OH-progestérone</u> | | | | | |
| Acétate de chlormadinone | +++ | + | + | 0 | 0 |
| Acétate de médroxyprogestérone | +++ | ++ | ++ | + | 0 |
| Acétate de cyprotérone | ++ | ++ | ++ | 0 | ++++ |
| <u>Dérivés pregnanes</u> | | | | | |
| Démégestone | ++++ | +++ | ++ | 0 | 0 |
| Promégestone | ++++ | ++++ | +++ | 0 | 0 |
| Acétate de nomégestrol | ++++ | ++++ | +++ | 0 | 0 |
| <u>Dérivés norstéroïdiens</u> | | | | | |
| Noréthistérone | + | ++++ | +++ | ++ | 0 |
| Norgestrel | +++ | +++++ | ++++ | ++++ | 0 |
| Norgestimate | | | +++ | + | 0 |
| Gestodène | +++ | | +++++ | ++++ | 0 |
| Désogestrel | +++ | | +++++ | +++ | 0 |

3.1.2.2.5 Les variations de doses

Les variations de doses permettent de mimer le cycle menstruel physiologique. Il est possible de distinguer plusieurs types de COP : les COP monophasiques, les COP biphasiques, les COP triphasiques et les COP multiphasiques.

- Les COP monophasiques : les doses d'estrogène et de progestatif sont identiques dans l'ensemble des comprimés.
- Les COP biphasiques : la dose d'EE est identique dans l'ensemble des comprimés et la dose de progestatif croît en fin de cycle.
- Les COP triphasiques : la dose d'EE est soit identique soit changeante et la dose de progestatif croît à peu près toutes les semaines (trois paliers).
- Les COP multiphasiques : les doses d'estrogène et de progestatif varient selon plus de trois paliers.

3.1.3 Mécanisme d'action

L'effet contraceptif des COP est assuré à plusieurs niveaux.

Les COP entraînent :

- le blocage de l'ovulation grâce à un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique provoquant une diminution de la sécrétion de GnRH, de FSH et de LH. Ainsi l'ovulation est bloquée et la sécrétion d'œstrogène et de progestérone est ralentie (figure n°10).

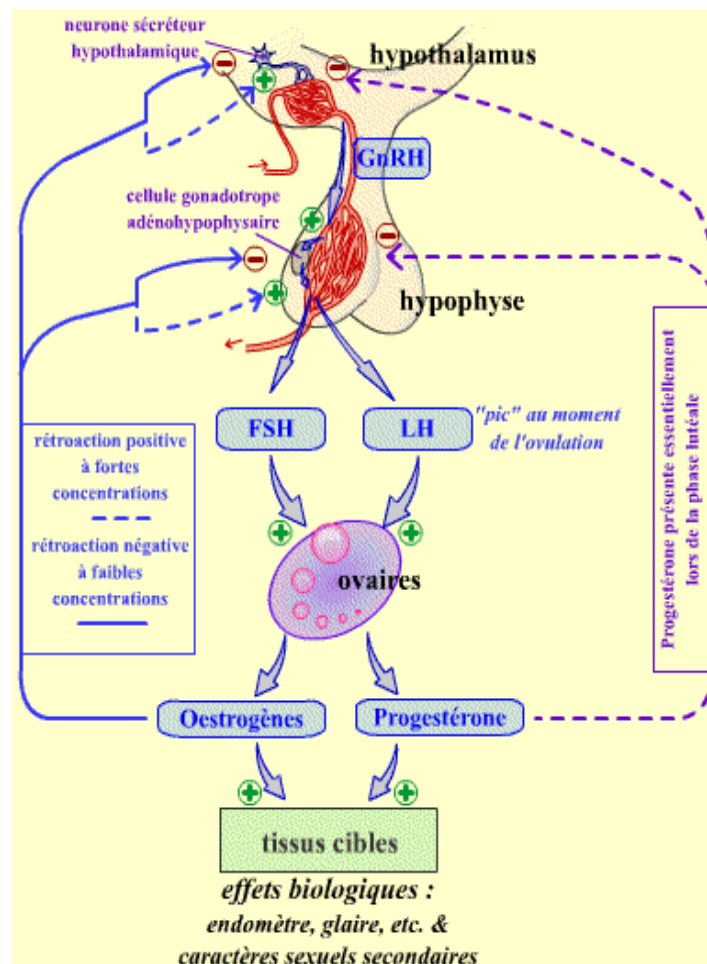


Figure 10: les relations hormonales entre les organes de l'axe gonadotrope de la femme (151)

- un ralentissement de la mobilité tubaire
- une atrophie de l'endomètre le rendant impropre à la nidation
- un épaissement de la glaire cervical empêchant ainsi la migration des spermatozoïdes

L'estrogène est majoritairement responsable du blocage du pic ovulatoire. Le progestatif a des effets périphériques mais peut également supprimer en partie le pic de LH.

3.1.4 Les effets indésirables

En plus des modifications de l'hémostase, du profil lipidique, du métabolisme glucidique et de la tension artérielle, les COP entraînent d'autres effets indésirables (EI).

Les EI sont ceux des estrogènes et des progestatifs. Les EI liés à l'estrogène sont les céphalées, les nausées, la tension mammaire (152), la « sensation de jambes lourdes » et les saignements intermittents (153). Les EI liés au progestatif sont principalement la prise de poids (154) et l'acné et dépendent du caractère androgène du progestatif utilisé.

3.1.5 Les contre-indications

Les principales contre-indications sont :

- les antécédents personnels d'accidents thrombo-emboliques veineux ou artériels notamment à cause de l'hypercoagulabilité induite par l'EE
- les facteurs de risque thrombo-embolique :
 - les pathologies coronariennes ou cérébrovasculaires
 - l'obésité
 - la migraine avec aura
 - le diabète compliqué, l'EE et certains progestatifs favorisant une insulino-résistance
 - l'HTA sévère, d'autant plus que l'EE peut entraîner une hausse de la tension artérielle en stimulant la production hépatique d'angiotensinogène.
 - le tabagisme (plus de 15 cigarettes par jour pour les femmes âgées de plus de 35 ans)
 - les thrombophilies
- le cancer du sein ou de l'utérus

Une méta-analyse (155) regroupant 150 000 patientes donne un RR de cancer du sein à 1,24 chez les femmes prenant un COP. Le RR est plus important (1,59) pour les patientes ayant commencé à prendre

un COP avant l'âge de 20 ans. Le risque s'efface progressivement suite à l'arrêt du traitement. Une autre étude plus récente (156) ne montre pas d'augmentation significative de cancer du sein sous COP. Il n'y a pas de lien entre l'utilisation d'un COP et la mortalité par cancer du sein (157). Il est difficile de savoir si les COP favorisent ou initient le cancer du sein.

Le risque de développer un cancer du col de l'utérus augmente avec la durée d'utilisation du COP. L'augmentation du risque est retrouvée après 5 ans d'utilisation avec un RR de 2,82 et de 4,03 après 10 ans (158). Une autre étude donne un RR à 1,6 pour une prise de COP datant de moins de 10 ans, le RR augmente pour atteindre 2,2 au-delà de 10 ans de prise. Le risque diminue après l'arrêt du COP (159). Ce cancer étant dû à la présence de papillomavirus, il est possible que l'augmentation du risque soit liée à une sexualité plus à risque chez les utilisatrices de COP. Toutefois, les COP favorisent l'infection par le papillomavirus en augmentant les récepteurs à l'estrogène (160).

- les troubles hépatiques sévères : les COP peuvent induire des hépatites cholestatiques par l'inhibition de la sécrétion biliaire (161, 162, 163, 164), ce risque est très rare. Les COP favorisent les adénomes (165) ou les carcinomes hépatocellulaires (166). L'augmentation de la sécrétion d'acide cholique induite par les COP entraîne la constitution de calcul biliaire (167).
- la tumeur hypophysaire, les COP pouvant l'aggraver.

3.1.6 Effets bénéfiques

Les EI sont à comparer aux avantages des COP qui ne se limitent pas aux effets contraceptifs.

- La prise de COP permet une réduction de 29% de la mortalité des cancers gynécologiques (168).
- La diminution du risque de survenue d'un cancer de l'endomètre est en moyenne de 70% (169, 170, 171). Elle est permise grâce au moindre remaniement de l'épithélium.
- Deux méta-analyses soulignent une diminution du risque de survenue d'un cancer de l'ovaire de 30 à 40% sous COP par rapport à l'absence de prise (172, 173). Cette diminution du risque est confirmée par une méta-analyse plus récente (174).
- Les COP ont un effet protecteur vis-à-vis du cancer colorectal (175, 176) avec une diminution semblable à celle du cancer ovarien. La cause serait la faible concentration des acides biliaires au niveau colique.

- Les COP réduisent les risques d'apparition d'un kyste ovarien (177) par inhibition de la croissance folliculaire et de fibrome utérin (178). La diminution du risque est d'autant plus importante que la durée de prise est longue (179, 180).
- Ils diminuent de 20 à 40% le volume des règles permettant ainsi de maintenir un taux de fer plus important que chez les femmes n'en prenant pas (181, 182).
- Ils permettent des cycles plus réguliers (183).
- Ils améliorent les dysménorrhées surtout les dysménorrhées sévères(184) grâce à l'atrophie de l'endomètre et au blocage des ovaires.
- Ils diminuent la durée et l'importance du syndrome pré-menstruel (185) : c'est en particulier le cas pour les COP contenant de la drospirénone (186, 187).
- Les COP favorisent une bonne densité osseuse (188, 189).
- Les COP de dernières générations diminuent l'acné par réduction de la testostérone libre et par inhibition de la 5-alpha-réductase (190, 191, 192).
- La prise de COP permet une baisse de la mortalité maternelle : la contraception aurait permis d'empêcher plus de 200 000 décès dans 172 pays notamment en diminuant les interruptions de grossesses (193).
- L'utilisation de COP, en allongeant l'intervalle entre deux grossesses, améliore la survie des nourrissons (194).

