



HAL
open science

Contraception et facteur V Leiden hétérozygote

Chloé Vellozzi

► **To cite this version:**

Chloé Vellozzi. Contraception et facteur V Leiden hétérozygote . Sciences pharmaceutiques. 2017.
dumas-01537849

HAL Id: dumas-01537849

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01537849>

Submitted on 13 Jun 2017

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.

Contraception et Facteur V Leiden hétérozygote

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT
LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 9 Juin 2017

par

M^{elle} Chloé VELLOZZI

Née le 18 janvier 1991 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

JURY :

Président : Mme le Professeur Frédérique GRIMALDI

Membres : Mme le Professeur Frédérique GRIMALDI, Directeur de thèse
M. le Docteur Thierry AUGIER,
Mme le Docteur Solange PULICANI

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS

A mes membres du jury,

A Madame le Professeur Frédérique Grimaldi,

Je vous remercie d'abord chaleureusement pour votre grande attention et vos bons conseils durant l'élaboration de cette thèse. Mais je tiens surtout à vous dire un grand Merci. Merci pour votre écoute, merci pour votre gentillesse et votre bienveillance à mon égard, et bien sûr merci pour votre soutien infaillible tout au long de mon parcours universitaire.

A Monsieur le Docteur Thierry Augier,

Merci d'avoir accepté immédiatement d'intégrer mon jury de thèse. Vous connaissez depuis le départ la grande affection que j'ai pour vous. Evidemment ! Vous êtes le seul professeur qui parvient à se souvenir des prénoms, des qualités et des faiblesses de chacun de ses étudiants. Vous répondez toujours présent à ceux qui sollicitent votre aide. Comme j'aime souvent le rappeler, Madame Grimaldi et vous faites partie des professeurs les plus engagés de cette faculté et vous méritez de dignes remerciements pour votre dévouement envers moi-même, et tous les étudiants.

A Madame le Docteur Solange Pulicani,

Merci, à ma très chère future consœur Solange de faire partie de ce jury, et de traverser ainsi à mes côtés la grande étape que symbolise cette thèse. Tu es une excellente pharmacienne, tu donnes toujours le meilleur de toi même pour prodiguer les meilleurs conseils à tes patients. Mais tu es aussi la collègue que l'on aimerait tous avoir, toujours un compliment, un mot gentil, et toujours présente lorsqu'on a besoin de toi. C'est un plaisir de travailler ensemble, et j'espère devenir au fil du temps, aussi compétente que toi.

A mes proches,

Merci, à mes parents chéris, vous à qui je dédie en tout premier la réussite de ce parcours, je vous remercie pour tout l'amour et le soutien indéfinissable que vous m'avez apporté depuis la première année de concours jusqu'au jour de cette soutenance. Merci pour tout ce que vous continuez à donner pour mon Joey et moi. Vous êtes les meilleurs parents qu'un enfant puisse espérer avoir. **A ma maman**, ma confidente, si forte et dévouée pour les gens que tu aimes, mais tu es surtout une maman douce et réconfortante. Merci d'être avec moi dans les instants de ma vie, dans les moments de doutes comme les moments de joie. Tu m'as tout donné et tu es tout pour moi. **A mon papa**, mon modèle, toi l'exemple même de l'intégrité, du travail, et de la réussite qu'il en découle, tu m'as transmis ton désir de donner le meilleur de soi même, mais tu m'as surtout transmis ton sourire, tes fossettes, et ta façon d'aimer plaisanter, même si je suis loin d'égaliser ta générosité, j'essaie de suivre ton exemple. A vous deux, Je vous aime.

A mon petit frère adoré, (plus si petit que ça), tant de moments de complicité passés avec toi, je suis fier du jeune homme que tu es devenu aujourd'hui, beaucoup devrait s'inspirer de ta jeune sagesse. Merci à toi aussi d'avoir supporté ta folle de grande sœur durant toutes ces années ;) J'te kiff mon bro !

A mes grands parents chéris,

Vous dire merci c'est plus qu'une évidence. Dynamiques, formidables, vous m'avez suivie de près durant tout mon parcours scolaire, m'encourageant, me félicitant, et m'entourant de tout votre amour. Petite, mon pépé dévoué m'aidait à faire mes devoirs, et ma super mamie m'aide encore aujourd'hui ! Tant de moments forts vécus ensemble et tant que nous vivrons encore demain. Vous avez noué autour de nous des liens indéfectibles et pour cela je vous aime plus que tout.

A mon parrain,

Toujours le sourire, rempli de joie de vivre, mon parrain que j'adore, tu es sans conteste le globetrotteur de la famille, mais tu n'en délaisses pas moins ceux que tu aimes, bien au contraire ! Plein de générosité et de bienveillance, tu veilles de près sur Joey et moi, et tu as toi aussi toujours été là lors des grands événements de mon parcours et je t'en remercie du fond du cœur.

A ma mamie Annette, je ne vais pas parler de cette foutue maladie qui t'affecte, mais je vais plutôt te dire merci à toi aussi, tu étais une femme d'une gentillesse et d'une humeur hors du commun. Je penserai à toi chaque seconde de cette soutenance, et je sais combien tu aurais été fière d'écouter ta petite fille, toi ma douce mamie que j'aime.

A mes taties,

Ma Marraine chérie, ma Barbouille chérie, entre tous les moments de joie et de complicité passés en famille, les vacances, les souvenirs d'enfance à vos côtés, les grandes rigolades, vous avez toujours eu une attention pour moi, un petit mot la veille des examens, de précieux conseils, de l'écoute et de la tendresse à en revendre. Merci à vous deux mes taties adorées prêtes à me soutenir quoi qu'il arrive !

A mes chers tontons, que je remercie pour leur bonne humeur, vous mettez l'ambiance en toute circonstance lors des fêtes familiales, et vous savez toujours me faire sourire.

A mes cousines,

A Lisa, A Charlotte, plus que des cousines dans mon cœur, vous êtes les sœurs que je n'ai jamais eues. Celles qui sont là pour nous, à qui on peut tout confier, rire à en pleurer, et celles dont le soutien est également sans limite. Je vous remercie pour tous les magnifiques moments que l'on a passés ensemble, et pour tous ceux qui sont à venir. Merci à Damdam et Ptit Kev qui sont des garçons comme l'on en trouve peu aujourd'hui et qui vous rendent plus rayonnantes chaque jour.

A ma belle famille,

Merci à Chantal, Jean Claude, Julie de m'avoir accueillie à bras ouvert avec tant de chaleur, lorsque j'ai rencontré mon Laurent. Vous avez été exceptionnels et ça je ne l'oublierai pas. J'ai déjà beaucoup d'excellents souvenirs avec vous et beaucoup de beaux moments sont encore à venir. Comme le dit Monsieur Calani qui se reconnaîtra dans ces gentilles paroles « j'ai l'impression de vous avoir toujours connus ». Je suis vraiment heureuse que vous soyez présents en ce jour ainsi que Vanni et Julie qui font un long voyage depuis Milan pour venir m'encourager ! De très gros bisous à Adeline, Jérémy et toute la famille Touaty-Calani.

A mes amis,

Merci à tous ceux qui ont participé à l'élaboration de cette thèse, grâce à leurs conseils, leurs relectures, leurs corrections, et leurs coachings d'enfer. Merci à Amandine, toutes mes pharma girls, et Paul, Cyril, Nico. Merci aussi à ceux qui m'honorent de leur présence en ce grand jour ! Si j'en suis arrivée là c'est grâce à vous tous aussi ☺

Je dédie un merci tout particulier à **mes 3 chéries inséparables**, qui ont une place primordiale dans ma vie. Mes essentielles **Manon, Elo, Nat**. Vous le savez vous êtes mes rayons de soleil, beaucoup de mon rire et de ma joie. J'ai vécu à vos côtés mes plus beaux moments d'adolescence, de collège, de lycée. Amies les plus fidèles, vous êtes toujours présentes aujourd'hui à mes côtés. Et ça, ça n'a pas de prix mes gâtées. Je fais également de très gros bisous aux guys : Ilan & Fredo ainsi qu'à Nadia, Bruno, Estelle, Bernadette, Patrick, Olivier, Caroline et Tullio, Rémi qui m'ont vue grandir avec vous.

A mon **Jérémi**, chercheur émérite, futur grand astrophysicien, tous ces grands adjectifs ne sont rien à côté de l'ami que tu as été pour moi. Merci pour toutes ces années formidables.

A mon **Seb**, mon ami fidèle, toujours le premier à déconner, mais surtout toujours le premier lorsqu'on a besoin de toi ! Merci pour tout.

A ma fève, ma **Delphine** adorée, mon amie d'enfance, depuis le berceau, je suis toujours à tes côtés. Ensemble nous avons vécu nos premiers voyages, et malgré la distance et les études qui ont pu nous séparer, nous sommes aujourd'hui réunies et toujours plus soudées.

Pour rester sur la lignée de mes amis voyageurs ;) petite dédicace à **Anne-Cha et Pascal**, mes loulous, heureux futurs parents, je vous souhaite beaucoup de bonheur, et je vous remercie encore d'être présents pour cette soutenance.

A mes pharmaciens adorés, Un merci tout particulier à ma **Mathilde**, ma meilleure amie tout au long de ce parcours universitaire, contre vents et marées, nous avons été inséparables durant ces 7 ans et ça n'est que le début d'une très longue amitié entre nous. Merci à ma **Giulia**, douce amie, toujours le sourire, toujours là pour moi, depuis les bancs de la fac notre complicité et notre partage n'ont fait que s'accroître de jours en jours. Merci à ma **Amandine**, la petitoune du groupe mais certainement pas celle dont nous sommes la moins fière, notre grande chercheuse interne en hématologie, une amie entière, généreuse et passionnée. Merci à ma **Marion**, une fille en or, une très belle rencontre, nous nous sommes découverts énormément en commun, tu sais combien tu comptes pour moi. Nous formions avec notre **Nicoco** national que j'adore, la Dream Team du rattrapage, soudés, toujours là pour s'entraider et se serrer les coudes en toutes les circonstances, et ça je ne l'oublierai pas. Nous sommes devenus encore plus proches lors de notre 6^{ème} année avec la Team officinale que nous formions avec **Philippe** et bien d'autres qui ont rendu cette dernière année encore plus agréable. Merci, à mon binôme adoré **Yvan**, qui m'a sans doute prouvé plus d'une fois son amitié lors de ces longues années d'études, tous ces TP interminables, on en venait à bout ensemble, même à la traînette. Tous ces instants de fous rires, et cette magnifique blouse que tu m'avais offerte resteront des moments gravés dans ma mémoire. A ma **Sophie**, déjà parfaite pharmacienne, tu pourrais te lancer aussi dans le mannequinat comme je te le répète souvent. Aussi belle, qu'adorable tu as été une de mes premières rencontres de fac et toi aussi tu fais partie de ces gens exceptionnels que j'ai eu la chance de croiser durant ces 7 ans.

A mon Laurent,

Merci à toi mon chéri d'amour, toi avec qui je partage tout, toi qui est là pour moi au quotidien plus que personne, toi qui m'entraîne vers le haut un peu plus chaque jour. Tu égayes tous ces instants de ton sourire, de ton optimisme contagieux et de tout l'amour que tu n'as cessé de me porter depuis cette première danse inoubliable. C'est grâce à toi, si j'ai pu trouver la confiance nécessaire pour en arriver là. Tu es mon tout, mon avenir. Je t'aime infiniment.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

0	Introduction.....	8
1	ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ.....	10
1.1	L'appareil génital féminin	10
1.2	Physiologie et régulation hormonale du cycle menstruel	12
1.3	Le cycles ovarien	16
1.4	Le cycle utérin	17
1.5	Régulation hormonale	18
2	HISTOIRE LEGISLATION RELATIVE AUX CONTRÔLES DES NAISSANCES ..	20
2.1	Antiquité	20
2.2	Moyen-âge	20
2.3	Epoque moderne.....	21
2.4	Epoque contemporaine	22
2.5	Impact des Guerres Mondiales sur le contrôle des naissances	23
2.6	Légalisation de l'avortement et essor de la contraception en France	25
2.7	Campagnes de prévention et choix d'une contraception adaptée	26
3	DIFFERENTS MOYENS DE CONTRACEPTION UTILISES EN FRANCE	31
3.1	Les méthodes naturelles	31
3.2	Les méthodes barrières.....	35
3.3	Le dispositif intra-utérin	39
3.4	La contraception oestroprogestative	46
3.5	Contraception progestative	71
3.6	La contraception d'urgence	79
4	FACTEUR V LEIDEN ET RESISTANCE A LA PROTEINE C ACTIVEE	83
4.1	Rappels d'hématologie	83
4.2	La Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)	88
4.3	Mutation génétique de Leiden du Facteur V et résistance à la protéine C activée 90	
4.4	Contraception et Facteur V Leiden d'après les données de la HAS	98
4.5	Cas clinique.....	107
5	Conclusion et perspectives	127

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Conduite à tenir en cas d'oubli de pilule	52
Figure 2 - Evolution de la consommation des COC de 2000 à 2014.....	71
Figure 3 - Schéma de rappel de l'hémostase	84
Figure 4 - Schéma de la cascade la coagulation	85
Figure 5 - Schéma simplifié de la cascade de la coagulation	87
Figure 6 - Polymorphisme R506Q facteur V : Impact sur la cascade de coagulation...	91
Figure 7 - Impact de la disparition de la première cible de la PCA au niveau du FV	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Différents dispositifs intra-utérins au cuivre disponibles en France.....	41
Tableau II -Contraceptifs oraux combinés commercialisés en France	49
Tableau III - Conduite à tenir en cas d'oubli de la pilule Qlaira®	54
Tableau IV - Prévalence des thrombophilies biologiques dans la population générale et risque relatif de 1 ^{er} épisode de MTEV	96
Tableau V - Risque de MTEV associé aux CHC adapté de l'EMA et de l'ANSM	98
Tableau VI - Contraception et facteur V Leiden : Risques relatifs de MTEV.....	100
Tableau VII - Recommandations traitant du dépistage de la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale	105
Tableau VIII - Résumé des caractéristiques de la pilule CERAZETTE®	112
Tableau IX - Acné : Recommandations de la société Française de Dermatologie ...	114
Tableau X - Traitements de l'acné : voie topique	115
Tableau XI - Traitements de l'acné : voie orale	115
Tableau XII - Contraceptions hormonales, selon leurs potentialités androgéniques ou antiandrogéniques antiacnéiques	117
Tableau XIII - Polymorphismes associés à la thrombose veineuse	133

0 Introduction

Depuis sa **légalisation en France en 1967** par la **loi Neuwirth**, la contraception occupe une place primordiale dans le confort de vie des femmes qui peuvent ainsi contrôler les naissances et gérer comme elles l'entendent leur vie personnelle et professionnelle. 90, 2% des femmes françaises sexuellement actives, non stériles et ne cherchant pas à avoir d'enfant utilisent un moyen de contraception. La pilule est le moyen de contraception le plus utilisé avec près de 45% des femmes concernées par la contraception. **85% des pilules utilisées sont des pilules oestro-progestatives et les 15 autres % sont des pilules progestatives.**

Bien qu'elle soit la contraception la plus utilisée de nos jours, et la mieux tolérée, la contraception oestroprogestative combinée (COC) peut être déconseillée voir contre-indiquée chez certaines femmes.

C'est le cas pour les porteuses de la **mutation du facteur V « Leiden »**. Cette mutation génétique **découverte en 1994** conduit à une **résistance du facteur V à l'action inhibitrice de la protéine C** et active anormalement la cascade de la coagulation. Une production moins bien régulée de caillots veineux amène donc ces patientes à un risque relatif plus élevé d'accidents thromboemboliques veineux plus ou moins graves. Bien que peu connue du grand public on estime qu'entre 1 et 15% de la population européenne présente cette anomalie. De par sa transmission familiale et dominante, elle se retrouve à l'état **homozygote** ou à l'état **hétérozygote**. Le risque relatif de thrombose associé à la présence de la mutation à l'état hétérozygote est voisin de 5. Ce risque devient plus important chez les homozygotes estimés entre 30 et 80. Sous contraceptifs oraux combinés, ce risque est estimé à 30.

La recherche génétique de cette mutation n'est pas effectuée de manière systématique avant une primo-contraception et ne s'effectue qu'avec le consentement éclairé du sujet ou des parents s'il est mineur. En effet le rapport coût/efficacité de la recherche de cette anomalie a été jugé négatif. Il a été estimé que le dépistage de 200 000 femmes serait nécessaire pour prévenir 1 décès par embolie pulmonaire en considérant que la prévalence du facteur V Leiden est de 10% dans la population générale. D'autant plus que le taux de létalité de 1% ou moins chez les femmes qui développent une thrombose au cours de la prise de contraceptifs oraux combinés est considéré comme négligeable.

Actuellement, le dépistage avant une primo-contraception est donc réservé entre autres aux patientes ayant des antécédents personnels ou familiaux d'accidents thromboemboliques ; cette recommandation est néanmoins controversée.

En effet encore trop peu d'études ont été réalisées sur le sujet du facteur V Leiden. Malgré cela les recommandations actuelles en France contre-indiquent la prise de contraceptifs oraux combinés chez les femmes porteuses de cette mutation. Or aucune approche psychologique n'a été évaluée en lien avec la découverte de cette anomalie.

Cette thèse a pour but de décrire au travers d'un cas clinique, de manière claire et précise ce qu'est cette anomalie, son dépistage et les inconvénients psycho-sociaux que peut entraîner la contre-indication des contraceptifs oraux combinés. Après avoir rappelé la physiologie et l'histoire de la contraception, nous présenterons dans une première partie les différents moyens de contraceptifs disponibles en France, dans une seconde partie la mutation Leiden, la contraception conseillée à la suite de cette découverte et les recommandations actuelles à suivre. La dernière partie sera consacrée à l'histoire détaillée d'une porteuse du facteur V Leiden hétérozygote touchée par ces contre-indications, la conclusion et les perspectives que l'on peut tirer de ce cas, et des découvertes récentes sur les thrombophilies et les facteurs de risques de maladies thromboemboliques.

1 ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ

Cette partie présente des rappels anatomiques et physiologique de l'appareil génital féminin ainsi que les fonctionnements des différents cycles : ovariens utérins, sous l'influence des hormones.

1.1 L'appareil génital féminin ¹

Il est composé des organes génitaux externes et internes.

1.1.1 *Organes génitaux externes*

Ils **portent** également le nom de vulve. Celle-ci est formée par deux replis cutanés, les grandes lèvres, qui recouvrent deux replis de muqueuse, les petites lèvres (lèvres), et protègent un vestibule dans lequel s'ouvrent l'urètre en avant et en haut, et le vagin, en arrière et en bas. De part et d'autre du vestibule débouchent les glandes vulvo-vaginales ou glandes de Bartholin. À la jonction antérieure des petites lèvres se trouve un organe érectile, le clitoris, riche en terminaisons nerveuses qui lui confèrent sa sensibilité.

1.1.2 *Organes génitaux internes*

Ils comprennent deux glandes sexuelles, les ovaires, et les voies génitales, formées des trompes utérines, de l'utérus et du vagin.

Les ovaires

Ce sont des glandes en forme d'amande de 3 ou 4 centimètres de long (ovaire). Ils sont situés de part et d'autre de l'utérus, auquel ils sont reliés par des ligaments. Leur surface appelée albuginée est blanc nacré. Ils contiennent les follicules ovariens, qui produisent les ovules, cellules féminines de la reproduction. Dès la naissance, chaque ovaire possède un stock d'ovocytes (ovules immatures), quelques milliers. Ces ovocytes sont contenus dans de petites structures, appelées les follicules. A la puberté, les ovaires sont fonctionnels et vont permettre la maturation des follicules. Chaque mois, un seul follicule d'un des deux ovaires, deviendra mature et libérera l'ovule et l'expulsera de l'ovaire, il s'agit de l'ovulation.

Les trompes utérines, ou trompes de Fallope

Ce sont des conduits de 8 ou 9 centimètres de longueur (trompe de Fallope). Leur extrémité libre, en forme de pavillon et bordée de franges, s'ouvre en face d'un ovaire. Leur paroi contient une importante musculature lisse, et des cils tapissent leur face interne. L'autre extrémité des trompes débouche dans les coins supérieurs de l'utérus, les cornes utérines. Les trompes utérines acheminent l'ovule de l'ovaire à l'utérus par péristaltisme et mouvement ciliaire. La fertilisation de l'ovule par le spermatozoïde se produit habituellement dans la trompe, et le zygote est propulsé dans l'utérus où il s'implante.

L'utérus

C'est un organe creux en forme de poire renversée, de 7 centimètres de haut et 5 centimètres de large, situé entre la vessie et le rectum. Son corps se rétrécit en bas, vers l'isthme, et se termine par le col utérin, qui fait saillie dans le vagin. Sa paroi épaisse contient une couche de musculature lisse et est tapissée à l'intérieur par une muqueuse, l'endomètre, riche en glandes et en vaisseaux sanguins. À l'extérieur, l'utérus est recouvert par le péritoine et soutenu par des ligaments résistants. Normalement, il est incliné vers l'avant (antéflexion) et forme avec le vagin un angle d'environ 90°.

L'endomètre est un épithélium avec un grand nombre de glandes tubulaires sécrétant du mucus (aussi appelé glaire cervicale) empêchant les bactéries du vagin d'atteindre l'utérus. La glaire cervicale, produite au niveau du col de l'utérus, bloque l'entrée des spermatozoïdes dans l'utérus, sauf au moment de l'ovulation où celle-ci devient plus visqueuse, glissante et claire améliorant le passage des spermatozoïdes. A chaque cycle menstruel, il subit des modifications en réponse aux hormones. L'endomètre est composé des couches suivantes :

- D'une couche fonctionnelle (supérieure) qui s'épaissit et devient plus riche en vaisseaux sanguins dans la première moitié du cycle. Si l'ovule n'est pas fécondé, cette couche desquame pendant la menstruation ;
- D'une couche basale, qui n'est pas perdue pendant la menstruation. Elle est contre le myomètre, et c'est à partir d'elle que la nouvelle couche fonctionnelle est régénérée à chaque cycle.

Le vagin

C'est un conduit musculo-membraneux d'environ 8 centimètres de long, dont la paroi est constituée de replis longitudinaux et transversaux. Elle est tapissée par une muqueuse épithéliale, humidifiée et lubrifiée par le mucus issu du col de l'utérus, les sécrétions des glandes vulvo-vaginales et un transsudat aqueux qui suinte à travers la couche d'épithélium. Enrichi de cellules provenant de la desquamation naturelle de la paroi, ce mucus forme les pertes vaginales naturelles. Le fond du vagin, occupé par la saillie cylindrique du col utérin, forme autour de celui-ci un bourrelet, le cul-de-sac vaginal. À la naissance, l'orifice inférieur du vagin est en partie fermé par un repli, l'hymen, déchiré au cours du premier rapport sexuel. Le vagin est le réceptacle du pénis pendant le coït, et il constitue la voie de passage élastique que l'enfant traverse à la naissance.

1.2 Physiologie et régulation hormonale du cycle menstruel ²

Le **cycle menstruel** est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation. La durée habituelle du cycle menstruel est de **28 jours**, il commence du premier jour des menstruations au premier jour des suivantes même s'il peut parfois varier de manière plus ou moins longue en fonction d'autres causes qui modifient le rythme. Il débute à la puberté, et se répète invariablement tout au long de la vie de la femme, et ceci, jusqu'à la ménopause. Le cycle menstruel est décomposé en plusieurs phases **sous la dépendance d'hormones sexuelles** (œstrogène et progestérone) et des **hormones hypothalamo-hypophysaire** (LH-RH ou GnRH, FSH et LH). La régulation de ces cycles se fait grâce à des systèmes de rétrocontrôle négatif ou de rétrocontrôle positif.

La connaissance du cycle menstruel est fondamentale pour la compréhension des phénomènes physiologiques de la reproduction et la contraception, pour expliquer un grand nombre de pathologies fonctionnelles de l'appareil génital féminin. La physiologie du cycle menstruel met en jeu des interactions complexes entre les **glandes** : hypothalamus, hypophyse, et ovaires et les **organes cibles** : utérus, endomètre et col de l'utérus, vagin et vulve.

1.2.1 Hypothalamus et hypophyse

L'hypothalamus

C'est une petite région du cerveau étroitement relié à tout le système nerveux, dont il reçoit des informations. L'hypothalamus est le centre de coordination de toute l'activité génitales féminine. Il secrète, de façon Pulsatile, une hormone : la **GnRH** (*Gonadotropin-Releasing Hormone* ou Gonadolibérine). La GnRH provoque la sécrétion hypophysaire (par des cellules glandulaires de l'antéhypophyse) de deux hormones gonadotropes ou gonadotrophines la FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) et la LH (*Luteinizing Hormone*).

L'hypophyse

Elle est située à la base du cerveau, l'hypophyse secrète plusieurs hormones, dont les

Gonadotrophines :

- **La FSH** (*Hormone Folliculo-Stimulante*), indispensable au développement des follicules gamétogènes, elle assure la maturation d'un follicule par cycle, le follicule de Graaf et par ailleurs elle détermine, avec la LH, l'installation de la fonction endocrine des follicules au stade préantral.
- **La LH** (*Hormone Lutéinisante*), qui déclenche l'ovulation à partir d'un follicule arrivé à maturité complète. L'ovulation survient 36 heures après le début du pic de LH. Elle permet aussi la formation du corps jaune lors de la 2^{ème} phase du cycle et est responsable de la transformation cellulaire des cellules de la granulosa en grandes cellules lutéales (lutéinisation), source de la progestérone.

Il existe un système complexe de **régulation de contrôle** (activation et inhibition) entre toutes ces hormones hypothalamiques et hypophysaires.

1.2.2 Ovaires et organes cibles

Les ovaires ont deux actions principales : le **développement des follicules et la sécrétion d'hormones**.

Développement des follicules

Contrairement à l'homme qui produit régulièrement et tout au long de sa vie d'adulte des spermatozoïdes, la femme possède tout un capital de follicules mis en place dès le stade embryonnaire et pendant la vie fœtale. Constitué au 5^{ème} mois de grossesse (7 millions), ce capital folliculaire décroît très rapidement pendant la vie intra utérine (à la naissance 250.000

à 500.000 follicules primaires et primordiaux et à la puberté 400 à 450 seulement donneront lieu à une ovulation.

Dès que l'ovocyte entame sa croissance, il s'entoure d'une couche de cellules aplaties disposées en couronne, séparées de l'ovaire proprement dit (le stroma ovarien) par une membrane « la membrane de Slavjanski ». Il existe deux types de follicules : les follicules **évolutifs** ou **gamétogènes** dont un seul par cycle atteindra la **maturité (follicule de De Graaf)** qui pondra un ovocyte de type 2 et les follicules **involutifs** qui dégèneront.

Follicules évolutifs

Il existe différents types de follicules évolutifs correspondant à des stades de maturation progressive de la même structure morphologique ; ce sont chronologiquement :

- Le follicule primordial
- Le follicule primaire
- Le follicule secondaire
- Le follicule tertiaire (préantral puis cavitaire)
- Le follicule mûr ou follicule de Graaf

Chaque follicule contient un ovocyte de premier ordre ou ovocyte de type I (à 2n chromosomes) bloqué au stade de la prophase de la 1^{ère} méiose.

Follicule primordial

Le follicule primordial est très petit (40 à 50 micromètres), formé d'une mince coque contenant l'ovocyte I ; le noyau ovocytaire volumineux a un aspect quiescent ; la coque folliculaire est formée d'une seule couche de cellules épithéliales aplaties, les cellules folliculeuses, entourées par une membrane basale épaisse « la membrane de Slavjanski ».

Follicule primaire

Le follicule primaire diffère du follicule primordial par l'aspect des cellules folliculeuses qui sont devenues cubiques et il est deux fois plus grand que ce dernier.

Follicule secondaire ou préantral

Le follicule secondaire se caractérise par la formation d'une 2ème assise cellulaire, puis par une augmentation continue du nombre des cellules folliculeuses constituant la granulosa ; parallèlement, l'ovocyte I augmente de volume (de 40 micromètres dans le follicule primordial, il passe progressivement à une taille de 60 micromètres) et s'entoure d'une enveloppe glycoprotéique, la zone pellucide.

Follicule tertiaire ou antral

Le follicule tertiaire se caractérise par l'apparition de la cavité folliculaire ou antrum dans la granulosa. Les cellules de la granulosa entourant l'ovocyte constituent le cumulus oophorus ou disque proligère. L'ovocyte a grossi et son noyau a la taille d'un follicule primaire. Le tissu conjonctif présent autour du follicule s'est différencié en une thèque interne bien vascularisée avec de grandes cellules riches en lipides qui produiront des hormones et une thèque externe contenant de gros vaisseaux.

Follicule de De Graaf

Le follicule de Graaf, ou follicule pré ovulatoire, ou follicule mûr, a atteint son volume maximal (2 cm) ainsi que l'ovocyte I (120 micromètres) ; il fait saillie à la surface de l'ovaire qu'il déforme et amincit au niveau d'une petite plage translucide, le stigma.

Le corps jaune

La ponte ovulaire a lieu **36 heures après le pic ovulatoire**, le follicule de Graaf, vidé de son contenu, s'affaisse et se plisse ; c'est le follicule déhiscent qui va se transformer en corps jaune. La membrane de Slavjanski disparaît, laissant pénétrer les capillaires des thèques dans la granulosa, ce qui entraîne une transformation des cellules folliculeuses : elles augmentent considérablement de volume, s'enrichissent en lipides, et sécrètent un pigment légèrement jaune, la lutéine, responsable de la teinte jaune pâle du corps jaune sur un ovaire à l'état frais ; c'est le phénomène de lutéinisation. L'absence d'implantation va signifier au corps jaune sa fin de vie et il va rentrer dans un processus de dégénérescence qui va se faire pendant les 14 jours restants après l'ovulation. Au 28^{ème} jour, s'il n'y a pas eu d'implantation il va adopter une forme de cicatrice et prendre le nom de corpus albicans ou corps blanc, ce qui signifie la perte de la fonction endocrine. Le corps jaune dégénère et le cycle se termine au 28^{ème} jour. Le cycle suivant s'amorce avec le début des menstruations.

1.3 Le cycles ovarien ^{3 4}

Ce cycle ovarien se divise en 3 phases :

- **La phase folliculaire**
- **L'ovulation**
- **La phase lutéale**

1.3.1 La phase folliculaire

Cette phase s'étend du 1^{er} jour du cycle jusqu'à l'**ovulation** qui a généralement lieu le 14^{ème} jour d'un cycle idéal de 28 jours. C'est la FSH qui, en se fixant au niveau de récepteurs situés dans la granulosa, permet la différenciation des follicules préantraux en follicules antraux, puis le recrutement de quelques-uns d'entre eux, pour aboutir à la sélection d'un, voire deux follicules dominants (follicule de Graaf). Les follicules non parvenus à maturation disparaissent. Le follicule dominant sécrète de l'œstradiol, ce qui stimule sa propre croissance et exerce un effet de rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse, d'où une baisse du taux de FSH (phase pré ovulatoire). Les récepteurs de la LH sont majoritairement présents à la surface des cellules de la thèque. Durant la phase folliculaire, la LH stimule la synthèse d'androgènes qui seront convertis en estrogènes au niveau de la granulosa.

1.3.2 L'ovulation

L'ovulation est une période de courte durée (**en moyenne 48 heures**) qui se caractérise par la libération de l'ovocyte mature par l'ovaire et sa captation par l'ampoule de la trompe de Fallope. Dès que le taux d'œstrogène atteint un certain seuil il stimule la sécrétion de LH par l'hypophyse. Le taux de cette hormone augmente alors rapidement (c'est ce qu'on appelle le pic de LH), et déclenche l'ovulation proprement dite, qui survient en moyenne 36h après le début de ce pic.

1.3.3 La phase lutéale

Durant cette phase, **les taux de LH et FSH diminuent**, alors que le follicule rompu forme le **corps jaune**. Le corps jaune sécrète de la progestérone et, à un degré moindre, de l'œstradiol et de l'inhibine, sous l'influence de la LH. À la suite de la production de ces hormones, ces dernières vont exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui va se traduire par un blocage de la production de FSH et LH. À la fin de la phase lutéale, le taux d'hormones baisse suffisamment, pour induire une remontée

progressive du taux de FSH. En l'absence de nidation, le corps jaune se sclérose, la chute des taux hormonaux entraîne la menstruation et le recrutement de quelques follicules primaires en vue du prochain cycle. Un nouveau cycle peut alors commencer.

1.4 Le cycle utérin

Le cycle utérin représente le fonctionnement cyclique de l'utérus qui a pour but de préparer la paroi de l'utérus ou endomètre à accueillir un éventuel embryon en cas de fécondation. Le début du cycle utérin démarre avec l'apparition des menstruations ; ces pertes sanguines sont dues à l'évacuation de la couche superficielle de l'endomètre utérin, riche en vaisseaux sanguins. Par la suite, l'endomètre s'épaissit de nouveau grâce à la stimulation hormonale déclenchée par les estrogènes. Après l'ovulation, la sécrétion hormonale de progestérone envoie un signal à l'endomètre qui subit ainsi les ultimes changements qui le rendront apte à accueillir l'embryon s'il y a implantation. En absence de fécondation, le cycle utérin s'enclenche à nouveau.

Au niveau du col de l'utérus, deux modifications sont sous la dépendance des hormones ovariennes : le **tonus musculaire** variant en fonction du cycle et la **composition de la glaire cervicale** sécrétée par les cellules glandulaires de col utérin.

- **En phase pré-ovulatoire**, peu importante au début du cycle, la glaire cervicale devient de plus en plus abondante et « filante » sous l'effet des œstrogènes, jusqu'à la phase ovulatoire.
- **En phase ovulatoire, au moment de l'ovulation**, elle est particulièrement limpide car riche en eau, sa filance est maximale, son pH alcalin et le réseau de mailles de glycoprotéines est très large et étiré longitudinalement : toutes ces conditions favorisent la survie des spermatozoïdes et leur franchissement du col.
- **En phase post-ovulatoire**, sous l'effet de la progestérone, le mucus cervical se coagule et forme, contre les agents microbiens, une barrière physique (mailles serrées et transverses du réseau glycoprotéique) et biochimique, notamment par son pH alcalin et par le lysozyme, enzyme bactériolytique.

1.5 Régulation hormonale

1.5.1 Rôle des hormones ovariennes ⁴

Les stéroïdes ovariens sont synthétisés dans les follicules à partir du cholestérol. Durant la phase folliculaire, une cascade de réactions permet aux cellules de la thèque de produire des androgènes, eux même transformés au sein de la granulosa en estradiol et estrone. Il n'y a pas de production de progestérone. La phase lutéale se caractérise par la production d'estrogène et de progestérone par le corps jaune. A noter qu'une partie des estrogènes est produite dans le tissu adipeux par transformation des androgènes circulants.

Estrogènes

Préparation de l'organisme à la fécondation et maturation folliculaire, prolifération des glandes de l'endomètre et augmentation de la contractilité du muscle lisse utérin (myomètre), production d'une glaire cervicale propice au passage des spermatozoïdes, maturation de l'épithélium vaginal et développement de la glande mammaire. Autres tissu cibles : système cardiovasculaire et os.

Progestérone

Effets globalement antagonistes à ceux des estrogènes. Arrêt de la prolifération endométriale, préparation de l'endomètre à la nidation, diminution de la contractilité du myomètre facilitant l'implantation éventuelle d'un œuf, arrêt de la production de glaire cervicale.

1.5.2 Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus produit la **LH-RH** : Luteinizing Hormone- Releasing Hormone (ou **GnRH**: Gonadotropin Releasing Hormone) de manière pulsatile, qui va rejoindre l'antéhypophyse où elle agit sur les cellules gonadotropes, qui vont à leur tour sécréter la **FSH** et la **LH**. **Au cours de la première partie du cycle**, les follicules croissent sous l'influence de la **FSH**. La sécrétion des œstrogènes par les follicules en croissance, exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui va freiner la synthèse de FSH et LH. **Au 12^{ème} – 13^{ème} jour du cycle**, l'ascension des taux plasmatiques **d'œstrogènes** modifie la nature du rétrocontrôle qui devient positif et provoque un pic de LH à l'origine de l'ovulation. **Au cours de la deuxième partie du cycle**, les sécrétions du corps

jaune, c'est-à-dire de la **progestérone** et à un moindre degré des œstrogènes, exercent un rétrocontrôle négatif, en particulier sur la libération de FSH qui diminue. **En fin de cycle**, la l'involution du corps jaune en l'absence de fécondation provoque la levée de ce rétrocontrôle négatif. Par conséquent, la sécrétion de FSH augmente et assure le recrutement folliculaire.