3.2. Les effets des COP sur la coagulation

Les COP déséquilibrent l'hémostase en exerçant une activité pro-coagulante et hyperfibrinolytique.

Les COP augmentent les facteurs II, VII, VIII et X et le taux de fibrinogène. Dans le même temps, ils diminuent le facteur V et les inhibiteurs de la coagulation (l'antithrombine et la PS) (195, 196, 197). Tous les COP induisent aussi une RPCa amplifiée par la diminution du taux de PS. Cette résistance est acquise et n'est pas provoquée par la mutation du facteur V de Leiden (198).

Les COP entraînent une hyperfibrinolyse associée à une élévation de plasminogène et de t-PA. Parallèlement, ils élèvent les D-Dimères, marqueur de la coagulation et de la fibrinolyse (cependant un taux élevé n'a pas valeur de diagnostic de la maladie thrombo-embolique veineuse). Cependant, les

COP de dernières générations augmentent le TAFI, inhibiteur de la fibrinolyse et entraînent donc une moindre activation de la fibrinolyse que les autres COP.

Les modifications de l'hémostase induite par les COP et en particulier par ceux de dernières générations, à savoir une RPCa, une hyperfibrinolyse et une élévation des facteurs de la coagulation et du fibrinogène, sont responsables de la hausse du risque thrombotique.

3.3 COP et sur-risque thromboembolique artériel

Les événements artériels, à savoir l'IDM et l'AVC, sont moins fréquents que les ETEV mais ils sont plus graves.

3.3.1 Un sur-risque pour tous les COP

Selon une étude (200), les COP présentent un RR à 1,9 en ce qui concerne l'AVC ischémique et à 1,34 pour l'IDM par rapport à la non-prise de contraception.

D'autres études vont dans ce sens. Ainsi, une méta-analyse (201) regroupant 14 études cas-témoins donne un RR à 1,84 pour la survenue d'un IDM en cas d'utilisation d'un COP et un RR à 2,12 pour la survenue d'un AVC ischémique toujours en cas d'utilisation d'un COP. L'étude cas-témoin, multicentrique RATIO (202) évaluant le risque d'AVC ischémique chez 1128 femmes montre un RR à 2,3 chez les utilisatrices de COP par rapport aux non-utilisatrices.

3.3.2 Risque artériel et génération du progestatif

3.3.2.1 COP de 1^{ère} génération

Une revue (203) examinant les études sorties après 1990 montre un risque artériel plus important avec les contraceptifs de 1^{ère} génération comparativement au 2^{ème} et 3^{ème} générations mais souligne l'importance de la dose d'EE. Il est important de rappeler que les contraceptifs de 1^{ère} génération comprenaient une forte dose d'EE (jusqu'à 150 mg). Actuellement, seule TRIELLA® possède une AMM et ne contient que 0.035 mg d'EE.

3.3.2.2 COP de 2^{ème} et 3^{ème} générations

Une méta-analyse (204) montre une hausse du risque :

- d'AVC ischémique (RR à 2,03) avec les COP de 3^{ème} génération par rapport aux femmes non-utilisatrices
- d'AVC ischémique (RR à 2.54) et d'IDM (RR à 1,85) avec les COP de 2^{ème} génération par rapport aux femmes non-utilisatrices.

En revanche, une autre étude (205) montre que le risque d'AVC ischémique est le même pour les contraceptifs de 2^{ème} génération et de 3^{ème} génération.

Les données actuelles ne permettent pas de conclure à une meilleure tolérance en termes de risque artériel des contraceptifs de 3^{ème} génération par rapport aux contraceptifs de 2^{ème} génération

3.3.3 Risque artériel et dose d'EE

D'autres études mettent en évidence que le risque d'accidents artériels est lié à la dose d'EE plutôt qu'à la génération du progestatif.

Une étude (206) regroupant 1 626 158 femmes retrouve un RR cardiovasculaire entre 0,9 et 1,7 pour une dose de 20 µg d'EE contre un RR entre 1,3 et 2,3 pour une dose de 30 à 40 µg d'EE. Cette étude démontre également que la génération du progestatif associé n'influence pas significativement ce risque.

3.3.4 Conclusion

Il existe un sur-risque d'événements artériels avec tous les COP, cependant le risque reste faible. En effet les données épidémiologiques donnent une incidence pour les utilisatrices de 3 à 4 pour 10000 années-femmes.

Selon les études, le sur-risque est lié principalement à la dose d'EE contenue dans le COP. Actuellement il est difficile de privilégier une génération de progestatif par rapport à une autre. Le prescripteur doit, avant toute primo-prescription ou renouvellement, analyser les facteurs de risque artériel en particulier le tabagisme, l'HTA et la migraine avec aura.

3.4 COP et sur-risque thromboembolique veineux

3.4.1 Un risque pour tous les COP

Une étude (207) a analysé 10 millions d'années-femmes pendant 10 ans. Il est retrouvé 2045 ETEV chez les femmes prenant un COP. Les résultats donnent une incidence de 3,01 pour 10 000 années-femmes non utilisatrices de COP contre 6,29 pour 10 000 années femmes en cas de prise de COP.

3.4.2 Risque en fonction de la dose d'EE

Dès les années 70, Vessey met en relation les ETEV et la composition en estrogène (207). Par la suite de nombreuses études viennent étayer cette hypothèse (208, 209).

Le Committee on Safety of Drug (CSD) relève un risque d'ETEV multiplié par 2,5 avec les COP contenant 100 µg d'EE comparativement aux COP dosés à 50 µg. Ce risque ne dépendrait pas de la composition en progestatif (210). Une autre étude (211) souligne un risque de décès suite à une EP moins important avec les COP contenant 30 µg d'EE versus les COP contenant 50 µg.

Enfin, une étude précise le risque d'ETEV en fonction de la dose d'EE (212) :

- en ce qui concerne les pilules dosées à 50 µg, l'incidence est de 3,87 pour 100 années-femmes
- l'incidence passe à 6,15 pour une dose de 75 à 80 µg d'estrogène
- elle atteint 6,22 pour les COP contenant 100 à 150 µg d'estrogène.

La relation ETEV/dose d'EE est réaffirmée par une étude (213) montrant une baisse des ETEV suite à la baisse d'utilisation des COP contenant des doses d'EE élevées. Le risque thrombo-embolique veineux ne dépendrait donc pas de la génération du COP mais de la dose en EE (214). En effet le risque est semblable que le progestatif soit de 2^{ème} ou 3^{ème} génération :

- l'association 20 µg d'EE / gestodene présente un RR à 1 par rapport à l'association 20 µg d'EE / lévonorgestrel
- l'association 20 µg d'EE / désogestrel présente un RR à 0,7 par rapport à l'association 20 µg d'EE / lévonorgestrel

3.4.3 Risque en fonction du progestatif

Les précédentes études montrent que le risque veineux est lié à la dose d'EE cependant d'autres études expriment une corrélation entre la génération du progestatif et les ETEV.

3.4.3.1 COP de 1^{ère} génération

Une étude cas-témoin (207) analysant les données de 399 femmes entre 1964 et 1966 a mis en évidence que l'utilisation des COP contenant du mestranol multipliait par 8,6 le risque d'ETEV par rapport aux femmes non-utilisatrices.

3.4.3.2 COP de 2^{ème} génération

Les COP de 2^{ème} génération comprenant du lévonorgestrel présente un RR d'ETEV à 2,9 par rapport aux non utilisatrices. Cependant ce risque est plus faible que celui associé aux COP de 3^{ème} génération (215).

3.4.3.3 COP de 3^{ème} génération

Théoriquement, l'arrivée des progestatifs de 3^{ème} génération devait diminuer le risque thrombo-embolique veineux puisque, considérés comme plus anti-gonadotropes, ils permettaient de diminuer la dose d'EE associée. Or, un sur-risque a été mis en lumière avec ces COP de 3^{ème} génération (215).

En décembre 1995, la publication de trois études cas-témoins dans The Lancet révèle le sur-risque d'ETEV avec les COP de 3^{ème} génération.

- La première étude compare 1143 femmes de 20 à 44 ans présentant une TVP ou une EP à 2998 témoins, en Europe, Amérique latine, Afrique et Asie. Tous COP confondus, le risque relatif est de 4,15 en Europe et de 3,25 dans les autres pays en comparaison à l'absence de contraceptif. Des facteurs comme l'obésité, l'HTA et le tabagisme font augmenter ce risque. L'étude montre également un sur-risque pour les pilules de 3^{ème} génération par rapport à celle de 2^{ème} génération : le RR est de 2,6 (216).
- La deuxième étude analyse 470 registres de médecins généralistes en Angleterre et rapporte 80 cas d'ETEV pour 238 130 femmes. L'incidence de ces événements est de 16,1 cas pour 100 000 années-femmes en ce qui concerne les pilules de 2^{ème} génération et de 29,3 pour le

désogestrel et de 28,1 pour le gestodène. Une fois le poids et le tabagisme pris en compte le RR pour les pilules de 3^{ème} génération est de 2,2 (désogestrel) et de 2,1 (gestodène) par rapport aux pilules de 2^{ème} génération (217).

- La troisième étude examine 471 femmes âgées de 16 à 44 ans en Angleterre, Allemagne, Autriche, France et Suisse. Tous COP confondus, le RR est de 4 par rapport à l'absence de pilule et plus précisément de 3,2 pour les pilules de deuxième génération et de 4,8 pour les pilules de 3^{ème} génération. Ces résultats permettent de conclure à un RR de 1,5 pour les COP de 3^{ème} génération par rapport aux COP de 2^{ème} génération (218).

Pour la première fois, des études concluent à un risque environ deux fois supérieur avec les COP de 3^{ème} génération comparativement aux COP de 2^{ème} génération.

Ces études présentent de nombreuses limites qui sont aussi liées à la méconnaissance des médecins prescripteurs, à savoir :

- le non-respect des contre-indications : les pilules de 3^{ème} génération considérées par les prescripteurs comme plus protectrices d'un point de vue cardio-vasculaire, ont été parfois prescrites à des femmes présentant des risques vasculaires (obésité, hypertension ...).
- les pilules de dernières générations étaient généralement des primo-prescriptions alors que les pilules de générations antérieures étaient prescrites depuis plus longtemps. Or le risque thrombo-embolique diminue significativement au bout de 6 mois d'utilisation.
- la non prise en compte des antécédents familiaux et des facteurs de risques.

Suite à ces publications, beaucoup d'anglaises ont changé de contraception au profit des COP de 2^{ème} génération. Et pourtant ces changements n'ont pas entraîné de baisse de l'incidence des ETEV (219).

Pendant les méta-analyses de 2001 évaluent le risque d'ETEV à 1,7 pour les COP de 3^{ème} génération versus les COP de 2^{ème} génération (220, 221). La dose d'EE contenue dans ces deux génération de COP étant la même (20 µg), l'augmentation du risque serait attribuée à la génération de progestatif utilisé. En 2013, une autre méta-analyse (222) conclut à un RR à 2,8 avec les contraceptifs de 2^{ème} génération et à 3,8 avec les contraceptifs de 3^{ème} génération. Au total, cette méta-analyse retrouve un RR à 3,5 pour les utilisatrices de COP versus les non utilisatrices.

3.4.3.4 COP de 4^{ème} génération

Les études concernant les pilules de 4^{ème} génération sont peu nombreuses et contradictoires.

La cyprotérone et la drospirénone confèrent un milieu plus estrogénique au COP par rapport aux gestodène ou desogestrel (223).

L'acétate de chlormadinone seul (Lutéran) n'agirait pas sur l'hémostase (224). De plus, l'association de l'acétate de chlormadinone et d'EE dosée à 30 µg (BELARA®) aurait même une incidence d'EVEV plus faible que les COP de 2^{ème} génération (225). Il faut cependant rester prudent car BELARA® contient tout de même 30 µg d'EE.

Une autre étude (226) menée sur 835 000 femmes relève un risque artériel et veineux multiplié par deux avec les COP de 4^{ème} génération comparativement aux autres COP mais également au patch et à l'anneau vaginal.

Selon une étude (227), les COP de 3^{ème} présentent le même risque d'EVEV que les COP de 4^{ème} génération (contenant de la drospirénone) (tableau n°6).

Tableau 6: la différence de RR d'EVEV entre les progestatifs de 2ème génération et ceux de 3ème et 4ème générations.

| Progestatifs | RR par rapport au lévonorgestrel | RR par rapport au non-utilisatrices | références |
|----------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Lévonorgestrel | 1 | 2,9 | 215 |
| Désogestrel | 2,2 | 6,6 | 215, 228 |
| Gestodène | 2,1 | 6,2 | 215, 228 |
| Drospirénone | 2,12 | 6,4 | 229, 230, 231 |
| Cyprotérone | 2,2 | 6,8 | 232, 233 |

Dans l'ensemble, les COP de dernières générations présentent le même risque thrombo-embolique veineux. Ce risque est deux fois plus important qu'avec les COP contenant du lévonorgestrel.

3.4.4 Le risque en fonction du délai d'exposition

Le risque de survenue d'un EVEV est maximal (multiplié par 12) dans les trois premiers mois d'utilisation du COP (233, 234). Le RR est de 4,17 lors de la première année de prise d'un COP puis diminue à 2,98 entre la première et la quatrième année de prise pour arriver à 2,76 au-delà de quatre années d'utilisation par rapport à la non-prise de COP. Le sur-risque cesse dans les trois mois suivant

l'arrêt du COP. Une étude prospective et une étude rétrospective (235, 236) estimant le risque veineux dans les premiers mois d'utilisation, ne révèlent aucune différence entre les COP de 2^{ème} génération et ceux de dernières générations. Une autre étude (7) montre un sur-risque dans les premières semaines d'utilisation d'un COP à base de drospirénone comparativement aux COP de 2^{ème} génération (le RR est de 1,77) mais certains facteurs de risque comme le poids ne sont pas pris en compte.

3.4.5 Conclusion

Le risque de survenue d'un ETEV dépend donc du type de progestatif utilisé (en particulier avec les progestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} générations) et de la dose en EE (supérieure à 30 µg) (tableau n°7) (237). Le risque est maximal lors des trois premiers mois d'utilisation.

Tableau 7: RR de quelques COP par rapport à l'association EE 20 µg / lévonorgestrel (237).

| Composition | Nom commercial | Risque Relatif |
|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| EE 20 µg / Lévonorgestrel | LEELOO®, LOVALULO®, OPTILOVA® | 1 |
| EE 20 µg / Gestodène | CARLIN 20®, HARMONET®, MELIANE® | 1 |
| EE 30 µg / Lévonorgestrel | LUDEAL®, MINIDRIL®, OPTIDRIL® | 1,1 |
| EE 35 µg / Norgestimate | TRIAFEMI® | 1,1 |
| EE 20 µg / Désogestrel | EFEZIAL®, MERCILON® | 1,5 |
| EE 35 µg / Acétate de cyprotérone | DIANE 35® | 1,7 |
| EE 30 µg / Gestodène | CARLIN®, MINULET® | 1,7 |
| EE 30 µg / Drospirénone | JASMINE® | 1,7 |
| EE 30 µg / Désogestrel | CYCLEANE®, EFEZIAL®, VARNOLINE® | 1,9 |
| EE 50 µg / Lévonorgestrel | STEDIRIL® | 2,3 |

Tous les COP modulent la coagulation. Le climat estrogénique est responsable des modifications de l'hémostase. Donc les COP possédant un climat estrogénique présentent un risque d'EVEV plus important.

3.5 Le climat estrogénique sous COP de dernières générations

3.5.1 Deux marqueurs d'estrogénicité

L'effet des estrogènes sur le foie est suggéré par:

- le taux de SHBG (238).
- la RPCa (239).

Ce sont deux marqueurs d'estrogénicité et du risque d'EVEV (239).

3.5.1.1 La SHBG

Le taux de SHBG est plus élevé avec des COP contenant des fortes doses d'EE ou avec des progestatifs de dernières générations lorsque la dose d'EE est la même. Par exemple, les COP au lévonorgestrel induisent une augmentation de 50% du taux de SHBG tandis que l'augmentation atteint les 200 à 300% avec ceux contenant du désogestrel ou du gestodène (155, 223). Concernant les COP à base d'estradiol, QLIRA présente une augmentation de la SHBG similaire (62,5%) à celle de l'association EE/lévonorgestrel (240) tandis que ZOELY augmente davantage le taux de SHBG (155, 223).

Les COP de dernières générations sont moins androgéniques voire anti-androgéniques et plus estrogéniques ce qui entraîne une augmentation du taux de SHBG (155).

3.5.1.2 La RPCA

Le taux de SHBG est corrélé à l'augmentation de la RPCA (155). Les COP de 3^{ème} et 4^{ème} générations induisent plus de RPCA que les COP de 2^{ème} génération (241). Une étude (242) s'est intéressée à la formation de thrombine en fonction de l'absence ou de la présence de PCa. Les résultats sont les suivants :

- Les femmes utilisatrices de COP sont moins sensibles à la protéine C activée que les non-utilisatrices.

- Les femmes utilisant des COP de 3^{ème} génération sont moins sensibles que celles prenant des COP de 2^{ème} génération.
- La réduction de sensibilité est la même pour les utilisatrices de COP de 3^{ème} génération que pour les femmes présentant une mutation du facteur V de Leiden n'utilisant pas de COP.
- Les femmes avec une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden sous COP présentent une baisse de la sensibilité équivalente aux femmes homozygotes sans COP.

La RPCA est identique chez les femmes utilisatrices de progestatifs seuls et chez les non utilisatrices de COP (243). L'estrogène est donc responsable de la RPCA.

3.5.2 Diminution de l'hydroxylation de l'EE sous COP de dernières générations

L'EE est métabolisé, au niveau du foie, par hydroxylation grâce aux cytochromes P450. Ces hydroxylases sont inhibées davantage par les progestatifs de 3^{ème} génération que par ceux de 2^{ème} génération (244). En effet, une autre étude (245) montre une inhibition de l'hydroxylation de certains principes actifs tel que le diazepam plus importante avec les COP de dernières générations. Or le métabolisme de ces médicaments met en jeu les mêmes cytochromes P450 que le métabolisme de l'EE. En résumé, les progestatifs de 3^{ème} ou 4^{ème} générations diminuent l'hydroxylation de l'EE, augmentant ainsi son taux plasmatique. Les COP de dernières générations ont un climat plus estrogéniques que les générations précédentes.

Dans les COP, l'estrogène est responsable de l'hypercoagulabilité. Or les COP de dernières générations présentent moins d'effets androgéniques et donc s'opposent moins aux effets des estrogènes comme le souligne l'augmentation du taux de SHBG et de la RPCA. Par conséquent, les COP de dernières générations, présentant un climat plus estrogénique, impactent davantage l'hémostase.