1.5.3 Interactions au cours du cycle ⁵

Dès la fin de la phase lutéale, le taux de FSH augmente, déclenchant au tout début de la phase folliculaire la prolifération de la granulosa dans une vingtaine de follicules. Elle stimule également les cellules granuleuses à produire l'aromatase. Cette enzyme induit la formation d'œstrogènes à partir des androgènes qui sont synthétisés au niveau de la thèque, puis transférés dans les cellules de la granulosa. La sécrétion de LH est relativement faible, mais elle induit l'activation d'enzymes intervenant dans la synthèse des androgènes. A partir du milieu de la phase folliculaire, les œstrogènes du follicule induisent la densification de ses propres récepteurs à FSH. Il en résulte que le follicule le plus riche en œstrogènes atteint la plus forte sensibilité à la FSH. De ce fait, il est sélectionné comme follicule dominant vers le 6^{ème} jour. En fin de phase folliculaire, la sécrétion de LH et de FSH augmente régulièrement. Puis la sécrétion d'œstrogènes par le follicule en croissance augmente fortement. La sécrétion des gonadotrophines qui jusqu'alors était basse en présence d'une faible concentration d'œstrogènes, une forte concentration a l'effet inverse et stimule la sécrétion de gonadotrophines via l'activation du centre phasique de l'hypothalamus : phénomène de rétroaction positive. On observe un pic de FSH et de LH, aux environs du 14^{ème} jour. Environ 10 heures après le pic de LH, le follicule se rompt et l'ovocyte est libéré : c'est l'ovulation. Lors de la phase lutéale, la LH, la FSH et les œstrogènes induisent la transformation du follicule en corps jaune, qui synthétise la progestérone en quantité croissante. Les œstrogènes et la progestérone inhibent la sécrétion de la FSH et de la LH, via l'inhibition de la synthèse de GnRH. Cette rétroaction négative entraîne une forte diminution des concentrations plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone en fin de cycle, vers le 26^{ème} jour provoquant le saignement menstruel. Peu avant, la sécrétion de FSH recommence à augmenter.

2 HISTOIRE LEGISLATION RELATIVE AUX CONTRÔLES DES NAISSANCES^{6 7 8 9 10}

A travers toutes les époques de l'histoire les Hommes ont utilisé différentes techniques pour contrôler les naissances. Dès l'antiquité, infanticide, avortement, contraception, stérilisation ont été des méthodes pratiquées avec une volonté constante de l'espèce humaine de maîtriser la fécondité. La science et la religion se sont sans cesse livrées opposition, à cause de leurs idées respectivement différentes.

2.1 Antiquité

Au temps de **l'Égypte ancienne (1850 avant JC)**, les femmes confectionnaient des ovules vaginaux à partir de pépins de grenade et de cire. Les grenades contiennent un œstrogène naturel, qui pouvait éventuellement empêcher l'ovulation. Elles utilisaient des emplâtres vaginaux avec du miel ou une pommade à base d'excréments de crocodile.

Dans **l'antiquité Grecque et Romaine** on utilisait en contraception locale des badigeonnages d'huile de cèdre, de l'encens mélangé à l'huile d'olive ou encore du safran, de l'acacia, des racines de mandragore, de la pulpe de mandragore ou de figue que l'on introduisait dans le vagin pour empêcher la pénétration du sperme (prémices des spermicides actuels). Chez les nobles, un esclave accourait après chaque rapport sexuel pour effectuer une douche vaginale. On introduisait également aux femmes des tampons occlusifs en laine pour fermer le col de l'utérus (principe qui sera à la base du diaphragme) étudié par Soranos grand gynécologue de l'antiquité. Ce dernier proposait également une méthode basée sur l'observation des cycles en préconisant l'abstinence juste avant et après les règles (période de fertilité supposée à ces périodes). A cette époque, on trouvait aussi des préservatifs en vessie de chèvre, boyau de mouton, intestin de cochon. **Au 4^{ème} siècle** on trouvait aussi des instructions dans le Kâma-Sûtra en Inde sur les périodes d'abstinence (par rapport au soleil, par exemple).

2.2 Moyen-âge

La religion a été un facteur influant dans l'histoire de la contraception. Avant l'ère chrétienne, l'avortement et la contraception étaient confondus. **Avec l'arrivée de l'ère chrétienne**, la notion de pureté intérieure prime. Il n'y a pas d'intérêt pour la physiologie, la procréation et l'accouchement. La sexualité a comme objectif celui de procréer et on

considérait comme un péché et manquement au devoir conjugal le fait d'essayer d'éviter la conception. A cette époque contraception et avortement, complices du plaisir, étaient condamnés et interdits, y compris pour les couples mariés.

Au moyen âge, fin du 5^{ème} siècle au 10^{ème} siècle malgré l'interdit religieux, les moyens les plus connus étaient le coït interrompu, et le préservatif avec des fabrications plus ou moins folkloriques.

2.3 Epoque moderne

Avec l'arrivée de la **Renaissance** on a découvert les « testicules féminins » : follicules et le corps jaune. On commençait à avoir des notions sur l'appareil génital et l'anatomiste chirurgien Gabriel Fallope a attesté pour la première fois le préservatif. Le préservatif qui protège des maladies vénériennes, fourreau de lin « à la mesure du gland » imbibé de décoctions d'herbes astringentes était appelé « condom » du latin « condere » signifiant cacher, protéger.

Au **16^{ème} siècle**, les chinois fabriquaient des préservatifs en papier de soie huilée et les Japonais en écaille de tortue ou en cuir. Anthony Van Leeuwenhoek, savant néerlandais, précurseur de la biologie cellulaire, a fait de nombreuses découvertes dont les spermatozoïdes en 1677 et il a développé les premiers essais de spermicides.

A compter de la fin du **17^{ème} siècle** on cherche à limiter les naissances, dans la noblesse et les campagnes pour des raisons de succession et de partage de richesses. La fécondité passe de 2 à 6 enfants par femme. Le « condom » venu d'Angleterre est largement utilisé, principalement hors mariage, c'est l'époque du libertinage et des philosophes des lumières. Les sachets pénisiers sont utilisés par beaucoup d'hommes ils sont en boyau animal et pas très confortables. Les préservatifs sont commercialisés lors de la révolution Française et le Directoire. Ils ont énormément de surnom à l'époque : redingote anglaise, french letter, gant de dame, peau divine, chemisette, french baudruche. Des boutiques se spécialisent alors dans la vente de ces articles.

2.4 Epoque contemporaine

Au 19^{ème} siècle, toujours dans un souci de limiter les naissances, des théories se développent avec **Thomas Malthus**, scientifique anglais, qui publie un essai en 1803 sur l'importance de contrôler la conception pour limiter la misère et la surpopulation mondiale. On est en faveur « d'une procréation intelligente et bien ordonnée »

Après la « capote » anglaise on voit apparaître en 1830 la cape cervicale en caoutchouc capable de recouvrir l'orifice du col utérin qui est à retirer pendant les règles. Elle est mise au point par Frederik A. Wilde, gynécologue allemand, c'est une première protection pour les femmes. Le latex a été découvert en 1839 par Charles Goodyear, le premier préservatif en caoutchouc est né. Il est lavé, séché, talqué après chaque utilisation. Ce n'est qu'en 1870 qu'apparaît le 1er préservatif sur le marché. En 1880 Water John Rendell Pharmacien anglais décrit des ovules de beurre de cacao mélangé à de la quinine à faire fondre dans le vagin, une autre contraception locale. **A la fin du 19^{ème} siècle** sont également apparus les pompes vaginales. Une pompe en forme de poire qui propulse dans le vagin, après chaque rapport sexuel, un mélange d'eau et de toutes sortes de mélanges (vinaigre, acide citrique, etc) supposés détruire les spermatozoïdes. D'autres possibilités pour les femmes ont fait leur apparition avec la venue du stérilet en 1846 aux Etats Unis grâce à J.B Beers. C'est au départ une tige courbée reliée à une poignée par un anneau à ressort pour prévenir la conception. En 1882 c'est l'invention par Mr Hesse, de deux obturateurs vaginaux nommés pessaires : le petit pessaire la cape et le grand pessaire le diaphragme.

Les sympathisants du **néo-malthusianisme**, considèrent que l'émancipation sociale des défavorisés, et des femmes, passe nécessairement par le **contrôle de la natalité**. En 1889 un centre de consultation et de vente de produits anticonceptionnels à ouvre Paris.

C'est à partir de 1908 que K. Kafka, gynécologue, donnera à la cape sa forme actuelle ; elle sera alors en métal ou en celluloïd. Les recherches du Pr Gustav Gunther sur les spermicides aboutissent à leur commercialisation en 1906. En 1909 que paraît le premier guide de la contraception sous le titre « moyens pour éviter la grossesse ». Kiasuku Ogino, médecin japonais, met au point en 1924 une méthode pour calculer de la période de fécondité (entre le 12^{ème} et le 16^{ème} jour du cycle) en préconisant l'abstinence à cette période. Viendra par suite la méthode Knauss, du nom de son inventeur, repérant à l'aide de la température le moment de l'ovulation. Des milliers de femmes ont utilisé ce calendrier Ogino mais cette méthode s'est avérée être un échec sur le plan contraceptif.

En 1928 grâce au sexologue allemand Ernst Gräfenberg le stérilet prend une nouvelle forme c'est un anneau d'argent, fil d'argent enroulé en spirale. Il aura par la suite d'autres formes (triangle, rond, boucle, T...) et utilisera différents matériaux (or, argent, plastique, nickel, cuivre...). Ce médecin, chercheur a donné d'ailleurs son nom à une zone érogène (hypothétique) du vagin, le point G. Le principe du stérilet était connu depuis l'antiquité. On glissait des cailloux dans l'utérus des chamelles pendant les longues traversées du désert. On a également retrouvé des stérilets dans les momies égyptiennes. En 1930 on voit naître la fabrication du premier préservatif en latex liquide. Il ne sera utilisé couramment que des années plus tard à cause des nombreux risques infectieux.

2.5 Impact des Guerres Mondiales sur le contrôle des naissances

Après la Première Guerre Mondiale nouveau revers, les pertes en hommes sont nombreuses, le déficit des naissances dû à la guerre est de plus d'un million. Une loi est adoptée en conséquence le 31 juillet 1920. Elle réprime la **provocation à l'avortement**, on encourt 6 mois à 3 ans de prison en plus d'une amende si l'on transgresse cette loi. La **propagande anticonceptionnelle** est également interdite sous peine d'encourir de 1 à 6 mois d'emprisonnement. La loi du 29 juillet 1939, donne aux médecins le droit de violer le secret médical pour dénoncer un avortement. Et en **1942, sous Pétain**, l'**avortement** va devenir un « **crime contre l'État** » passible de la peine de mort. L'avortement est jugé par une cour d'assises spéciale et des magistrats professionnels, les jurys étant suspectés d'indulgence. Pour l'exemple Marie-Louise Giraud est exécutée le 30 juillet 1943, guillotinée, c'est l'une des dernières femmes exécutées en France. Son « crime » est celui d'avoir pratiqué 27 avortements. ^{11 12}

Après cette sombre période pour la contraception les premiers essais de la **pilule contraceptive à Porto Rico débutent en 1954. Elle se nomme Enovid®** et obtient une première autorisation de mise sur le marché AMM aux Etats Unis le 10 juin 1957. Utilisée comme régulateur de la menstruation, c'est un mélange de fortes doses en progestatif (noréthynodrel) et un œstrogène (mestranol). c'est le début d'une grande avancée pour les femmes mais elle a beaucoup d'effets secondaires.

Dans les années 1960, la mise au point de contraceptifs oraux provoque une révolution des mœurs soutenue par les mouvements féministes. En France les interdits sont de plus en plus mal supportés par la population qui ne conçoit pas qu'il leur soit impossible de maîtriser

leur fécondité. C'est dans ces années que va naître un mouvement « **La maternité heureuse** » pour « permettre aux couples, grâce à la contraception, de n'avoir des enfants que lorsqu'ils le désirent ». Ce mouvement deviendra par la suite le **Mouvement Français pour le Planning Familial (MFPF)**.

En France, le pouvoir politique se refuse toujours à autoriser la pilule. La Grande Bretagne l'expérimente en premier chez les européens. Des militantes et militants ouvrent de manière clandestine en 1961, le premier centre de planning familial à Grenoble. Il permettra la diffusion de diaphragmes cachés dans des pare chocs de voiture venus clandestinement de Suisse ou de Grande Bretagne, et de crèmes spermicides fabriquées et mises en tube (Alpagelle®). En 1961 Durex commercialise le premier préservatif lubrifié. C'est aussi en 1961 que la pilule Enovid® est introduite en France, et Anovlar® en 1964. Pour contourner la loi, on ne mentionne pas ses propriétés contraceptives. Officiellement, c'est un médicament pour régulariser les règles.

En 1960, la découverte du polyéthylène, plastique biologiquement inerte et temporairement déformable relance l'idée des stérilets. En 1969, Zipper et Tatum créent des stérilets « bioactifs » dont le revêtement en cuivre provoque une inflammation de l'endomètre interdisant la nidation de l'embryon. En 1976, les études de Nilsson conduisent à la fabrication de stérilets qui libèrent de la progestérone dont l'effet sur l'endomètre se double d'une transformation du mucus cervical.

En décembre 1967 après 7 ans de discussion, Lucien Neuwirth, député gaulliste propose une loi venant abroger celle de 31 juillet 1920 interdisant la propagande et toute forme contraception. Celle loi est votée le 28 décembre 1967. Elle autorise la fabrication, l'importation, la vente des produits contraceptifs sous contrôle médical strict. Les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) sont autorisés et reconnus. La pilule n'est, au départ, pas remboursée par sécurité sociale, et il faut un accord des parents pour la donner aux mineures. Les premières AMM seront délivrées en 1973 pour Stédiril®. La pilule se développe rapidement puisque si seules 6% des femmes en 1972 l'utilisent, elles sont 12% en 1973 et 24% en 1975. Une nouvelle loi votée en décembre 1974 permet à la **pilule** d'être désormais **remboursée par la Sécurité sociale**, et peut être délivrée aux mineures sans l'autorisation de leurs parents. De nombreux centres de planning familial sont alors ouverts et la pilule devient un produit d'utilisation courante. La publicité reste cependant toujours interdite.

2.6 Légalisation de l'avortement et essor de la contraception en France

Le 17 janvier 1975 la loi relative à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) est promulguée, grâce à la ministre de la Santé, Simone Veil. ¹³

Cette loi encadre la pratique de l'IVG et dépénalise l'avortement en France. Adoptée pour une durée initiale de 5 ans. La femme enceinte doit se trouver en situation de détresse, l'intervention doit être réalisée avant la 10^{ème} semaine de grossesse, l'acte est réalisé par un médecin dans un établissement de santé, les médecins disposent d'une clause de conscience, deux consultations médicales et une consultation psycho-sociale sont obligatoires avant l'intervention. En 1979, une loi rend définitives les dispositions de la loi de 1975. Puis le 31 décembre **1982**, dite la loi Roudy, autorise le **remboursement de l'IVG**.

Les mœurs en faveur de la contraception évoluent et en **1981** est lancée une **première campagne nationale télévisuelle** sur la contraception intitulée « **Pouvoir choisir** ». Dans un même temps les avancées concernant contraception continuent, les industries pharmaceutiques poursuivent leurs recherches, des pilules associant différents dosages d'œstrogènes et progestatifs seront commercialisées. On parle de pilule de 2ème et 3ème génération. En 1988, la pilule abortive RU 486 (mifépristone) est mise sur le marché, et en 1990, l'IVG médicamenteuse est autorisée en milieu hospitalier.

L'apparition du SIDA au cours des années 80 a remis le préservatif au premier plan puisque lui seul peut lutter contre la transmission de cette infection, tout en conservant son rôle contraceptif. La loi du 18 janvier 1991 supprime l'interdiction de la publicité sur les préservatifs masculins. Le préservatif féminin en latex Fémidon® sera commercialisé en France en Juin 1998.

Aux Etats Unis, le Norplant, (bâtonnets de silicone implantés sous la peau) voit le jour en 1993. Il est utilisé comme moyen de pression par le pouvoir législatif sur les femmes reconnues coupables de violence sur enfants. Sa pose entraîne une stérilisation forcée pour 5 ans. En avril 1999, le lévonorgestrel, qui est un progestatif, obtient l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de contraception d'urgence. **La « pilule du lendemain » prend le nom de Norlevo®**. Dès le mois de mai, elle est autorisée à la vente sans prescription médicale obligatoire. Les infirmières peuvent également les donner aux mineures en cas d'urgence dans un cadre scolaire dans les collèges et lycées. Si elle est

prescrite sur ordonnance, elle est remboursée à 65% par l'Assurance Maladie, pour les femmes majeures.

2.7 Campagnes de prévention et choix d'une contraception adaptée

Le 21^{ème} siècle marque un nouveau tournant pour la contraception et la **prévention** des grossesses indésirées. En janvier 2000 une nouvelle campagne nationale de contraception « **La contraception, à vous de choisir la vôtre** » est lancée par le gouvernement. Elle veut réaffirmer l'importance de la contraception sans culpabiliser les femmes en « échec de contraception », cette campagne veut stopper les aprioris non fondés sur certaines méthodes contraceptives, améliorer et développer l'information sur les différents moyens existants afin de favoriser les choix personnels, et enfin elle a pour but de permettre une meilleure connaissance des lieux, structures et points d'accueil en cas de besoin.

Après de nombreuses pressions d'associations militantes pour modifier certaines dispositions de la loi Veil on arrive à la loi du 4 juillet **2001** qui porte de 10 à 12 semaines de grossesse le délai légal maximum pour avoir recours à l'IVG. La **pratique des IVG est rendue possible en médecine de ville**, les mineures peuvent y avoir accès sans autorisation parentale dans certaines conditions, la consultation psycho-sociale n'est plus obligatoire pour les femmes majeures mais elle leur est proposée. La méthode médicamenteuse peut être utilisée sans obligation d'hospitalisation. **L'Interruption Médicale de Grossesse IMG** sans limitation d'âge de grossesse est soumise à une commission de 3 membres non exclusivement médicale.

En Mai 2001 un implant progestatif, Implanon® est mis sur le marché pour une contraception de 3 ans. Il sera remplacé en 2011 par un nouvel implant contraceptif le Nexplanon® En 2002 Norlevo® est également disponible de manière anonyme et gratuite pour les mineures dans les centres de planification familiale et les pharmacies. Des séances d'éducation à la sexualité sont dispensées dans les établissements scolaires 3 fois par an. Les stérilisations féminines et masculines sont adoptées comme modes de contraceptions définitifs. Les médecins libéraux peuvent prescrire une contraception aux mineures sans consentement parental ou du représentant légal par les médecins libéraux. En 2002 on voit également arriver un premier dispositif intra utérin constitué d'un petit réservoir contenant

une hormone progestative portée par une structure plastique en forme de T, qui a une durée d'action de 5 ans : Mirena®. En plus de ce dernier depuis 2014 Jaydess® un nouveau DIU est commercialisé avec une durée contraceptive de 3 ans. En 2004 un anneau vaginal oestroprogestatif, Nuvaring® ainsi **qu'un** patch contraceptif Evra® sont mis sur le marché pour compléter la palette contraceptive.

Une nouvelle loi va également faire son apparition en **août 2004** afin d'assurer une l'accès à une **contraception adaptée, à la contraception d'urgence et à l'interruption volontaire de grossesse** dans de bonnes conditions pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours. Cette loi autorise les **sages-femmes** à **prescrire** une contraception hormonale lors d'une interruption de grossesse et dans les suites d'une naissance. Cette disposition offre aux femmes un plus grand choix de prescripteur et des espaces multiples pour une meilleure contraception. La mise en œuvre de toutes ces possibilités va demander discussions, formations, confirmation des compétences de chacun. Les acteurs actuels de la contraception doivent mettre à disposition de ses professionnels leur connaissance, leur savoir-faire et savoir être. La campagne nationale contraception de **2007** avec pour thème **« La meilleure contraception, c'est celle qu'on choisit »** met en place des outils pérennes : création d'un site internet référent www.choisirsacontraception.fr et la mise en place d'un numéro gratuit d'information (0 800 235 236). Le **26 septembre est décidé** **journée mondiale de la contraception** à partir de 2007.

La Loi « HPST » du 21 juillet 2009 autorise les **sages-femmes** à réaliser des **IVG** médicamenteuses, prescrire des examens biologiques, poser des dispositifs intra-utérins, prescrire une contraception hormonale. Les **pharmaciens et les infirmiers** sont autorisés à délivrer pour **6 mois non renouvelables** une prescription médicale de contraception hormonale remboursable datant de moins d'un an. Les services de médecine préventive et de promotion de la santé sont aussi autorisés à délivrer une contraception notamment d'urgence. Le décret précisant les modalités du renouvellement de prescription de contraception orale par les infirmières est paru le 12 janvier 2012. L'arrêté du 12 octobre 2011 précise la liste des médicaments que peuvent prescrire les sages-femmes dont les contraceptifs sous toutes leurs formes et voies d'administration. Le décret du 17 juillet 2012 autorise la pose et le retrait de l'implant contraceptif par les sages-femmes. Le décret du 17 juillet 2012 permet aux pharmaciens le renouvellement des contraceptifs oraux (6 mois maxi sur présentation d'une ordonnance de moins d'un an). L'arrêté du 24 juillet 2012 permet la

délivrance gratuite de la contraception d'urgence dans les services universitaires et inter universitaires de médecine préventive et de promotion de la santé.

En **2009** c'est la mise sur le marché « **pilule du surlendemain** », **Ellaone® (Ulipristal)**, cette contraception d'urgence présente une efficacité jusqu'à 5 jours. Elle n'est délivrée que sur ordonnance et remboursable à 65% par l'Assurance Maladie. Mais malgré cela face à des taux d'IVG qui pointent l'existence probable chez les mineur(e)s d'un problème important de grossesses non désirées mais aussi, plus largement, de manque de prévention de santé publique, de qualité de vie dégradée et d'inégalité hommes-femmes, plusieurs Conseils Régionaux adoptent des formules de **Pass Contraception** inspirées de l'expérience lancée par la région Poitou-Charentes dès 2010. ¹⁴ Cet outil concret permet d'assurer, dans un souci d'anonymat et de confidentialité, la gratuité de la contraception orale pour les jeunes filles mineures qui, pour des raisons sociales, financières ou familiales, ont des difficultés d'accès à la contraception et ce quel que soit leur statut scolaire. En accord avec les professionnels de santé et les syndicats de l'ordre des médecins, le Pass contraception est mis en juillet 2010 à disposition des jeunes filles mineures chez les 1830 médecins généralistes, gynécologues et pédiatres libéraux de la région Poitou-Charentes. A la rentrée scolaire 2011, le Pass contraception est étendu aux établissements scolaires, aux sages-femmes libérales ainsi qu'au Mouvement Français pour le Planning Familial. Il prend la forme d'un **chéquier de coupons** qui permet aux jeunes de bénéficier gratuitement de consultations médicales, de prélèvements et d'analyses ainsi que de la délivrance de produits contraceptifs. Chaque coupon fait office de paiement. Les coûts des consultations médicales, des analyses médicales éventuellement prescrites, et des contraceptifs sont pris en charge par la Région qui rembourse directement les professionnels de santé.

En 2012 la méthode Essure® est remboursée (contraception définitive féminine) sans limite d'âge. Ce dispositif n'était plus remboursé pour les femmes de moins de 40 ans depuis 2010. La Loi du 17 décembre **2012** de financement de la sécurité sociale a prévu en 2013 une **prise en charge à 100% des IVG par l'assurance maladie** et le remboursement à 100% des contraceptifs inscrits sur la liste des produits remboursables pour les jeunes filles de 15 à 18 ans. Le contraceptif doit être prescrit par le médecin ou la sage-femme, sur une ordonnance isolée, avec la mention « contraception mineures » en plus des mentions habituelles. Toutefois l'absence de la mention « contraception mineures » ne doit pas faire obstacle à la délivrance. La jeune fille mineure présente à la pharmacie sa prescription ainsi

que sa carte vitale ou son attestation de droit. On lui demande si elle souhaite bénéficier du secret, si tel est le cas, la facturation anonyme sera possible.

Malgré l'arrivée de la vente en ligne de médicaments pour les pharmaciens en juillet 2013 il reste interdit de vendre par internet des médicaments soumis à prescription obligatoire. La contraception d'urgence au Lévonorgestrel, bien que non soumis à prescription obligatoire, fait également partie de cette liste.

Le **31 mars 2013**, suite à la succession de plaintes de femmes s'estimant victimes des contraceptifs, Marisol Touraine, Ministre des Affaires sociales et de la Santé, a pris la décision de mettre **fin au remboursement des pilules contraceptives de 3^{ème} et 4^{ème} génération.** ¹⁵ Un dispositif d'information important a été mis en place à la demande de la Ministre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et par la Haute Autorité de Santé (HAS). **La pilule de 2ème génération doit être systématiquement privilégiée**, sauf situations particulières ; les pilules de 3ème et 4ème génération ne doivent plus être proposées en premier choix. En effet, le risque de complications thromboemboliques est 2 fois moins élevé pour les utilisatrices de la pilule 2G que pour les femmes sous pilules de 3ème et 4ème génération.

En **2014** L'Assemblée nationale a adopté le 21 janvier un amendement qui **assouplit le droit à l'IVG.** Celui-ci supprime de la loi Veil de 1975 la notion « d'état de détresse » justifiant pour une femme le droit à l'avortement, le remplaçant simplement par « **le droit des femmes à choisir ou non de poursuivre une grossesse** ». Aujourd'hui toujours plus désireux d'accompagner les femmes et notamment les mineures afin d'éviter les grossesses non désirées et les IVG dus à l'absence ou la connaissance des différents moyens contraceptifs le **gouvernement multiplie les campagnes d'informations et de prévention.** De nombreux sites de références délivrent des informations claires à la disposition du grand public.

Depuis le 1er juillet 2016, la prise en charge des frais liés à la mise en place d'une contraception pour les mineures d'au moins 15 ans est élargie. ¹⁶ Un décret publié au Journal officiel du 30 juin 2016 élargit le champ des frais médicaux liés à la mise en place d'une contraception, pris en charge par l'Assurance maladie.

En effet, **les mineures âgées d'au moins 15 ans** bénéficient désormais de la **gratuité des actes médicaux** suivants :

- Consultation annuelle auprès d'un médecin ou d'une sage-femme donnant lieu à la prescription d'un contraceptif et examens de biologie préalables ;
- Consultation de suivi par un médecin ou une sage-femme au cours de la 1^{re} année de contraception ;
- Examens de biologie comportant un dosage du cholestérol total et des triglycérides et une glycémie à jeun, réalisés en vue d'une prescription contraceptive, dans la limite d'une fois par an ;
- Acquisition des pilules contraceptives et des dispositifs médicaux contraceptifs inscrits sur la liste des médicaments et produits remboursables par l'Assurance maladie ;
- Pose, changement ou retrait d'un contraceptif par un médecin ou une sage-femme.

Depuis l'entrée en vigueur de la loi de financement de la sécurité sociale pour l'année 2016, la délivrance de contraceptifs, la réalisation d'examens de biologie en vue de la prescription de contraceptifs, la prescription de ces examens ou d'un contraceptif, ainsi que leur prise en charge, sont protégées par le secret pour les personnes mineures.

Depuis la loi novatrice de Lucien Neuwirth en 1967, le choix de la contraception et la facilité d'accès à celle-ci n'ont jamais cessé de progresser. La problématique actuelle réside plus dans le fait d'aider les femmes et adolescentes à choisir un moyen de contraception adapté à chacune d'entre elle afin d'éviter les grossesses indésirées et les interruptions volontaires de grossesses encore trop nombreuses à l'heure actuelle (environ 200 000 chaque année).¹⁷

3 DIFFERENTS MOYENS DE CONTRACEPTION UTILISES EN FRANCE

Cette partie présente les différentes méthodes de contraception utilisées en France qui sont : Les méthodes naturelles, les méthodes barrières, le dispositif intra utérin, la contraception oestroprogestative, contraception progestative, et la contraception d'urgence.

3.1 Les méthodes naturelles ^{18 19}

On qualifie de « naturelles » toutes les méthodes qui visent à identifier la période de l'ovulation de manière à **s'abstenir d'avoir des rapports sexuels féconds** à ce moment-là.

3.1.1 Méthode du calendrier ou méthode « Ogino-Knaus »

La méthode Ogino consiste, pour une femme dont le cycle est régulier, à éviter d'avoir des rapports sexuels non protégés pendant les jours "fertiles" qui précèdent ou suivent l'ovulation. Cette méthode repose donc sur un calcul précis des cycles. Avoir un cycle régulier, c'est avoir toujours le même nombre de jours entre deux périodes de règles. On sait que l'ovulation survient théoriquement 14 jours après le début des menstruations. Si une femme est très régulière, c'est-à-dire avec des cycles de 28 jours, l'ovulation surviendra donc au jour 14 ce qui rend l'utilisation de la méthode assez facile puisque l'abstention du jour 9 au jour 19 pourrait prévenir la majorité des grossesses. Malheureusement, un grand nombre de femmes sont irrégulières ce qui rend l'utilisation de cette méthode plus difficile. De plus, il faut que les deux partenaires s'entendent pour éviter les relations non protégées durant les périodes fertiles. Cette méthode repose sur une information rétrospective dont la précision est limitée, sauf si l'on a pu noter avec précision la durée d'au moins douze cycles, et si rien n'est venu perturber le rythme menstruel. Cependant c'est la moins efficace de toutes les techniques prévisionnelles car l'ovulation est imprévisible et peut se produire à n'importe quel moment, même chez les femmes dont le cycle est "régulier". C'est d'autant plus vrai en début et en fin de vie reproductive.

3.1.2 *Méthode de la glaire cervicale ou « méthode de Billings »*²⁰

Cette méthode consiste à déterminer la période de l'ovulation en fonction de l'aspect de la glaire (clarté, viscosité, élasticité). Celle-ci est sécrétée par les glandes de la muqueuse qui tapissent le col de l'utérus au cours du cycle menstruel. Il faut pour cela examiner la glaire avec ses doigts et l'observer pour déterminer l'étirement et la viscosité, et sentir l'humidité à la vulve.

Au fur et à mesure que l'ovulation approche, la glaire cervicale devient plus abondante, transparente, élastique et glissante, cela provoque un écoulement vaginal (ou "pertes blanches"). Ce qui facilite le passage des spermatozoïdes vers l'ovule. Mais après l'ovulation, elle devient visqueuse, épaisse, opaque moins abondante et devient imperméable aux spermatozoïdes. Dès l'apparition d'une glaire témoignant d'une ovulation proche (glaire abondante et filante), les couples doivent s'abstenir d'avoir des relations sexuelles sans contraception jusqu'au troisième jour. Pendant la phase préovulatoire, il est déconseillé d'avoir des rapports sexuels quelques jours pour permettre de détecter correctement les changements de la glaire cervicale. Toutefois, beaucoup de paramètres peuvent modifier la glaire et sa consistance : le désir sexuel, les infections vaginales, le sperme...

3.1.3 *La méthode des températures*

Cette méthode consiste à repérer la période d'ovulation en fonction de la température du corps de la femme. En effet, celle-ci s'élève légèrement au moment de l'ovulation : de 0,2 à 0,4 °C (par exemple, on passe de 36,7 à 37,1 °C). L'ovocyte émit survit 24 heures, les rapports sexuels non protégés qui ont lieu plus de trois jours après l'élévation de température ne peuvent, en principe, pas entraîner de grossesse. Toutefois, il est important prendre des précautions car l'ovulation peut avoir lieu n'importe quand et les spermatozoïdes peuvent vivre jusqu'à 5 jours dans l'appareil génital de la femme : donc si l'on a eu un rapport sexuel les jours précédant l'ovulation, il peut y avoir un risque de grossesse. Pour déterminer la date de l'ovulation, il faut prendre sa température tous les matins à la même heure, au lit, avant de se lever et noter les résultats sur une courbe. Autrement dit, le couple doit s'abstenir de tout rapport sexuel depuis le premier jour des règles jusqu'au troisième jour consécutif inclus, de température élevée et faire très attention car un simple rhume peut faire monter la température.

3.1.4 *La méthode symptothermique*

Elle combine les méthodes vues précédemment. Elle tient compte de la modification de la glaire cervicale, de la variation de température, de l'observation de symptômes associés à l'ovulation (douleurs, tension mammaire, saignement) et les calculs de la méthode du calendrier. L'abstinence commence lorsque la première méthode, généralement celle du calendrier ou de la glaire cervicale, détermine le premier jour de la phase fertile, et elle se termine lorsqu'une seconde technique, généralement celle de la courbe thermique et/ou de la glaire cervicale, identifie le dernier jour de la phase fertile. Ces observations sont quotidiennement notées sur un graphique qui permet de déterminer la période de fertilité, c'est-à-dire la période durant laquelle il faut éviter toute relation sexuelle avec pénétration vaginale ou utiliser une autre méthode contraceptive, telle qu'une méthode barrière

3.1.5 *Le système avec appareillage*

Cette méthode consiste à utiliser des appareils qui permettent de repérer à chaque cycle des fenêtres de fertilité. (Les quelques jours précédant l'ovulation et le jour de l'ovulation). Par exemple, à l'aide d'un mini-lecteur informatisé, on mesure la quantité d'hormones fabriquées par les ovaires (œstrogène et hormone lutéinisante) au moyen d'une bandelette plongée dans les urines du matin. L'écran du lecteur change de couleur si la journée est "sûre" (lumière verte) ou "à risque" (lumière rouge), c'est-à-dire proche d'une ovulation. Exemple le moniteur de contraception CLEARBLUE®. ²¹Certains de ces systèmes sont en vente en pharmacie, sur les sites Internet des fabricants et en grande surface. Ces systèmes sont coûteux (entre 75 et 90 € sans compter l'achat des bandelettes réactives.) De plus cette méthode présente des limites et ne convient qu'aux couples stables qui accepteraient le risque de grossesse.

3.1.6 *Le coït interrompu ou « retrait »*

C'est une des plus anciennes méthodes. L'homme se retire avant l'éjaculation. Cette méthode présente cependant plusieurs inconvénients. Il faut une grande confiance en son partenaire sexuel et pour l'homme, une excellente connaissance des signes annonciateurs de l'éjaculation. Cependant cette méthode ne peut pas à elle seule constituer une méthode fiable. Pour deux raisons : la première raison est qu'il est très difficile de contrôler l'éjaculation qui est réflexe et la seconde à cause de la présence de spermatozoïdes dans le liquide pré-séminal.

3.1.7 L'allaitement^{22 23}

Après l'accouchement, la chute brutale des taux d'œstradiol et de progestérone stimule la sécrétion de prolactine. La lactation s'installe en deux à trois jours : c'est la montée laiteuse. L'entretien de la lactation est assuré par les tétées grâce à un double réflexe neuro-hormonal partant des terminaisons nerveuses du mamelon. La stimulation du mamelon entraîne la production de prolactine qui supprime l'ovulation, et empêche la grossesse. **L'allaitement peut être « contraceptif » jusqu'à ce que le bébé ait 6 mois.** Mais pour que cela fonctionne, il faut absolument respecter les règles suivantes :

- L'allaitement doit être exclusif : le nourrisson ne doit avoir aucun autre mode d'alimentation ;
- L'allaitement doit être à la demande, jour et nuit et il ne doit pas y avoir d'intervalle de plus de 6 heures entre deux tétées ;
- Au moins 6 tétées de longue durée ou 10 tétées courtes durées chaque jour, pour que la stimulation du mamelon et de l'aréole dure quotidiennement de 60 à 90 minutes ;
- Les règles ne doivent pas avoir repris.