4. Recommandations

La contraception est choisie par la femme, sur les propositions de son médecin en fonction de son mode de vie et de ses contre-indications. Elle est adaptée à chaque patiente : une même contraception peut convenir à une femme mais pas à une autre. Une méthode contraceptive n'est pas définitive, elle peut changer à différentes périodes de la vie d'une femme.

4.1 Première prescription

4.1.1 Titre à trouver ou réduire d'un niveau

La première prescription doit faire l'objet d'une consultation exclusivement dédiée à la contraception.

Le médecin doit écouter la patiente et recueillir des informations sur son mode de vie, ses souhaits et ses connaissances sur la contraception. Il a un rôle pédagogique, en expliquant à la patiente les différentes méthodes contraceptives, leurs inconvénients et leurs avantages. Les informations doivent être comprises par la patiente. Le médecin doit donc adapter son langage au niveau socio-culturel de la patiente.

Le choix de la contraception est fait en fonction du rapport bénéfice-risque, du mode de vie et du souhait de la patiente.

4.1.2 Informations sur la vie de la patiente

Au début de la consultation, le médecin doit recueillir des informations sur la vie et le vécu de la patiente comme son âge et sa profession, le nombre d'enfants qu'elle a mis au monde, la pratique d'IVG, ses pratiques sexuelles, la date des dernières règles, l'utilisation antérieure de moyens de contraception...

4.1.3 La recherche des facteurs de risque de thrombose

Les facteurs de risque de thrombose doivent impérativement être recherchés avant toute prescription de contraceptif. Ce sont :

- les antécédents familiaux chez les parents de premier degré d'événements thrombo-emboliques veineux et artériels.

- les antécédents personnels d'événements thrombo-emboliques veineux et artériels
- le diabète
- l'HTA
- la dyslipidémie
- la migraine
- la consommation de tabac
- les anomalies de la coagulation
- l'âge

4.1.3.1 Les signes évocateurs

Le prescripteur doit alerter la patiente du sur-risque thrombo-embolique veineux et artériel lié au COP et apprendre à la patiente à identifier les signes évocateurs.

- La présence d'un œdème ou d'une douleur unilatérale, une dilatation des veines superficielles, une légère cyanose des orteils sont des symptômes pouvant évoquer une phlébite.
- Un essoufflement, une oppression thoracique ou des crachats sanglants peuvent faire penser à une EP.
- Une céphalée intense, un trouble de la parole, un engourdissement d'un côté du corps ou du visage, un trouble de la vision ou une perte d'équilibre peuvent signer un AVC.
- Une oppression thoracique, une douleur irradiant dans le bras gauche et la mâchoire sont les symptômes d'un infarctus du myocarde.

Si la patiente constate des signes évocateurs d'EDEV, elle doit impérativement consulter.

4.1.4 Autres antécédents de la patiente

Le médecin doit aussi tenir compte des autres antécédents de la patiente : cancers, maladie sexuellement transmissible (MST), grossesse extra-utérine.

4.1.5 L'examen clinique

Le médecin évalue l'état général de la patiente, la pèse et la mesure, il peut ainsi obtenir son IMC. Il prend aussi sa tension artérielle.

4.1.6 L'examen gynécologique

L'examen gynécologique se déroule en 4 étapes: l'examen abdominal, l'examen périnéal, l'examen pelvien et l'examen sémiologique.

4.1.7 L'examen biologique

Le médecin prescrit un dosage de la cholestérolémie total, des triglycérides et de la glycémie.

- Si la patiente présente des facteurs de risque, le bilan se fait avant toute contraception puis 3 à 6 mois après l'initiation du traitement.
- Si la patiente ne présente pas de facteur de risque, le dosage peut être réalisé 3 à 6 mois après l'initiation du traitement.

4.1.8 Le bilan d'hémostase

Le dépistage de la thrombophilie ne doit pas être systématique étant donné le coût élevé d'un dépistage avant toutes primo-prescriptions et la faible incidence d'EVEV chez les femmes porteuses de thrombophilie. De plus, un bilan ne montrant aucune anomalie ne signifie pas que la patiente ne présentera pas un EVEV. En effet, devant un EVEV, le bilan ne permet de trouver une étiologie que dans 50% des cas. Le dépistage systématique exclurait la prescription d'un COP pour des patientes porteuses d'une thrombophilie mineure qui n'aurait probablement pas conduit à un EVEV.

Le bilan de thrombophilie doit être complet car l'association de plusieurs thrombophilie augmente davantage le risque d'EVEV. Il comprend (246) : le dosage fonctionnel de l'antithrombine, de la protéine C et de la protéine S, la recherche de la RPCa améliorée par la recherche de la mutation du facteur V de Leiden, la recherche de la mutation du facteur II G20210A, la recherche du lupus anticoagulant, des anticorps anti-cardiolipines et anti- β 2-glycoprotéine¹. La patiente devra donner son consentement écrit avant la réalisation de ces tests génétiques.

Un bilan d'hémostase est prescrit en cas (247) :

- d'antécédent personnel d'ETEVE
- d'antécédents familial d'ETEVE chez un parent de 1^{er} degré et avant l'âge de 50 ans
- de thrombophilie dans la famille de la patiente

Le bilan ne doit jamais être effectué si la patiente est déjà sous COP.

4.1.9 La prescription

Après avoir pris en compte tous les éléments, la patiente et le médecin choisissent la méthode de contraception la plus adaptée. Le médecin lui explique alors le mode d'action et la méthode de prise de la contraception, en particulier pour l'initiation du traitement. Il informe également sur le remboursement, les effets indésirables... Il explique le risque en cas d'oubli et la procédure à suivre.

4.2 Les consultations de suivi

Les consultations de suivi se font à trois mois d'intervalle de la primo-prescription puis au moins une fois par an. Elles permettent de faire le point avec la patiente, en particulier sur la tolérance et l'observance. Le médecin doit rappeler la conduite à tenir en cas d'oubli. S'ils sont trop fréquents ou que la méthode contraceptive ne convient pas à la patiente, une autre méthode devra être envisagée. Le médecin prend en compte les évolutions du mode de vie de la patiente et évalue l'adéquation de la contraception.

Après la récolte d'information, le médecin procède à l'examen clinique et gynécologique. Le frottis est réalisé à partir de 25 ans. L'examen biologique a lieu tous les 5 ans.

Pour les patientes prenant déjà un COP de 3^{ème} ou 4^{ème} génération, si la tolérance est bonne et le risque faible, l'arrêt ne doit pas se faire brusquement. Après avoir informé la patiente du sur-risque thrombo-embolique veineux, il faudra envisager une alternative.

Chaque consultation de suivi doit entraîner la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la contraception.

4.3 La méthode BERCER

Les étapes de la consultation et du suivi sont proposés dans la méthode BERCER de l'OMS. Le médecin s'inscrit dans une démarche de conseil et d'accompagnement de la patiente. Il doit faire preuve d'empathie et de respect envers elle. Il doit rester objectif en ce qui concerne les informations données. La patiente peut faire un choix éclairé.

4.3.1 Bienvenue

La patiente est accueillie par le médecin. Celui-ci se présente, explique le déroulement de la consultation et son utilité.

4.3.2 Entretien

La patiente explique le motif de sa visite, relate son mode de vie et exprime ses besoins et ses attentes. Le médecin écoute et recueille ses informations.

4.3.3 Renseignement

Le médecin donne une information personnalisée et adaptée à la patiente. Il détaille les avantages et les inconvénients des méthodes de contraception et leur mode d'emploi.

4.3.4 Choix

La patiente choisit la méthode de contraception qu'elle souhaite utiliser. Le médecin l'accompagne dans cette prise de décision en lui expliquant l'adéquation des différentes méthodes avec son style de vie.

4.3.5 Explication

La méthode choisie est détaillée à la patiente. Le médecin lui présente les effets indésirables, le mode d'emploi, la conduite à tenir en cas d'oublis.

4.3.6 Retour

La méthode de contraception sera réévaluée régulièrement lors des consultations de suivi. Le médecin devra juger si le mode de vie de la patiente et les problèmes rencontrés sont toujours compatibles avec la méthode choisie.

4.4 Le rôle du pharmacien

Le pharmacien tient une place importante : Il est le dernier professionnel de santé à voir la patiente avant qu'elle initie son traitement. Il doit former la patiente à l'utilisation du COP, l'informer sur les risques et les bénéfices, lui donner des conseils pour améliorer l'observance et répondre à ses besoins.

4.4.1 Primo-délivrance

Le pharmacien doit expliquer les modalités du COP.

- L'initiation du traitement se fait le premier jour des règles ou n'importe quand mais avec un délai d'efficacité de 7 jours. Il peut être pertinent de proposer des préservatifs.
- Le pharmacien peut ouvrir la boîte pour présenter les plaquettes. Certains COP présentent des comprimés inactifs, d'autres nécessitent des jours d'arrêt entre deux plaquettes et d'autres des variations de doses. Il doit expliquer à la patiente le sens de prise des comprimés.
- Le comprimé se prend tous les jours à la même heure. Le pharmacien peut conseiller d'associer cette prise à un geste de la vie quotidienne (brossage des dents, repas...) ou mettre une alarme téléphonique et d'avoir toujours une plaquette sur soi.
- Il explique la procédure à suivre en cas d'oubli (figure n°11). Des brochures indiquent la démarche à suivre selon le type de contraceptif.
- Si des diarrhées ou des vomissements surviennent dans les 4h suivant la prise, la patiente doit prendre un nouveau comprimé.