En raison de ces contraintes fortes, l'allaitement exclusif est donc une méthode contraceptive peu fiable.

3.1.8 L'efficacité des méthodes « naturelles »

Les méthodes naturelles ont 25% d'échecs. 1 femme sur 4 qui utilisent une méthode naturelle tombe enceinte la première année d'utilisation. Les méthodes naturelles sont imprécises et peu fiables. En effet, l'utilisation des méthodes naturelles demande d'avoir des cycles très réguliers et d'avoir une bonne connaissance de son corps. En effet, les périodes d'ovulation peuvent varier en fonction de facteurs extérieurs et même lorsque la femme pense connaître le début de son ovulation la date peut être décalée par toutes sortes d'événements, à commencer par le stress et les émotions. Pour les méthodes nécessitant un appareillage, l'efficacité est propre à chaque système.

Quels sont leurs avantages ?

Les méthodes naturelles sont gratuites et ne nécessitent aucun matériel, exceptées celles qui nécessitent un appareillage. Toutes ces méthodes peuvent être associées aux méthodes dites barrière : préservatif masculin ou féminin, diaphragme, cape, spermicides.

Quels sont leurs inconvénients ?

Ces méthodes imprécises présentent un certain nombre d'inconvénients. Elles demandent de s'abstenir de rapports sexuels avec pénétration pendant une certaine durée. Elles ne présentent pas de grande fiabilité car on ne peut connaître précisément le jour de l'ovulation malgré une bonne régularité du cycle. Le couple doit donc être prêt à accepter ou faire face à une grossesse éventuelle, et doit bien garder à l'esprit que ces méthodes ne protègent pas des maladies sexuellement transmissibles.

3.2 Les méthodes barrières

Il existe des méthodes dites « barrières » utilisées seules ou en association : les préservatifs masculins, féminins, crèmes, ovules, éponges, spermicides, diaphragmes, capes cervicales. Leur principe consiste à **empêcher le passage des spermatozoïdes** dans l'utérus, et/ou **à les détruire à l'intérieur du vagin**.

3.2.1 *Le préservatif masculin* ²⁴

Extrêmement utilisé il est le seul moyen de contraception qui protège du VIH et des autres maladies sexuellement transmissibles MST. Le taux estimatif de grossesse en cas d'utilisation parfaite du préservatif, c'est-à-dire lorsque la méthode est employée exactement comme elle doit l'être (correctement) et lors de chaque rapport sexuel (régulièrement), est de 3 % à 12 mois. Il est cependant insuffisant à lui seul car beaucoup de couples qui ne craignent plus les MST utilisent moins les préservatifs et prennent des risques. Il est aussi nécessaire de rappeler qu'une faible quantité de sperme suffit pour qu'une femme tombe enceinte. Les préservatifs masculins sont en latex ou en polyuréthane (en cas d'allergie au latex). Il ne faut pas les utiliser avec des corps gras comme l'huile de massage ou les lubrifiants gras qui fragilisent les préservatifs. Ils peuvent être en revanche utilisés avec des lubrifiants aqueux.

Le taux d'efficacité du préservatif le plus fréquemment mentionné correspond à une utilisation classique, soit parfaite, soit imparfaite (c'est-à-dire lorsque le préservatif n'est pas utilisé lors de chaque rapport sexuel ou qu'il est utilisé incorrectement). Le taux de grossesse en cas d'utilisation classique peut être beaucoup plus élevé (10-14 %) qu'en cas d'utilisation parfaite, mais cela est dû principalement à une utilisation irrégulière et incorrecte, et non pas à un échec du préservatif, qui est rare. On parle d'échec lorsque le préservatif se rompt ou glisse complètement pendant l'acte sexuel.

3.2.2 *Le préservatif féminin* ²⁵

Il est commercialisé en France sous l'appellation Fémidom ou Female Condom (FC1), depuis 1998. Le modèle de 2^{ème} génération – appellation Fémidom ou Female Condom (FC2), est fabriqué en nitrile, diffusion à compter de 2007. Les études in vitro attestent de sa fiabilité face aux micro-organismes, comme le cytomégalovirus et les virus de l'herpès, de l'hépatite B et du VIH.

En termes d'efficacité contraceptive, il est indiqué efficace à 99,2 % s'il est utilisé de façon systématique et correcte. Son efficacité est similaire à celle du préservatif masculin. Mais, dans la réalité, si on prend en compte les erreurs d'utilisation (problème de pose notamment), les échecs peuvent être plus importants, jusqu'à 21 %

Le préservatif féminin facile à utiliser, est très résistant. C'est une gaine en polyuréthane munie d'un anneau souple aux deux extrémités, fermé à une extrémité et ouverte à l'autre, que la femme glisse à l'intérieur du vagin. Il peut être mis en place jusqu'à 8h avant le rapport sexuel. L'anneau, du côté de l'extrémité fermée, permet de « bloquer » le préservatif au fond du vagin, derrière l'os pubien. À l'autre extrémité, l'ouverture du préservatif féminin forme une corolle qui recouvre les organes génitaux externes (vulve, grandes lèvres) de la femme. Lorsque que le préservatif féminin est en place, l'anneau externe doit se trouver à l'extérieur du vagin. Il est pré lubrifié mais il est possible de rajouter du lubrifiant à l'intérieur du préservatif et non pas à l'extérieur. Enfin pour enlever ce préservatif, il faut tourner l'anneau externe de façon à fermer complètement l'ouverture et empêcher le sperme de s'écouler. Puis tirer doucement le préservatif et le jeter. Contrairement au préservatif masculin, il ne nécessite pas que l'homme se retire juste après avoir éjaculé. On peut également l'utiliser en complément d'autres moyens de contraception (pilule, DIU, implant) mais pas avec un préservatif masculin.

3.2.3 *Les spermicides* ²⁶

Les spermicides sont des substances qui, comme leur nom l'indique, **rendent inactifs ou détruisent les spermatozoïdes**. Ils peuvent s'utiliser seuls ou associés avec un préservatif. Le choix d'un spermicide dépend des préférences de la femme et des caractéristiques du produit utilisé. Il y a deux catégories de spermicides :

- Les **spermicides classiques** qui doivent être associés aux éponges, aux diaphragmes, aux capes cervicales ou aux préservatifs.
- Les **spermicides modernes utilisés seuls**, qui associent un agent spermicide, à un excipient qui se dissoudra ou se dispersera rapidement dans la cavité vaginale.

Leur efficacité quant à elle est très aléatoire : on constate entre 18 et 29 % d'échecs de contraception avec l'utilisation des spermicides. En effet, leur efficacité dépend largement de leur utilisation : le moment où on doit les utiliser varie selon le type de spermicide (**crème ou ovule**) et selon sa durée d'action (60 minutes pour les ovules et 8 heures pour les crèmes). Pour être efficaces, les ovules doivent fondre au fond du vagin (à la chaleur du corps) ce qui prend 10 minutes.

Les crèmes disposent d'un applicateur identique à celui des tampons hygiéniques, ou se présentent dans des tubes unidoses munis d'un long col qui permet d'en injecter une dose au fond du vagin. Elles peuvent, quant à elles, être utilisées juste avant le rapport sexuel quand on sait qu'il va avoir lieu. Ils ne sont pas toujours faciles à utiliser. Le tampon pharmatex® est une solution plus confortable que les autres spermicides mais elle est plus coûteuse. C'est une petite éponge imprégnée de spermicide, qui se place au fond du vagin plusieurs heures avant le rapport. Elle est efficace tout de suite et elle peut être laissée en place pour plusieurs rapports successifs. Elle peut être enlevée 2 heures après le rapport sexuel ou laissée en place 24 heures.

Conseils pour l'utilisation optimale des spermicides :

Penser à utiliser les spermicides lors de tous les rapports, quel que soit le moment du cycle car les spermatozoïdes peuvent survivre 5 jours après un rapport. L'efficacité du spermicide est proportionnelle à sa bonne utilisation. Il faut savoir qu'ils ne préviennent pas à eux seuls des MST. Il ne faut pas utiliser de savon pendant 6 à 8 heures après le rapport car le savon peut inactiver les spermicides ni pratiquer d'injection vaginale après le rapport. Ils ne sont pas compatibles avec les traitements antifongiques par voie vaginale car les crèmes et les traitements administrés sont susceptibles de fragiliser les préservatifs et de contrarier les effets des spermicides. Ils sont également à éviter en cas de d'irritations, d'infections, ou de plaies vaginales.

3.2.4 Le diaphragme ²⁷

Le diaphragme est un anneau rond en latex ou en silicone qui se glisse dans le vagin, au contact du col de l'utérus, son but est d'**empêcher l'ascension des spermatozoïdes vers l'intérieur de l'utérus**. Il doit être utilisé en association avec les spermicides pour plus d'efficacité. En effet les spermicides permettent en plus d'inactiver les spermatozoïdes car le diaphragme n'obstrue pas le passage de manière hermétique. Il peut être posé au moment du rapport sexuel mais aussi jusqu'à 2 heures avant pour une meilleure efficacité. En revanche il doit être laissé en place pendant 8 heures après le rapport sexuel et retiré au

plus tard dans les 24 heures qui suit le rapport. Il peut être réutilisé plusieurs fois. Son efficacité théorique est de 94% s'il est constamment associé à des spermicides mais le diaphragme ne peut convenir qu'aux femmes à l'aise avec leurs corps qui ne sont pas gênées par les manipulations vaginales que cela nécessite : pose vérification retrait entretien. Dans la réalité suite aux erreurs de manipulation et de non utilisation tout au long du cycle son efficacité réelle est de 88%. Il peut être prescrit par un médecin généraliste, gynécologue ou sage-femme qui vont d'abord s'assurer qu'il n'y a pas de contre-indication pour la patiente : incapacité physique, prolapsus (descente d'organes), infections urinaires à répétition ou position inhabituelle de l'utérus.

Le prescripteur veillera ensuite à la bonne compréhension de la mise en place du dispositif pour une bonne efficacité. Il doit ainsi veiller au choix de la bonne taille de diaphragme, grâce à l'examen gynécologique et à des essais avec la patiente car il existe 7 tailles de diaphragme entre 60 et 90 mm de diamètre extérieur. Un diaphragme trop petit risquerait de ne pas rester en place, un diaphragme trop grand risquerait d'être expulsé hors du vagin lors de la contraction du périnée. Il existe également des diaphragmes à taille unique en silicone qui mesure environ 7cm sur 6. Il convient pour la majorité de l'anatomie des femmes avec 65 à 85 mm de diamètre.

Conseils pratiques :

- Le diaphragme peut s'utiliser même pendant les règles ;
- Penser à vider sa vessie avant la mise en place ;
- Vérifier que le diaphragme recouvre bien le col ;
- En cas de rapport dans les 3h après avoir mis le diaphragme, il faut replacer un ovule spermicide ou une crème avec applicateur ;
- Remettre des spermicides à chaque rapport ;
- Prendre une douche ne pose aucun problème en revanche il ne faut pas prendre de bain.

Entretien du diaphragme ²⁸

Après utilisation, le diaphragme est lavé à l'eau tiède, bien rincé puis séché soigneusement. Il a une durée d'utilisation longue et Il peut supporter les menstruations avec un bon entretien. Il est recommandé vérifier l'étanchéité du diaphragme de temps à autre en le mettant face à la lumière ou en le remplissant d'eau. En cas d'infection vaginale il est possible de le désinfecter en le laissant baigner pendant 15 à 20 minutes dans de l'alcool à 70°. Le diaphragme en silicone est plus simple d'entretien. Un simple rinçage à l'eau tiède avec un peu de savon suffira sans oublier de bien le sécher. En cas d'infection on peut le faire bouillir.

3.2.5 La cape cervicale^{29 30}

La cape cervicale est une cupule en silicone. Plus simple à placer que le diaphragme, elle peut être posée au fond du vagin au contact avec le col de l'utérus au moment des rapports sexuels mais aussi jusqu'à 2h avant. Elle doit être laissée en place jusqu'à 8h après. Il faut la retirer au plus tard dans les 24h après l'acte. Elle doit être utilisée avec les spermicides pour une meilleure efficacité. On peut l'utiliser plusieurs fois si elle est lavée après chaque utilisation. Tout comme le diaphragme la cape cervicale ne convient pas aux femmes qui sont mal à l'aise avec l'idée d'introduire elle-même le dispositif. Elle ne convient également pas dans le cas où la grossesse ferait courir un risque grave : maladie cardiaque, aux femmes souffrant d'infections urinaires à répétition ou ayant un prolapsus et elle est aussi déconseillée aux femmes ayant déjà eu plusieurs enfants car les modifications physiques liées aux grossesses peuvent réduire l'efficacité de ce moyen de contraception. Elle est disponible sans ordonnance en pharmacie et n'est pas remboursable. Dans une utilisation théorique parfaite, elle est efficace à 91% chez les femmes n'ayant pas enfanté et à 74% dans le cas inverse. Mais dans la vie courante à cause de mauvaises utilisations ou d'erreurs de manipulation cette efficacité passe de 84% chez les femmes n'ayant pas eu d'enfant et de 68% chez les femmes ayant déjà eu des enfants.

3.3 Le dispositif intra-utérin

Le dispositif intra-utérin est également appelé « **stérilet** » et il doit faire face à de nombreux préjugés du grand public et des réticences de la part de certains prescripteurs bien qu'il n'affecte pas la stérilité et peut être prescrit aux nullipares. On a actuellement deux types de DIU sur le marché : le **DIU au cuivre** et le **DIU hormonal**. C'est une des méthodes les plus utilisées dans le monde et l'une des plus fiables mais en France son utilisation reste largement derrière les pilules et les préservatifs beaucoup plus utilisés. Pourtant les DIU sont d'une très grande efficacité : Ils sont efficaces à environ 99% car la méthode ne dépend pas de l'utilisatrice. Les erreurs de manipulation n'existent pas en dehors du moment de la pose par le médecin. Il peut être posé par une gynécologue, sage-femme ou médecin généraliste formé à cette pratique. Le stérilet se délivre sur prescription médicale. Tous les DIU (au cuivre et hormonal) sont remboursés à 65 % par l'Assurance Maladie.

3.3.1 Le dispositif intra-utérin au cuivre^{31 32}

C'est un petit objet en forme de «T» en plastique radio opaque souple d'environ 3,5 cm de long, qui comporte une partie qui est recouverte partiellement de cuivre. Il peut être mis en place par un médecin, gynécologue ou une sage-femme Le DIU se termine par un fil coupé très court au moment de la pose. Il doit être assez long pour permettre au médecin de le retirer, avec une petite pince, ce morceau ne gêne pas le partenaire pendant les rapports sexuels. On le place dans l'utérus de préférence à la fin des règles pour être plus certain que la femme n'est pas enceinte mais on peut aussi le poser à n'importe quel jour du cycle. Avant la pose, il peut être utile d'effectuer une hystérométrie (on introduit dans l'utérus une tige graduée afin d'évaluer la forme, les dimensions et la sensibilité de l'utérus). La surface de cuivre est de 375 ou 380 mm² en fonction des dispositifs. Un fil de nylon attaché au support permet le contrôle de la présence du dispositif et le retrait. On considère que surface en cuivre nécessaire pour une efficacité satisfaisante doit être supérieure ou égale à 250 mm². Tous les DIU commercialisés en France possèdent cette caractéristique.

Dans la plupart des cas, l'insertion d'un stérilet n'est pas douloureuse et très rapide (moins de 5 min). En prévention les femmes n'ayant jamais accouché peuvent prendre des médicaments anti-douleurs et des anti-spasmodiques 2h avant la pose. Le stérilet possède une **durée maximale d'efficacité qui varie de 4 à 10 ans** en fonction des dispositifs. Après la pose d'un DIU, on effectue une échographie de contrôle dans les semaines qui suivent ainsi qu'une consultation avec le praticien dans les 1 à 3 mois. Ensuite un suivi gynécologique régulier sera nécessaire avec au minimum, une visite de contrôle par an afin de s'assurer de la bonne santé de la patiente et pour vérifier que le DIU est correctement placé, qu'il n'a pas été expulsé et qu'il n'y a pas d'inflammation.

Mécanisme d'action contraceptif du DIU au cuivre³³

Le mode d'action principal du DIU au cuivre est un effet cytotoxique du cuivre sur les gamètes à l'origine d'une altération des spermatozoïdes, entraînant ainsi une inhibition de la fécondation. Il agit également en provoquant une inflammation locale de l'endomètre ce qui empêche l'implantation dans l'utérus de l'ovocyte fécondé.

Indication de cette méthode

Le DIU est indiqué dans la contraception utérine, dans la contraception d'urgence, et est compatible avec l'allaitement. Cependant il ne protège pas des infections sexuellement transmissibles. Le DIU au cuivre est **efficace dès le jour de son insertion**. C'est d'ailleurs

pour cette raison qu'il peut être utilisé comme contraception d'urgence (dans ce cas, il doit être posé dans les 5 jours après la date d'ovulation).

Le DIU au cuivre est aussi une **méthode de 1^{ère} intention très efficace** avec un pourcentage de grossesses non désirées dans la première année d'utilisation inférieur à 1. Il est de 0,6 % en utilisation correcte et régulière et passe à 0,8 % en emploi courant³³. Aucun risque de cancer et de risques cardiovasculaire n'a été établi. Il peut être posé sans aucun danger à toutes les femmes même aux nullipares, dès lors que les contre-indications à la pose, les risques infectieux, les grossesses utérines et autres situations à risque sont écartés. Avant 20 ans l'organisation mondiale de la santé l'OMS considère que les avantages de cette méthode l'emportent sur les risques, tout en rappelant malgré tout les risques d'expulsion chez les nullipares et les risques d'infections sexuellement transmissibles dus au comportement sexuel des classes d'âge plus jeunes, avec notamment des risques de salpingites pouvant être responsables de stérilité tubaire.

L'existence de **deux tailles « short » et « standard »** et de différentes formes permettent d'adapter la pose à la morphologie de chaque femme. Par exemple pour une nullipare le modèle short sera plus adapté car l'utérus est plus petit. Le *tableau I* ci-dessous récapitule les différents dispositifs intra-utérins remboursables et disponibles en France au 31 janvier 2013.³³

Surface de cuivre	Taille	Nom commercial ^{8,9}
375 mm ²	standard	GYNELLE 375
	standard / SL short	MONA LISA Cu 375
	standard / short	MULTI LOAD Cu 375
	standard	ANCORA 375 Cu
380 mm ²	standard	MONA LISA CuT 380A QL
	standard	MONA LISA NT Cu380A
	standard / short	NT 380
	standard / short	TT 380
	standard / short	UT 380
	mini / normal / maxi	NOVAPLUS T380
	standard	COPPER T380A
	standard	SUGANT 380A Cu

Tableau I - Différents dispositifs intra-utérins au cuivre disponibles en France

Les contre-indications

Les contre-indications **absolues** à la pose d'un DIU au cuivre d'après l'OMS sont les suivantes :

- Toute grossesse suspectée ou avérée ;
- En post-abortum : immédiatement après un avortement septique ;
- Maladie inflammatoire pelvienne en cours ;
- Infection à chlamydia ou gonococcie en cours
- Tuberculose génito-urinaire avérée ;
- Saignements vaginaux inexpliqués (suspicion de pathologie grave) ;
- Cancer du col utérin ;
- Cancer de l'endomètre ;
- Toute anomalie anatomique utérine congénitale ou acquise entraînant une déformation de la cavité utérine de telle sorte qu'il est impossible d'y insérer un DIU ;
- Fibromes utérins avec déformation de la cavité utérine ;
- Hypersensibilité au cuivre ou à l'un des composants du dispositif.

Il n'est **pas recommandé** de poser un DIU :

- Dans la période de post-partum comprise entre 48 heures et 4 semaines après un accouchement ;
- Lorsque la femme a un risque accru d'infections sexuellement transmissibles.

Effets indésirables

Le DIU expose à des problèmes liés à l'insertion (douleurs, contractions utérines et saignements) à des risques d'expulsion et de perforation utérine et de manière plus fréquente à des modifications du cycle menstruel (ménorragies, saignements irréguliers, douleurs et crampes au moment des règles). Les risques de maladie inflammatoire pelvienne (MIP) et de grossesse extra-utérine (GEU) sont rares.

3.3.2 *Le dispositif intra-utérin hormonal*^{31 32}

Le DIU hormonal contient une **hormone progestative (lévonorgestrel)** délivrée en petite quantité pendant **3 à 5 ans**. A la différence des DIU au cuivre, les DIU hormonaux n'ont pas le statut de dispositif médical mais celui de médicament. Il existe aujourd'hui deux DIU hormonaux sur le marché :

- **Mirena®** : réservoir de 52 MG de lévonorgestrel (20 microgrammes/jour)
- **Jaydess®** : réservoir de 13.5 MG de lévonorgestrel (6 microgrammes/jour)

La structure en T de Jaydess® contient du sulfate de baryum, ce qui permet de rendre le système visible à la radiographie et de le différencier de Mirena®. Il n'a également pas les mêmes dimensions que ce dernier.

Indication de cette méthode ^{33 34}

Mirena® est indiqué dans la contraception intra-utérine et les ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables). Il exerce l'effet contraceptif pour une durée **de 5 ans**. **Jaydess®** c'est un petit stérilet hormonal, mis sur le marché en 2014. Il se présente comme un moyen de contraception très fiable à long terme qui agit avec un dosage hormonal moindre sur une période de **3 ans**. L'un et l'autre sont compatibles avec l'allaitement.

Les résumés des caractéristiques du produit RCP de Mirena® et de Jaydess® précisent cependant que ces dispositifs intra-utérins ne sont pas des méthodes contraceptives de 1^{ère} intention chez les femmes nullipares. La Commission de la transparence a, quant à elle, situé Mirena® et Jaydess® en 2^{ème} intention, après les stérilets au cuivre. Le DIU hormonal est efficace 2 jours après son insertion. Pour éviter un risque de grossesse, il faut donc utiliser des préservatifs pendant ces 2 jours.

Mode d'utilisation de Mirena® ³⁵

La pose de DIU est plus facile pendant les règles. Mirena® doit être mis en place au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Il peut être remplacé par un nouveau dispositif à n'importe quelle période du cycle. La mise en place peut s'effectuer également aussitôt après les 3 mois qui suivent un avortement par curetage. Au cours du post-partum, le dispositif ne peut être mis en place que 6 semaines après l'accouchement. Le retrait du dispositif se fera après 5 ans d'utilisation au maximum. Il doit être retiré pendant les règles, s'il persiste un cycle menstruel. Le retrait du dispositif s'effectue en tirant doucement sur les fils à l'aide d'une pince.

Mode d'utilisation de Jaydess®

Jaydess® doit être mis en place dans la cavité utérine au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Ce DIU peut être remplacé par un nouveau système à n'importe quelle période du cycle. Il peut également être posé immédiatement après un avortement du premier trimestre. Au cours du post-partum, le système ne peut être mis en place qu'après involution complète de l'utérus et, dans tous les cas, au plus tôt 6 semaines après

l'accouchement. Si l'involution utérine est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement. En cas d'insertion difficile, ou de douleurs ou de saignements anormaux, pendant ou après l'insertion, des mesures appropriées, telles qu'un examen clinique et une échographie, doivent être prises immédiatement afin d'exclure toute perforation. Jaydess® se distingue des autres DIU par la visibilité de son anneau d'argent à l'échographie. Le retrait est effectué en tirant délicatement sur les fils à l'aide d'une pince. Si les fils ne sont pas visibles mais si la présence du système dans la cavité utérine est confirmée par l'échographie, celui-ci peut être retiré à l'aide d'une pince fine ; une dilatation du canal cervical ou une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

Mécanisme d'action ³³

Le mécanisme d'action de ces DIU repose principalement sur les modifications suivantes :

- Un blocage de la fécondation dû à l'environnement local de l'utérus et des trompes de Fallope qui inhibe la motilité et la fonctionnalité des spermatozoïdes ;
- Un épaissement de la glaire cervicale du col de l'utérus qui empêche le passage des spermatozoïdes ;
- Un effet local du DIU sur l'endomètre et une prévention de la prolifération de l'endomètre pouvant constituer un terrain hostile aux nombreux phénomènes qui interviennent dans le mécanisme de reproduction ;
- Il prévient de l'ovulation chez certaines femmes.

Contre-indications

Les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel ne doivent pas être utilisés en cas de présence de l'une des situations listées ci-dessous. Si l'une de ces situations apparaît pour la première fois pendant son utilisation, ils doivent être retirés.

- Grossesse suspectée ou avérée ;
- Maladie inflammatoire pelvienne, en cours, récente ou récidivante (pelvipéritonite, endométrite, salpingite) ou affections associées à un risque accru d'infections pelviennes ;
- Infection génitale basse (cervicite, vaginite...) ;
- Endométrite du post partum ;
- Dysplasie cervicale ;
- Antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois ;
- Etat médical associé à une sensibilité accrue aux infections ;

- Saignements vaginaux anormaux d'étiologie inconnue ;
- Anomalies congénitales ou acquises de l'utérus notamment les fibromyomes susceptibles de perturber la pose ou le maintien en place du dispositif intra-utérin (s'ils déforment la cavité utérine) ;
- Affection maligne du col ou du corps utérin ;
- Tumeurs sensibles aux progestatifs, par exemple, cancer du sein ;
- Affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique ;
- Hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des composants du dispositif.

Effets indésirables

Le retrait du stérilet au lévonorgestrel devra être envisagé :

- En cas de survenue ou aggravation de migraine, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme évoquant une ischémie cérébrale transitoire ;
- En cas de survenue ou de récurrence : de céphalée exceptionnellement sévère, d'ictère, d'augmentation importante de la pression artérielle, de suspicion ou de diagnostic d'une tumeur sensible aux progestatifs, y compris cancer du sein, de pathologie artérielle sévère telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde, d'une infection génitale haute, d'évènement thromboembolique veineux aigu.

3.4 La contraception oestroprogestative

La contraception oestroprogestative comprend la pilule oestroprogestative, le patch transdermique, et l'anneau vaginal.

Mécanisme d'action de la contraception oestroprogestative

La contraception hormonale s'imisce tout d'abord dans le mécanisme des cycles féminins en apportant des quantités constantes d'œstrogènes et de progestatifs pour inhiber les sécrétions de l'hypophyse et de l'hypothalamus, comme au cours d'une grossesse. Le progestatif freine la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines (FSH et LH) par rétrocontrôle négatif et inhibe leur décharge pré-ovulatoire. L'ovulation est donc bloquée de manière réversible grâce à la mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'œstrogène de synthèse quant à lui bloque l'ovulation à un moindre degré. En effet Les œstrogènes contenus dans les pilules ont un faible rôle anti-gonadotrope : ils permettent surtout de réguler les saignements et d'améliorer la tolérance de ces contraceptifs. Le progestatif modifie également la glaire cervicale et la rend imperméable à la migration des spermatozoïdes. Enfin, on note une diminution de l'épaisseur de l'endomètre qui devient moins propice à l'implantation de l'œuf fécondé. Or sans implantation, il ne peut pas y avoir de grossesse. D'autre part, l'amincissement de l'endomètre se traduit par une réduction de la durée et de l'abondance des règles sous contraceptifs dites hémorragies de privation. Ces hémorragies de privation surviennent à l'arrêt de la plaquette, ou lors de la prise des comprimés placebos suite à la chute des taux de progestatifs et d'estrogènes.

3.4.1 La pilule oestroprogestative ^{36 37}

Depuis sa commercialisation en France dans les années 60, l'utilisation de la pilule oestroprogestative a explosé. En effet au début de sexualité les français utilisent d'abord le préservatif mais passent rapidement à l'utilisation de la pilule dès lors que leur vie sexuelle se régularise. La France se situe parmi les pays européens ayant une prévalence contraceptive élevée. Et comme dans plusieurs autres pays européens, la pilule est la première méthode utilisée bien que son utilisation diminue depuis les années 2000 (45% des femmes concernées par la contraception l'utilise) et à tous les âges, sauf chez les 45 - 49 ans où elle est devancée par le DIU; cette diminution est compensée par un recours à d'autres méthodes hormonales (implant contraceptif, patch contraceptif, anneau vaginal) à tous les âges, sauf pour les femmes de 20 - 24 ans.

Si elle utilisée parfaitement, l'efficacité de la pilule est très grande car supérieure à 99,7%. Mais cette efficacité peut être compromise par plusieurs choses : les oublis (plus ou moins graves selon le type de pilule), les effets indésirables (nausées, diarrhées) qui conduisent à l'arrêter et les interactions avec certains médicaments. Pour toutes ces raisons, en utilisation courante, l'efficacité de la pilule est de 91% ³⁸

Fonctionnement et différents types de pilules oestroprogestatives

Il existe deux grandes méthodes de fonctionnement de la pilule oestro-progestative. **La méthode séquentielle et la méthode combinée :**

La méthode séquentielle concerne les plaquettes qui contiennent les deux types d'hormones dans des comprimés différents. Les comprimés présents au début de la plaquette ne contiennent que l'éthinylestradiol. Puis, au niveau du 7ème ou du 14^{ème} comprimé (cela varie selon les types de pilules), les comprimés deviennent combinés car l'hormone progestative est ajoutée et on a une association œstroprogestative normodosée. La pilule séquentielle reproduit plus fidèlement le cycle menstruel.

La méthode combinée concerne les plaquettes qui vont toutes contenir une association oestroprogestative mais avec des proportions variables selon les méthodes ci dessous au cours de la prise des comprimés de la plaquette.

- **Méthode monophasique** : la concentration oestro-progestative mini ou normodosée est constante au cours de la prise ;
- **Méthode biphasique** : la concentration oestro-progestative change une fois au cours de la prise ;
- **Méthode triphasique** : la concentration oestro-progestative change deux fois au cours de la prise.

Les différents types de pilules tiennent également compte de la concentration de l'œstrogène utilisé. On parle en effet de pilules macrodosées (100µg/jour), de pilules normodosées (50µg/jour) et de pilules minidosées (20µg/jour).

Classification et composition selon le progestatif

Comme son nom l'indique la pilule-oestroprogestative contient deux types d'hormones : un **estrogène et un progestatif**. On appelle également ce type de contraceptif les **contraceptifs oraux combinés (COC)**. Actuellement l'estrogène le plus souvent utilisé dans les COC est l'éthinylestradiol. Le type de progestatif quant à lui détermine la génération de la pilule :

- Les **COC de 1^{ère} génération CG1** ont été commercialisés dans les années 1960. Actuellement, il en reste un seul commercialisé en France à base de noréthistérone en progestatif.
- Les **COC dits de 2^{ème} génération CG2** ont été commercialisés depuis 1973. Ces pilules contiennent comme progestatif du lévonorgestrel ou du norgestrel.
- Les **COC dits de 3^{ème} génération CG3** ont été mis sur le marché à partir de 1984. Ces pilules qui contiennent comme progestatif du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate.
- Les autres **COC dits de 4^{ème} génération CG4** sont apparues en 2001. Ces pilules contiennent comme progestatif de la drospirénone, de la chlormadinone, du diénogest ou du nomégestrol.³⁹

Le *tableau II* ci-dessous présente les différents contraceptifs oraux combinés en France au 1^{er} janvier 2015.

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
1 ^{ère}	Noréthistérone	Triphasique	Noréthistérone 500 puis 750 µg puis 1000 µg, EE 35 µg	Triella	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
2 ^{ème}	Lévonorgestrel	Monophasique	Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg	Minidril – Ludéal - Zikiale	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Lévonorgestrel 100 µg, EE 20 µg	Leeloo - Lovavulo	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Biphasique	Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Adépal - Pacilia	21 cp (7+14) + 7 j d'arrêt
		Triphasique	Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Trinordiol – Amarance – Daily - Evanecia	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt
	Norgestrel	Monophasique	Norgestrel 500 µg, EE 50 µg	Stédiril	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
3 ^{ème}	Désogestrel	Monophasique	Désogestrel 150 µg, EE 20 µg	Mercilon - Désobel 150/20 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/20 Biogaran - / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Désogestrel 150 µg, EE 30 µg	Vamoline - Désobel 150/30 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/30 Biogaran / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Vamoline continu	21 cp actifs + 7 placebo
	Gestodène	Monophasique	Gestodène 60 µg, EE 15 µg	Mélodia – Minesse – Sylviane - Edenelle - Gestodène Ethinylestradiol 60/15 Biogaran / Teva / Arrow / Zentiva	24 cp actifs + 4 placebo
				Gestodène 75 µg, EE 20 µg	Harmonet, Méliane - Carlin 75/20 - Efezial 75/20 - Félixita 75/20 - Gestodène Ethinylestradiol 75/20 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus
			Gestodène 75 µg, EE 30 µg		Minulet – Monéva - Carlin 75/30 - Efezial 75/30 - Félixita 75/30 - Gestodène Ethinylestradiol 75/30 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus
Autres (parfois appelées 4 ^{ème} génération)	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg	Bélara	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Drospirénone 3 mg, EE 30 µg	Jasmine – Convuline - Drospibel 3 mg / 30 µg - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 30 µg Biogaran	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
	Drospirénone	Monophasique	Drospirénone 3 mg, EE 20 µg	Jasminelle – Bélanette - Drospibel 3 mg / 20 µg - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Jasminelle continu - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran continu	21 cp actifs + 7 placebo
Yaz – Rimendia	24 cp actifs + 4 placebo				
DiénoGEST	Multiphasique	DiénoGEST 5 paliers en mg : 0, 2, 3, 0 puis 0 Valérate d'estradiol 5 paliers en mg : 3, 2, 2, 1 puis 0.	Qlaira	26 cp actifs (2+5+17+2) et 2 placebo	
Nomégestrol	Monophasique	Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg	Zoely	24 cp actifs + 4 placebo	

Tableau II - Contraceptifs oraux combinés commercialisés en France

Indication de cette méthode³³

La contraception oestroprogestative est l'une des méthodes de 1^{ère} intention pour les femmes ne présentant pas de facteurs de risque particulier (cardio-vasculaire, cancéreux, hépatique, etc.). C'est une « contraception orale » ou « contraception hormonale orale » ou « contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée ; même si ce traitement contraceptif ne dispense pas d'un traitement spécifique de l'acné si celui-ci est nécessaire » selon les spécialités. Compte tenu des données scientifiques disponibles et au regard de l'existence d'alternatives, le service médical rendu par les COC dits de 3^{ème} génération est insuffisant (avis de la Commission de la transparence, 2012). En conséquence, il convient de préférer les C1G/C2G les moins dosées en éthynylestradiol lors de la primo-prescription d'une contraception orale oestroprogestative.

Mode de prise⁴⁰

Dans le cas d'une plaquette à **21 comprimés actifs** : Il faut prendre le premier comprimé le premier jour des règles. Lorsque les femmes commencent leur pilule au début de leurs règles, l'ovulation est rapidement endormie et on considère que l'action est efficace dès le premier comprimé. Cependant il n'est pas du tout indispensable de débiter sa pilule le premier jour des règles. S'il est urgent pour l'utilisatrice d'avoir une contraception, elle peut également démarrer les COC à n'importe quel autre moment, si l'on a de bonnes raisons de considérer qu'elle n'est pas enceinte. Si plus de 5 jours se sont écoulés depuis le début de ses règles, elle devra s'abstenir de rapports sexuels ou avoir recours à un moyen de contraception complémentaire pendant les 7 jours qui suivent jusqu'à la mise en place de l'efficacité totale de la pilule. Il faut ensuite prendre un comprimé par jour pendant 21 jours, à la même heure. A la fin de ce délai, on attend 7 jours pour commencer une nouvelle plaquette. On commence toujours une plaquette le même jour. Exemple : si on débute la première prise un lundi, la prise du dernier comprimé de la plaquette se fera un dimanche. Puis, il y aura 7 jours d'arrêt de lundi à dimanche. Et enfin, on commence une nouvelle plaquette le lundi suivant. Les règles sous pilules ou « L'hémorragie de privation » surviendront pendant la semaine d'arrêt.

Dans le cas d'une plaquette à **21 comprimés actifs et 7 comprimés placébos** : on prend le premier comprimé le premier jour des règles. Puis, un comprimé par jour pendant 28 jours, à la même heure, et on termine la plaquette par les 7 comprimés de couleur différente. Enfin, l'utilisatrice reprend une autre plaquette sans jour d'arrêt. La nouvelle plaquette commencera ainsi toujours le même jour de la semaine sans risques d'oublis de reprise. Les règles arriveront durant la prise des 7 comprimés placébos.

Dans le cas d'une plaquette à **24 comprimés actifs et 4 comprimés neutres** : on prend le premier comprimé le premier jour des règles. Puis, un comprimé par jour pendant 28 jours, à la même heure, et on termine la plaquette par les 4 comprimés de couleur différente. Enfin, on reprend une autre plaquette sans jour d'arrêt. Et les règles arriveront pendant la prise des 4 comprimés de couleur différente.

Il existe le cas d'une plaquette à **26 comprimés actifs et 2 comprimés neutres**, qui se prennent comme dans le cas précédent.

En cas d'oubli ⁴¹

Il ne faut pas oublier. C'est la difficulté majeure de cette méthode de contraception. Il faut donc trouver un moment de la journée où l'on pourra toujours penser à prendre sa contraception. L'utilisatrice doit trouver un moment associé à un geste quotidien pour y penser comme le brossage de dents par exemple, utiliser un réveil ou même son téléphone portable, bien réfléchir à ses horaires d'activités sur la semaine, s'ils changent avec le week-end. Ainsi, rien n'empêche de prendre régulièrement sa pilule vers midi si les horaires de travail changent chaque semaine. En revanche une fois l'horaire choisi, il faut respecter cet horaire de prise.

La *figure 1* ci-dessous rappelle la conduite à tenir en cas d'oubli de la pilule en fonction du type de pilule. ⁴²

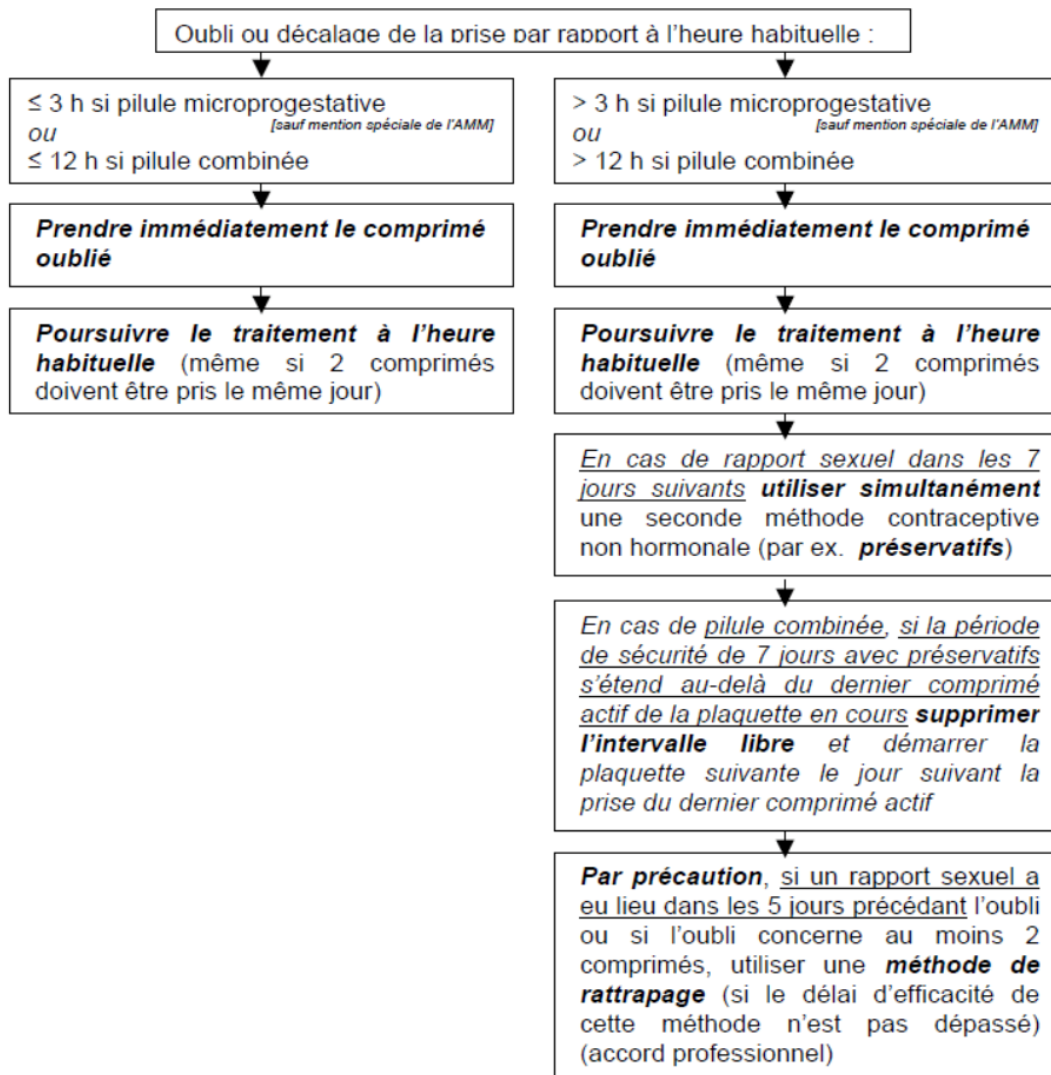


Figure 1 - Conduite à tenir en cas d'oubli de pilule

Dans le cas de la pilule oestroprogestative le décalage autorisé est de 12 heures par rapport à l'heure habituelle de prise du comprimé.

- Si l'oubli est de moins de 12 heures il suffit juste de prendre le comprimé et de poursuivre le reste de la plaquette comme d'habitude.
- Si l'oubli est de plus de 12 heures, il y a différents schémas de conduite à tenir en fonction des différentes pilules (21 comprimés et 7 jours d'arrêt, pilules avec placebos...).

Pour les pilules œstroprogestatives à 21 comprimés et 7 jours d'arrêt la conduite à tenir est la suivante :

- Prendre le comprimé oublié ;
- Continuer le reste de la plaquette comme d'habitude. Si cela fait deux comprimés à prendre ce jour-là, ce n'est pas grave ;
- Prendre la pilule du lendemain s'il y a eu des rapports sexuels non ou mal protégés dans les 5 jours précédant l'oubli ;
- Prendre des précautions supplémentaires en mettant un préservatif dans les 7 jours suivant l'oubli ;
- Enchaîner directement sur la plaquette suivante si l'oubli a lieu dans les 7 derniers comprimés. Cet enchaînement peut supprimer les règles sans gravité.

Pour les pilules œstroprogestatives en continu comprenant 21 comprimés actifs/7 placebos, 24 comprimés actifs/4 placebos, 26 comprimés actifs /2 placebos:

- Prendre le comprimé oublié ;
- Continuer le reste de la plaquette comme d'habitude, même si cela implique de prendre 2 comprimés le jour même ;
- Prendre la pilule du lendemain s'il y a eu des rapports sexuels non ou mal protégés dans les 5 jours précédant l'oubli ;
- Prendre des précautions supplémentaires en mettant un préservatif dans les 7 jours suivant l'oubli.

Si l'oubli a lieu dans les 7 derniers comprimés actifs, jeter les comprimés placebos et enchaîner directement la plaquette suivante. Cet enchaînement peut entraîner sans gravité la suppression des règles. Il faut cependant faire attention, car à partir de ce moment, cela va changer le jour de la semaine du 1^{er} comprimé de la plaquette.

Il est nécessaire également de penser à se référer à la notice du contraceptif, à son RCP ou demander à un professionnel de santé dans le Vidal®. On peut retrouver sur le site www.choisirsacontraception.fr, dans la rubrique « en cas d'oubli », la conduite à tenir en cas d'oubli pour chacune d'entre elles. Cette liste est établie à partir des informations fournies par l'ANSM. Par exemple pour **Qlaira®**, pilule multiphasique il y a une conduite bien particulière à tenir en cas d'oubli qui est récapitulée dans le *tableau III* ci-dessous⁴³.

JOUR	Couleur Dose de valérate d'estradiol (VE)/diénogest (DNG)	Conduite à tenir en cas d'oubli <u>d'un</u> comprimé depuis plus de 12 heures :
1 - 2	Comprimés jaune foncé (3,0 mg VE)	Prendre le comprimé oublié immédiatement et prendre le suivant à l'heure normale (même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour).
3 - 7	Comprimés rouges (2,0 mg VE + 2,0 mg DNG)	Poursuivre le traitement normalement. Utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 9 jours suivants.
8 - 17	Comprimés jaune clair (2,0 mg VE +3,0 mg DNG)	
18 - 24	Comprimés jaune clair (2,0 mg VE +3,0 mg DNG)	Jeter la plaquette en cours et entamer immédiatement une nouvelle plaquette en commençant par le premier comprimé. Poursuivre le traitement normalement. Utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 9 jours suivants.
25 - 26	Comprimés rouge foncé (1,0 mg VE)	Prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le suivant à l'heure normale (même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour). Aucune mesure contraceptive complémentaire n'est requise.
27 - 28	Comprimés blancs (placebos)	Jeter le comprimé oublié et poursuivre le traitement normalement. Aucune mesure contraceptive complémentaire n'est requise.

Tableau III - Conduite à tenir en cas d'oubli de la pilule Qlaira®

Lorsqu'un oubli se renouvelle trop souvent ou lorsqu'on constate un manque d'observance récurrent, il est recommandé d'envisager une autre méthode contraceptive (DIU, dispositif transdermique hormonal, implant hormonal, etc).

En cas de survenue de vomissements et diarrhées

Si des vomissements ou de fortes diarrhées surviennent dans les 4 heures qui suivent la prise de la pilule, il y a un risque que celle-ci ait été expulsée de l'organisme. Il faut donc rapidement reprendre un autre comprimé. Il faut soit prendre le même comprimé sur une autre plaquette qui servira par la suite de réserve si besoin, soit il suffit de prendre sur la plaquette en cours le comprimé prévu pour le lendemain. La plaquette sera finie une journée plus tôt, et il ne faudra pas oublier de commencer la plaquette suivante une journée plus tôt

aussi pour les plaquettes à 21 comprimés. Le 1^{er} jour de chaque plaquette changera donc définitivement. Pour les pilules en continu, il faut faire de même et continuer à les enchaîner.

Possibilité de modifier la date des "règles"

On peut enchaîner 2 plaquettes de pilule pour éviter l'hémorragie de privation, ce n'est pas dangereux puisque les règles qui surviennent après le dernier comprimé actif de la plaquette ne sont pas de véritables règles. En cas de pilule de 28 comprimés avec des comprimés placebos, il faut enchaîner avec une nouvelle plaquette et ne pas prendre ces placebos. Quelques fois, enchaîner les plaquettes peut donner des saignements irréguliers sans gravité. Mais dans ce cas, il est préférable de revenir à la prise 21 jours sur 28. La survenue de ces saignements irréguliers est plus fréquente pour les pilules à multiples dosages qui ont plusieurs couleurs. Supprimer les règles peut être un avantage pour certaines femmes et éviter ainsi certains effets indésirables : il y aura moins de gênes, et les douleurs des menstruations disparaîtront. Le risque d'oubli des COC étant grand, il est préférable d'avoir chez soi une pilule du lendemain afin d'agir rapidement et de diminuer les risques de grossesses non désirées et ainsi les recours à l'IVG.

3.4.2 Le Patch transdermique ^{44 45 46}

Actuellement **Evra®** est le seul **dispositif œstroprogestatif transdermique** disponible en France. C'est un patch ou timbre de 20 cm², de couleur chair. C'est un contraceptif combiné, c'est-à-dire l'association d'un estrogène et d'un progestatif (éthinyloestradiol et norelgestromine) dans la même spécialité. La norelgestromine est le métabolite principal du norgestimate (autre progestatif dit de « 3^{ème} génération »). Ce dispositif transdermique délivre une dose quotidienne de 203 µg de norelgestromine et de 33,9 µg d'éthinyloestradiol. Lorsqu'il est utilisé parfaitement, le patch est efficace à 99,7%. En réalité, dans la vie courante, les erreurs d'utilisation ou de manipulation font que l'efficacité de ce moyen de contraception est de 91%. Il présente également certains avantages par rapport à la pilule, c'est un contraceptif tout aussi efficace et discret :

- On note une meilleure observance ;
- Moins de risques d'oublis ;
- Il est très bien toléré, réversible dès l'arrêt, il permet d'avoir des cycles réguliers (les règles étant déclenchées par le retrait du patch) ;
- Il n'y a pas de problème d'efficacité en cas de nausées et vomissements ;
- Les règles sont moins abondantes, moins longues et moins douloureuses.

Ce patch nécessite une prescription médicale mais n'est pas remboursé par la sécurité sociale. Une boîte de 3 patchs pour un cycle de 28 jours coûte environ 15 euros.

Mécanisme d'action

Le principal mécanisme d'action d'Evra® est l'inhibition de l'ovulation par inhibition des gonadotrophines ; les modifications de la glaire cervicale et de l'endomètre peuvent également contribuer à son efficacité. ³³

Indication de cette méthode

Dans la contraception hormonale féminine réversible. L'efficacité et la sécurité ont été établies chez les femmes de 18 à 45 ans.

Mode d'utilisation d'Evra®

Le patch **protège pendant 4 semaines** et il est efficace dès la pose du premier patch. Pour cela, tous les 7 jours il faut coller un nouveau patch, et, ce pendant 3 semaines, soit 7 jours sur 21. La 4^{ème} semaine est une semaine d'arrêt ou l'utilisatrice est protégée comme dans certaines contraceptions oestroprogestatives orale. Des saignements vont alors normalement apparaître. Un nouveau cycle de contraception débute le jour suivant la semaine d'intervalle libre ; le patch suivant d'Evra® doit être appliqué, même si aucun saignement n'est intervenu ou si les saignements ne sont pas terminés.

Evra® doit être appliqué sur une peau propre, sèche, saine, intacte et sans pilosité, sur la fesse, l'abdomen, la face extérieure du bras ou la partie supérieure du torse, à un endroit où il ne subira aucune friction due à des vêtements serrés. Evra® ne doit pas être placé sur le ventre, les épaules, le bas du dos, les seins ou sur une peau rouge, irritée ou entaillée. Chaque nouveau patch doit être placé sur la peau à un endroit différent du précédent, afin d'éviter toute irritation potentielle, bien qu'ils puissent être appliqués dans la même région anatomique. Il convient d'appuyer fermement sur le patch jusqu'à ce que les bordures adhèrent correctement. Afin d'éviter toute interférence avec les propriétés adhésives du patch, il convient de ne pas appliquer de maquillage, de crèmes, de lotions, de poudres ou autres produits à usage local sur la zone cutanée où le patch est ou sera bientôt mis en place. Il est recommandé que l'utilisatrice contrôle visuellement son patch chaque jour afin de garantir le maintien d'une adhérence correcte.

En cas d'oubli

Si le patch Evra® se décolle **complètement ou partiellement et reste décollé**, la quantité de produit médicamenteux administrée est insuffisante.

Dans le cas où Evra® reste même partiellement décollé :

- **Pendant moins d'un jour (jusqu'à 24 heures)** : il doit être à nouveau appliqué au même endroit ou immédiatement remplacé par un nouveau patch. Aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire. Le patch suivant doit être appliqué le jour de changement habituel.
- **Pendant plus d'un jour (24 heures ou plus)** ou si l'utilisatrice ne sait pas quand le patch s'est soulevé ou décollé : il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse : elle doit interrompre le cycle de contraception en cours et entamer immédiatement un nouveau cycle en appliquant un nouveau patch. Il existe désormais un nouveau jour 1 et un nouveau jour de changement. Une contraception non hormonale doit être associée les 7 premiers jours du nouveau cycle uniquement.

Un patch ne doit pas être appliqué à nouveau s'il n'est plus collant ; un nouveau patch doit être appliqué immédiatement. Aucun adhésif ou bandage supplémentaire ne doit être utilisé afin de maintenir le patch en place.

Si l'utilisatrice **oublie de remettre ou bien de changer le patch Evra®** :

- **Au début de tout cycle** d'utilisation du dispositif transdermique (semaine 1 ; premier jour) : il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. L'utilisatrice doit appliquer le premier dispositif transdermique du nouveau cycle dès que l'oubli est constaté. Il existe désormais un nouveau jour de changement du dispositif transdermique et un nouveau premier jour. Une contraception non hormonale doit être associée pendant les sept premiers jours du nouveau cycle. Si un rapport sexuel a eu lieu au cours de cette période prolongée sans dispositif transdermique, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.
- **Au milieu du cycle** (semaine 2 ; 8^{ème} jour ou semaine 3 ; 15^{ème} jour) :
 - o D'un ou deux jours (jusqu'à 48 heures) : l'utilisatrice doit appliquer un nouveau dispositif transdermique Evra® immédiatement. Le dispositif transdermique Evra® suivant doit être appliqué le jour de changement habituel. Si le dispositif transdermique a été porté correctement au cours

- des sept jours précédant le premier jour d'oubli, aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire ;
- De plus de deux jours (48 heures ou plus) : il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. L'utilisatrice doit interrompre le cycle de contraception en cours et entamer immédiatement un nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau dispositif transdermique Evra®. Il existe désormais un nouveau premier jour et un nouveau jour de changement. Une contraception non hormonale doit être associée pendant les sept premiers jours du nouveau cycle ;
 - **A la fin du cycle** (semaine 4 ; 22^{ème} jour) : si le dispositif transdermique Evra® n'est pas retiré au début de la semaine 4 (22^{ème} jour), il doit être retiré dès que possible. Le cycle suivant doit débuter le jour de changement habituel, c'est-à-dire le lendemain du 28^{ème} jour. Aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire.

Modification du jour de changement du patch

Afin de retarder d'un cycle la période des règles, la femme doit appliquer un autre dispositif transdermique au début de la 4^{ème} semaine (22^{ème} jour) et donc ne pas observer l'intervalle libre sans dispositif transdermique. Au début des métrorragies ou des spotting peuvent se produire. Après avoir porté le patch pendant 6 semaines consécutives, un intervalle sans patch de 7 jours est nécessaire. Suite à cela, il est possible de reprendre une application régulière d'Evra®

Si l'utilisatrice souhaite modifier le jour de changement, le cycle en cours doit être achevé et le troisième patch retiré à la date correcte. Au cours de la semaine sans patch, un nouveau jour de changement peut être sélectionné en appliquant le premier patch du cycle suivant aussitôt atteint le jour souhaité. L'intervalle libre sans patch ne doit en aucune circonstance dépasser 7 jours consécutifs. Plus l'intervalle libre sans patch est court, plus le risque est élevé pour l'utilisatrice de ne pas avoir d'hémorragies de privation et de présenter des saignements utérins ou spotting pendant le cycle de traitement suivant.

3.4.3 L'anneau vaginal Nuvaring® ^{33 47 48}

L'anneau vaginal **contraceptif œstroprogestatif Nuvaring®** est le seul actuellement disponible en France. Nuvaring® est un anneau contraceptif plastique souple, transparent, de 54 mm de diamètre externe et de 4 mm de diamètre de section. On le place dans le vagin. Il délivre 15 µg/jour d'éthinylestradiol et 120 µg/jour d'étonogestrel (métabolite actif du désogestrel) tous les jours pendant 3 semaines. Il s'agit d'un contraceptif de 3^{ème} génération.

L'anneau contraceptif est très efficace, puisque lorsqu'il est utilisé de manière parfaite, il protège à 99,71%, comme une pilule combinée. Ce moyen de contraception possède toutefois une sécurité supplémentaire : on le porte toujours sur soi, sans avoir à y penser, pendant trois semaines. Les erreurs d'utilisation font que l'efficacité de ce moyen de contraception en utilisation courante est de 91%.

L'anneau est plus pratique qu'une pilule pour les utilisatrices qui ont tendance à l'oublier puisqu'elles l'ont pratiquement toujours sur elles. La mise en place et retrait sont faciles. On note également avec Nuvaring® une meilleure observance qu'avec la pilule. Et comme la pilule l'anneau est très bien toléré, réversible dès l'arrêt, il permet d'avoir des cycles réguliers, les règles étant déclenchées par le retrait de l'anneau. Les règles sont moins abondantes, moins longues et moins douloureuses.

L'anneau est prescrit par un médecin généraliste, gynécologue, ou une sage-femme et est délivré en pharmacie sur ordonnance. Il coûte environ 16€ pour un cycle de 28 jours et n'est pas remboursé par l'Assurance maladie.

Mécanisme d'action

Nuvaring® a une action systémique permettant une inhibition de l'ovulation, donc un effet contraceptif.

Indication de cette méthode

Nuvaring® est destiné aux femmes en âge de procréer. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez des femmes âgées de 18 à 40 ans.

Mode d'utilisation de L'anneau vaginal ⁴⁹

La femme peut elle-même mettre en place l'anneau dans son vagin. Le médecin doit expliquer à la femme comment mettre en place et retirer Nuvaring®. Pour l'insertion, la femme devra choisir la position lui paraissant la plus confortable, par exemple debout avec une jambe relevée, accroupie ou couchée. Nuvaring® doit être pincé et inséré dans le vagin jusqu'à ce qu'aucune gêne ne soit perçue. L'effet contraceptif de l'anneau est assuré quelle que soit sa place dans le vagin.

Une fois inséré l'anneau est laissé en place sans interruption pendant **3 semaines**. L'utilisatrice doit prendre l'habitude de vérifier régulièrement sa présence. L'anneau doit être retiré après 3 semaines d'utilisation, le même jour de la semaine que celui où il a été inséré. Après une période d'une semaine sans anneau, un nouvel anneau est inséré (par exemple, si il a été inséré un mercredi vers 22.00 heures, l'anneau doit être retiré également le

mercredi vers 22.00 heures, 3 semaines plus tard. Un nouvel anneau doit être inséré le mercredi suivant). L'anneau peut être retiré soit en passant l'index sous l'anneau, soit en le saisissant entre l'index et le majeur. Une fois utilisé, l'anneau doit être remis dans son sachet et être jeté.

L'hémorragie de privation apparaît habituellement 2 à 3 jours après le retrait de Nuvaring® et peut ne pas être complètement terminée lors de l'insertion de l'anneau suivant.

En cas d'oubli

Si la période sans anneau a excédé 7 jours : dès que la femme s'aperçoit de l'oubli, elle doit mettre en place un nouvel anneau. Une méthode contraceptive supplémentaire, comme le préservatif doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu pendant l'intervalle de temps sans anneau, la possibilité d'une grossesse devra être évoquée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que la durée de l'intervalle sans anneau est plus longue.

Si l'anneau est temporairement resté en dehors du vagin : Nuvaring® doit être laissé en place dans le vagin en continu pendant une période de 3 semaines. Si l'anneau est accidentellement expulsé, il doit être rincé à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et être réinséré immédiatement.

- Dans le cas où Nuvaring® est resté en dehors du vagin **pendant moins de 3 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit remettre l'anneau en place dès que possible, au plus tard dans un délai de 3 heures.

- Dans le cas où Nuvaring® est resté en dehors du vagin **pendant plus de 3 heures**, ou en cas de doute sur la durée pendant laquelle l'anneau est resté en dehors du vagin, lors de la **1^{ère} ou de la 2^{ème} semaine du cycle**, l'efficacité contraceptive peut être réduite. La femme doit remettre l'anneau en place dès qu'elle s'en rend compte et utiliser simultanément une méthode contraceptive supplémentaire, comme le préservatif pendant les 7 jours suivants. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que la période pendant laquelle Nuvaring® est resté en dehors du vagin est longue et proche de l'intervalle habituel sans anneau.
- Dans le cas où Nuvaring® est resté en dehors du vagin **pendant plus de 3 heures**, ou en cas de doute sur la durée pendant laquelle l'anneau est resté en dehors du vagin, lors de la **3^{ème} semaine du cycle**, l'efficacité contraceptive peut être réduite.

La femme doit **jeter cet anneau** et choisir l'une des **2 options suivantes** :

- Insérer un nouvel anneau **immédiatement**. L'insertion de ce nouvel anneau marquera le début de la période suivante de 3 semaines d'utilisation. La femme peut ne pas avoir les règles correspondant à son précédent cycle. Cependant des spotting ou des saignements peuvent apparaître.
- **Attendre la survenue des règles** et insérer un nouvel anneau au plus tard dans les 7 jours qui suivent le retrait ou l'expulsion de l'anneau précédent. Cependant cette option ne devra être choisie que si l'anneau a été utilisé de façon continue pendant les 7 jours précédents.

En cas d'une utilisation prolongée de l'anneau

Si la durée d'utilisation de Nuvaring® n'a pas dépassé **4 semaines**, l'efficacité contraceptive est toujours assurée, cependant cette durée d'utilisation n'est pas préconisée. Si il est laissé en place pendant **plus de 4 semaines**, l'efficacité contraceptive peut être réduite et une grossesse doit être exclue avant la mise en place d'un nouvel anneau. Si la femme n'a pas respecté les instructions d'utilisation et n'a pas d'hémorragie de privation durant l'intervalle suivant sans anneau, une grossesse doit être exclue également.

Comment décaler ou retarder les règles

De façon exceptionnelle, pour retarder les règles, la femme peut mettre en place un nouvel anneau à la suite du précédent sans respecter la semaine habituelle sans anneau.

L'anneau suivant peut alors être utilisé pendant **une période de 3 semaines**. Des saignements ou des spotting peuvent apparaître. L'utilisation normale de l'anneau est ensuite reprise après l'intervalle habituel d'une semaine sans anneau. Pour décaler la survenue des règles, on peut conseiller à la femme de raccourcir l'intervalle sans anneau, du nombre de jours qu'elle souhaite. En revanche, plus l'intervalle sans anneau sera court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de présenter des saignements et des spotting pendant l'utilisation de l'anneau suivant sera élevé.

3.4.4 Contre-indication des contraceptifs oestroprogestatifs

Les contraceptifs oestroprogestatifs ne doivent pas être utilisés dans les conditions citées ci-dessous. En cas d'apparition d'une de ces affections pendant la prise, l'utilisation doit cesser immédiatement :

- Présence ou antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, phlébite profonde, embolie pulmonaire) avec ou sans facteur déclenchant ;
- Présence ou antécédents personnels ou familiaux de thrombose artérielle (par exemple accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) ou signes précurseurs de thrombose (par exemple angor, accident ischémique transitoire) ;
- Présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle, notamment : valvulopathie, troubles du rythme thrombogènes, diabète compliqué de micro- ou de macro-angiopathie, diabète déséquilibré, hypertension artérielle, dyslipoprotéinémie sévère.
- Prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles, telle que la résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III, en protéine C, en protéine S, hyperhomocystéinémie et syndrome des anticorps anti phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ;
- Pathologie oculaire d'origine vasculaire ;
- Troubles sensoriels aigus, notamment troubles de la vue ou de l'audition ;
- Antécédents de migraine avec signes neurologiques focalisés tels que l'aura ; symptômes primaires de maux de tête migraineux ou apparition plus fréquente de maux de tête exceptionnellement aigus ; migraine accompagnée de troubles de la sensation, de la perception ou du mouvement ;
- troubles moteurs (en particulier parésie) ;
- crise d'épilepsie répétée ;

- opérations chirurgicales planifiées (au moins 4 semaines à l'avance) et pendant la période d'immobilisation, par exemple après un accident (notamment plâtre) ;
- troubles du métabolisme lipidique ;
- tumeur maligne homonodépendante connue ou suspectée (organes génitaux, sein) ; tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
- douleur épigastrique aiguë, hypertrophie du foie ou symptômes d'hémorragie intra-abdominale ;
- tumeurs hypophysaires ;
- présence ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques (également maladie de Dubin-Johnson, maladie de Rotor, troubles du flux biliaire) ;
- ictère cholestatique (cholestase ictérique) de grossesse ou jaunisse au cours d'une utilisation antérieure de COC ;
- prurit généralisé, cholestase ;
- pancréatite ou antécédents de pancréatite associés à une hypertriglycéridémie sévère ;
- saignements vaginaux d'étiologie inconnue ;
- hyperplasie endométriale ;
- aménorrhées inexpliquées ;
- insuffisance rénale sévère ou aiguë ;
- connectivites ;
- apparition ou réapparition de porphyrie (les trois formes, en particulier la porphyrie acquise) ;
- dépression sévère ;
- antécédents d'otospongiose survenue au cours de grossesses précédentes ;
- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

3.4.5 Interactions médicamenteuses ⁵⁰

Il est nécessaire de faire attention avec les **inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4** qui peuvent diminuer l'efficacité contraceptive. Pendant l'utilisation de l'inducteur et jusqu'à un cycle après il faut changer de méthode contraceptive.

Association contre-indiquée : ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, darunavir, fosamprenavir, darunavir, lopinavir, delavirdine, névirapine, efavirenz, millepertuis.

Association déconseillée : antiépileptique : phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, topiramate, oxcarbazépine, certains antibiotiques : rifabutine, rifampicine, et la griséofulvine, modafinil, bosentan.

Certaines associations sont elles **à prendre en compte** : risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine par la flunarizine. Avec la ciclosporine, il y a un risque surdosage à cause l'élimination hépatique de la ciclosporine.

3.4.6 *Risques et effets indésirables de la contraception oestroprogestative* ^{33 39}

Le risque thromboembolique artériel et veineux : **Tous les contraceptifs oestroprogestatifs entraînent une augmentation du risque d'évènement thromboembolique** veineux (phlébite, embolie pulmonaire) et artériel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique). C'est pourquoi, toute prescription de contraceptifs oestroprogestatifs doit être précédée d'une recherche des facteurs de risque personnels ou familiaux de thrombose. En effet, si le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire lié aux contraceptifs oestroprogestatifs est rare, il est accru en cas d'association à d'autres **facteurs de risque**, à réévaluer à chaque prescription, notamment :

- tabagisme : l'arrêt du tabac doit être préconisé et accompagné ;
- anomalies de la coagulation, en particulier d'origine génétique : ces anomalies doivent être recherchées en cas d'antécédents personnels et familiaux d'accidents thromboemboliques ;
- âge : le risque thromboembolique augmentant avec l'âge, le rapport bénéfice/risque des contraceptifs oestroprogestatifs devra être réévalué individuellement et de façon régulière à partir de 35 ans.

Par ailleurs, les utilisatrices de contraceptifs oestroprogestatifs doivent être informées des **signes évocateurs de thrombose veineuse** : œdème unilatéral de la cuisse, de la jambe ou seulement du mollet, douleur unilatérale avec ou sans œdème, notamment d'un des deux mollets ; essoufflement soudain, douleur thoracique, crachat sanglant, ou **artérielle** : déformation de la bouche, faiblesse d'un côté du corps, bras ou jambe, troubles de la parole, douleur inhabituelle ou brutale dans la poitrine à type de pesanteur ou de serrement, au niveau du sternum pouvant irradier dans le bras gauche, ou dans la mâchoire.

Les effets indésirables les plus fréquents de la contraception oestroprogestative et généralement **peu graves** sont des maux de tête, dont migraines, et des saignements irréguliers entre les règles. D'autres troubles sont rares : troubles vaginaux (sécheresse

vaginale...), modifications de l'humeur (irritabilité...) ou de la libido, troubles digestifs, cutanés, gonflement (œdème), augmentation ou diminution du poids, absence de règles ou douleur pendant les règles, tension ou écoulement des seins.

Les contraceptifs oraux de **3^{ème} génération** contenant du gestodène et du désogestrel exposent les femmes à un **sur risque d'événement thromboembolique veineux** par rapport aux contraceptifs oraux de 1^{ère} et 2^{ème} génération contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol ; selon L'agence européenne des médicaments l'EMA le risque thromboembolique des contraceptifs oraux contenant du norgestimate est du même ordre que celui des 1^{ère} et 2^{ème} génération. Chez la femme en bonne santé sans facteur de risque, ce risque estimé est de 0,05 à 0,07 % par an avec les 2^{ème} génération contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol ; avec les 3^{ème} génération contenant du gestodène ou du désogestrel, il est de 0,09 à 0,12 % par an (soit 9 à 12 accidents au lieu de 5 à 7 par an pour 10 000 utilisatrices) ; Le risque thromboembolique veineux lié aux contraceptifs oestroprogestatifs est maximal dans les 12 premiers mois. Il diminue avec la durée de la contraception, mais le sur risque lié aux 3^{ème} génération contenant du gestodène ou du désogestrel par rapport aux 1^{ère} et 2^{ème} génération persiste.

D'après une étude réalisée par l'assurance maladie en collaboration avec l'ANSM, le risque thromboembolique veineux et artériel varie en fonction de la dose d'éthinylestradiol contenue dans les contraceptif oraux oestroprogestatifs, les plus faibles dosages en estrogènes étant associés à un moindre risque.⁵¹ Il n'a pas été démontré d'intérêt clinique supplémentaire des 3^{ème} génération par rapport aux 1^{ère} et 2^{ème} sur les effets indésirables comme les nausées, les jambes lourdes, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrhée ou les méno-métrorragies, pas plus que sur l'acné ou les variations de poids. Les données de la littérature rapportent une augmentation potentielle du risque de cancers du sein, du col utérin, des cancers et tumeurs bénignes du foie. Ces cancers sont peu fréquents dans les tranches d'âge les plus jeunes mais augmentent avec l'âge. À l'inverse, la contraception oestroprogestative orale a des effets bénéfiques potentiels sur la survenue du cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du cancer colorectal.

La contraception oestroprogestative doit être arrêtée en cas :

- d'augmentation significative de la pression artérielle chez des patientes ayant des antécédents d'hypertension artérielle,
- de survenue ou d'exacerbation de migraine ou d'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou sévères

Il convient de se référer aux RCP de chacune des contraceptions oestroprogestatives et aux notices de chaque médicament pour connaître tous les effets indésirables potentiels.

3.4.7 2013 Pilule de 3^{ème} et 4^{ème} génération, Diane 35® : récapitulatifs des crises sanitaires, des réévaluations et des réformes^{52 53}

Depuis l'introduction des contraceptifs oraux combinés (COC) sur le marché en **1961**, le risque de thrombose veineuse avec les COC est bien établi. Ce risque a fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature et est suivi au niveau national, européen et mondial par les autorités de santé. La composition des COC a évolué depuis les années 1960 : le contenu en éthynylestradiol (EE) a été diminué afin de limiter les risques d'effets indésirables.

En parallèle, les progestatifs utilisés se sont diversifiés. Le **sur-risque de thrombose veineuse lié aux COC** contenant un progestatif dit de 3G (désogestrel ou gestodène) par rapport aux COC contenant du lévonorgestrel 2G est connu depuis **1995**. Depuis cette date, les pilules oestroprogestatives de 3G et celles comprenant de la drospirénone 4G ont été régulièrement évaluées par l'EMA, la Food and Drug Administration FDA aux États-Unis ainsi que par d'autres agences (canadiennes, danoises notamment). Cependant, le rapport entre le bénéfice et le risque pour les femmes sous pilule oestroprogestative est resté favorable.

En **2001**, l'EMA a réévalué le risque de thrombose veineuse avec les COC de 3G contenant du désogestrel ou du gestodène. Elle a conclu qu'il existait un sur-risque de thrombose veineuse par rapport aux COC de 2G avec les COC de 3G contenant 30 µg d'éthynylestradiol (EE) et du désogestrel ou du gestodène. Pour les COC de 3G contenant 20 µg d'EE, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que le sur-risque soit moindre par rapport aux COC de 3G contenant 30 µg d'EE. Enfin, l'Agence européenne a également conclu que le rapport bénéfice/risque des COC de 3^{ème} génération restait positif et que le sur-risque de thrombose veineuse devait être mentionné dans l'AMM des COC de 3G. L'indication thérapeutique des COC de 3G n'a pas été modifiée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

En **septembre 2001**, la France a alerté à son tour les professionnels de santé sur le **risque thromboembolique veineux des contraceptifs oestroprogestatifs de 3G**. Mais rapidement après leur mise sur le marché les COC de 3 et 4G ont été de plus en plus utilisées, vantées par la publicité et le marketing pharmaceutique mettant en avant leurs effets indésirables moindres par rapport aux pilules de 1 et 2G (faible prise de poids, règles moins abondantes, effet positif sur l'acné et sur la pilosité etc..) On a assisté alors à une

dérive des prescriptions de la part des médecins malgré plusieurs alertes dont celle de la **Haute autorité de santé en 2007** confirmant le risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux majoré par la prise des contraceptifs 3 et 4G par rapport à ceux de 1 et 2G génération précisant que ces pilules ne devaient pas être prescrite en 1^{ère} intention.