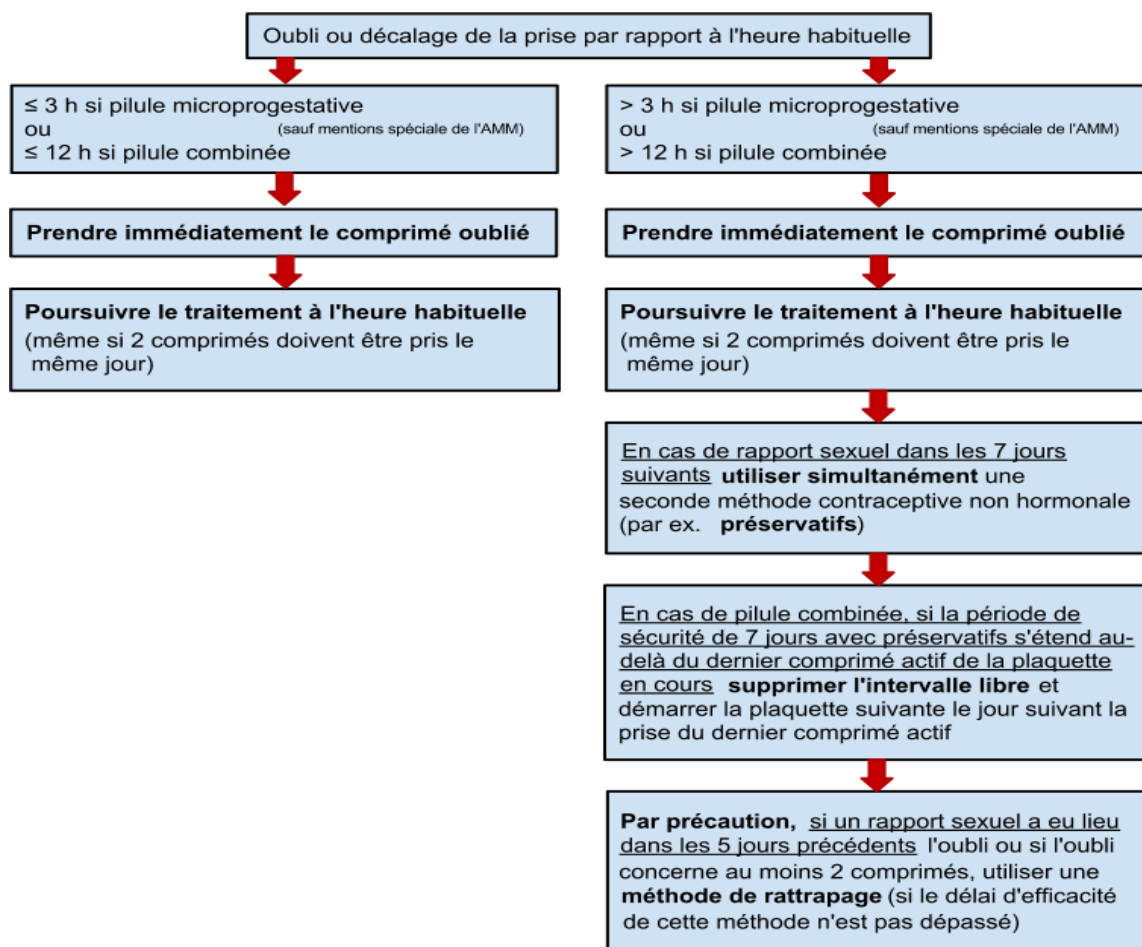


Figure 11: La conduite à tenir en cas d'oubli de pilule sauf QLIRA® (248).

Le pharmacien évoque les principaux EI liés au COP dont le risque thrombo-embolique. Il doit être rassurant compte-tenu des bénéfices apportés par les COP et de la rareté de survenue des accidents thrombo-emboliques. Il présente les signes évocateurs et les situations à risque : consommation de tabac, voyage en avion... Il donne les conseils hygiéno-diététiques associés. Son rôle consiste également à avertir le centre de pharmacovigilance en cas d'EI liés aux COP.

4.4.2 Renouvellement

Le pharmacien questionne la patiente sur l'observance et vérifie sa bonne compréhension sur la conduite à tenir en cas d'oubli. La patiente informe le pharmacien sur les EI et les difficultés rencontrées. C'est le moment de faire un point sur la pertinence du choix de la méthode de contraception, d'évoquer les autres méthodes et, si besoin, d'inciter à consulter le médecin.

Le pharmacien peut renouveler une prescription de contraceptif (249) lorsque l'ordonnance est terminée. L'ordonnance doit dater de moins de 1 an. Le pharmacien ne peut délivrer que 3 mois à la fois et renouveler la contraception que dans la limite de 6 mois supplémentaires. Il doit inscrire « dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux » sur l'ordonnance et indiquer la quantité délivrée. L'infirmier peut lui aussi participer à ce type de renouvellement.

5. Conclusion

Les laboratoires ont développés des progestatifs de moins en moins androgéniques et de plus en plus antigonadotropes dans le but d'améliorer la tolérance et de diminuer les EI. Cependant, ces progestatifs sont moins aptes à contrer les effets de l'EE comme en témoignent l'élévation du taux de SHBG et de la RPCa. Les COP dernières générations, au climat estrogénique, présentent donc une action pro-coagulante plus importante que les COP des générations précédentes. L'efficacité étant la même pour tous les COP, la prescription des COP de 3^{ème} et 4^{ème} générations est à réserver en seconde intention à cause du risque thrombo-embolique veineux deux fois plus élevé qu'avec les COP de 2^{ème} génération. Toutefois, les autorités de santé se veulent rassurantes : le rapport bénéfice/risque est positif pour tous les COP. En effet, il faut souligner que les ETEV imputés à la prise de COP sont rares. La grossesse est un facteur de risque beaucoup plus important.

Les professionnels de santé ont un rôle à jouer dans la limitation de ce risque thrombo-embolique : Le prescripteur par le suivi des recommandations et la recherche des facteurs de risque et des contre-indications et le pharmacien par l'information des risques et la présentation des signes évocateurs à la patiente. La contraception choisie doit être le mieux adaptée à la patiente.

En attendant la pilule « idéale », la recherche continue et plusieurs pistes sont évoquées : des nouvelles molécules, une contraception masculine par ultrasons, une pilule « à la demande » à prendre qu'en cas de rapport, un implant télécommandé d'une durée de vie de 26 ans que la patiente pourrait éteindre en cas de désir de grossesse, un vaccin contraceptif, une contraception efficace également contre les infections sexuellement transmissibles (IST)...

6. Bibliographie

- 1) Rapport public d'évaluation du comité des spécialités pharmaceutiques de l'EMA. Contraceptifs oestroprogestatifs et risque thromboembolique veineux 28 septembre 2001.
- 2) Kemmeren JM, Tanis BC, Van Den Bosch MA, et al. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. Stroke 2002 ; 33(5) : 1202-1208.
- 3) HAS avis de la commission de la transparence. Réévaluation des contraceptifs de 3^{ème} génération. 10 octobre 2007.
- 4) PhWP. Assessment reports . The Netherlands 2009-2011.
- 5) PhWP. Summary Assessment report May 2011. Lines to take EMA octobre 2011.
- 6) Final report CHCs and the risk of cardiovascular disease endpoints . October 2011.
- 7) Sidney et al. Recent CHCs and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. Contraception 2012.
- 8) Communications sur le site de la FDA. 31 Mai 2011 ; 26 Septembre 2011 ; 10 Avril 2012.
- 9) Communication agence canadienne. 5 décembre 2011.
- 10) Vilain A, Mouquet C. Les interruptions volontaires de grossesse en 2012. Drees : Études et Résultats, 2014.
- 11) Site internet ANSM (visité le 20/04/2015)
http://ansm.sante.fr/content/download/58591/751465/version/1/file/Contraceptifs-oraux-Evolution-consommationfevrier2014_3
- 12) Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase. Paris : Elsevier ; 1995.
- 13) Boneu B, Cazenave JP. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. Reims : Boehringer Ingelheim ; 1997.
- 14) Site internet Wikipedia (visité le 20/04/2015)
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Coagulation_full.svg .

- 15) Site internet Hemostasesep2 (consulté le 20/04/2015)
<http://hemostasesep2.geht.org/galerie/images/17fibrinofomation-2.gif>
- 16) Wiman B, Collen D. Molecular mechanism of physiological fibrinolysis. *Nature* 1978 ; 272 : 549-50.
- 17) Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO, Meijers JC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U. *Thromb Res* 2001 ; 101 : 329-54.
- 18) Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique. 2^{ème} éd. Arnette ; 2006.
- 19) Virshow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicine. Meidinger Frankfurt 1856 : 227.
- 20) Godet G, Bernard M, Ben Ayed S. Marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009 ; 28(4) : 321-31.
- 21) Chalela J, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007 ; 369 : 293-98.
- 23) Letouzet JP, Genet A, Amoretti R. Livre blanc sur la prise en charge des maladies cardiovasculaires en France. In : *Cardiologie 2000*, éd. Naylor E. Paris : SNSMCV ; 1996 : 13-24.
- 24) Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1097-105.
- 25) Suk SH, Sacco RL, Boden-Abala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003 ; 34 : 1586-92.
- 26) Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A Prospective study of body mass index, weight change risk of stroke in women. *JAMA* 1997 ; 277(19) : 1539-45.
- 27) Tanis BC, Van Den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med* 2001 ; 345 : 1787-93.
- 28) Résultats de l'enquête ObEpi 2003 : l'obésité et le surpoids en France.
- 29) K. Abdenbi. L'arrêt du tabac chez le coronarien. *Ann Cardiol Angeiol* 2002 ; 51 : 357-66.
- 30) Love BB, Jones MP, Adams HP, Bruno A. Cigarette smoking a risk factor for cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 1990 ; 47 : 693-8.