En 2009, la publication d'une étude menée au Danemark concernant le risque de thrombose veineuse avec les COC contenant de la drospirénone 4G déclenche une réflexion européenne sur ce risque. Entre **2009 et 2011, plusieurs publications sont examinées**. En mai 2011, le sur-risque de thrombose veineuse pour les COC 4G par rapport aux COC de 2G est confirmé. Ce sur-risque serait similaire à celui observé avec les COC de 3G et 2 fois plus élevé que celui observé avec les COC de 2G. La conclusion était que le rapport bénéfice/risque des COC 4G restait toujours positif en soulignant que les thromboses veineuses étaient des événements rare. A la suite de cette réévaluation, une actualisation du RCP des COC contenant de la drospirénone a été réalisée afin de mentionner ce sur-risque. **L'ANSM a communiqué en novembre 2011 et en octobre 2012 sur le risque de thrombose veineuse avec les COC.**

D'autres pays ont également réévalué le rapport bénéfice/risque des COC de 3 et 4G et au regard du risque de thrombose veineuse (États-Unis, Canada, Danemark seul en plus de l'évaluation européenne). Tous les avis sont concordants : le rapport bénéfice/risque reste positif pour ces COC. Ces réévaluations ont toutes abouti à des mises à jour de l'information sur ce risque dans les RCP nationaux. La FDA a finalisé en avril 2012 la réévaluation du risque de thrombose veineuse associé aux COC contenant de la drospirénone. En octobre 2012, la France, à l'instar de l'agence danoise a recommandé aux prescripteurs d'utiliser préférentiellement les COC de 2G. En décembre 2011, l'agence canadienne a rappelé que même s'il existe un sur-risque, le risque absolu de thrombose veineuse reste très faible chez les femmes prenant un COC contenant de la drospirénone. L'agence canadienne recommande aux professionnels de santé d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque individuel avant de prescrire ces COC. Une publication américaine récente a confirmé le sur-risque de thrombose veineuse avec les COC contenant de la drospirénone par rapport aux COC de 1 et 2G.

En sus des mesures prises au niveau national, en particulier la communication envers les professionnels de santé et les femmes qui sont sous contraception orale, l'ANSM a introduit, le 22 **janvier 2013**, une procédure d'arbitrage auprès des institutions communautaires, concernant le rapport bénéfice/risque des contraceptifs oraux contenant

les progestatifs les plus récents : désogestrel, diénogest, gestodène, norgestimate, drospirénone, chlormadinone et nomégestrol).

En **décembre 2012**, un **scandale sanitaire a éclaté**, avec une plainte contre le laboratoire Bayer. La **pilule contraceptive Méliane, pilule dite de 3G**, est accusée d'être responsable d'un **accident vasculaire cérébral**. Suite à cette affaire et plusieurs événements qui ont conduit à **plusieurs décès**, une vague d'inquiétude est apparue chez les utilisatrices de la pilule. Le **31 mars 2013** suite à la demande de la ministre des affaires sociales et de la santé, les 48 pilules oestroprogestatives de 3G contenant du gestodène ou du désogestrel ont donc été **déremboursées**.

En **juillet 2013**, l'ensemble des données disponibles (données d'exposition, données de pharmacovigilance, études pharmaco-épidémiologiques publiées ou non) a fait l'objet d'une analyse par la France et le Royaume- Uni qui étaient en charge de l'évaluation du dossier. Les résultats de celle-ci ont été présentés durant le PRAC (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) du mois de juillet 2013 et ont à nouveau été examinés en octobre 2013. L'ensemble des membres du comité partage les conclusions scientifiques suivantes :

- Le rapport bénéfice/risque de chaque COC est favorable ;
- L'efficacité de tous les COC est identique du point de vue de la contraception. Les données scientifiques disponibles n'apportent pas la preuve d'une différence en termes de tolérance entre les différents COC ;
- Le risque thromboembolique, bien que faible, est supérieur chez les femmes utilisatrices de COC par rapport à celles qui n'en prennent pas ;
- Les COC contenant du norgestimate ont un risque équivalent à celui des contraceptifs contenant du lévonorgestrel (risque de base);
- Les COC dits de 3^{ème} génération contenant du gestodène, du désogestrel ou de la drospirénone présentent un sur-risque de thrombose veineuse par rapport à celui des contraceptifs contenant du lévonorgestrel ;
- Il n'existe pas suffisamment d'études pour documenter le risque des COC dits de 4^{ème} génération contenant du diénogest, de la chlormadinone ou du nomégestrol ;
- Les différences de risque thromboemboliques veineux lié au progestatif sont insuffisamment connus des professionnels de santé et des femmes et les facteurs de risque insuffisamment pris en compte ;
- Le sur-risque généré par les COC contenant du gestodène, du désogestrel ou de la drospirénone en termes d'événements thromboemboliques veineux et de décès au niveau européen a été reconnu.

Afin de mieux prendre en compte les différences de risque entre COC, le PRAC a proposé des modifications de l'autorisation de mise sur le marché afin de modifier l'indication, les contre-indications et précautions d'emploi des COC concernés par la réévaluation. La position française au PRAC de réserver la prescription des pilules de 3G en seconde intention n'a pas été suivie par une majorité des pays européens. Les recommandations du PRAC ont été confirmées par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) du mois de novembre 2013. Cette position a été soumise à la Commission Européenne.

L'anti-acnéique Diane 35® au cœur du débat ⁵³

Diane® 35 a obtenu son **AMM en France en juillet 1987** dans le traitement de l'acné chez la femme. Compte tenu de sa composition, ce médicament comporte un effet sur **l'inhibition de l'ovulation** qui est mentionné dans le RCP. Diane® 35 est autorisée dans 135 pays et commercialisée dans 116 pays. Dans la majorité d'entre eux, ce médicament a l'indication "**acné**" ou "**androgen dependent disease**", mais, dans certains cas, l'indication "**contraception orale**" est également associée. Les contre-indications à l'utilisation de Diane® 35 précisées dans le RCP sont notamment les **antécédents de thromboses artérielles ou veineuses**, ainsi que la présence de facteurs de risques **cardiovasculaires**. **4 décès sont imputables à une thrombose veineuse liée à Diane® 35**. Pour les autres cas mentionnés, la cause du décès est liée à des pathologies sous-jacentes des patientes concernées. Ces pathologies semblent avoir joué un rôle essentiel dans le décès et la prise de Diane® 35 ne semble pas incriminée. Par ailleurs, 125 autres cas de thrombose ont été notifiés sur la même période : 113 concernaient des thromboses veineuses et 12 des thromboses artérielles.

En **février 2013, suite à cette seconde polémique divulguée dans la presse**, la France a lancé une procédure européenne de **réévaluation du rapport bénéfice/risque** des spécialités contenant l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35µg (Diane 35® et ses génériques). Cette procédure s'est inscrite dans un contexte de réévaluation du rapport bénéfice/risque des contraceptifs oraux. Les données de pharmaco-épidémiologie montraient en effet **un risque thromboembolique veineux multiplié par 4** chez les femmes recevant Diane 35®, par rapport aux femmes ne prenant ni Diane 35, ni contraception orale. Il faut rappeler que ce risque connu avait été à l'origine de plusieurs modifications d'AMM depuis 1995. De surcroît, les données de vente de Diane 35 et de ses génériques pour l'année 2012 faisaient apparaître une proportion importante de prescriptions

en dehors de son AMM (le traitement de l'acné légère à modérée chez la femme). Les médecins généralistes et les gynécologues prescrivaient en effet ces produits majoritairement à visée contraceptive. Dans l'attente des conclusions de la procédure européenne, **l'ANSM a suspendu les AMM de Diane 35® et de ses génériques le 21 mai 2013** en France. L'arbitrage de la Commission européenne, rendu le 25 juillet 2013, a conclu à un rapport bénéfice/risque favorable de Diane 35® et de ses génériques. Cependant, en raison du risque thromboembolique connu, l'indication a été restreinte et des mesures de minimisation du risque de ces spécialités ont été renforcées : **L'indication a été limitée au traitement de 2^{ème} intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie et/ou d'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer** (après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique). Il a également été précisé que ces spécialités ont une action contraceptive et qu'elles ne doivent donc pas être prescrites en même temps qu'un autre contraceptif hormonal. Les informations concernant le risque thromboembolique associé à l'utilisation de Diane 35 et de ses génériques ont été renforcées dans l'AMM. Les facteurs de risque tels que l'âge, le tabagisme, l'obésité et l'immobilisation prolongée ont donc été pris en compte. De plus, un plan de gestion des risques a été demandé aux laboratoires concernés, incluant la mise en place de mesures de minimisation du risque et notamment d'études d'utilisation du médicament.

Par ailleurs, Diane 35 et ses génériques font dorénavant l'objet d'**une surveillance renforcée**. Suite à cette décision européenne, **l'ANSM a donc levé la suspension des AMM**. Certaines spécialités ont été remises sur le marché français depuis **janvier 2014**, dans les indications restreintes précitées. Une **lettre a été adressée aux professionnels de santé concernés** pour les informer de cette remise à disposition avec **restriction de l'indication**, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde. Il faut toutefois préciser que si 13 spécialités étaient disponibles sur le marché français avant la suspension de leurs AMM, **seules 3 spécialités sont à ce jour commercialisées** depuis leur remise à disposition en janvier 2014.

3.4.8 Evolution de la consommation des contraceptifs oestroprogestatifs oraux avant et après 2013 d'après les données de l'ANSM ⁵⁴

Dans le cadre de son plan d'actions sur les contraceptifs oraux combinés COC, l'ANSM publie régulièrement les nouvelles données sur l'évolution des pratiques liées à l'utilisation des COC en France. 6 précédents états des lieux sur l'utilisation des COC et l'évolution de leur utilisation ont été publiés le 25 février, 26 mars, le 29 avril, le 30 mai, le 26 juin, le 26 septembre 2013 puis le 5 février 2014 respectivement sur le site internet de l'Agence.

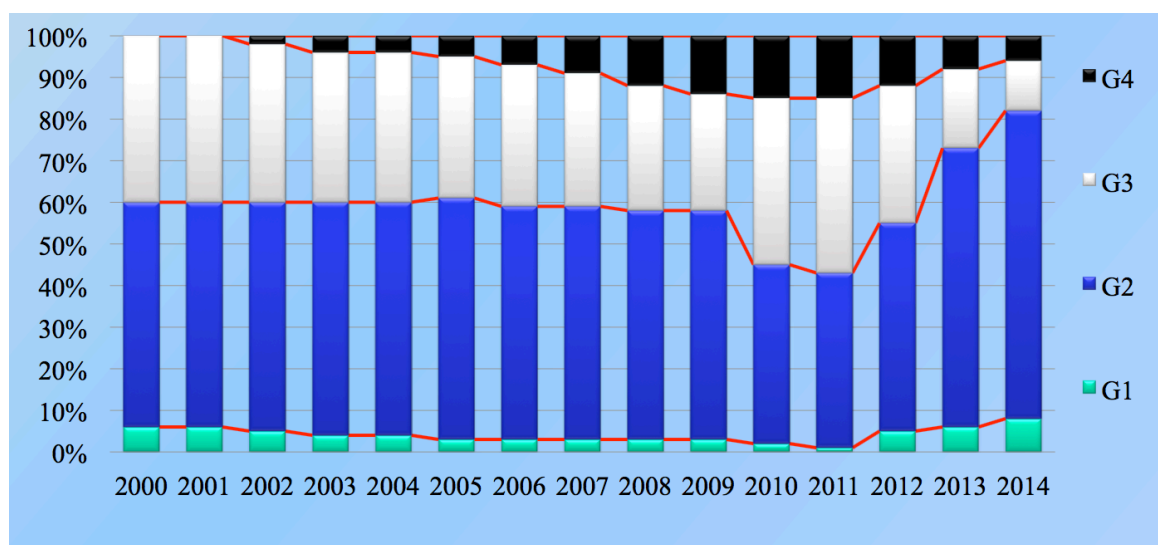


Figure 2 - Evolution de la consommation des COC de 2000 à 2014.

La figure 2 ci-dessus présente l'évolution de la consommation des COC depuis 2000 d'après les données de l'ANSM. On peut distinguer deux périodes : de 2000 à 2011, une **dérive des prescriptions de COC** est observée. Alors que les pilules de G1 et G2 représentaient 60% des prescriptions en 2000, elles n'en représentaient que 43% en 2011 ; à partir de 2012, et le début de l'affaire Diane 35, on peut noter une **inversion de cette courbe** avec un **fort recul des prescriptions des pilules de G3 et G4**, qui ne représentent plus que **20%** des prescriptions en 2014.

3.5 Contraception progestative

La contraception progestative comprend l'implant contraceptif, la contraception hormonale progestative injectable, le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel, et la pilule microprogestative, et l'implant contraceptif.

3.5.1 Implant contraceptif^{55 56}

C'est un **implant sous-cutané (sous la peau)** composé d'un bâtonnet cylindrique flexible non biodégradable de 4 cm de long et 2 mm de large, qui délivre en continu de faibles doses d'un progestatif de synthèse de 3^{ème} génération : L'étonogestrel. Le taux de libération de l'étonogestrel est approximativement de 60 à 70 µg/jour en 5 à 6 semaines, puis diminue pour atteindre approximativement 35 à 45 µg/jour à la fin de la 1^{re} année, environ 30 à 40 µg/jour à la fin de la 2^e année et environ 25 à 30 µg/jour à la fin de la 3^e année. Actuellement le seul dispositif disponible en France est le **Nexplanon® qui a remplacé l'Implanon® en 2011**. Le Nexplanon® contient le même dosage en étonogestrel (68 mg par implant) que l'Implanon® auquel il a été ajouté 3% de sulfate de baryum ce qui le rend radio-opaque et facilite donc sa recherche par une simple radio du bras en cas de besoin. Il comprend un noyau et une membrane. Le noyau est composé de cristaux d'étonogestrel dispersés dans une matrice. La membrane assure une libération contrôlée du principe actif.

Il peut être **mis en place pour 3 ans** par un médecin ou une sage-femme qui le place sous la peau du bras au moyen d'une aiguille. L'implant est préchargé dans l'aiguille d'un applicateur stérile, prêt à l'emploi, jetable, sous plaquette thermoformée. La conception de l'applicateur permet une utilisation avec une seule main et facilite une insertion sous-cutanée correcte de l'implant ; Avant la pose, on utilise une crème anesthésique pour éviter la douleur. La pose et le retrait sont simples et rapides, environ 1 minute 30 pour la pose et 3 minutes 30 pour le retrait. Une fois en place, l'implant ne se voit pas et ne sent pas. On peut l'enlever quand on le souhaite, le médecin pratiquera une incision de 2mm et retirera l'implant à l'aide d'une pince.

Son efficacité est de 99,9% pendant 3 ans maximum, selon l'AMM. Il est efficace dès le lendemain de la pose, s'il a été posé entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour des règles, ou en relais d'une autre contraception hormonale. Il est délivrable sur ordonnance et remboursé par l'Assurance Maladie à 65%.

Mécanisme d'action^{33 57}

L'effet contraceptif de Nexplanon® est principalement dû à une inhibition de l'ovulation. Cette spécialité agit aussi en modifiant la glaire cervicale, ce qui gêne le passage des spermatozoïdes.

Indication de cette méthode

La sécurité et l'efficacité de l'implant ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans. La Commission de la transparence a situé Nexplanon® en seconde intention, chez les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estroprogestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes présentant des problèmes d'observance à la contraception orale; le recours à cette méthode contraceptive permet de s'exonérer des contraintes liées à l'observance de la prise et d'éviter les oublis.

Contre-indication

L'implant ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- accident thromboembolique veineux évolutif ;
- tumeurs malignes, connues ou suspectées, sensibles aux stéroïdes sexuels ;
- présence ou antécédent de tumeurs du foie (bénigne ou maligne) ;
- présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne se sont pas normalisés ;
- hémorragies génitales non diagnostiquées ;
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Effets indésirables

Certaines femmes peuvent prendre du poids avec un implant et particulièrement celles qui sont déjà en surpoids. Il ne peut être exclu que l'effet contraceptif au cours de la 3^e année d'utilisation chez les femmes en surpoids puisse être inférieur à celui observé chez les femmes de poids normal. Il doit donc être envisagé de remplacer plus tôt l'implant chez ces femmes là. L'implant peut provoquer de **l'acné chez certaines femmes qui y sont prédisposées comme tous les progestatifs**. L'implant peut également (comme tous les progestatifs) favoriser la séborrhée (peau grasse), un certain degré d'hirsutisme (pousse des poils) et la chute des cheveux. L'implant a une influence sur le flux des menstruations: certaines utilisatrices n'auront pas de règles pendant tout ou partie des 3 années d'utilisation. D'autres, auront des règles moins régulières ou moins fréquentes que d'habitude ; et parfois beaucoup plus courtes (moins d'une journée), parfois longues (une dizaine de jours). Il arrive que des saignements fréquents apparaissent surtout les 6 premiers mois après la pose de l'implant. En plus d'endormir l'ovulation, le progestatif va également rendre plus mince et fragile la paroi intérieure l'endomètre. Des saignements qui ne sont pas des règles « spotting » peuvent alors apparaître plus ou moins fréquemment et gêner l'utilisatrice.

Interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent empêcher Nexplanon® d'agir correctement. Il s'agit notamment de médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie (par exemple, primidone, phénytoïne, barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate), la tuberculose (par exemple, rifampicine), l'infection par le VIH (par exemple, ritonavir, nelfinavir, névirapine, éfavirenz), d'autres maladies infectieuses (par exemple, griséofulvine), les états dépressifs (produits à base de plantes contenant du millepertuis).

3.5.2 Contraception hormonale progestative injectable ^{33 58}

Une seule spécialité **contraceptive progestative injectable** est actuellement disponible en France. Il s'agit de **Dépo-provéra®**, qui contient 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone. C'est un contraceptif qui possède une **durée d'action de 3 mois**. Pendant 12 semaines, le produit assure une contraception constante. Les injections doivent être faites à intervalles réguliers par un médecin, une infirmière ou une sage-femme. Chaque dose est remboursée par l'Assurance Maladie à 65% sur ordonnance.

L'efficacité théorique est de 99% si les injections sont bien faites tous les trois mois. Mais en utilisation courante, son efficacité est de 94%, car l'efficacité peut être diminuée par certains médicaments.

Mécanisme d'action

L'effet contraceptif est lié :

- à l'inhibition de l'ovulation par action antigonadotrope ;
- à une modification de la glaire cervicale, rendant celle-ci impropre au passage des spermatozoïdes ;
- à une inhibition de la nidation au niveau de l'endomètre.

Indication de cette méthode

Cette contraception est indiquée lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser d'autres méthodes contraceptives. **Ce type de contraception n'est pas recommandé** dans les cas suivants :

- chez les **adolescentes et les adultes jeunes** (en période de constitution du capital osseux) ;
- chez les femmes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose en raison de la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) qu'elle entraîne (par exemple, consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, antécédent de fracture ostéoporotique chez la mère, traitement au long cours par des corticoïdes de synthèse...).

Contre-indication

Depo-Provera® ne doit pas être utilisé en cas de présence de l'une des situations listées ci-dessous :

- anomalie des tests hépatiques, atteintes hépatiques ;
- accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) ;
- accidents ou antécédents thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ;
- hémorragies génitales non diagnostiquées ;
- cancer du sein et de l'endomètre ;
- obésité ;
- diabète, en raison d'une diminution de la tolérance au glucose ;
- hypertension artérielle ;
- fibrome utérin ;
- association avec le millepertuis.

Effets indésirables

Le retour de la fertilité peut être différé de 3 à 12 mois après la fin théorique de l'activité du produit. De plus les progestatifs injectables peuvent avoir les mêmes effets indésirables que l'implant (notamment la prise de poids et les troubles des règles). Or, une fois injectés, il n'est plus possible de les retirer, il faut attendre que leurs effets cessent. Leur principal effet secondaire, est l'irrégularité du cycle, aménorrhées ou des menstruations irrégulières et très fréquentes. Par ailleurs, les progestatifs injectables réduisent le taux normal d'estrogènes et ainsi provoquent une diminution de la densité minérale osseuse, d'où un risque accru d'ostéoporose.

3.5.3 *Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel*

Ce dispositif contient un progestatif : le lévonorgestrel qui a été développé dans la partie : dispositif intra-utérin hormonal en p42.

3.5.4 *Les pilules microprogestatives contraceptives*^{33 59 60}

Elles sont représentées par **Microval®** à base de lévonorgestrel 0,030mg, **Cerazette®** et ses génériques à base de désogestrel 0,075mg.

Mécanisme d'action

Cerazette® agit en induisant une augmentation de la viscosité de la glaire cervicale et en inhibant l'ovulation. Microval® agit en induisant une augmentation de la viscosité de la glaire cervicale.

Indication de cette méthode

Dans la contraception orale.

Mode de prise

Un comprimé doit être pris tous les jours sans interruption à heure fixe, de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures.

En cas d'oubli

La tolérance à l'oubli pour Cerazette® est de 12 heures. La tolérance à l'oubli pour Microval® est de 3 heures.

Conduite à tenir

- Prendre immédiatement le dernier des comprimés oubliés ;
- Poursuivre la plaquette à l'heure habituelle (2 comprimés peuvent être pris le même jour) ;
- Pendant 7 jours suivant l'oubli, utiliser en même temps une contraception non hormonale (par ex. préservatifs).

En cas de rapport sexuel dans les 5 jours précédant l'oubli, l'utilisatrice doit prendre la contraception d'urgence. En cas d'inquiétude, faire un test de grossesse 3 semaines après la

date de l'oubli. La survenue de vomissements dans les 3 à 4h après la prise d'un comprimé, peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode.

Contre-indication

Cerazette® et génériques sont contre-indiquées dans les cas suivants:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- accidents thromboemboliques veineux évolutifs ;
- présence ou antécédent d'affection hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés ;
- tumeurs malignes sensibles aux stéroïdes sexuels connues ou suspectées ;
- hémorragies génitales inexplicables ;
- en association avec le millepertuis.

La pilule Microval® est contre-indiquée dans les cas suivants :

- hépatite et antécédents récents d'hépatite ;
- insuffisance hépatique ;
- cancer du sein ou antécédent personnel de cancer du sein ;
- cancer de l'endomètre ;
- hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des composants
- association avec millepertuis ;
- adénome ou carcinome hépatique ;
- hémorragies génitales non diagnostiquées ;
- accidents thromboemboliques veineux évolutifs.

Effets indésirables

Les données montrant un sur risque thromboembolique veineux ou artériel ne concernent que les COC ou pilules oestroprogestatives. Les contraceptifs comportant un progestatif seul tel que **Cerazette® (désogestrel) ou Microval® (lévonorgestrel) ne font pas partie des contraceptifs entraînant ce sur risque.** La contraception progestative peut être utilisée en cas d'antécédent de thrombose. Cependant, par précaution, elle est contre-indiquée en cas de thrombose en cours. La contraception par Cerazette® doit être arrêtée en cas d'hypertension artérielle apparaissant ou non contrôlée sous traitement. Dans l'usage courant les **effets indésirables les plus fréquemment rapportés** sont les suivants :

aménorrhées, irrégularités menstruelles, saignements intermenstruels, spottings, acné, prise de poids, modification de l'humeur, diminution de la libido

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses principales de la contraception microprogestative sont identiques à celles de la contraception oestro-progestative.

3.5.5 La stérilisation à visée contraceptive ⁶¹

La stérilisation à visée contraceptive concerne les femmes (**ligature des trompes et hystéroscopie**) et les hommes (**vasectomie**) qui souhaitent, de **manière définitive**, ne pas avoir d'enfant.

Depuis 2001, toute **personne majeure** peut demander une intervention chirurgicale à visée contraceptive. Il faut pour cela que la personne intéressée ait d'abord reçue une information médicale claire et complète sur les conséquences de cette opération et ait ensuite exprimé sa volonté de manière libre, motivée et délibérée. Lors de la première consultation médicale, le médecin informe sur les autres méthodes contraceptives et sur les techniques de stérilisation existantes. A l'issue de la consultation, il remet un dossier d'information à la personne. L'intervention ne peut être réalisée qu'après un délai de réflexion de 4 mois après cette première consultation médicale. Il n'y a pas de condition de nombre d'enfants ou de statut marital. S'il n'y a **pas de limite d'âge**, en revanche, **la stérilisation à visée contraceptive ne peut être pratiquée sur une personne mineure**. Seule la personne concernée par l'intervention peut faire le choix de la stérilisation, elle donne d'ailleurs son consentement par écrit. Le médecin peut refuser de pratiquer l'intervention lui-même mais il doit en informer la personne ou le couple en demande dès la première consultation et doit les diriger vers un praticien qui la fera.

Pour les hommes : la stérilisation à visée contraceptive consiste en une vasectomie. Cette intervention pratiquée par un urologue se fait en 15 minutes sous anesthésie locale. Il faut cependant environ 3 mois pour que l'homme n'ait plus de spermatozoïdes actifs. Pendant cette période de transition, une contraception (préservatif ou autre) est donc indispensable pour éviter un risque de grossesse.

Pour les femmes : deux méthodes sont disponibles. Elles sont toutes les deux pratiquées par un gynécologue-obstétricien qui est un chirurgien :

- La **ligature des trompes** qui nécessite une hospitalisation de 24 à 48 heures et une anesthésie générale. Elle peut se faire par voie abdominale, par coelioscopie ou par voie vaginale. Elle peut avoir des suites douloureuses (douleurs abdominales). Elle est efficace immédiatement.
- L'**hystéroscopie** : il s'agit de l'insertion, en passant par le vagin, d'un dispositif dans les trompes de Fallope. Ce dispositif va entraîner une « fibrose », c'est-à-dire qu'il va boucher les trompes, les ovules ne pourront ainsi plus arriver dans l'utérus. Elle ne nécessite pas d'anesthésie générale ni d'hospitalisation. La méthode n'est efficace qu'au bout de 3 mois, pendant cette période une contraception est donc indispensable.

L'efficacité de la stérilisation à visée contraceptive n'est pas garantie à 100 % : elle varie en fonction des méthodes. Par exemple, avant l'âge de 35 ans, une ligature des trompes par clip ou anneaux est moins efficace qu'une contraception réversible. En effet, il peut y avoir des échecs de ligature des trompes dus à des reperméabilisations spontanées (la circulation des ovocytes dans les trompes redevient possible). Toutefois, la stérilisation à visée contraceptive doit être considérée comme définitive : s'il est possible de faire des réparations chirurgicales, le plus souvent, celles-ci ne rétablissent pas complètement la fécondité, et entraînent parfois des complications (grossesses extra-utérines, en particulier).

3.6 La contraception d'urgence ⁶²

Un oubli de pilule, un préservatif qui se rompt, un anneau vaginal mal placé. Il y a de nombreuses situations à risque qui peuvent entraîner une grossesse imprévue. Il existe toutefois des **méthodes de rattrapage**, à prendre le plus rapidement possible après un accident : c'est ce qu'on appelle la contraception d'urgence.

Elle est moins efficace qu'une méthode régulière et n'est pas efficace à 100 % **Plus elle est utilisée tôt après le rapport, plus elle sera efficace**. Elle est à utiliser quel que soit le moment du cycle mais il faut vérifier que l'utilisatrice ne soit pas déjà enceinte en cas de retard de règles de 5 à 7 jours. Avant de délivrer cette contraception on doit s'assurer des **précautions d'emploi** listées ci dessous : ⁶³

- le lévonorgestrel est déconseillé chez les femmes ayant des antécédents gynécologiques (salpingite ou grossesse extra-utérine), une maladie du foie (dysfonctionnement sévère), des épisodes diarrhéiques (syndromes de malabsorption), un antécédent personnel ou familial d'accident thromboembolique.
- ulipristal acétate est déconseillé chez les femmes ayant une maladie du foie (dysfonctionnement sévère) ou un asthme sévère avec corticothérapie orale.

Il faut également s'assurer de l'absence **d'interactions médicamenteuses** : Prise **d'inducteurs enzymatiques** : le millepertuis (disponible sans prescription), certains antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone, oxcarbazépine, rufinamide, topiramate), certains antibiotiques antituberculeux (rifabutine, rifampicine), la griséofulvine, le bomsentan, le modafinil, le vémurafénib et les antirétroviraux.

Il y a **deux types de contraception d'urgence** :

- La contraception d'urgence hormonale
- Le dispositif intra-utérin au cuivre

3.6.1 *La contraception hormonale d'urgence : Norlevo* ⁶⁴

Il s'agit actuellement d'un progestatif seul en comprimé, contenant du lévonorgestrel à 1,5 mg **Norlevo®**. Cette **pilule dite du lendemain** retarde l'ovulation ou la perturbe. C'est pourquoi le comprimé doit être pris le plus tôt possible, si possible dans les **12 heures après le rapport sexuel non protégé, et dans les 72 heures (3 jours) au plus tard** après le rapport. En cas de vomissements survenant dans les 3 heures suivant la prise du comprimé, un autre comprimé doit être pris immédiatement.

Après utilisation de la contraception d'urgence, il est recommandé d'utiliser un moyen contraceptif local (préservatif, spermicide, cape cervicale) jusqu'au retour des règles suivantes. En effet la contraception d'urgence hormonale ne protège que du rapport qui a eu lieu avant la prise du comprimé et elle ne protège pas des rapports qui ont lieu après. Même si l'utilisatrice prend la contraception d'urgence suite à un oubli de pilule contraceptive, elle doit continuer la pilule contraceptive et utiliser une méthode barrière comme les préservatifs. L'utilisation de Norlevo® ne contre-indique pas la poursuite d'une contraception hormonale régulière.

Prise en charge par l'assurance maladie

- Dans le cas d'une **personne mineure** :

Elle peut obtenir la contraception d'urgence au lévonorgestrel de manière anonyme et gratuite et sans ordonnance en pharmacie, auprès d'une infirmière scolaire ou dans un centre de planification.

- Dans le cas d'une **étudiante (majeure ou mineure)** :

Elle peut bénéficier de la contraception d'urgence gratuitement dans les services universitaires de médecine préventive et de promotion de la santé (SUMPPS).

- Dans le cas d'une **personne majeure** :

Elle peut obtenir la contraception d'urgence au lévonorgestrel sans ordonnance en la réglant en pharmacie. Si elle a une ordonnance, elle sera remboursée à 65% par l'Assurance Maladie.

Effets indésirables

Après la prise de la contraception d'urgence hormonale, certaines femmes ressentent des **effets indésirables peu intenses** et qui **disparaissent** la plupart du temps dans les **48 heures** : nausées, maux de tête, douleurs abdominales, vertiges, pertes légères de sang. Les règles peuvent également être avancées ou retardées. En revanche, il n'y a pas de risque de stérilité, ni d'augmentation du risque de fausse couche spontanée ou de grossesse extra utérine. Il n'y a pas de risque de malformation du fœtus si la contraception d'urgence au lévonorgestrel a été prise et que l'utilisatrice constate qu'elle est enceinte.

3.6.2 La contraception hormonale d'urgence : Ellaone®^{62 65}

Il s'agit d'un modulateur du récepteur de la progestérone, l'**Ulipristal**, ayant des effets antagonistes et partiellement agonistes au niveau des récepteurs de la progestérone. Ellaone® contient 30 mg d'ulipristal acétate en comprimé. Elle **bloque ou retarde l'ovulation** même lorsqu'elle est sur le point de se produire. Elle est également disponible sans ordonnance en pharmacie en la réglant et elle est prise en charge à 65% par l'Assurance Maladie sur prescription médicale. Ellaone® est délivrée gratuitement dans les mêmes cas que pour la pilule du lendemain Norlevo®. Elle peut être utilisée dans les **5 jours après le rapport mal ou non protégé**. Il faut la prendre le plus tôt possible après le rapport à risque. Elle peut être utilisée à n'importe quel moment du cycle menstruel. En cas de vomissement dans les 3 heures suivant la prise, un autre comprimé doit être pris. Si le cycle menstruel d'une femme a du retard, toute grossesse doit être exclue avant d'administrer cette contraception d'urgence. Il est recommandé, après une contraception d'urgence, que

les rapports sexuels ultérieurs soient protégés par une méthode de contraception barrière fiable jusqu'au début des règles suivantes. Concernant l'ulipristal acétate, les données scientifiques sont trop limitées pour pouvoir se prononcer sur le risque de malformation du fœtus en cas de prise pendant une grossesse.

Conduite à tenir en cas de prise d'ulipristal acétate suite à un oubli de pilule contraceptive^{64 66}

L'ulipristal acétate se lie aux **récepteurs de la progestérone avec une forte affinité**. Il peut donc interférer avec l'action des médicaments contenant un progestatif. Ainsi, l'efficacité contraceptive des contraceptifs hormonaux combinés et de la contraception par progestatif seul peut être réduite. En cas de prise d'ulipristal acétate suite à un oubli de pilule, il est conseillé de **protéger les rapports par une méthode barrière** (préservatif) jusqu'au début des règles suivantes dans la limite de **14 jours**, du fait du risque d'antagonisme des effets du progestatif. De même, l'utilisation concomitante de l'ulipristal acétate et d'une contraception d'urgence à base de lévonorgestrel n'est pas recommandée.

3.6.3 Le DIU au cuivre⁶²

En plus d'être un moyen de contraception régulier **il peut être mis en place jusqu'à 5 jours après le rapport à risque** c'est la méthode la plus efficace des contraceptions d'urgence. Il est disponible sur médicale et est pris en charge par l'Assurance Maladie à 65%. La majorité des femmes peut utiliser un DIU comme contraception d'urgence.

En cas de retard de règles de 5 à 7 jours, il est conseillé comme dans les autres cas de faire un test de grossesse. En cas de doute il est nécessaire de faire aussi un test pour s'assurer de l'absence des infections sexuellement transmissibles. **La contraception d'urgence ne protège pas des IST**. On peut consulter son médecin ou se rendre dans des centres spécialisés : les CDAG (Consultations de Dépistage Anonyme et Gratuit), les CIDDIST (Centres d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des IST) et les CPEF (Centres de Planification et d'éducation Familiale).

4 FACTEUR V LEIDEN ET RESISTANCE A LA PROTEINE C ACTIVEE

Cette partie s'intéresse : aux recommandations actuelles en particulier celles des autorités de santé française, et aux contre-indications contraceptives que peuvent entraîner la découverte du facteur V Leiden en rapport avec la maladie thromboembolique veineuse. Nous procéderons à de courts rappels d'hématologie pour resituer l'anomalie dans son contexte et ainsi mieux la présenter.

4.1 Rappels d'hématologie ⁶⁷

4.1.1 Définition de l'hémostase

L'**hémostase** est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux. Le processus d'hémostase, rappelé dans la *figure 3 ci-dessous* qui vise donc à arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses se déroule classiquement en **3 temps** :

- **L'hémostase primaire** qui ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire),
- **L'hémostase secondaire : la coagulation** qui consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- **La fibrinolyse**, processus limitant, permettant la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase.