- 31) WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study *Lancet* 1997 ; 349(9060) : 1202-9.
- 32) Dawber TR, Kannel WB, Mc Namara PM. The prediction of coronary heart disease. *Trans Assoc Life Insur Med Dir Am* 1964 ; 47 : 70-105.
- 33) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990 ; 335 : 765-74.
- 34) Niclot P, Crassard I, Cohen A, Bousser MG. Prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux. *Encycl Méd Chir, Neurologie*. Mise à jour en 2003 ; 17-046-A-60 : 1-20.
- 35) Castaigne A, Haziza F, Lopes-Darmon ME. Cœur et cerveau. Le poids des facteurs de risque est-il le même? Les résultats des études de prévention primaire et secondaire sont-ils comparables? *Arch. Mal Cœur* 1998 ; 91 : 59-63.
- 36) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study *Ann Intern Med* 1971 ; 74 : 1-12.
- 37) Richard JL, Bruckert E, Delahaye F, Emmerich J, Thomas D. Taux de cholestérol sanguin et mortalité. *Arch Mal Cœur* 1993 ; 85(supplIII) : 11-19.
- 38) De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003 ; 24(17) : 1601-10.
- 39) Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. *Diabetologia* 1995 ; 38 : 1061-8.
- 40) UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53.
- 41) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998 ; 317 : 703-13.
- 42) Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Wessel Skovlund C, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2257-66.

- 43) Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005 ; 330(7482) : 63.
- 44) Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009 ; 339 : b3914.
- 45) Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain* 2012 ; 13(3) : 177-89.
- 47) Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004 ; 44(7) : 642-51.
- 46) Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 2010 ; 74(8) : 628-35.
- 47) Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003 ; 25 : 1-5.
- 48) M. Schürks, P.M. Rist, M.E. Bigal, J.E. Buring, R.B. Lipton, T. Kurth. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009 ; 339 : b3914.
- 49) Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997 ; 350 : 1795-8.
- 50) Site internet Université Médicale Virtuelle Francophone (Visité le 04/05/2015)
http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/campus-numeriques/urgencesOnLine/spipa5a7.html?page=i_uol-article&id_article=230
- 51) Armand-Perroux A, Barrellier MT. La thrombose veineuse : quoi de neuf ? *Réanimation* 2008 ; 17(8) : 736-744.
- 52) Oger E, EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000 ; 83 : 657-60.
- 53) Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest* 2008 ; 133 : 381-453.
- 54) Samama MM, et al. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 3415-20.

- 55) Goldhaber SZ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA 1997 ; 277 : 642-5.
- 56) White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. Ann Intern Med 1998 ; 128 : 737-40.
- 57) Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA 1997 ; 277(8) : 642-5.
- 58) Hansson PO, Eriksson H, Welin L, et al. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". Arch Intern Med 1999 ; 159 : 1886-90.
- 59) Pomp ER, Le Cessie S, Rosendaal FR, et al. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. Br J Haematol 2007 ; 139 : 289-96.
- 60) Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. Circulation 2010 ; 121(17) : 1896-903.
- 61) Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. J Thromb Haemost 2009 ; 7(8) : 1297-303.
- 62) Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. Lancet 2013 ; 381(9861) : 133-41.
- 63) Franchini M, Veneri D, Salvagno GL, Manzato F, Lippi G. Inherited thrombophilia. Crit Rev Clin Lab Sci 2006 ; 43 : 249-90.
- 64) Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1222-31.
- 65) Guerrazi S, Znaen R. Résistance à la protéine C activée et facteur V Leiden : intérêt clinique. Pathologie Biologie, 2011 ; 59(5) : 281-285.
- 66) Bertina RM, Koeleman PC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994 ; 369 : 64-7.
- 67) Site internet ISMAAP (visité le 04/05/2015) :
<http://www.ismaap.org/index.php?id=208>

- 68) Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993 ; 82 : 1989-93.
- 69) Halbmeyer WM, Haushofer A, Schon R, Fisher M. The prevalence of poor anticoagulant response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke or venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood Coag Hbrinol* 1994 ; 5 : 51-7.
- 70) Koster T, Rosendaal FR, De Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C : Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993 ; 342 : 1503-6.
- 71) Ridker PM, Hennecken CH, Lindpainter K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 912-7.
- 72) Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 517-22.
- 73) Voorberg J, Roelse J, Koopman R, Buller H, Berends F, Ten Ca Te JW, Mertens K, Van Mourik JA. Association of idiopathic venous thromboembolism with single pointmutation at Arg506 of factor V. *Lancet* 1994 ; 343 : 1535-8.
- 74) Rosendaal FR, Koster T, Vandenbrouck JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995 ; 85 : 1504-8.
- 75) Van Vlijmen EFW, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulya K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation : a rational approach to contraception. *Blood* 2011 ; 118 : 2055-61.
- 76) Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, Aubry ML, Fiessinger JN, Aiach M, et al. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, Methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 506-10.
- 77) Tosetto A, Missiaglia E, Frezzato M, Rodeghiero F. The VITA Project: prothrombin G20210A mutation and venous thromboembolism in the general population. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 1395-8.
- 78) Makris M, Preston FE, Beauchamp NJ, Cooper PC, Daly ME, Hampton KK, et al. Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia. *Thromb Haemost* 1997 ; 78 : 1426-9.

- 79) Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Thromb Haemost* 2005 ; 94(1) : 17-25.
- 80) Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, Arruda V, Hillarp A, Reny JL. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001 Sep;86(3):809-16
- 81) Egeberg O. Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965 ; 13 : 517-30.
- 82) Kuhle S, Lane DA, Jochmanns K, et al. Homozygous antithrombin deficiency type II (99 Leu to Phe mutation) and childhood thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 1007-11.
- 83) Lane DA, Bayston T, Olds RJ, et al. Antithrombin mutation database : 2nd (1997) update. For the plasma coagulation inhibitors subcommittee of the scientific and standardization committee of the International society on thrombosis and haemostasis. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 : 197-211.
- 84) Conard J. Le point sur l'antithrombine III ou cofacteur de l'héparine. *Gaz Méd. France* 1980 ; 87 : 813-4.
- 85) Laharrague P, Biermé R, et al. Antithrombine III. Son rôle en physiologie et en pathologie. *Thromb haemost* 1980 ; 43(1) : 72.
- 86) Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, et al. Protein C deficiency : a database of mutations, 1995 update. On behalf of the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the scientific and standardization committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995 ; 73 : 876-89.
- 87) Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Widemann C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981 ; 68 : 1370-3.
- 88) Pabinger I. Clinical relevance of protein C. *Blut* 1986 ; 53 : 63-75.
- 89) Horellou MH, Conard J, Bertina RM, Samama M. Thromboses veineuses associées à un déficit constitutionnel en protéine C: observations. *Presse Méd* 1983 ; 12 : 2259.

- 90) Pabinger-Fasching I, Bertina RM, Lechner K, Niessner H, Korninger Cb. Protein C deficiency in two Austrian families. *Thromb Haemostas* 1983 ; 50 : 810-3.
- 91) Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999 ; 82(2) : 610-9.
- 92) Borgel D, Alhenc-Gelas M, Aiach M, Gandrille S. Diagnostic du déficit en protéine S. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2007 ; 22(6) : 366-72.
- 93) Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumrit A, Marlar RA, MancoJohnson MJ, Jacobson LJ, et al. Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 750-3.
- 94) Gandrille S, Borgel D, Sala N, Espinosa-Parrilla Y, Simmonds R, Rezende S, et al. Protein S deficiency: a database of mutations — summary of the first update. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 918.
- 95) Loi n° 67-1176 du 28 décembre 1967 relative à la régulation des naissances et abrogeant les articles L. 648 et L. 649 du code de la santé publique
- 96) Site internet Mon gyneco (visité le 20/04/2015)
<http://mon-gyneco.com/tableau-pilulecontraceptive.html>
- 97) Site internet Université Pierre et Marie Curie (visité le 20/04/2015)
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MMbioch/POLY.Chp.5.2.html>
- 98) Gorski K, Carneiro M, Schibler U. Tissue-specific in vitro transcription from the mouse albumin promoter. *Cell* 1986 ; 47 : 767-76.
- 99) Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 ; 93 : 5925-30.
- 100) Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : S116-24.
- 101) Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 1994 ; 15 : 275-300.
- 102) Frank GR. Role of estrogen and androgen in pubertal skeletal physiology. *Med Pediatr Oncol* 2003 ; 41 : 217-21.
- 103) Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003 ; 74 : 67-83.
- 104) Walsh W, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks F. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1196-204.

- 105) Sacks FM, Walsh BW. Sex hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994 ; 5 : 236-40.
- 106) Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001 ; 75 : 898-915.
- 107) Kovanen PT, Brown MS, Goldstein JL. Increased binding of low density lipoprotein to liver membranes from rats treated with 17 alpha-ethinyl estradiol. *J Biol Chem* 1979 ; 254 : 11367-73.
- 108) Windler EE, Kovanen PT, Chao YS, Brown MS, Havel RJ, Goldstein JL. The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. A binding site that membrane mediates the uptake of rat lipoproteins containing apoproteins B and E. *J Biol Chem* 1980 ; 255: 10464-71.
- 109) Tikkanen MJ, Kuusi T, Nikkila EA, Stenman UH. Variation of postheparin plasma hepatic lipase by menstrual cycle. *Metabolism* 1986 ; 35 : 99-104.
- 110) Colvin PL, Auerbach BJ, Case LD, Hazzard WR, Applebaum-Bowden D. A dose-response relationship between sex hormone-induced change in hepatic triglyceride lipase and high-density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women. *Metabolism* 1991 ; 40 : 1052-6.
- 111) Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996 ; 54 : 59-60.
- 112) Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005 ; 8 : 3-6.
- 113) Trémollières F. Contraception orale estro-progestative: quelle difference entre éthinylestradiol et estradiol ? *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2012 ; 40(2) : 109-15.
- 114) Kuhnz W, Gansau C, Mahler M. Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17 beta-estradiol. *Arzneimittelforschung* 1993 ; 43 : 966-73.
- 115) Zhu B, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspective.s *Carcinogenesis* 1998 ; 19 : 1-27.
- 116) Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982 ; 144 : 511-18.

- 117) Ottosson UB, Carlström K, Johansson BG, Von Schoultz B. Estrogen induction of liver proteins and high-density lipoprotein cholesterol: comparison between estradiol valerate and ethinyl estradiol. *Gynecol Obstet Invest* 1986 ; 22 : 198-205.
- 118) Lindberg UB, Enk L, Crona N, Silfverstolpe G, A comparison of the effects of ethinyl estradiol and estradiol valerate on serum and lipoprotein lipids. *Maturitas* 1988 ; 10 : 343-52.
- 119) Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). *JAMA* 1996 ; 276 : 1397-403.
- 120) The oral contraceptive and hemostasis study group. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomised multicenter study. *Contraception* 2003 ; 63 : 173-85.
- 121) Hoffman H, Moore C, Zimmermann H, et al. Approaches to the replacement of ethinylestradiol by natural 17beta-estradiol in combined oral contraceptives. *Exp Toxicol Pathol* 1998 ; 50 : 458-64.
- 122) Koetsawang S, Mandekar AV, Krishna UR, et al. A randomized, double-blind study of two combined oral contraceptives containing the same progestogen, but different estrogens. World Health Organization task force on oral contraception. *Contraception* 1980 ; 21 : 445-59.
- 123) Serup J, Bostofte E, Larsen S, Westergaard J. Effectivity and acceptability of oral contraceptives containing natural and artificial estrogens in combination with a gestagen. A controlled double-blind investigation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981 ; 60 : 203-6.
- 124) Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis : meta-analysis. *B M J* 2001 ; 323 : 131-4.
- 125) Lidegard O, Edstrom B, Kreimer S. Oral contraceptives and venous thromboembolism : a five-year national case control study. *Contraception* 2002 ; 65 : 187-96.
- 126) Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, Ochsenbein E, Chassard D, Thomas JL. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, nomegestrol acetate and 17{beta}-estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 1338-47.
- 127) Kühne D, Seidl ST, Göretzlehner G. Contraceptive treatment with chlormadinone and its effect on the endometrium: a histological investigation. *Endokrinologie* 1972 ; 59 : 295-306.

128) Kühne D, Göretzlehner G, Seidl ST. Contraception with low dose chlormadinone acetate: clinical and histological results. *Acta Eur Fertil* 1970 ; 2 : 75-84.

129) Cheng CV, Boettcher B. Effects of steroids on the in vitro forward migration of human spermatozoa. *Contraception* 1981 ; 24 : 183-94.

130) Edgren RA, Sturdevant FM. Potencies of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1976 ; 125 : 1029-38.

131) Blacker CSJM, Dubourg D, Denis-Rigaud C, Fourtillan JB. Action de la promegestone à la dose de 0,500 mg/j vingt jours par mois sur le pic ovulatoire de LH Hormones. *Reproduc Metab* 1986 ; 3 : 277-82.

133) Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, Van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75 micrograms desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette®) after scheduled 12-h delays in tablet intake *Contraception* 2005 ; 71 : 8-13.

134) Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh H, Bennink. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 982-5.

135) Skouby SO. The influence on the pituitary-ovarian function, cervical mucus and vaginal cytology of a new progestational compound. *Contraception* 1976 ; 14(5) : 529-39.

136) Ojasoo T, Doré JC. Une typologie des progestatifs de synthèse basée sur leur spécificité d'action. *Reproduc Hum Horm* 1995 ; 8 : 529-35.

137) Fotherby K, Caldwell AD. New progestogens in oral contraception. *Contraception* 1994 ; 49(1) : 1-32.

138) Chabbert-Buffet N, Guigues B, Trillot N, Biron C, Morange P, Pernod G, Scheffler M, Brugere S, Hedon B. Thrombose et contraception estroprogestative : mise au point du groupe de travail pluridisciplinaire CNGOF-FNCGM-GEHT-SFM. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2013 ; 42(4) : 309-15.

139) Edgren RA, Sturdevant FM. Potencies of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1976 ; 125 : 1029-38.

140) Phillips A, Hahn DW, McGuire JL. Preclinical evaluation of norgestimate, a progestin with minimal androgenic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 1191-6.

- 141) Farish E, Rolton HA, Barnes JF, Hart DM. Lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women taking norethisterone. *Br Med J* 1991 ; 303 : 694.
- 142) August P, Oparil S. Hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 1862-66
- 143) Khaw KT, Peart WS. Blood pressure and contraceptive use. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 ; 285 : 403-7.
- 144) Drouin P, Got I. Effets diabétogènes des estrogènes et des progestatifs en thérapeutique. *Press Med* 1988 ; 17 : 2223-4.
- 145) Madden S, Back DJ, Orme E. Metabolism of the contraceptive steroid desogestrel by human liver in vitro. *J Steroid Biochem* 1990 ; 35 : 281-8.
- 146) Ball MJ, Ashwell E, Jackson M, Gillmer MDG. Comparison of two triphasic contraceptives with different progestogens : effects on metabolism and coagulation proteins. *Contraception* 1990 ; 41 : 363-75.
- 147) Péliissier C, Basdevant A, Conard J, Denis C, Cabby J, Grimard A, Lecoq MR, Mallet A, Husson T, Blacker C. Administration prolongée d'acétate de chlormadinone. Effets métaboliques, tensionnels et hormonaux. *Gynécologie* 1991 ; 42 : 79-86.
- 148) Vexiau P, Fiet J, Conard J, Abramovici Y, Boudou P, Hardy N, Consoli S, Cathelineau G. 17 bêta-estradiol : oral or parenteral administration in hyperandrogenic women ? Metabolic tolerance in association with cyproterone acetate. *Fertil Steril* 1995 ; 63 : 508-15.
- 149) Oelkers W, Foidart JM, Dombrowicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 1816-21.
- 150) COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS Président : Professeur M. Tournaire Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique – Tome XX publié le 4.12.1996
- 151) Site internet Université Pierre et Marie Curie (visité le 20/04/2015)
<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cybernetique/04femme.htm>
- 152) Glasier A. New developments in contraceptive drugs for use by women. *Expert Opin Investig Drugs* 2002 ; 11 : 1239-51.

- 153) Thorneycroft I. Cycle control with oral contraceptives: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 280-7.
- 154) Redmond G, Godwin AJ, Olson W, Lippman JS. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence. *Contraception* 1999 ; 60 : 81-5.
- 155) Van Vliet HA, Frolich M, et al. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 563-8.
- 156) Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 2025-32.
- 157) Ågren U, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer W, et al. Effects of an oral contraceptive containing noregestrol acetate and 17beta-estradiol on carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011 ; 16(6) :444-57.
- 158) Mafuva C, Djarova T, Matarira HT. Influence of combined oral contraceptives on the onset of cervical intraepithelial neoplasia. *Afr J Health Sci* 2002 ; 9 : 129–37.
- 159) Smith JS, Gren J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003 ; 361 : 1159-67.
- 160) Serfaty D. *Contraception*. Paris : Masson ; 2003.
- 161) Dalen E, Westerholm B. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters. *Acta Med Scand* 1974 ; 195 : 459-63.
- 162) Orellana-Alcalde JM, Dominguez JP. Jaundice and oral contraceptive drugs. *Lancet* 1966 ; 2 : 1279-80.
- 163) Metreau JM, Dhumeaux D, Berthelot P. Oral contraceptives and the liver. *Digestion* 1972 ; 7 : 318-35.
- 164) Mottino AD, Hoffman T, Crocenzi FA, Sanchez Pozzi EJ, Roma MG, Vore M. Disruption of function and localization of tight junctional structures and Mrp2 in sustained estradiol-17beta-D-glucuronide-induced cholestasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007 ; 293 : 391-402.
- 165) Barthelmes L, Tait IS. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *HPB (Oxford)* 2005 ; 7 : 186-96.

- 166) Kalra M, Mayes J, Assefa S, Kaul AK, Kaul R. Role of sex steroid receptors in pathobiology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14 : 5945-61.
- 167) Grodstein F, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 207-14.
- 168) Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users : cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010 ; 340 : c927.
- 169) Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010 ; 16 : 631-50.
- 170) Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives: a practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997 ; 12 : 1851-63.
- 171) Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, Potischman N, Kurman RJ, Berman ML et al. Risk factors and hormone levels in patient with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol* 1997 ; 10 : 963-8.
- 172) Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Spencer TL, Rosner B, Stampfer MJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992 ; 80 : 708-14.
- 173) Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US casecontrol studies. *Am J Epidemiol* 1992 ; 136 : 1184-203.
- 174) Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002 ; 102 : 262-5.
- 175) Schindler AE. Non-contraceptive benefits of hormonal contraceptives. *Minerva Ginecol* 2010 ; 62 : 319-29.
- 176) Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 722-7.
- 177) Lanes SF, Birmann B, Walker AM. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 : 956-61.