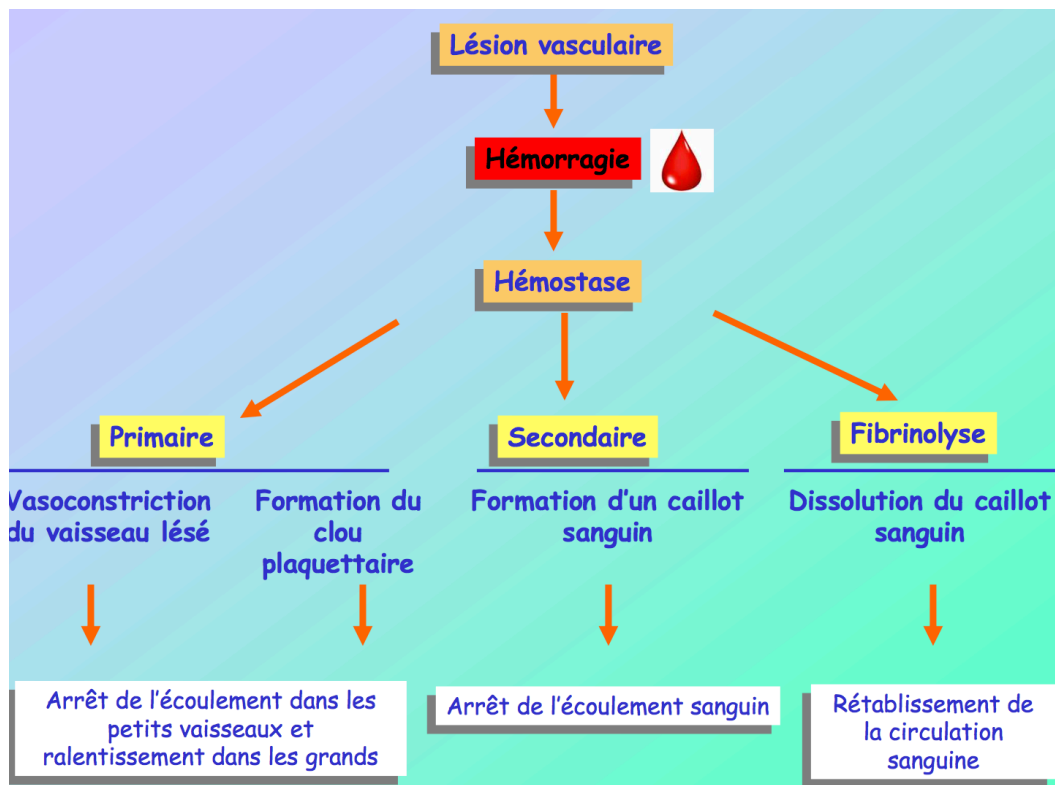


Figure 3 - Schéma de rappel de l'hémostase ⁶⁸

4.1.2 La coagulation

La coagulation est la gélification du plasma. Dans le plasma circule une substance soluble, le fibrinogène. Le processus de coagulation permet la transformation du **fibrinogène soluble** en un gel de **fibrine insoluble** qui obture la brèche vasculaire et **consolide le caillot**. La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques rappelées dans la *figure 4* ci-dessous. L'enzyme qui permettra de transformer le fibrinogène en fibrine est la **thrombine**. Son processus de formation est complexe.

On distingue classiquement deux voies permettant d'aboutir à cette formation de thrombine : la voie **endogène ou intrinsèque** et la voie **exogène ou extrinsèque**, toutes deux aboutissant à l'activation du **facteur X**. Une voie commune aboutit ensuite à la formation de **thrombine**. Ce processus comprend une série ordonnée d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires de certaines cellules (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes).

Dans le plasma circulent des **proenzymes, inactifs, appelés facteurs de coagulation** (exemple : facteur X, facteur VII). Lorsque ces proenzymes sont activés on parle de facteurs de coagulation activés (exemple : facteur Xa, VIIa). Deux facteurs de la coagulation sont dépourvus d'activité enzymatique, le facteur VIII et **facteur V**. Ce sont des **cofacteurs** qui augmentent la vitesse d'activation des autres enzymes. Les facteurs de la coagulation sont des protéines plasmatiques d'origine hépatique (sauf le Facteur tissulaire FT). Ils sont numérotés de I à XIII (sauf PK, KHPM et FT) et ont respectivement des rôles de proenzymes (II, IX, X, XI, XII, PK, XIII), de Cofacteurs (V, VIII), de récepteurs FT, de substrat Fibrinogène, de transporteur KHPM. **Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur, soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation**

68

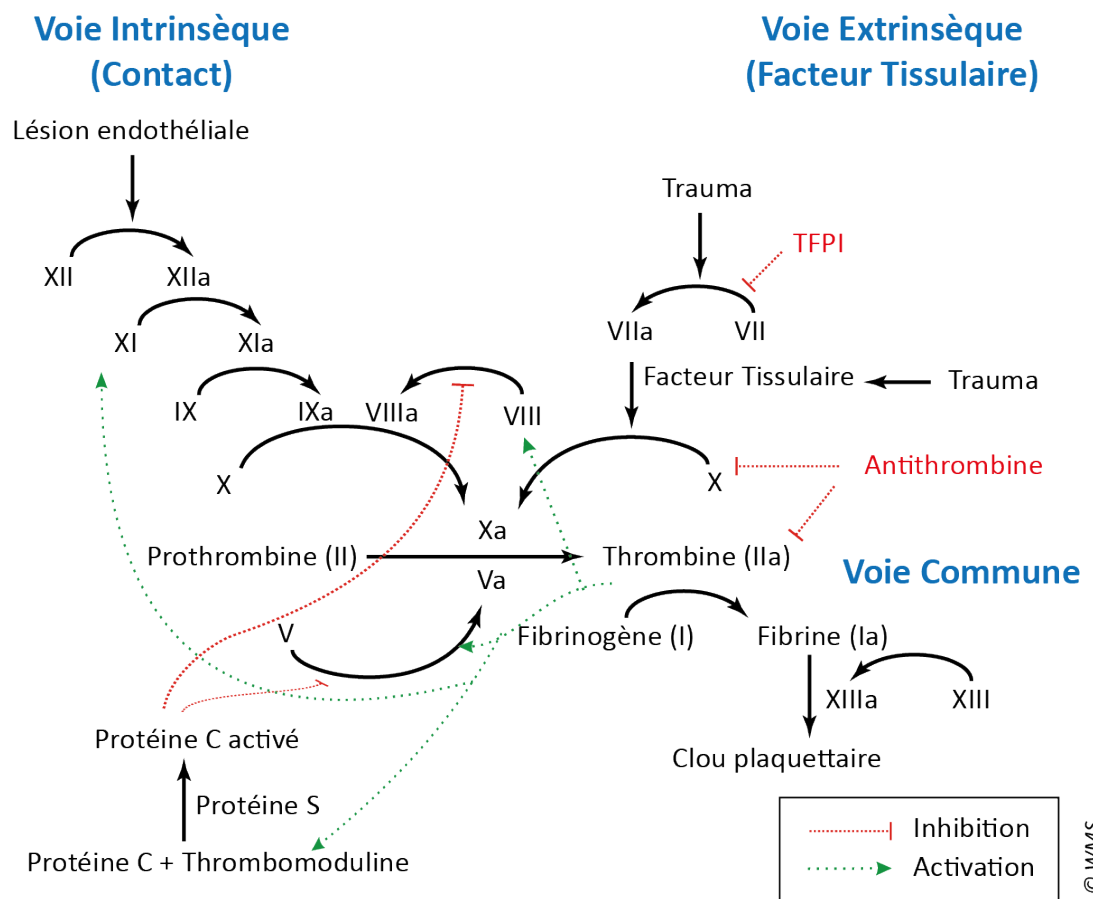


Figure 4 - Schéma de la cascade la coagulation ⁶⁹

Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs

Le système de la coagulation plasmatique a tendance à s'activer spontanément. Il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, facteur Xa) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. Pour éviter ceci et maintenir leur équilibre, chaque facteur activé a son inhibiteur.

On connaît **trois systèmes inhibiteurs** : le système de l'**antithrombine**, le **système Protéine C-Protéine S**, et le **TFPI**.

L'antithrombine : (anciennement appelée antithrombine III: ATIII) inhibe principalement le facteur II activé ou thrombine mais aussi le facteur X activé, le facteur IX activé et partiellement le facteur XI activé. Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par un produit utilisé en thérapeutique, l'héparine.

Les déficits en antithrombine sont des maladies sévères responsables de thromboses à répétition (thrombose veineuse, embolie pulmonaire).

Le système Protéine C-Protéine S : La protéine C circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la thrombine en **Protéine C activée** à condition que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la thrombomoduline. La Protéine C activée est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulant dans le sang, la Protéine S. Il est intéressant de noter que la Protéine C et la Protéine S sont des facteurs vitamine K dépendants. Il existe des déficits en protéine C et S exposant les sujets atteints à un risque de thrombose.

Le TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) : La voie du facteur tissulaire (FT) est régulée par un inhibiteur plasmatique produit par la cellule endothéliale, le TFPI. Le TFPI est présent à la fois dans le sang circulant et fixé sur les glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire. Le TFPI forme d'abord un complexe binaire avec le F. Xa, puis ce complexe va se fixer sur le F. VIIa, lui-même lié au FT. Le complexe quaternaire Xa-TFPI-VIIa-FT bloque l'activité du facteur tissulaire.

4.1.3 Le facteur V⁷⁰

Le facteur V est une **protéine pivot de l'hémostase**. Le **cofacteur V (FV)** est **anticoagulant** en tant que **cofacteur de l'action de la Protéine C activée** lors de la dégradation du facteur **VIIIa**, et le cofacteur **Va** est **procoagulant** en tant que cofacteur enzymatique du facteur **Xa**, qui accélère considérablement l'activation de la prothrombine en thrombine. La **protéine C activée empêche ainsi la formation de caillots sanguins**.

Cette ambivalence fonctionnelle du facteur V a d'ailleurs conduit GA Nicolaes et B. Dahlbäck à qualifier le cofacteur V de protéine Janus. La *figure 5 ci-dessous* présente un schéma simplifié de la coagulation qui met en avant le facteur V et l'action de la protéine C activée.

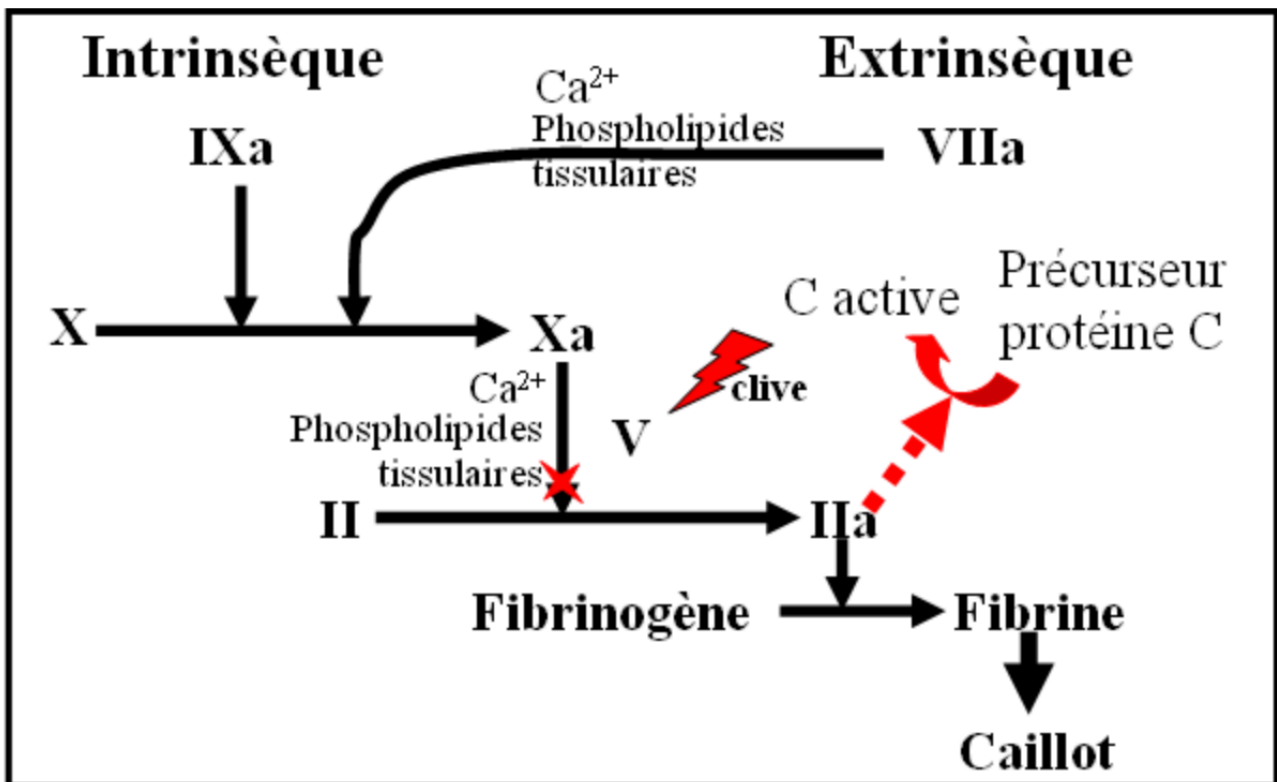


Figure 5 - Schéma simplifié de la cascade de la coagulation⁷¹

4.2 La Maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ⁷²

La MTEV est une maladie complexe, multifactorielle, résultant de l'interaction entre des facteurs de **risque environnementaux** ou des circonstances déclenchantes et des facteurs de risque propres aux malades, y compris des facteurs de **risque biologiques** (thrombophilie biologique). La MTEV se manifeste principalement sous la forme de **deux pathologies : la thrombose veineuse profonde TVP et l'embolie pulmonaire EP**. Ses complications graves sont **l'EP et le syndrome post-thrombotique**. Une EP survient chez un tiers des patients ayant une TVP. La MTEV est fréquemment asymptomatique ou non/mal diagnostiquée. La TVP peut être complètement asymptomatique et être découverte devant un tableau clinique d'EP. Environ 90% des EP surviennent au décours d'une TVP asymptomatique. L'EP est fréquemment sous diagnostiquée. Les **facteurs de risque** de la MTEV incluent l'âge, les fractures et les traumatismes, la chirurgie majeure, l'immobilisation, le cancer, l'obésité, la grossesse, le post-partum, les longs voyages en avion, le tabagisme et la prise d'œstrogènes (contraception hormonale combinée œstroprogestative et traitement hormonal substitutif de la ménopause par voie orale), ainsi que des facteurs de risque biologiques, héréditaires ou acquis.

Quelques chiffres associés aux MTEV

La **mortalité associée à l'EP est élevée** et dépend de l'âge des patients et de l'existence de pathologies associées telles les cancers et les maladies cardio-vasculaires et respiratoires. Si la mortalité toute cause à 1 à 3 mois des patients diagnostiqués avec une EP varie entre 5 à 11 %, la mortalité directement attribuable à l'EP est plus faible, de l'ordre de 1 à 2 %.

L'incidence de la MTEV est liée à l'âge. Elle est **faible chez les personnes jeunes** (estimée à 3 pour 10 000 par an chez les 25-35 ans) et elle augmente rapidement après 45 ans pour atteindre des niveaux de l'ordre de 30 à 50 pour 10 000 par an chez les personnes de 70-79 ans. Les risques de complication et surtout d'embolie pulmonaire augmentent également, de manière très importante, avec l'âge. Une étude française a montré qu'en 2010, plus de 120 000 patients avaient été hospitalisés avec une MTEV, soit un taux annuel de 18,7 pour 10 000. Le taux était très fortement associé à l'âge (15-19 ans : 1,5 par an ; 45-49 ans : 11 ; 80 ans et plus : 120). Ces derniers chiffres sous-estiment cependant de manière importante l'incidence de la MTEV car celle-ci est souvent traitée de manière ambulatoire (et dès lors n'apparaît pas dans les statistiques d'hospitalisation), en particulier lorsqu'elle se manifeste sous la forme d'une TVP.

4.2.1 La thrombose

Il existe **deux types de thromboses : veineuse et artérielle**. Dans cette thèse nous nous intéresserons uniquement à la thrombose veineuse.

Rappels des mécanismes physiopathologiques des thromboses artérielles et veineuses⁷³

Une **thrombose artérielle** est typiquement riche en plaquettes et pauvre en fibrine elle se développe essentiellement au niveau d'une **plaque d'athérome** (Dépôt lipidique sur la surface interne de la paroi des artères).

Une **thrombose veineuse** est typiquement riche en fibrine et pauvre en plaquettes. Elle correspond à la formation d'un **caillot sanguin (thrombus)** au sein du réseau veineux et elle se développe principalement dans le système veineux du membre inférieur bloquant totalement ou partiellement la circulation sanguine. La stase sanguine (post-partum, post-opératoire, alitement prolongé, etc...) joue ici un rôle important. Toutes les veines de l'organisme peuvent être le siège d'une thrombose.

Comment se forme le thrombus ?

La paroi interne des veines (**intima ou endothélium**) joue un rôle important dans le maintien de la fluidité et de la circulation du sang. Ces parois présentent notamment des valvules dont le rôle est de permettre au sang de rejoindre le cœur, lui évitant de refluer vers la périphérie. Parallèlement, le sang contient des plaquettes et des protéines (les **facteurs de coagulation**), qui s'équilibrent pour assurer la fluidité sanguine dans les conditions physiologiques, ou pour former un thrombus en cas de saignement. Quelquefois, un **caillot se forme en dehors de tout saignement**, parce que l'intima est lésée ou parce que la circulation du sang est ralentie (**stase veineuse**). Dans ces deux situations le système d'**hémostase** se met en route, comme s'il s'agissait d'arrêter une hémorragie : les plaquettes s'accumulent sur la paroi et forment un clou plaquettaire. Elles libèrent des messagers qui vont stimuler une cascade de réactions : plusieurs facteurs de coagulation (les facteurs XII, XI, IX, X, II) sont successivement activés, favorisant l'accumulation locale de fibrine qui va y emprisonner des globules rouges et consolider le thrombus indésirable.

On distingue **2 types de thromboses** selon la **localisation du caillot** : ⁷⁴

La **thrombose veineuse superficielle**, encore appelée paraphlébite ou phlébite superficielle. Elle touche les **veines de petit calibre**, situées dans le tissu sous-cutané (veines saphènes).

- La **thrombose veineuse profonde**, ou **phlébite**. Elle touche les membres inférieurs, en particulier les veines du mollet. Elle prend naissance au sein de **veines de plus gros calibre**, insérées à proximité des artères, au cœur du système musculaire de la jambe.

La thrombose est dite **distale** lorsqu'elle est **sous poplitée** et alors elle est **peu emboligène**. Elle est dite **proximale** lorsqu'elle est **sus poplitée** et alors le risque d'embolie pulmonaire est plus **important**.

Périphérique ou profonde, la thrombose n'a pas la même gravité. En effet, le thrombus de la phlébite profonde peut migrer accidentellement jusqu'à l'artère pulmonaire et l'obstruer. Il provoque alors une **embolie pulmonaire** dont les conséquences pulmonaires et cardiaques mettent en jeu le **pronostic vital**. La **paraphlébite** ne provoque quant à elle que rarement une embolie pulmonaire car les veines saphènes fonctionnent comme un réseau secondaire au réseau veineux profond. Elle entraîne cependant des **complications locales dermatologiques** (dermite ocre, ulcère variqueux) et une **gêne fonctionnelle**. Elle peut aussi se compliquer en thrombose veineuse profonde.

4.3 Mutation génétique de Leiden du Facteur V et résistance à la protéine C activée

La **résistance à la protéine C activée (RPCa)** est une **anomalie** décrite par Dahlbäck en 1993. Dès 1994, Bertina découvre que le phénomène détecté par le test original reflète, dans 90 à 95 % des cas, la **présence d'une mutation sur le gène du facteur V (FV)**. Cette mutation conduit au remplacement en position 506 d'une arginine par une glutamine (Arg506Gln), ce qui affecte un des sites de clivage du FV par la PCa. De ce fait, **le FV « résiste » à l'inactivation par la PCa**. Le FV muté est désigné sous le nom de **FV Leiden**, du nom de la ville où l'anomalie a été décrite.

En effet le **changement de nucléotide** amené par la mutation confère au facteur une **résistance à l'action neutralisante la protéine C**, rappelé dans la *figure 6* ci-dessous. La protéine C active (APC) effectue un clivage protéolytique spécifique aux liens Arg-X. Normalement, la protéine C, activée par la présence de thrombine, de concert avec la protéine S, clive séquentiellement le facteur V à cette position (506) et ensuite en position

306 stoppant ainsi la production de thrombine et la poursuite de la cascade de coagulation vers la formation de caillots. Cette voie, l'une des principales rétroinhibitions de la cascade de coagulation, protège l'organisme contre la formation injustifiée de thromboses. Chez les sujets porteurs, **la mutation fait donc disparaître la première cible de la PCA au niveau du FV**, ce qui va retarder la dégradation du cofacteur procoagulant, et empêcher la forme clivée anticoagulante FVac, le processus est rappelé dans la *figure 7 ci-dessous*. Il continue donc d'assurer la transformation de la prothrombine (II) en thrombine (IIa) menant vers la formation non régulée de caillots. On nomme ce trouble caractérisé par une coagulation anormalement élevée : **thrombophilie**.⁷¹

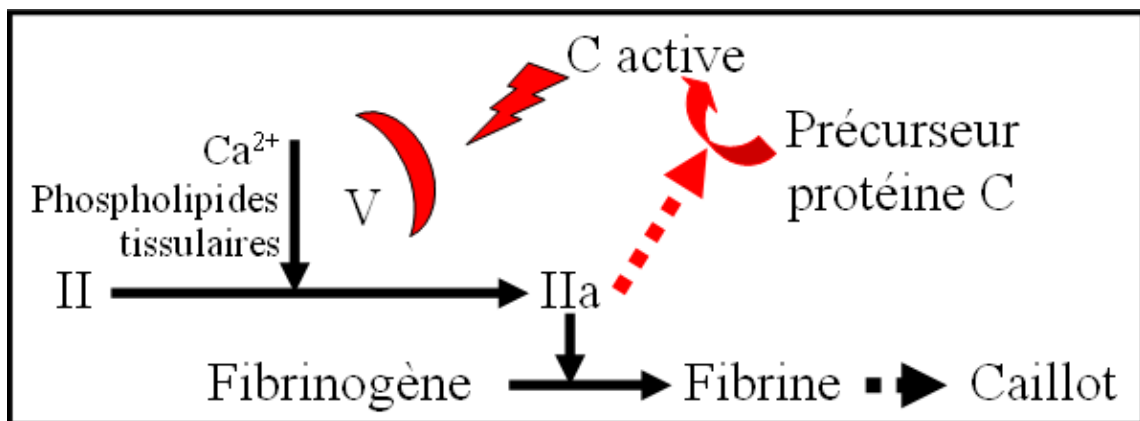


Figure 6 - Polymorphisme R506Q facteur V : Impact sur la cascade de coagulation.

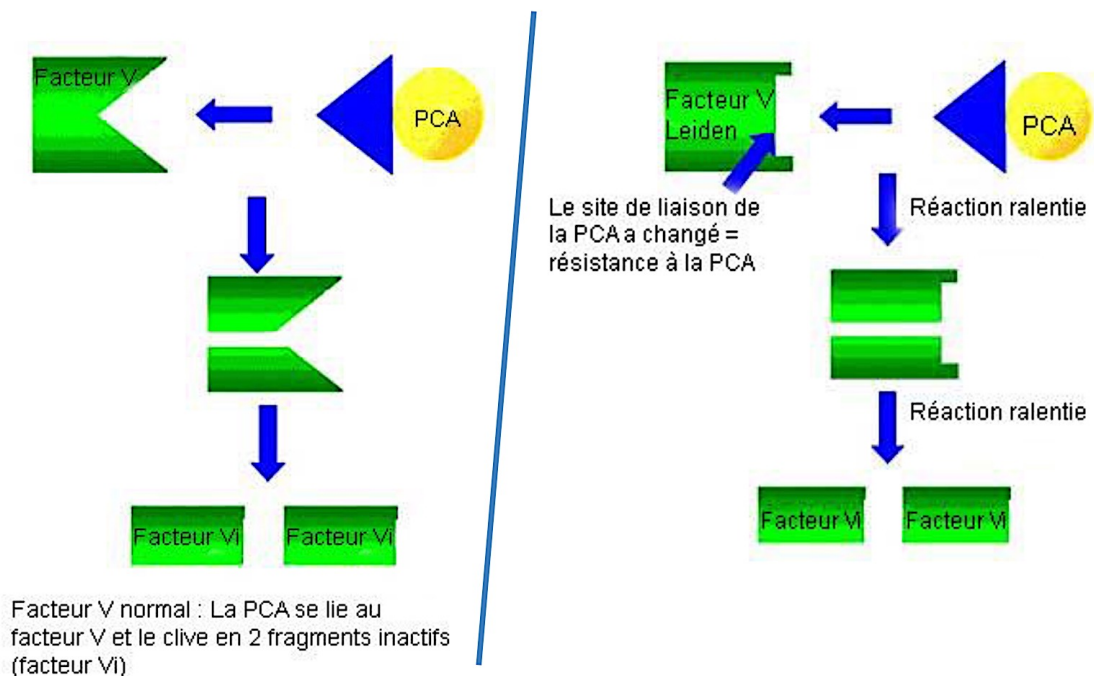


Figure 7 - Impact de la disparition de la première cible de la PCA au niveau du FV

Conséquence de la découverte de la mutation du facteur V Leiden ^{70 75}

La thrombose veineuse est un accident fréquent aux multiples causes, acquises ou héréditaires. Jusqu'en 1993, on en caractérisait moins de 10 %. La mise en évidence par Dahlbäck *et al.* d'une résistance du facteur V à la protéolyse par la protéine C activée, transmise génétiquement, a permis de rendre compte de 20 % de ces thromboses non étiquetées. En effet **la résistance à la protéine C activée RPCa est la plus fréquente des anomalies biologiques** ou thrombophilie retrouvées chez les patients ayant des antécédents personnels de thrombose veineuse (de l'ordre de 20 %). On ne peut cependant pas dire que tous les sujets porteurs de thrombophilies thromboseront un jour, et inversement que les « supposés » non porteurs eux ne risqueront pas de thromboses, car les études, les connaissances, et les données sont insuffisantes à ce jour ; et la thrombose est la conséquence de multiples facteurs de risques associés : génétiques et environnementaux. De plus il est impossible de connaître tous les porteurs de thrombophilies, et on ne connaît également pas toutes les thrombophilies existantes.

4.3.1 Transmission et prévalence de la mutation de Leiden ^{76 77}

La **transmission est autosomique dominante**^a : les **hétérozygotes** ont un risque relatif de **thrombose veineuse multiplié par 3 à 5**, les **homozygotes par 80**.

L'épidémiologie du FVL se caractérise par un **gradient nord-sud**. La mutation est **très fréquente en Europe du Nord** alors qu'elle est rare, voire absente en Asie et en Afrique. Cette disparité en termes de prévalence semble trouver son origine dans la théorie de l'*Out of Africa*. Selon cette théorie, l'homme moderne serait sorti d'Afrique il y a 60 000 à 125 000 ans, notamment à la conquête de l'Europe. L'étude est en faveur d'un effet fondateur. La mutation est apparue il y a 30 000 ans environ chez les **Caucasiens**. La grande fréquence de la mutation s'explique probablement par le fait qu'elle confère un **avantage sélectif**. Elle aurait notamment un effet protecteur vis-à-vis de l'hémorragie de la délivrance. Ainsi, la **prévalence** est estimée à **1 à 15 % en Europe**. On compte **2 à 7 % d'hétérozygotes soit environ une 1 personne sur 20 de cette population**. La **prévalence des homozygotes est plus faible 0,2-0,5%**. On note des **variations considérables selon les pays** (10 à 15 % d'hétérozygotes en Suède, 2 à 3 % en Grèce). La mutation de Leiden est inférieure à 1 % en

^a En génétique, la transmission autosomique dominante désigne l'un des modes de transmission d'une maladie. Ainsi, une maladie génétique est transmise par transmission autosomique dominante dans le cas où le gène concerné est porté par un autosome (chromosome non sexuel) et si un seul allèle muté est suffisant à la manifestation de la maladie. En outre, une personne atteinte par une maladie autosomique dominante aura forcément l'un de ses deux parents atteints également et risquera à 50% de transmettre sa maladie.

Asie et en Afrique, et de 0,5 à 5,2 % aux États-Unis, avec des disparités importantes en fonction de l'origine ethnique.

4.3.2 Indication de la recherche de mutation FVL ⁷⁸

D'après le dernier **rapport d'évaluation de juillet 2011 de la HAS** consacré à l'évaluation « Recherche de la mutation gène du facteur V (FV de Leiden) et de la mutation G20210A du gène du facteur II (gène de la prothrombine) ». Trois recommandations (les recommandations du Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose GEHT, les recommandations du *Italian Society for Thrombosis and Haemostasis* SISET de 2009, et le rapport HAS de 2006) décrivent les **indications possibles de la recherche des mutations des FVL et FII à l'heure actuelle listées ci-dessous.**

- En cas de premier épisode de METV : non provoquée survenue avant 50/60 ans ;
- Chez la femme en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non ;
- En cas de récurrence de METV : toute récurrence de TVP proximale et/ou EP, dont le premier épisode est survenu avant 50/60 ans ;
- Toute récurrence de TVP distale non provoquée ;
- TVP proximale et/ou EP ou de TVP distale non provoquée, dont le premier épisode est survenu avant 50/60 ans ;
- En présence d'antécédents personnels de MTEV ou d'antécédents familiaux de MTEV chez la femme enceinte.

La recherche des mutations des FV et FII peut également être proposée après discussion au cas par cas dans les indications suivantes :

- En présence d'une histoire familiale de thrombophilie héréditaire, chez la femme enceinte ;
- En cas d'antécédents de fausses couches multiples ou de mort fœtale intra-utérine fœtale inexplicée, de pré-éclampsie, de syndrome HELLP, d'*abruptio placentae* ou de retard de croissance fœtal, chez la femme enceinte ;
- En cas d'antécédents familiaux de MTEV chez un parent au premier degré ayant une homozygotie ou une double hétérozygotie des mutations des FV et FII, chez la femme en âge de procréer avant la prescription d'une contraception œstroprogestative.

La recherche des mutations des FV et FII n'est pas indiquée chez les femmes asymptomatiques sans histoire familiale de METV ou avec une histoire familiale de complications obstétriques.

4.3.3 Diagnostic du facteur V Leiden ⁷⁸

Stratégies de diagnostic

Concernant la **recherche des mutations du FV**, 2 stratégies sont possibles à l'heure actuelle selon les recommandations du BSCH et le rapport du GEHT :

- **Réalisation d'emblée de la recherche de la mutation par test génétique**, mais seuls les laboratoires agréés sont habilités à l'effectuer (dans ce cas, la recherche préalable d'une RPCA par un test fonctionnel n'est pas nécessaire) ;
- **Recherche d'une RPCA** (test fonctionnel plasmatique) : en cas de contrôle de la permanence de l'anomalie d'une mesure de *RPCA* anormale ou dans une zone « d'incertitude », Lorsque le **test RPCA est positif, un test génétique est réalisé** pour confirmer la présence du FVL. Le service attendu du test de RPCA avait cependant été jugé insuffisant par la HAS en 2006. La réalisation d'une recherche du *FV Leiden* par technique de biologie moléculaire sur un deuxième prélèvement est donc impérative.

Techniques de dépistage ⁷⁹

Test de dépistage RPCA

Mesure chronométrique fondée sur la mesure du TCA. Le test initialement mis au point par Dahlbäck consiste à mesurer le TCA du patient en présence et en l'absence de protéine C activée exogène en quantité standardisée. La résistance à la PCa se traduit par un défaut d'allongement du TCA en présence de PCa purifiée. Le résultat est habituellement exprimé sous la forme d'un rapport du résultat du patient sur le résultat d'un pool normal ou d'un plasma lyophilisé normal (ratio normalisé). Les valeurs normales dépendent de l'automate et du réactif utilisés. Ce test est peu spécifique et ne peut être utilisé chez les patients traités par antivitamines K.

Les tests utilisés aujourd'hui sont des **tests modifiés** (tests de seconde génération) avec dilution du plasma à étudier dans du plasma déficitaire en facteur V. Plus spécifiques de la mutation Leiden du facteur V, ils permettent le dépistage de l'anomalie chez les patients traités par AVK. La plupart des tests permettent aussi les mesures de RPCA chez les patients traités par héparine car les réactifs contiennent des inhibiteurs du médicament. Il existe d'autres méthodes utilisant des venins de serpent pour activer le facteur V en présence de PCa.

Recherche de la mutation 1691G > A du facteur V Leiden par biologie moléculaire

Après extraction de l'ADN génomique, la recherche de la mutation 1691G > A du facteur V Leiden (R506Q) est fondée sur l'**amplification par PCR** (polymerase chain reaction) d'une région du gène du facteur V ciblant l'anomalie moléculaire. Les modalités opératoires permettant de mettre en évidence la mutation à partir du produit de PCR sont diverses, on peut citer :

- Traitement des produits d'amplification à l'aide d'endonucléases de restriction (méthode de *PCR-RFLP* pour PCR-restriction fragment length polymorphism) ;
- Amplification de la forme allélique sauvage et mutée à l'aide d'amorces spécifiques (*PCR-SSP* pour PCR sequence-specific primers) ou modifiées (*PCR-ARMS* pour PCR-amplification-refractory mutation system) ; révélation du produit d'amplification à l'aide de sondes spécifiques de la forme allélique sauvage et mutée (*PCR-ASO* pour PCR-allele-specific oligonucleotide) ;
- PCR en milieu homogène (ou *PCR temps réel*) fondée sur la détection d'un signal de fluorescence (sondes d'hydrolyse, sondes en tandem, balises moléculaires, sondes scorpions, amorces fluorescentes) ;
- Traitement des produits d'amplification par extension d'amorce (*miniséquençage* ou SNaPshot, Single base extension ELISA) ;
- Des méthodes «multiplex» sont disponibles pour la recherche conjointe de la mutation 1691G > A du facteur V Leiden et le variant 20210G > A du facteur II ;
- Une méthode d'hybridation moléculaire avec amplification d'un signal fluorescent (absence d'amplification d'ADN par PCR) fondée sur la technologie Invader[®] est également disponible pour le génotypage du facteur V et du variant facteur.

4.3.4 Risques relatifs de MTEV pour les porteurs du Facteur V Leiden ⁷²

Chez les **sujets hétérozygotes HTZ**, le **risque relatif (RR)** de MTEV est multiplié par environ **3 à 5**. Il est multiplié par **80** pour les **porteurs du FVL homozygote HMZ**. Ces données sont rappelées dans le *tableau IV* ci-dessous. Dans la **majorité des cas, les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques**.

Thrombophilie biologique	Prévalence dans la population, %	Risque relatif de 1 ^{er} épisode de MTEV*
FVL, hétérozygote	2,0 – 7,0 (39)	3 – 5 (16)
FVL, homozygote	0,2 – 0,5 (39)	80 (42)
FIIG20210A, hétérozygote	2,0 (39)	2 – 3 (16)
FIIG20210A, homozygote	Très rare (39)	
Déficit en AT	<0,01 – 0,6 (39)	5 – 10 (16)
Déficit en PC	0,2– 0,3 (39)	4 – 6,5 (16)
Déficit en PS	<0,1 (39)	(16)
Anticorps antiphospholipides	1,0 – 5,0 (41)	
Anticoagulant lupique † (persistant)	Pas de données cohérentes (39)	3 – 10 (16)

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; FVL : facteur V Leiden ; FIIG20210A : mutation G20210A du gène de la prothrombine ; AT : antithrombine ; PC : protéine C ; PS : protéine S
* risque relatif, estimé dans des études familiales, par rapport aux membres de la famille sans thrombophilie
† le risque est plus élevé pour l'anticoagulant lupique que pour les anticorps anti-cardiolipines et les anticorps anti-β2-glycoprotéine 1. Il existe peu de données.