- 178) Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 1999 ; 106 : 857-60.
- 179) Ross RK, Pike MC, Vessey MP, et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ* 1986 ; 293 : 359-62.
- 180) Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 1999 ; 106 : 857-60.
- 181) Milman N, Kirchhoff M, Jorgensen T. Iron status markers serum ferritin and hemoglobin in 1359 Danish women in relation to menstruation, hormonal contraception. *Ann Hematol* 1992 ; 65 : 96-102.
- 182) Milman N, Clausen J, Byg K. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. *Ann Hematol* 1998 ; 77 : 13-19.
- 183) Brown S, Vessey M, Stratton I. The influence of method of contraception on menstrual patterns. *Br J Obstet Gynecol* 1988 ; 95 : 905-10.
- 184) Guida M, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Scala M, Fernandez LM, Nappi C. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the combined dienogest/estradiol valerate contraceptive pill. *Int J Womens Health* 2010 ; 2 : 279-90.
- 185) Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 15 : CD006586.
- 186) Boschitsch E. Women's well-being: the non contraceptive benefits of Yasmin. *Gynaecology forum* 2002 ; 7 : 23-6.
- 187) Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin[®], a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 2000 ; 61 : 105-11.
- 188) Graesslin O, Amour MC, Quereux C. Contraception et os. XXIe Journées aquitaines de perfectionnement en reproduction humaine, Bordeaux 3-4 mai 2002. À paraître dans : *La lettre du gynécologue*.
- 189) Kleerekoper M, Brienza RS, Schultz LS, the Henry Ford Hospital Osteoporosis Cooperative Research Group, et al. Oral contraceptive use may protect against low bone mass. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 1971-6.

- 190) Brennan P, Bankhead C, Silman A, et al. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary case-based incident case-control study. *Semin arthritis rheum* 1997 ; 26 (1997) : 817-23.
- 191) Lucky AW, Henderson TA, Olson WA, et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 746-54.
- 193) Ahmed A, Li Q, Liu L, O Tsui A. Maternal deaths averted by contraceptive use: an analysis of 172 countries. *Lancet* 2012 ; 380 : 111-25.
- 194) Cleland J, Conde-Aguedelo A, Peterson H, Ross J, Tsui A. Contraception and health. *Lancet* 2012 ; 380 : 149-56.
- 195) Conard J. Biological coagulation findings in thirdgeneration oral contraceptives. *Hum Reprod Update* 1999 ; 5(6) : 672-80.
- 196) Middeldorp S, Meijers JC, Ven Den Ende AE et al. Effects on coagulation of levonorgestrel and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 4-8.
- 197) Tans G, Curvers J, Middeldorp S et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 15-2.
- 198) Carole E. Risque thromboembolique de la contraception orale combinée chez la femme. *Option/Bio* 2014 ; 25(514) : 23-4.
- 199) Seaman HE, De Vries CS, et al. The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case-control study. *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 522-6.
- 200) Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013 ; 122(2 Pt. 1) , 380-9.
- 201) Pernod G, Biron-Andreani C, Emmanuel Morange P, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques. *STV* 2009 ; 21(n°spécial) : 5-11.
- 202) Gouault-Heilmann M, Aizenberg N, et al. Recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante. *STV* 2006 ; 18 : 29-42.

- 203) Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 27(1) : 35-45.
- 204) Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90(7) : 3863-70.
- 205) Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod Oxf Engl* 2002 ; 17(9) : 2307-14.
- 206) Meade TW, Greeberg G, Thompson SG. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30-microgram oestrogen preparations. *B M J* 1980 ; 280(6224) :1157-61.
- 207) Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Br Med J* 1968 ; 2 : 199-205.
- 208) Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009 ; 339: b2890.
- 209) Giroux J, Coubret A, Nouaille Y. Le point sur les pilules estroprogestatives et le risque de thrombose veineuse. *Actualités Pharmaceutiques* 2013 ; 52(527) : 42-5.
- 210) Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, Englund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives : A report to the committee on safety of drugs. *B M J* 1970 ; 2 : 203-13.
- 211) Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. Progestogen and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and an comparison of the safety of 50 and 30 µg preparations. *BMJ* 1980 ; 280 : 1157-61.
- 212) Chanu B. Les accidents cardiovasculaires de la pilule. In : *La Contraception*, ed. SERFATY D. Paris : Doin ; 1992 : 183-99.
- 213) Bottiger LC, Boman G, Eklung G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease : Effects of lowering oestrogen content. *Lancet* 1980 ; 1 : 1097-110.
- 222) Ziller M, Ziller V, Haas G, Rex J, Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014 ; 289(2) : 413-9.

215) Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–2009. *BMJ* 2011 ; 343 : d6423.

216) World Health Organisation Collaborative. Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low estrogen oral contraceptives in venous thromboembolic disease. *The Lancet* 1995 ; 346 : 1582-8

217) Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestogen components. *Lancet* 1995 ; 46 : 1589-93.

218) Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, Mac Rae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders : an international case - control study. Transnational Research Group on oral contraceptives and the health of young women. *BMJ* 1996 ; 312 : 83-8.

219) Kaper RF, Norpoth Ti, Rekers H. Third and second-generation oral contraceptives are associated with similar risk estimates for venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000 ; 5 : 1-15.

220) Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, et al. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives gestodene and desogestrel versus levonorgestrel : a meta-analysis and formal sensitivity analyses. *Contraception* 2001 : 64(2) : 125-33.

221) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 452-63.

222) Stegeman BH, De Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013 ; 347 : f5298.

223) Odling V, Milsom L, Person L, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills ? A discussion based on recent recommendations from the European Agency for Evaluation of Medicinal Products regarding third generation oral contraceptive pills. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002 ; 81 : 482-90.

224) Heinemann LA, Dinger J. Safety of a new oral contraceptive containing drospirenone. *Dug Safety* 2004 ; 27 : 1001 -101.

225) Conard J. Une nouvelle pilule à base d'acétate de chlormadinone. Gynécologie Obstétrique Pratique 2006 ; 184 : 19-20.

226) Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. Contraception 2013 ; 87(1) : 93-100.

227) Ethinylestradiol + drospirenone-containing oral contraceptives. Risk of venous thromboembolism. Summary Assessment Report of the PhVWP May 2011.

229) Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011 ; 342 : 2139.

230) Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011 ; 342 : 2151.

231) Wu CQ, Grandi SM, Filion KB, Abenhaim HA, Joseph L, Eisenberg MJ. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. BJOG 2013 ; 120(7) : 801–810.

232) Schramm GAK, Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. Contraception 2011 ; 84(4) : 390-401.

233) Weiss N. Third-generation oral contraceptives: how risky ? Lancet 1995 ; 346(8990) : 1570.

234) Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, et al. Recent combined hormonal contraceptives and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. Contraception 2013 ; 87 : 93-100.

235) Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Cardiovascular risk associated with the use of an etonogestrel-containing vaginal ring. Obstet Gynecol 2013 ; 122 : 800-8.

236) Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final result from the European Active Surveillance study on oral contraceptive based on 142,475 women-years of observation. Contraception 2007 ; 75 : 344-54.

- 237) Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network metaanalysis. *BMJ* 2013 ; 347: f5298.
- 238) Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *Thromb Haemost* 2012 ; 10 : 992-7.
- 239) Rosing J, et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* 1999 ; 154 : 2036-40.
- 240) Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiolbased oral contraceptive: an open-label, randomized, crossoverstudy of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D* 2011 ; 11(2) : 159-70.
- 241) Rosing J, Middeldorp S, Curvers J et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomized cross-over study. *Lancet* 1999 ; 354 : 2036-40.
- 242) Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg PM, Heijnen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997 ; 97(1) : 233-8.
- 243) Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonneau S, Kirzin JM, Aiach M, Ochat N, et al. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *Thromb Haemost* 2004 ; 2(9) : 1594–600.
- 244) Guengerich FP. Mechanism-based inactivation of human liver microsomal cytochrome P-450 III A4 by gestodene. *Chem Res Toxicol* 1990 ; 3 : 363-71.
- 245) Back DJ, Houlgrave R, Tija JF, Woud S, Orme L'E.M. Effect of the progestogens, gestodene, 3 ceto-desogestrel, levonorgestrel, norethisterone and norgestimate on the oxidation of ethinylestradiol and other substrates by human liver microsomes. *J Steroid Biochem* 1991 ; 38 : 219-25.
- 246) Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7) : 3863-70. 201.
- 247) Berthélémy S. Le bilan d'hémostase et de coagulation. *Actualités pharmaceutiques* 2015 ; 54(542) : 59-61.

248) HAS. Contraception hormonale orale : dispensation en officine. Fiche mémo HAS 2015.

249) Décret n°2012-883 du 17 juillet 2012 relatif à la dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux par le pharmacien

JANDEAUX, Sophie

Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} générations : la polémique et les nouvelles recommandations.

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2015

Résumé :

Tous les COP augmentent le risque thrombo-embolique veineux et artériel. Cependant en 1995, une publication dans The Lancet met en lumière le risque veineux deux fois plus important avec l'utilisation des COP de 3^{ème} et 4^{ème} générations. En France, cette prise de conscience intervient en 2012 avec l'affaire Marion LARAT. En effet, les progestatifs de dernières générations, développés pour une meilleure tolérance, sont moins androgéniques et moins aptes à contrer les effets des estrogènes. Ces COP au climat estrogénique modulent davantage l'hémostase, exerçant un effet pro-coagulant et hyperfibrinolytique plus marqué qu'avec les COP des générations précédentes. Le risque est faible mais il n'est pas recommandé de prescrire les COP de 3^{ème} et 4^{ème} génération en première intention. Avant la prescription d'un contraceptif, les facteurs de risque (le tabagisme, le poids, les thrombophilies) et les contre-indications doivent être recherchés dans l'objectif de trouver le moyen de contraception le plus adapté à la patiente.

Mots clés :

Pilules – COP 3^{ème} génération – COP 4^{ème} génération – risque thromboembolique – climat estrogénique – action pro-coagulante et hyperfibrinolytique.

JURY

Président : - Monsieur J-M. CHILLON, Professeur de la Faculté de pharmacie d'Amiens.

Membres : - Madame A. HUYGUES, Docteur en pharmacie.
- Monsieur B. TINEZ, Docteur en pharmacie.