Tableau IV - Prévalence des thrombophilies biologiques dans la population générale et risque relatif de 1^{er} épisode de MTEV

Une proportion relativement importante de la population générale est porteuse d'une thrombophilie biologique. Le **FVL** et le **FIIG20210A** sont les thrombophilies héréditaires connues les plus **fréquentes** dans les **populations d'origine caucasienne**, avec des prévalences de **3-7 %** et **2-4 %** respectivement. Les autres thrombophilies héréditaires – déficits en AT, en PC et en PS– sont beaucoup plus rares puisqu'elles ne touchent que **0,02 % à 0,3 %** de la population. Le **risque au cours de la vie le plus faible est attribué aux FVL** et **FIIG20210A**, et le **risque le plus élevé** aux déficits en PC, en PS et surtout en AT, ainsi que **l'homozygotie pour le FVL** ou le **FIIG20210A** et la double hétérozygotie. Il existe vraisemblablement plus de thrombophilies que celles identifiées à ce jour et il est probable que le nombre d'anomalies biologiques connues associées à la thrombophilie augmente en parallèle avec le développement et la sophistication des analyses de laboratoire. Ainsi, par

exemple, 8 mutations thrombogènes ont été identifiées au cours des cinq dernières années grâce au développement de technologies de génotypage à haut débit. Il est donc plus pertinent de parler **d'individus sans thrombophilie identifiable** que d'individus sans thrombophilie.

La thrombophilie n'est pas une maladie en soi. La plupart des thrombophilies sont considérées comme n'étant ni une condition nécessaire ni une condition suffisante de thrombose. Des individus atteints de thrombophilie peuvent ne jamais développer de MTEV et inversement, la MTEV peut se manifester chez des individus n'ayant pas de thrombophilie connue. Bien que le mode de transmission des thrombophilies héréditaires soit décrit comme étant autosomique dominant, l'expression de ces mutations est variable et dépend de la présence de facteurs de risque environnementaux ou d'autres facteurs génétiques. Pour un type de thrombophilie donnée, la pénétrance bien que plus élevée chez les homozygotes que chez les hétérozygotes, n'est pratiquement jamais complète. Par exemple, **la pénétrance^b du FVL est très faible puisque seulement 10 % des HTZ et 80 % des HMZ présenteront un jour un épisode de TV, avec une variabilité de la sévérité de l'épisode.**

Une autre problématique s'ajoute à l'heure actuelle : Les **antécédents familiaux** de MTEV constituent un facteur de risque important de MTEV, indépendamment de la présence d'une thrombophilie héréditaire identifiable connue à ce jour. Ceci suggère que d'autres **facteurs familiaux, facteurs génétiques** non connus à ce jour ou **facteurs environnementaux** jouent un rôle important dans le développement de la MTEV.

^b La pénétrance se définit par la probabilité qu'un individu qui possède le génotype (la mutation) développe la maladie. La pénétrance inclut un élément de temporalité et se définit habituellement en termes de pénétrance au cours de la vie.

4.4 Contraception et Facteur V Leiden d'après les données de la HAS

4.4.1 Risques relatifs de MTEV et contraception œstroprogestative combinée

Pour rappel : La contraception hormonale œstroprogestative combinée (CHC) comprend la pilule œstroprogestative combinée, le patch et l'anneau vaginal.

Risques de MTEV associé aux CHC ⁷²

La CHC augmente de **2 à 6 fois le risque de MTEV**. Cette augmentation de risque est connue depuis les années 1960. Comme nous l'avons vu plus haut la MTEV reste cependant un événement rare parmi les utilisatrices de la CHC puisque l'incidence dans cette population est de l'ordre de **5 à 12 pour 10 000 femmes par an**. En comparaison, l'incidence annuelle de MTEV est d'environ 30 pour 10 000 pendant la grossesse. Toutes les CHC augmentent le risque de MTEV. Le risque dépend du type de CHC et en particulier de la dose d'œstrogène et du type de progestatif. Ces risques sont présentés dans le *tableau V* ci-dessous.

Population de femmes		Risque annuel de MTEV pour 10 000 femmes	Risque relatif vs lévonorgestrel
Femme n'utilisant pas de CHC (pilule, patch, implant) et non enceinte		2	–
Femme utilisant une CHC contenant du	Lévonorgestrel	5-7	Référence
	Norethistérone ou norgestimate	5-7	1,0
	Étonorgestrel ou norelgestromine	6-12	1,0 – 2,0
	Dropistérone, gestodène ou désogestrel	9-12	1,5 – 2,0
	Chlormadinone, diénogest ou Nomégestrol	À confirmer*	À confirmer*

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

Tableau V - Risque de MTEV associé aux CHC adapté de l'EMA et de l'ANSM

Les œstrogènes augmentent le risque thrombotique. Une diminution de la dose d'éthinylestradiol contenu dans la CHC, en particulier une diminution de >50 µg à 30 µg, a fait diminuer le risque de MTEV. Les progestatifs contenus dans les CHC contrecarrent l'effet prothrombotique des œstrogènes, avec un impact différent selon le type de progestatif utilisé. En conséquence, les différents progestatifs contenus dans les CHC sont associés à différents niveaux de risque de MTEV. En particulier, **le risque est 2 fois plus élevé avec les pilules combinées à base de désogestrel ou de gestodène 3G ou à base de drospirénone 4G qu'avec celles à base de lévonorgestrel 2G.**

Chaque année en France, environ **2 500 cas de MTEV** dont **850 cas d'embolie pulmonaire** et **20 décès** subséquents sont attribuables à l'utilisation de CHC. À la demande de la France, l'Agence européenne du médicament EMA a entrepris en 2013 une réévaluation du rapport bénéfice/risque des différents types de CHC, en particulier du risque de MTEV associé à leur utilisation. Cette évaluation a permis de mieux quantifier le risque de MTEV associé aux CHC. Elle a également permis de confirmer que le rapport bénéfice/risque des CHC restait favorable. L'incidence de la MTEV est **plus élevée au cours des premiers mois d'utilisation** et chez les femmes qui utilisent la CHC pour la première fois que chez celles qui l'utilisent depuis longtemps. Les **progestatifs seuls et toutes les méthodes non hormonales n'augmentent pas le risque thromboembolique** et sont indiquées chez les femmes à risque ayant une contre-indication à la prise d'estrogènes quels qu'ils soient.

4.4.2 Risques relatifs de MTEV Facteur V Leiden et contraception hormonale combinée ⁸⁰

L'association de la CHC et la mutation hétérozygote du facteur V Leiden a un effet synergique sur le risque de MTEV. Le risque relatif de thromboembolique est environ multiplié par 10 chez un sujet porteur du FVL hétérozygote par rapport à un sujet sous CHC et sans FVL. Le FVL homozygote lui augmente de 300 fois ce risque relatif lorsqu'il est associé aux CHC. Ces différents risques sont présentés dans le *tableau VI* ci-dessous. Mais ici encore ces **événements restent rares et très peu d'études s'intéressent** spécifiquement au sujet qui aborde les risques de la combinaison du FVL hétérozygote qui nous intéresse associé aux CHC.

	Risque Relatif
C.O.- et FVL -	1
C.O.- et FVL+	3 à 5
C.O.- et FVL++	80 à 100
C.O.+ et FVL -	2 à 4
C.O.+ et FVL+	30 à 50
C.O + et FVL++	~ 300

Légende: C.O.- : sans contraception; CO+: contraception; FVL+ Facteur V Leiden hétérozygote ; FVL++: et homozygote; FVL-: sans Facteur V Leiden

Tableau VI - Contraception et facteur V Leiden : Risques relatifs de MTEV

4.4.3 Intérêt du dépistage des thrombophilies ⁷²

Point concernant les études existantes à ce sujet

Trois revues systématiques^c de la littérature, incluant chacune une méta-analyse, ont évalué le risque de MTEV associé à la thrombophilie chez les femmes exposées à la CHC. La majorité des études incluses dans les méta-analyses étaient des études cas- témoins. Les conclusions de la méta-analyse de Wu *et al.* En effet, cette méta-analyse a été considérée comme celle présentant la meilleure qualité méthodologique ; aucune étude supplémentaire publiée depuis n'était incluse dans les deux autres méta-analyses qui par ailleurs n'apportaient pas d'informations additionnelles pertinentes pour la présente évaluation. **La majorité des femmes qui développent une MTEV n'ont pas de thrombophilie identifiable.** Dans les études incluses dans la méta-analyse ^dde Wu, entre 18 et 45 %, des utilisatrices de CHC ayant développé une MTEV étaient positives pour une ou plusieurs des thrombophilies dépistées. Autrement dit, parmi les utilisatrices de la CHC, **la sensibilité des tests de dépistage de la thrombophilie est inférieure à 50 %.** Par ailleurs, un **dépistage négatif n'exclut pas nécessairement tout type de thrombophilie** génétique dans la mesure où il existe vraisemblablement plus de mutations conférant une thrombophilie que celles connues à ce jour. Les antécédents familiaux de MTEV constituent un facteur de risque important, indépendamment de la présence d'une thrombophilie biologique identifiable. En outre, un test effectué à un moment donné ne garantit pas l'absence d'une apparition ultérieure d'anticoagulants circulants (anticorps anti phospholipides) et ainsi l'apparition de nouveaux risques.

Utilité clinique du dépistage des thrombophilies

L'utilité clinique d'un test diagnostique ou d'un test de dépistage fait référence à la probabilité que le test se traduise par une amélioration des résultats de santé. Aucune étude empirique ^eévaluant l'impact du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC, tant en termes d'efficacité que d'effets négatifs, n'a été retrouvée dans la littérature.

^c Une revue systématique est le fruit d'une démarche scientifique rigoureuse constituée de plusieurs étapes bien définies, incluant une recherche de littérature systématique, une évaluation de la qualité de chaque étude, une synthèse, quantifiée ou non, des résultats obtenus.

^d Une méta-analyse désigne le regroupement de plusieurs études de nature statistique et de taille relativement modeste ayant pour but d'augmenter le nombre des malades inclus. À partir des méta-analyses il est possible de tirer des conclusions générales.

^e Des données empiriques sont issues de l'observation réelle d'un phénomène, de mesure concrète dans la nature contrairement à des données théoriques issues de calculs, prédictions probabilistes.

En l'absence d'étude empirique, l'utilité clinique du dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC a néanmoins été modélisée dans le cadre d'études **coût-efficacité**. Notamment, une étude britannique indique qu'**un tel dépistage permettrait d'éviter 3 cas de MTEV pour 10 000 femmes dépistées**. Ce chiffre, rapporté au nombre de femmes à qui est prescrite une CHC pour la première fois chaque année en France (~ 315 000) implique qu'un dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de CHC permettrait d'éviter environ 95 cas de MTEV ($315\,000 \times 3/10\,000 = 95$) chaque année. Cette estimation fournit un ordre de grandeur et n'est qu'indicative.

Implications psychosociales, éthiques et légales

Théoriquement, il est possible que la connaissance du fait que l'on soit porteur d'un **facteur de risque génétique** puisse influencer le **bien-être de manière négative**. Par ailleurs, un résultat de test négatif est susceptible d'être indûment rassurant dans la mesure où l'absence de thrombophilie biologique détectée ne signifie pas l'absence de facteurs de risque de MTEV. Cependant, d'après une revue systématique de la littérature incluant 6 études chez des femmes ayant été dépistées, **aucune conclusion valide quant à l'impact psychosocial d'un tel dépistage ne peut être tirée des études disponibles**.

On pourrait craindre qu'un dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription d'une primo-prescription de CHC puisse engendrer des **freins à l'accès à la contraception**. Ces freins potentiels incluent : le reste à charge financier éventuel des tests de dépistage ; le délai entre la réalisation des tests et le rendu des résultats ; la nécessité pour les mineures de recueil du consentement écrit de l'un des titulaires de l'autorité parentale ou de son représentant légal. **Aucun élément relatif à ces aspects n'a cependant été retrouvé dans la littérature**.

Il faut souligner l'asymétrie entre la législation qui autorise la prescription ou l'administration de contraceptifs aux mineures sans le consentement des titulaires de l'autorité parentale ou du représentant légal, et la législation relative aux tests génétiques qui, dans le cas de mineurs, nécessite le consentement écrit de l'un des titulaires de l'autorité parentale ou de son représentant légal. Dans le cas particulier où une recherche de thrombophilie est envisagée chez une mineure, cette asymétrie des législations peut constituer un frein à l'accès à la contraception orale.

Coût efficacité et implication économique

Les études de **modélisation économique** disponibles suggèrent que le rapport coût-efficacité du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC est très élevé. Compte tenu de la faible incidence de la MTEV chez les femmes jeunes et de la prévalence de la thrombophilie, un dépistage systématique de la thrombophilie avant primo-prescription de CHC ne permettrait d'éviter qu'un faible nombre de MTEV, pour un coût très élevé. Ce coût annuel des tests dans le cas d'une mise en place d'un dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription d'une prescription de CHC a néanmoins été estimé à titre indicatif : il s'élèverait à environ **25 millions d'euros pour une recherche de thrombophilie héréditaire seule et à 48 millions d'euros pour une recherche de thrombophilie héréditaire et de thrombophilie acquise.**

*4.4.4 Recommandations existantes sur le dépistage de la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale œstroprogestative combinée*⁷²

Une grande question en ressort. La thrombophilie augmente le risque relatif de thrombose mais est-il vraiment nécessaire de dépister une thrombophilie avant de prescrire des CHC ?

Recommandations françaises et internationales

Cinq recommandations les plus pertinentes en français ou en anglais sont présentées dans le *tableau VII* ci-dessous abordant la question d'un dépistage systématique de la thrombophilie avant une prescription de CHC ont été identifiées : une recommandation internationale (OMS), une recommandation française (Société française d'endocrinologie), deux recommandations britanniques (Royal College of Obstetricians and Gynecologists et Faculty of Sexual and Reproductive Health) et une recommandation des États-Unis (Centers for Disease Control and Prevention).

Ces recommandations **se prononcent toutes contre un dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de la CHC.** La raison avancée pour argumenter cette recommandation a trait à l'efficacité : **rareté des événements potentiellement évitables et coût élevé du dépistage.** C'est l'étude britannique de *Wu et al.*, qui est citée par l'OMS ainsi que par les institutions britanniques pour argumenter la non pertinence du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de contraception œstroprogestative.

Titre de la recommandation (référence)	Émise par pays, date	Recommandations spécifiques concernant le dépistage de la thrombophilie (telles que rapportées dans le document)
Critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives (68)	Organisation mondiale de la santé International, 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Les mutations thrombogéniques avérées (par ex. : FVL, FIIG20210A ; déficit en protéine S, protéine C, ou antithrombine) constituent un risque inacceptable pour la santé en cas d'utilisation de CHC. • Le dépistage systématique n'est pas opportun, compte tenu de la rareté de ces pathologies, et du coût élevé du dépistage. • Chez les femmes avec une mutation thrombogénique et utilisatrices de CHC, le risque de thrombose est multiplié par 2 à 20 par rapport aux non utilisatrices.
Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse (28)*	Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) France, 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents personnels de MTEV. La prise d'une CHC, quelle que soit sa galénique est contre-indiquée chez les femmes ayant un antécédent personnel de MTEV, quel que soit leur statut vis-à-vis des principaux facteurs biologiques de risque connus. Ainsi, l'existence (ou non) de facteur biologique de risque (FBR) ne change en rien l'attitude clinique à adopter dans le cadre de la prescription d'une CO chez une patiente ayant un antécédent de MTEV. • Antécédents familiaux de MTEV. En cas d'antécédents familiaux de MTEV chez un parent du 1^{er} degré, la recherche de FBR, identifié au préalable chez le cas index, sera envisagée avant la prescription d'une CHC (selon les certaines modalités décrites en détail dans la recommandation). Dans tous les cas, si un FBR génétique est mis en évidence chez le cas index et que la recherche est négative chez l'apparentée asymptomatique, la décision thérapeutique d'utilisation d'une CHC doit être modulée par le caractère informatif de la famille (décrit dans la recommandation) et donc le risque conféré par les antécédents familiaux seuls. <p>Note : le cas du dépistage systématique de la thrombophilie avant prescription de CHC n'a pas été abordé.</p>

Titre de la recommandation (référence)	Émise par pays, date	Recommandations spécifiques concernant le dépistage de la thrombophilie (telles que rapportées dans le document)
Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : recommandations de la Société française d'endocrinologie (74)	Société française d'endocrinologie France, 2010	<ul style="list-style-type: none"> • La contraception œstroprogestative par voie orale ou non orale est définitivement contre-indiquée en cas d'antécédent personnel de maladie thromboembolique ou de thrombophilie biologique authentifiée sans événement clinique. • La recherche d'une thrombophilie avant prescription d'une contraception hormonale ne se justifie qu'en situation d'antécédent familial de maladie thromboembolique au 1^{er} degré et avant 60 ans. Dans ce cas, le bilan comprendra : temps de Quick, TCA, antithrombine, protéines C et S, FVL, FIIG20210A. • La contraception œstroprogestative par voie orale ou non orale est définitivement contre-indiquée en cas d'antécédent personnel de maladie thromboembolique ou de thrombophilie biologique authentifiée sans événement clinique.
Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception. Green-top Guideline No. 40 (70)	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i> Royaume-Uni, 2010	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation de CHC constitue un risque inacceptable pour la santé pour les femmes chez qui une mutation thrombogénique est connue (grade C) • Le dépistage systématique de la thrombophilie avant l'utilisation de la contraception hormonale n'est pas recommandé (grade c).
U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010 Adapted from the World Health Organization Medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th edition (71)	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> États-Unis, 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Les mutations thrombogéniques avérées (par ex. : FVL ; FIIG20210A ; déficit en protéine S, protéine C, ou antithrombine) constituent un risque inacceptable pour la santé en cas d'utilisation de CHC. • Le dépistage systématique n'est pas opportun, compte tenu de la rareté de ces pathologies, et du coût élevé du dépistage. • Chez les femmes avec une mutation thrombogénique et utilisatrices de CHC, le risque de thrombose est multiplié par 2 à 20 par rapport aux non utilisatrices.
Combined oral contraception. Clinical guidance (72)	<i>Faculty of sexual and reproductive healthcare</i> Royaume-Uni, 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Des antécédents de thromboembolie veineuse ou une mutation thrombogénique sont des situations médicales qui représentent un risque inacceptable pour la santé si une CHC est utilisée (grade C). • Pour les femmes ayant des antécédents familiaux de thromboembolie veineuse, un dépistage de thrombophilie négatif n'exclut pas nécessairement toutes les mutations thrombogéniques (grade C). • Un dépistage de thrombophilie n'est pas recommandé de façon systématique avant de prescrire une CHC (grade C) †.
<p>* Cette recommandation aborde le sujet du dépistage de la thrombophilie avant prescription de CHC chez des femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de MTEV mais pas du dépistage systématique. Les points principaux ont été repris dans le tableau par souci de complétude même si la question d'un dépistage de la thrombophilie avant une prescription de CHC dans certaines situations cliniques particulières ne fait pas partie du présent travail d'évaluation.</p> <p>† Grade C : La preuve est limitée, mais la recommandation s'appuie sur des avis d'experts et à l'approbation des autorités reconnues en la matière.</p>		

Tableau VII - Recommandations traitant du dépistage de la thrombophilie avant une prescription de contraception hormonale

Recommandations de la HAS

La HAS de son côté rappelle les conditions de prescription de la CHC. Toutes les CHC entraînent une augmentation, de 2 à 6 fois, du risque de maladie thromboembolique veineuse. **Le risque absolu de MTEV reste néanmoins faible, de l'ordre de 5 à 12 pour 10 000 femmes par an selon le contraceptif utilisé, et le rapport bénéfice/risque de la CHC reste positif.**

La HAS rappelle l'importance de **respecter les conditions de prescription de la CHC** telles que précisées dans les fiches mémos qu'elle a produites, et notamment de tenir compte des habitudes de vie dont le tabagisme. Lors de la prescription d'une CHC, une attention particulière doit être portée **aux facteurs de risque individuels** actuels de chaque patiente, en particulier ceux relatifs à la MTEV et à la différence de risque de MTEV entre les CHC. La présence de facteurs de risque pouvant remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'une CHC doit être réévaluée à chaque consultation, étant donné que les facteurs de risque peuvent évoluer dans le temps. En particulier, la CHC ne doit jamais être utilisée en cas **d'antécédents personnels** de MTEV. De manière générale, elle n'est **pas recommandée en cas d'antécédents familiaux** de MTEV chez des apparentés au 1^{er} degré, survenus avant **l'âge de 50-60 ans**, à moins qu'aucune autre méthode appropriée ne soit disponible ou acceptable, et dans ce cas, elle nécessite un suivi rigoureux. Les **thrombophilies avérées**, déjà diagnostiquées dans le **cadre d'antécédents familiaux au 1^{er} degré de MTEV survenues avant 50-60 ans**, constituent une **contre-indication** à la prescription de CHC.

Face à une patiente présentant des symptômes de MTEV, la possibilité d'une thrombose induite par une CHC doit toujours être envisagée. La HAS rappelle l'importance de fournir aux femmes une information claire sur les effets indésirables et les précautions d'emploi des CHC. Elle rappelle également que la **méthode contraceptive doit être adaptée à chaque femme et choisie par elle** et avec elle, en fonction de sa **réalité quotidienne et des éventuelles contre-indications.**

4.5 Cas clinique

Dans cette partie nous présenterons un cas clinique pour illustrer l'aspect psychologique et les contraintes que peuvent impliquer le dépistage des thrombophilies et la découverte du Facteur V Leiden chez une jeune femme en âge de procréer.

4.5.1 Profil de la patiente en 2008

En 2008 A-M est une jeune fille de **17 ans** et présente un **très bon état de santé**. Elle n'est pas en surpoids, pratique un minimum d'activité physique, ne fume pas, ne boit pas d'alcool. Elle évolue dans un milieu social et familial très favorable avec des membres soudés, à l'écoute, et dévoués à son égard. Dans sa famille, il n'y a pas d'antécédents médicaux de pathologies chroniques ou lourdes connus ; excepté chez son père, qui a fait en 1994 ce qui est appelé à l'époque une « thrombose veineuse rétinienne ».

En 2008, elle ne souffre pas d'acné, elle n'a aucune imperfection et adolescente elle n'a jamais eu aucun bouton. Elle bénéficie depuis 2006 de la pilule contraceptive oestroprogestative de 2^{ème} génération TRINORDIOL® (Ethinylestradiol/Lévonorgestrel). Elle la supporte très bien, ne se plaint d'aucun effet indésirable, et elle est suivie régulièrement par sa gynécologue.

Le 31 décembre 2008, A-M a rendez-vous avec son frère au laboratoire d'Hématologie dans le cadre de la recherche familiale d'une anomalie génétique décelée chez d'autres membres de la fratrie. On lui dépiste ainsi, la même anomalie que son père et sa grand-mère paternelle : **une résistance à la protéine C activée due à un facteur V hétérozygote**.

Marseille le 28 janvier 2009

MCB/CL

Monsieur et Madame

Madame, Monsieur

Veillez trouver ci-joint les résultats du bilan d'hémostase de votre fille, pratiqué le 31 Décembre 2008.

présente un facteur V Leiden (mutation Arg 506 → Gln sur le gène du facteur V) à l'état hétérozygote qui induit une Résistance à la Protéine C activée. Cette mutation est fréquente dans la population française (environ 5 %) et constitue un facteur de risque modéré de thrombose.

Cette anomalie devra être signalée au médecin qui la prendra en charge chaque fois qu'elle se trouvera en situation à risque thrombotique (allègement prolongé, intervention chirurgicale, plâtre, grossesse,...).

Nous vous joignons une fiche d'information.

Si elle le souhaite, nous sommes à sa disposition pour lui donner des informations et répondre à ses questions lors d'une nouvelle consultation.

La contraception par œstro-progestatif est contre-indiquée. En revanche, on peut utiliser les micro-progestatifs ou le Luteran.

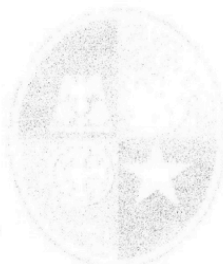
On note également :

- Un taux modérément abaissé de Protéine S, probablement dû au traitement hormonal (éthinyloestradiol), qu'il faudra contrôler 2 mois après l'arrêt du traitement œstro-progestatif.
- Des taux limites de Protéine C

Le reste du bilan est normal.

Les résultats ont été adressés au Docteur

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.



Docteur

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. ...'.

4.5.2 Cause du dépistage et de la découverte de cette anomalie

En mars 1994, le père d'A-M se plaint de troubles de la vision et de l'apparition soudaine d'un voile sur l'œil droit. Après consultation ophtalmologique, il est hospitalisé en urgence pour ce que l'on pense être une « **thrombose veineuse rétinienne** ». De nombreux examens sont pratiqués, et après 2 jours d'hospitalisation, une hémodilution, et des injections de Fraxiparine, il sort sans aucune séquelle avec une simple ordonnance de Kardegic® afin de fluidifier le sang à titre préventif. A sa sortie, les résultats des examens médicaux ne permettent pas de déterminer ce qui a provoqué cet accident. Le patient est un sujet jeune (33 ans), sportif régulier, il ne présente aucun trouble cardio-vasculaire, ni aucun facteur de risque, qui aiderait à identifier une cause précise. Il n'y a également, aucun antécédent connu chez ses apparentés de 1^{er} degré. Sans aucune certitude, on fait le lien avec des problèmes ORL persistants et des rhinopharyngites à répétition dont il se plaint depuis un moment. On réclame ainsi un dosage immunologique, qui mettra en évidence une légère baisse de certains marqueurs de l'immunité qui n'a aucune conséquence clinique, et ne semble pas avoir de lien de cause à effet avec cet événement.

Bien qu'en pleine santé et n'ayant plus jamais présenté d'accident, Monsieur X a été régulièrement suivi au cours des années par un Professeur d'hématologie pour contrôler l'état de son immunité toujours demeurée stable. **On décèle alors en avril 1994 une résistance à la protéine C activée** qu'on suspectait à l'époque potentiellement responsable de la survenue d'une « thrombose veineuse rétinienne » chez ce patient.

COMPTE RENDU DU BILAN D'HEMOSTASE DE Monsieur
le 01/04/94.

Il a été retrouvé :

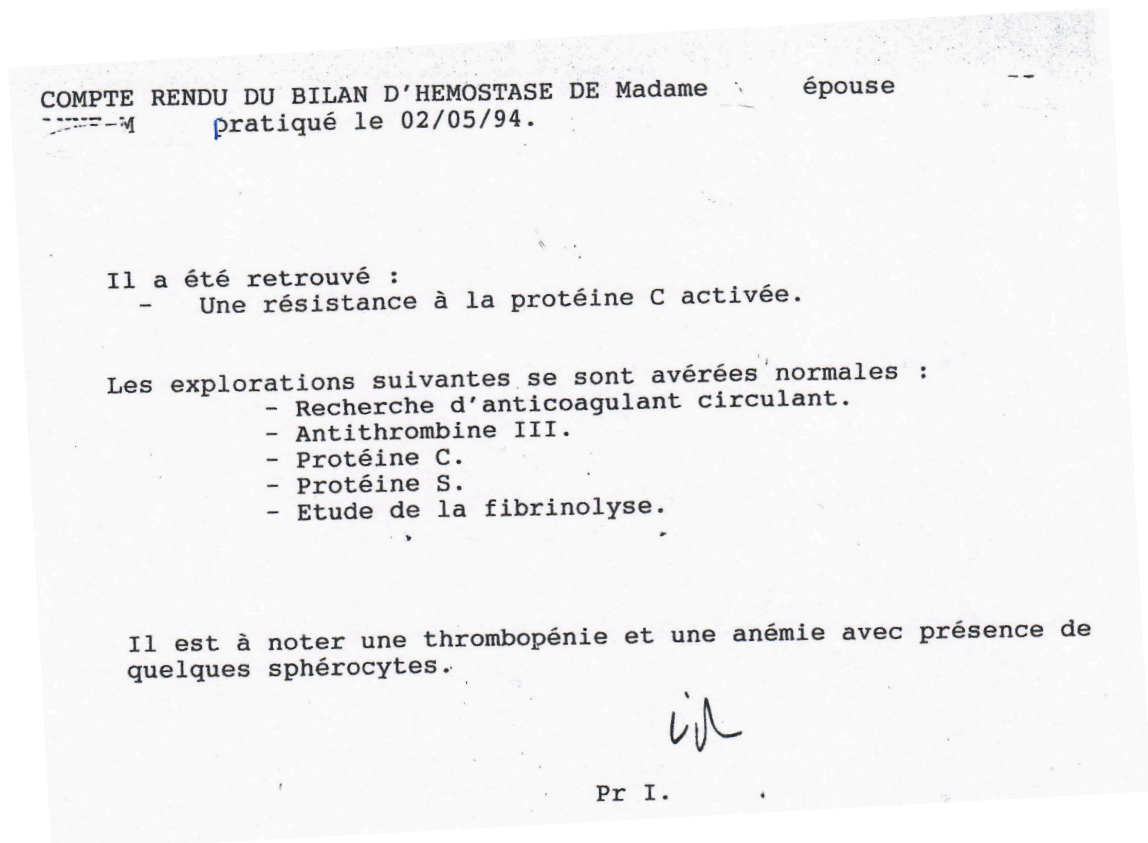
- Une résistance à la Protéine C activée qu'il serait souhaitable de contrôler sur un nouveau prélèvement en absence d'antivitamine K et d'héparine. (Prélèvement possible juste avant l'injection d'HBPM).
- Une hypoagréabilité plaquettaire.

Les explorations suivantes se sont avérées normales :

- Recherche d'anticoagulant circulant.
- Antithrombine III.
- Protéine C.
- Protéine S.
- Etude de la fibrinolyse.

Il est à noter une thrombopénie modérée (145 G/l) avec volume plaquettaire moyen élevé.

En mai 1994, pour les besoins d'une étude d'hématologie sur la résistance à la protéine C activée récemment découverte, on demande l'autorisation de **vérifier chez les parents au premier degré de monsieur X** : le propositus^f si on décèle la même anomalie. Seule la mère du patient X, Madame Y, la grand-mère de A-M est porteuse dans les apparentés de 1^{er} degré. Elle n'a aucun antécédent de thrombose veineuse malgré une résistance à la protéine C activée et un facteur V Leiden. Le frère de Madame Y, ainsi que son deuxième fils ne sont eux pas porteurs.



Au laboratoire d'hématologie les praticiens estiment que l'enquête familiale de la famille de Madame Y et monsieur X reste à poursuivre et qu'il serait bon de soumettre les deux enfants de monsieur X : A-M et E-D au dépistage dans quelques années lorsqu'ils seront plus âgés afin de voir s'ils sont également porteurs du FVL.

^f Le propositus est le premier cas identifié d'une maladie héréditaire dans une famille. On le désigne aussi comme le proposant ou cas index.

Marseille le 5 octobre 1994

Professeur
Service de Chirurgie Générale
Hôpital de la TIMONE

Objet : Etude du gène du facteur V : Recherche de la mutation R506 Q responsable d'une résistance à la protéine C activée

Famille '

Cher confrère,

Comme convenu nous vous transmettons les résultats de la famille
I dès réception.

L'étude sus-mentionnée a mis en évidence l'anomalie recherchée chez Mme épouse

Mrs ... ne sont pas porteurs de la mutation du facteur V entraînant une résistance à la Protéine C activée.

Nous souhaiterions revoir ... en consultation pour faire la recherche de la mutation. Cette recherche peut se faire quelque soit le traitement anticoagulant.

L'enquête familiale dans la fratrie de Mme ... est à poursuivre.

Nous sommes à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Nous vous prions de croire, Cher confrère, à l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Professeur

C'est ainsi que **14 ans plus tard en décembre 2008**, les parents d'A-M et E-D décident après une discussion avec un médecin de famille, d'emmener leurs enfants au laboratoire d'hématologie afin d'effectuer le dépistage des thrombophilies héréditaires. Ils ne connaissent que peu de choses sur les conséquences que peuvent avoir ces thrombophilies, si ce n'est qu'elles peuvent favoriser le risque de thrombose. Ce sujet les inquiète, ils préfèrent être prudents, écouter les médecins, et les emmener effectuer les analyses. Leur fils, E-D n'est pas porteur. A-M quant à elle présente **une résistance à la protéine C activée due à un facteur V Leiden à l'état hétérozygote**. Cette découverte a alors marqué le début d'une série de problèmes pour la jeune fille.

4.5.3 Conséquence de la contre-indication de la contraception oestroprogestative pour A-M

La sentence tombe, selon les recommandations déjà établies à l'époque. « **Pour les femmes présentant une thrombophilie biologique identifiée, la contraception oestroprogestative quelle qu'elle soit (pilule, patch, anneau) est contre-indiquée** ». Les résultats sont transmis à la gynécologue qui lui avait prescrit la pilule en 2006. Cette dernière exécute la décision du laboratoire d'hématologie, et décide de **stopper la prise de la TRINORDIOL® pilule oestroprogestative de 2G** pourtant bien tolérée par la patiente. Les pilules 2G sont d'ailleurs normalement indiquées en 1^{ère} intention chez les jeunes femmes lorsque rien ne les contre-indique et sont celles dont le risque thromboembolique est le plus faible. Les **contraceptifs** à base de **progestatifs seuls**, les méthodes mécaniques, barrières ou naturelles **étant autorisés** dans ce cas, la gynécologue lui prescrit la pilule **CERAZETTE®** (désogestrel) qui est une **pilule micro-progestative pure**. A l'époque la patiente ne présentait pas du tout d'acné et n'en avait jamais souffert à l'adolescence. **Cette pilule est cependant connue pour provoquer très fréquemment de l'acné comme tous les progestatifs purs micro ou macrodosés que ce soit en prise orale ou non**. Le résumé des caractéristiques présenté dans le *tableau VIII* ci-dessous du produit de la pilule CERAZETTE® confirme d'ailleurs cet effet indésirable de l'acné ⁸¹.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA*)	Fréquence des effets indésirables		
	Fréquent ≥ 1/100	Peu Fréquent < 1/100, ≥ 1/1000	Rare < 1/1000
Infections et infestations		Infections vaginales	
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur, diminution de la libido, humeur dépressive		
Affections du système nerveux	Céphalées		
Affections oculaires		Intolérance aux lentilles de contact	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie	Rash, urticaire, érythème noueux
Affections des organes de reproduction et du sein	Mastodynie, saignements irréguliers, aménorrhée	Dysménorrhée, kyste ovarien	
Troubles généraux et anomalies liées au site d'administration		Asthénie	
Investigations	Prise de poids		

Tableau VIII - Résumé des caractéristiques de la pilule CERAZETTE®

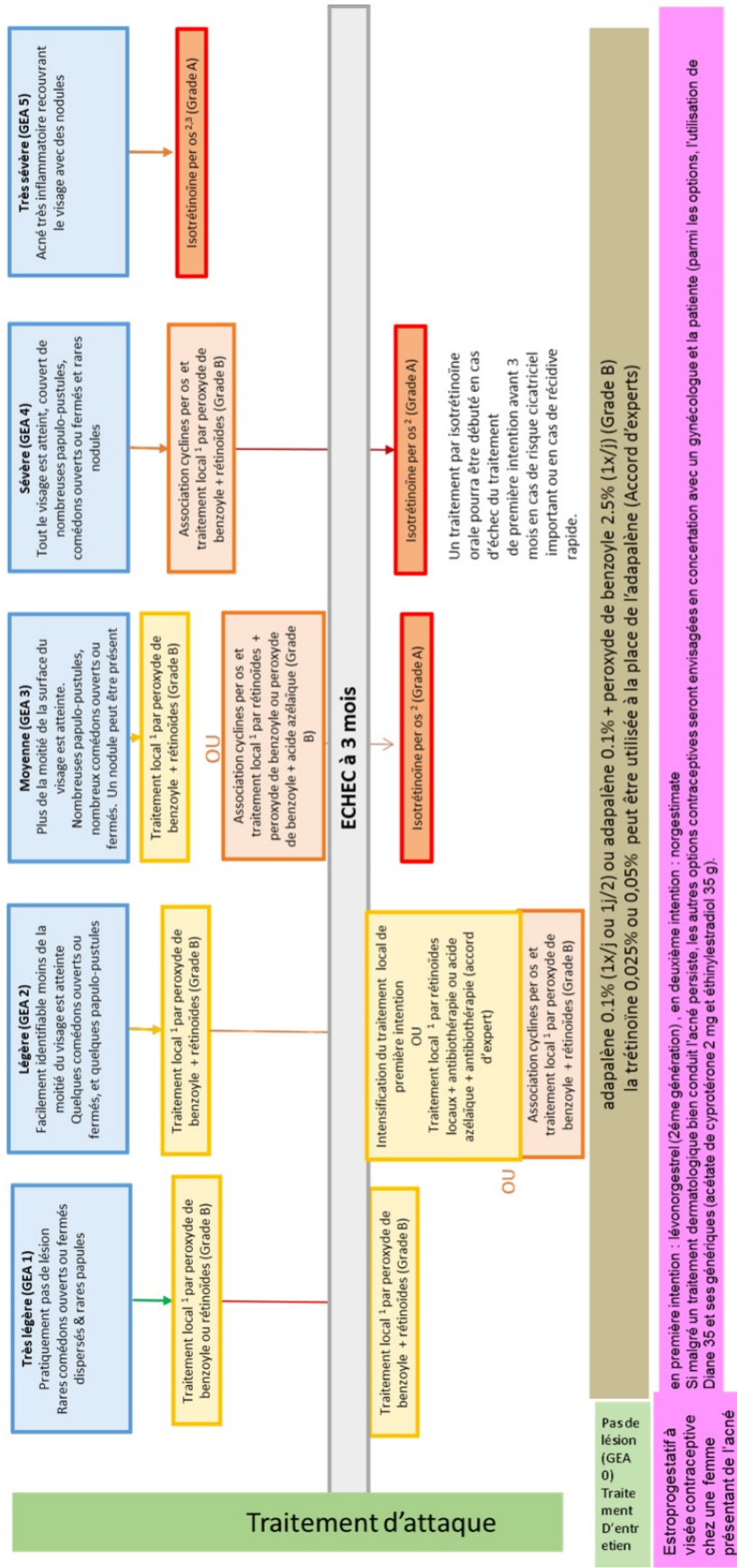
L'usage des progestatifs purs reste, malgré tous ses avantages, minoritaire dans tous les pays du monde car ses **inconconvénients mineurs sont fréquents et mal vécus : acné, hirsutisme et prise de poids sont courants**, la diminution de la libido mais surtout l'aménorrhée ou les saignements incontrôlés sont imprévisibles et limitent l'adhésion des femmes à cette méthode⁸².

1 an après le début de la prise de la CERAZETTE®, A-M qui a 19 ans à l'époque se met progressivement à avoir de l'**acné**. Cette dernière est localisée principalement sur les joues, le bas du menton, et dans le dos. Elle souffre d'une acné mixte avec des lésions rétentionnelles et inflammatoires (points noirs, papules, pustules, classée au départ de gravité moyenne selon les recommandations de la société française de dermatologie rappelées dans le *tableau IX* ci-dessous⁸³.

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE DERMATOLOGIE

Prise en charge de l'acné

Algorithme Recommandations de prise en charge de l'acné



1 Rétinoïdes signifie trétinoïne 0,025% ou 0,05% ou adapalène 0,1% - peroxyde de benzoyle signifie peroxyde de benzoyle à 2,5 ou 5 ou 10% - acide azélaïque signifie acide azélaïque 15 ou 20%
2 L'isotrétinoïne per os : débuté à au moins 0,5 mg/kg/jour et jusqu'à une dose cumulée comprise entre 120 et 150 mg/kg. En raison des effets indésirables observés sous isotrétinoïne, et en particulier en raison du risque tératogène, il est fondamental que les recommandations associées à sa prescription soient respectées
3 Pour les formes avec forte composante rétentionnelle, l'isotrétinoïne doit être débutée à dose plus faible (0,2 à 0,3 mg/kg/jour) afin de réduire les risques d'exacerbation aiguë et sévère (acné fulminans). (Accord d'experts)

Tableau IX - Acné : Recommandations de la société Française de Dermatologie

Pour rappel les traitements les plus utilisés par les dermatologues par voie topique et ceux utilisés les plus fréquemment par voie orale, comprenant pour les femmes la composante hormonale sont présentés dans les tableaux X et XI ci-dessous⁸⁴.

rétinoïdes topiques	peroxyde de benzoyle	topiques antibiotiques	rétinoïdes locaux en association	acide azélaïque
adapalène : DIFFERINE® isotrétinoïne : ROACCUTANE® trétinoïne : EFFEDERM® KETREL® LACACID® RETACNYL®	peroxyde de benzoyle : CURASPOT® CUTACNYL® ECLARAN® PANNOGEL® PAPCLAIR®	clindamycine : DALACINE® ZINDACLIN® érythromycine : ERYACNE® ERYFLUID® ERYTHROGEL®	adapalène + peroxyde de benzoyle : EPIDUO® trétinoïne + érythromycine : ERYLIK®	acide azélaïque : FINACEA® SKINOREN®

Tableau X - Traitements de l'acné : voie topique

gluconate de zinc	antibiotiques <i>per os</i>	isotrétinoïne	hormonothérapie
zinc : EFFIZINC® GRANION DE ZINC® RUBOZINC®	doxycycline : DOXYCYCLINE® VIBRAMYCINE® érythromycine : EGERY® ERYTHROCINE® lymécycline : TETRACYCLINE® TETRALYSAL® méthylèncycline : PHYSIOMYCINE®	isotrétinoïne : ACNETRAIT® CONTRACNE® CURACNE® PROCUTA®	éthinylestradiol + cyprotérone DIANE 35® éthinylestradiol + norgestimate TRIAFEMI®

Tableau XI - Traitements de l'acné : voie orale

Elle consulte immédiatement une dermatologue, car à 19 ans elle est très soucieuse de son image et très complexée par son acné. Elle effectue des visites régulières pour essayer de venir à bout de ce mal qui la ronge. Tous les premiers traitements lui sont

prescrits d'abord localement: rétinoïdes, antibiotiques locaux, peroxyde de benzoyle, puis plusieurs antibiothérapies orales, lasers, peeling, photothérapie par LED.

Elle prend également extrêmement soin de sa peau, n'utilise que des produits adaptés achetés en pharmacie. AVENE® LA ROCHE POSAY® sont à l'époque ses marques favorites. Aucun cosmétique de parfumerie, ni de grande distribution. Elle nettoie son visage matin et soir avec un gel nettoyant moussant pour peau mixte à grasse à problèmes, elle camouffle son acné avec un fond de teint non comédogène, se démaquille constamment avant de se coucher, applique une crème désincrustante et entretient également sa peau avec des gommages 1 fois par semaine. Malgré une routine irréprochable et quelques courtes périodes d'accalmies, tous ces traitements s'avèrent être des échecs car **les années passent et A-M a toujours une acné résistante.**

La dermatologue ne sachant plus que faire pour la traiter, suggère de demander à la gynécologue de lui prescrire une pilule autre que la CERAZETTE® qui ne fait qu'aggraver son cas ; et **recommande une pilule comme TRICILEST® ou TRIAFEMI® à base de Norgestimate qui ont une double AMM : contraceptif et anti-acnéique⁸⁵.** Les pilules à potentiel acnéique ou antiacnéique sont présentées dans le *tableau XII* ci-dessous.

Potentiellement acnéigènes

Contraceptions progestatives (progestatifs – androgéniques)

Per os : desogestrel : Cerazette®

SIU au levonorgestrel : Mirena®

Implant au 3 céto desogestrel : Implanon®

Contraceptions estroprogestatives

Par voie orale

Progestatifs dits de 1^{re} génération, androgéniques

Lynestrenol : Ovanon®, Physiostat®

Norethistérone : Miniphase®, Ortho-Novum®, Trentoviane®, Triella®

Norgestriénone : Planor®

Progestatifs dits de 2^e génération, androgéniques

Lévonorgestrel : Adepal®, Daily®, Ludeal®, Minidril®, Trinordiol®

Norgestrel : Stediril®

Progestatifs dits de 3^e génération, potentiellement androgéniques

Desogestrel : Cycleane®, Mercilon®, Varnoline®

Gestodène : Harmonet®, Meliane®, Minesse®, Moneva®, Minulet®, Phaeva®, Tri-Minulet®

Anneau vaginal à l'étonogestrel : Nuvaring®

Patch au norelgestromine : Evra®

Potentiellement antiacnéiques

Selon le progestatif antiandrogénique

Acétate de chlormadinone : Belara®

Acétate de cyprotérone : Diane 35® et copies

Dienogest : Valette®, Celimona®, Jeanine®, non disponibles en France ; Qlaira® (valérate d'E2 et non éthinylestradiol)

Drospirénone : Jasmine®, Jasminelle®, Yaz®

Norgestimate : Triafemi®, Tricilest®

E2 : valérate d'estradiol.

Tableau XII - *Contraceptions hormonales, selon leurs potentialités androgéniques ou antiandrogéniques antiacnéiques*

86

Un **problème** se pose cependant : son FVL contre-indique la prise d'oestroprogestatifs ; et il s'avère que ces les spécialités à base de Norgestimate contiennent des estrogènes qui augmentent le risque thromboembolique...

Revenir à la prise de la pilule de 2G TRINORDIOL® qui est une pilule plus neutre (elle ne favorise pas l'acné mais n'a pas non plus d'action bénéfique) n'est pas une possibilité envisageable car cette contraception en contient également. La **dermatologue désolée se retrouve dans l'impasse** ; elle ne peut également pas lui prescrire de l'**isotrétinoïne** per os car les recommandations sont strictes et claires à ce sujet, on ne peut prescrire ce

médicament uniquement dans une réglementation rigoureuse et encadrée à cause de ses nombreux effets indésirables et des risques tératogènes qu'il entraîne.

Elle doit donc bénéficier d'un contraceptif pendant toute la durée du traitement. **Cependant il n'est absolument pas recommandé de prendre un tel principe actif avec la pilule CERAZETTE® (désogestrel) puisque cela va réduire, voir annihiler les effets de l'isotrétinoïne.** Le risque de récurrence est fort à l'arrêt du traitement car les progestatifs aggravent l'acné lorsqu'on y est prédisposé. C'est l'impasse thérapeutique.

A-M décide alors de tout abandonner et d'arrêter totalement la pilule. A 20 ans elle se retrouve sans contraceptif.

4.5.4 5 ans après le début de l'histoire

A-M a **22 ans et toujours de l'acné.** Elle consulte à nouveau une dermatologue. Cette dernière décide de lui prescrire un bilan hormonal pour vérifier si son acné ne serait finalement pas la résultante d'un dérèglement hormonal.

Pour rappel les hormones à activité androgénique sont à contrôler dans un cas comme celui-ci ⁸⁷. Les examens indispensables de première intention sont les suivants :

- Testostérone
- Delta 4 androstènedione
- Sulfate de déhydroépiandrostérone
- 17 alpha hydroxyprogestérone
- LH plasmatique et éventuellement FSH

Une élévation de ses hormones peut conclure à une hyper androgénie et serait une explication rationnelle à l'acné adulte de cette patiente. Rien de particulier ne ressort du bilan sanguin. A-M est découragée. Sous les conseils de son entourage elle décide d'aller voir une autre gynécologue et surtout endocrinologue réputée afin d'essayer de trouver une ultime solution à ses problèmes. L'endocrinologue très compréhensive constate, et comprend ce cas plutôt complexe et décide d'écrire un courrier à une de ses consœurs du laboratoire d'hématologie, où avait été dépistée la résistance à la protéine C activée due au facteur V. Elle souhaiterait tenter de contourner l'interdiction afin de lui donner une contraception convenable qui agirait de manière positive sur son acné.

Marseille, le 7 Novembre 2013

Réf/VH

Chère

Je te confie tout particulièrement

I âgée de 22 ans.

Elle avait été explorée dans votre service en 2008 et t'amènera l'ensemble de ses examens car son papa a fait une thrombose rétinienne et dans le cadre de ce bilan de thrombose a été découverte une résistance à la protéine C activée.

La maman de son papa (sa grand-mère paternelle) est porteuse de la même anomalie, il faut savoir qu'elle a été traitée il y a très longtemps par pilule, puis par traitement hormonal substitutif sans conséquence.

a donc fait un bilan en 2008 qui retrouve chez vous une résistance à la protéine C activée et un facteur V de Leyden hétérozygote.

Elle a donc eu le courrier spécifique des patientes prédisposées aux thromboses et est depuis sous contraceptif par CERAZETTE.

Elle a une acné floride qui la perturbe et ne passe pas malgré les traitements assez compliqués.

Je voudrais savoir s'il est possible d'envisager malgré ce bilan de thrombophilie perturbé autre chose que la CERAZETTE.

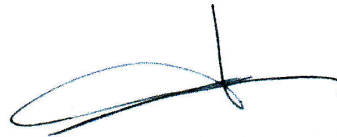
La réponse à cette requête reste négative de la part du médecin hématologue. Pour se protéger d'un éventuel accident quelconque survenant chez la patiente ils refusent toujours la prise de pilule oestroprogestative ou quelconque d'œstrogènes per os.

L'endocrinologue formule alors une autre requête pour essayer de l'aider à sortir de cette impasse.

Puis-je envisager de lui donner un peu d'ANDROCUR et éventuellement des oestrogènes par voie percutanée ?

Merci de discuter de ce dossier car ceci lui perturbe la vie.

Bien amicalement.



Docteur V.

La demande de l'association suivante sera acceptée par le médecin du service d'hématologie.

Pour rappel :

Les causes de l'acné sont multiples mais sous l'influence des hormones sexuelles mâles (androgènes), les glandes sébacées qui produisent une quantité excessive de sébum. Les androgènes stimulent également la prolifération excessive de kératinocytes dans le canal du follicule pileux par lequel s'écoule le sébum, qui se bouche. Ceci forme un comédon, puis provoque une multiplication bactérienne et une inflammation. Apparaissent ensuite des pustules, papules ou nodules⁸⁸.

Explication de la demande de l'endocrinologue :

ANDROCUR® (acétate de cyprotérone) est un stéroïde qui exerce deux effets cliniques distincts :

- Un effet antiandrogène : l'acétate de cyprotérone bloque la fixation de la dihydrotestostérone : métabolite actif de la testostérone sur son récepteur.

- Un effet progestatif/antigonadotrope : l'acétate de cyprotérone exerce une rétroaction sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en inhibant la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH), ce qui entraîne une diminution de la production de testostérone⁸⁹.

Destiné selon les dosages 50 ou 100mg au traitement du cancer de la prostate chez les hommes ou de hyper-androgénie (voir l'hirsutisme) chez les femmes c'est un médicament qui se prend par voie orale sous forme de comprimés.

En association avec **OESTRODOSE®** par voie percutanée. Un gel à appliquer localement sur le bras de préférence. Il contient **17 β Estradiol** (exprimé en estradiol anhydre) 0,06 g Pour 100 g.

Une pression correspond à 1,25 g de gel, soit 0,75 mg d'estradiol : flacon de 64 doses de gel.

Le principe actif, 17 β-estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Contrairement aux œstrogènes par voie orale environ 10 % de la dose appliquée est absorbé; une pression correspond à l'absorption de 75 µg d'estradiol. L'estradiol est transitoirement stocké au niveau de la couche cornée épidermique. La diffusion systémique s'effectuant à partir du réseau vasculaire dermique est lente. La prise d'œstrogènes par voie percutanée n'augmente donc pas le risque de thrombose veineuse.

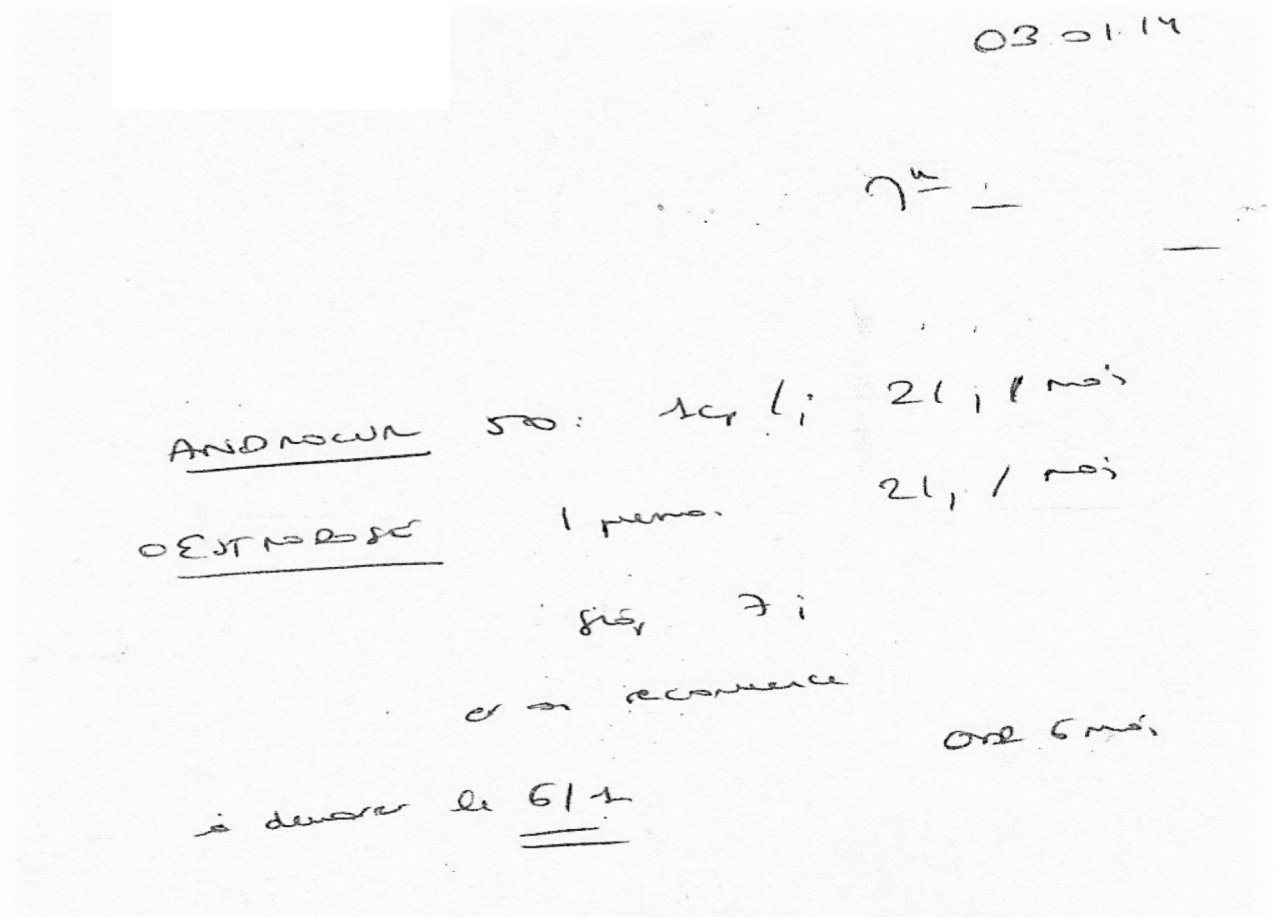
Ce médicament est utilisé dans son usage fréquent afin de palier au déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées ou en prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.

Elle explique à A-M que **l'ANDROCUR® va permettre de bloquer la production d'hormones dites « mâles » androgènes et peut aider dans certains cas à la diminution de l'acné.**

C'est également un anti-gonadotrope puissant ce qui fait de lui un contraceptif de manière détournée. Les estrogènes percutanés eux vont agir dans ce cas-là en synergie et conforter l'effet contraceptif.

4.5.5 Expérience ANDROCUR®

En janvier 2014, à 23 ans A-M démarre ANDROCUR® 50mg avec la posologie suivante : 1cp/jour et une pression d'OESTRODOSE®/jour pendant 21 jours, 7 jours d'arrêt puis redémarrage d'un nouveau cycle.



L'expérience dure en tout 8 mois et ne s'avère pas concluante du tout. L'acné a légèrement diminué pendant la prise du traitement, mais le rapport bénéfice risque de cette prise de médicament reste pour A-M largement négatif. Au cours du traitement elle a souffert de céphalées violentes, de sensations d'essoufflement, de nausées, et d'une prise de poids très rapide durant ces 8 mois. **Elle arrête donc ce médicament en septembre 2014.** L'acné revient peu à peu insidieusement, et son moral est au plus bas.

4.5.6 *Etat des lieux 7 ans après le début de l'histoire*

En octobre 2015, soit après 1 an de prise d'ANDROCUR® l'acné est toujours là. A-M ne supporte plus son état et décide cette fois-ci de changer de dermatologue. Un avis neuf qui lui permettra peut être d'explorer une solution qu'elle n'a pas encore expérimentée. En l'examinant le dermatologue classe son acné de sévère et résistante et déclare **que la seule solution serait l'isotrétinoïne per os**. Il explique cependant qu'en tant que nouvelle patiente, il doit d'abord s'assurer que l'isotrétinoïne per os ne peut être évitée et lui **prescrit 3 mois d'antibiotiques** doxycycline 100mg 1cp/jour ainsi qu'ERYLIK® (isotrétinoïne + erythromycine) en crème et EPIDUO® (adaptalène + peroxyde de benzoyle) en gel. En parallèle il recommande une nouvelle prise de sang hormonale ainsi qu'une échographie pour vérifier qu'elle n'est pas atteinte du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)⁹⁰.

Le **SOPK** se caractérise par une augmentation inhabituelle de la production d'androgènes (hormones mâles) dans les ovaires, ce qui perturbe la production d'ovules. Au lieu d'être libérés au moment de l'ovulation, les ovules se transforment en kystes, de petites poches remplies de liquide. Ces kystes s'accumulent dans les ovaires et augmentent parfois de volume. Le SOPK est le nom donné à un grand nombre de symptômes. Les femmes qui en sont atteintes peuvent présenter des symptômes dont l'intensité varie. L'acné est un des symptômes du SOPK.

Encore une fois rien ne ressort d'anormal à la prise de sang et A-M ne souffre pas non plus du SOPK.

Au bout de 2 mois d'antibiothérapie elle arrête son traitement à cause d'une hypertension intracrânienne provoquée iatrogénique. L'acné a légèrement diminué mais est toujours présente en bas du visage.

4.5.7 *Etat des lieux 8 ans après le début de l'histoire : la question de l'isotrétinoïne se pose à nouveau*

En janvier 2016, après tous ces échecs, la gynécologue et le dermatologue préconisent de nouveau la prise de **l'isotrétinoïne** en dernier et ultime solution. A-M aimerait éviter le recours à ce médicament. En effet ce traitement est connu pour ses nombreux effets indésirables dont le **risque tératogène**. La prescription nécessite donc préalablement le recueil de **l'accord de soins et de contraception** de la jeune femme et la remise d'un carnet-patient complété. La prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle ordonnance ; elle est subordonnée à l'obtention d'un

résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patiente ⁹¹.

Or A-M n'a plus de contraception. Elle ne veut pas prendre le risque d'accentuer son acné avec CERAZETTE® ou d'autres progestatifs ; et elle ne peut pas prendre de pilule ou d'autres contraceptions oestroprogestatives à cause de son anomalie. Ce qui pose à nouveau problème, car il lui faut impérativement un contraceptif pour effectuer le traitement à base d'isotrétinoïne.

4.5.8 Stérilet au cuivre

La gynécologue-endocrinologue décide donc de prescrire un **DIU au cuivre short NT 380** : un stérilet sans aucune hormone, adapté aux nullipares ; qui s'avère être la seule solution aux contre-indications d'A-M afin qu'elle puisse à nouveau bénéficier d'un moyen de contraception efficace quoi qu'elle décide concernant la prise de l'isotrétinoïne. Une fois la prescription du stérilet en sa possession. Le doute va s'installer chez notre patiente, elle se sent perdue. En tant que jeune femme active Elle n'a pas envie de subir tous les effets indésirables de l'isotrétinoïne. Les effets néfastes occasionnés par ce médicament freinent sa motivation (sécheresse oculaire et cutanée, fatigue ; et même s'ils sont classés comme rares : dépression et risques psychiatriques l'effraient). Malgré tout, elle se décide à prendre rendez-vous pour la pose du DIU au cuivre. L'insertion se déroule parfaitement bien : en quelques secondes et sans aucune douleur. La gynécologue précise qu'elle peut avoir quelques spasmes dans le bas ventre toute la matinée quelques heures durant, mais que la douleur s'estompera rapidement à l'aide d'anti-spasmodiques.

Mais pour A-M, c'est tout l'inverse qui se produit. En rentrant chez elle, et au fur et à mesure que les heures passent, la douleur s'intensifie. Les spasmes dans le bas ventre se multiplient et son organisme rejette le corps étranger. Elle commence à se sentir très fébrile. Sa famille inquiète décide de l'accompagner le plus vite possible chez la gynécologue. Elle déclare qu'il est anormal de souffrir de la sorte et décide de lui retirer immédiatement le stérilet. Prise de sang et analyses sont effectuées pour s'assurer de l'absence d'infections. Rien à signaler. Le stérilet était bien posé et n'avait pas bougé. La gynécologue pense à un rejet du stérilet dû à la nulliparité de la patiente. Elle pourra retenter l'expérience de la pose après une éventuelle grossesse.

En attendant notre patiente se retrouve **toujours sans contraception**. Elle est **de plus en plus lassée et découragée**. Selon elle, tout aurait été bien plus simple si elle avait pu conserver sa pilule de 2^{ème} génération TRINORDIOL® ou bénéficier d'une pilule ayant l'AMM

dans l'acné. Ainsi ses deux problèmes : acné et contraception auraient été réglés par la simple prise d'un comprimé.

4.5.9 Alternatives et méthodes naturelles pour traiter l'acné ⁹²

En mai 2016 à peine quelques mois après ses malheureuses expériences, A-M s'intéresse à la **phytothérapie et l'aromathérapie** grâce aux conseils d'une amie passionnée de médecine naturelles. Elle s'intéresse tout particulièrement aux vertus des **huiles essentielles** et aux **huiles végétales naturelles** et accorde également plus d'attention à son **alimentation** en tentant d'éviter un maximum la consommation de produits à base de lait de vache qui serait un facteur aggravant de l'acné.

Elle démarre une nouvelle routine, et décide de d'utiliser uniquement des cosmétiques et des produits naturels issus de **l'agriculture biologique**. Le soir elle se démaquille avec un coton et de **l'huile de Jojoba** qui est une huile très appréciée depuis l'antiquité par les Aztèques, l'huile végétale de Jojoba est originaire du nord du Mexique. Elle a une composition quasiment identique du sébum humain ; l'huile de Jojoba rééquilibre la peau sans l'agresser. C'est une huile non grasse et **non comédogène**. Puis elle utilise un **savon saponifié à froid** pour enlever les impuretés restantes avant de terminer par un bon rinçage à l'eau tiède. Ce procédé de fabrication, qui implique de toutes petites quantités, échappe à la logique industrielle. Un savon saponifié à froid est un savon fabriqué de manière artisanale. Les huiles végétales qui le composent ne sont pas surchauffées. On n'en dénature donc pas leurs propriétés. Un vrai savon à froid contient naturellement de la glycérine, qui est très hydratante que l'on ne retrouve pas dans les savons industriels. Elle termine enfin par l'application d'un **sérum « maison »** dont la composition est la suivante :

- huile végétale d'Argousier 8 ml
- huile végétale de Nigelle 10 ml
- huile végétale de Jojoba 10ml
- huile essentielle de géranium 10g
- Huile essentiel petit grain bigarade 10 g
- Huile essentielle de Tea tree
- Huile essentielle d'hélichryse 10g

Le matin elle applique sur son visage un **hydrolat de lavande** (une distillation à la vapeur de plantes récupérée lors de la fabrication des huiles essentielles). Cette eau florale est utilisée pour ses propriétés antiseptique, cicatrisante, anti-infectieuse, rafraichissante et régénératrice. Il faut noter également que ces eaux aromatiques ont un PH proche de celui

de la peau. Puis elle mélange dans le creux de la main un peu de **gel d'Aloe Vera** et quelques gouttes d'huile de Jojoba afin de créer une émulsion au contact du visage encore humidifié par l'eau florale. Le gel d'Aloe Vera est riche en vitamines, oligo-éléments, enzymes et acides aminés. Ce dernier possède des vertus très intéressantes pour la peau. Il est cicatrisant, hydratant et apaisant et régénérateur de l'épiderme.

Sur les **boutons enflammés** elle applique localement à l'aide d'un coton tige quelques gouttes (2 à 3 gouttes) d'huile essentielle de **Tea tree ou de Niaouli**. L'huile essentielle de Tea Tree appelée l'arbre à thé a une odeur forte et camphrée bien qu'elle ne contienne pas de camphre mais elle n'est pas désagréable pour autant. Elle est très connue pour ses puissantes vertus anti-infectieuse, antibactérienne, calmante et régénératrice. Il faut l'utiliser avec précaution car elle peut être trop active, trop forte pour certaines peaux sensibles et réactives. L'huile essentielle de Niaouli a une odeur qui rappelle celle de l'eucalyptus. Elle est très intéressante pour soigner localement un bouton et elle combat l'inflammation et favorise la cicatrisation.

En quelques mois la qualité de la peau d'A-M s'est améliorée, avec nettement moins de points noirs et de boutons enflammés. **Elle a aujourd'hui gagné une grande bataille sur l'acné adulte mais à 26 ans, son combat n'est pas terminé puisqu'elle ne bénéficie toujours pas de moyen de contraception efficace.**

5 Conclusion et perspectives

Actuellement, les recommandations de la Haute Autorité de Santé ainsi que les autres recommandations françaises et internationales ne sont pas suffisantes pour éviter les maladies thromboemboliques. En effet, ces recommandations prennent en compte les facteurs de risques biologiques recherchés dans le bilan de thrombophilie, alors que la question de l'identification des femmes qui doivent bénéficier d'un tel bilan fait toujours débat.

Le cas particulier du facteur V Leiden hétérozygote quant à lui, est encore trop peu étudié. Nous savons certes que cette mutation augmenterait le risque relatif de développer une maladie thromboembolique, mais les publications ayant spécifiquement étudié les risques réels encourus par les principales anomalies du bilan de thrombophilie chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés sont rares, et celles qui existent reposent sur de faibles effectifs. Nous l'avons également souligné précédemment la pénétrance du facteur V Leiden est faible. On peut donc s'interroger sur la pertinence du dépistage des thrombophilies génétiques sur des patientes comme c'est le cas de A-M porteuse d'un facteur V Leiden sans facteurs de risques supplémentaires associés.

Ce qui est certain, c'est que le résultat de la balance « bénéfice/risque » a été sous-estimé dans le cas de A-M car elle s'est retrouvée privée à 18 ans d'une contraception efficace ; la plus utilisée pour les jeunes filles de son âge. Même devant son acné résistante et malgré l'impact psychologique que cela a pu avoir sur cette patiente au cours des années, les cliniciens et prescripteurs se sont montrés réticents et ont appliqué la recommandation interdisant la prescription des oestro-progestatifs en cas de présence de thrombophilie biologique.

Les études et les articles cités tout au long de l'élaboration de cette thèse montre justement que l'impact psychologique de ce dépistage est aussi sous-estimé et négligé alors qu'il devrait être pris en compte. La jeune femme de notre cas, A-M est la démonstration d'un cas complexe qui montre une nécessité d'évolution des pratiques et des recommandations qui n'ont pas évoluées depuis 1996.

De plus l'accident oculaire de son père il y a plus de 20 ans en 1994 qualifié de « thrombose veineuse rétinienne » serait plutôt qualifié aujourd'hui par la médecine « d'occlusion veineuse rétinienne ».

Voici ce que l'on sait à l'heure actuelle des occlusions veineuses rétinienne⁹³.

Les occlusions veineuses rétinienne peuvent survenir à tout âge, chez les adolescents comme chez les personnes âgées, avec un âge moyen de survenue entre 55 et 65 ans. Chaque année en France, on estime que 20 000 personnes sont atteintes. Les occlusions veineuses rétinienne sont la conséquence d'un ralentissement brutal de la circulation veineuse dans la rétine. Selon le siège de l'obstruction, on distingue deux formes cliniques :

- Dans le nerf optique : occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR), ou occlusion hémisphérique en cas de veine centrale dupliquée ;
- Dans la rétine, au niveau d'un croisement artério-veineux : occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR).

Lorsqu'une occlusion veineuse survient, le sang ne peut plus s'évacuer normalement hors de l'œil ; il en résulte un ralentissement de la circulation sanguine et une pression élevée dans les veines. Ces phénomènes se traduisent au fond d'œil par une dilatation des veines et l'apparition d'hémorragies. Deux phénomènes concourent à faire chuter la vision : Le ralentissement circulatoire (pouvant mener à une souffrance de la rétine par manque d'oxygène : l'ischémie) ; et un œdème de la rétine (l'œdème maculaire). Ces deux phénomènes sont associés à des degrés qui varient selon les patients. La cause des occlusions veineuses rétinienne est incertaine. Pour les occlusions de la veine centrale, il est possible qu'un caillot se forme dans la veine centrale, mais il n'existe aucune certitude sur ce point. L'hypertension artérielle est fréquemment retrouvée associée aux occlusions de la veine centrale de la rétine, sans que l'on comprenne bien les rapports entre les deux maladies. Pour les occlusions de branche veineuse, le mécanisme est sans doute différent. En simplifiant, il semble qu'une petite artère, dont la paroi est "durcie" (par l'hypertension artérielle par exemple), "écrase" une veine au niveau d'un croisement entre les deux. Le glaucome est aussi fréquemment associé aux occlusions veineuses rétinienne. Les occlusions veineuses sont différentes des phlébites des membres inférieurs (les patients souffrant de l'une n'ont pas plus de risque de souffrir de l'autre maladie et vice-versa), et n'ont pas de rapport avec le tabagisme. Cette maladie pourrait être génétique dans certains cas. En effet, plusieurs cas peuvent survenir au sein d'une même famille. Cependant, le gène responsable n'a pas été découvert à ce jour.

L'année 94 marque également le début de la découverte de la mutation Leiden. Le service d'hématologie ainsi que les médecins chargés de suivre le dossier du patient ne sachant pas d'où pouvait provenir cette « thrombose », ont décidé de pratiquer un bilan biologique complet ainsi que des nouvelles analyses génétiques sur le patient. On lui décèle cette anomalie génétique récemment découverte par la science, on lui propose de faire partie d'une étude sur l'anomalie puis quelques mois après on la retrouve également chez sa mère. On a décrété alors qu'il serait préférable de poursuivre l'analyse sur l'ensemble de la fratrie pour comprendre la cause de cet accident et en connaître plus sur cette mutation. Peu rassurée par cette anomalie, la famille a accepté 14 ans plus tard sans en savoir plus, cette recherche qui aurait pu être évitée. En effet les descendants n'avaient aucun facteur de risque, aucun antécédent personnel de thrombose et le propositus n'avait plus eu aucun ennui de santé.

On peut d'ailleurs aussi rappeler que les recommandations françaises insistent sur le fait que l'antécédent familial qui doit justifier un dépistage doit provenir d'un parent de premier degré, et concerner une thrombose veineuse distale, proximale ou encore une embolie pulmonaire. Or l'occlusion veineuse rétinienne n'en est pas une. A-M aurait donc pu éviter ce test ; aucun de ses parents proches n'ont eu d'accidents thromboemboliques, elle n'est pas obèse, ne fume pas, et elle était très jeune lors de la découverte de la mutation (tout juste 18 ans). Cela a entravé la prise d'une contraception adéquate, alors qu'à l'heure actuelle les autorités de santé multiplient les campagnes et œuvrent afin de maîtriser les grossesses non désirées et les interruptions volontaires de grossesse. Le cas d'A-M met en exergue que l'utilité de ce dépistage est très limitée.

Les modélisations mathématiques argumentent également en ce sens en montrant qu'afin d'éviter la survenue d'un épisode de maladie thromboembolique veineuse par an, **il faudrait réaliser la recherche du facteur V Leiden chez 10000 femmes asymptomatiques, et interdire la contraception oestroprogestative à 400 femmes porteuses asymptomatiques du facteur V Leiden**⁹⁴. La recherche de la mutation par biologie moléculaire a également un prix de revient trop élevé. Il n'est actuellement plus pratiqué systématiquement.

Nous l'avons vu, d'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé l'indication du bilan de thrombophilie repose en grande partie sur l'existence d'un antécédent familial de thrombose veineuse (au premier degré). Malgré la généralisation de cette politique il ne se dégage pas de consensus à ce sujet à l'international. **La faible valeur**

prédictive positive⁹ et la faible sensibilité^h des antécédents familiaux pour le dépistage de la thrombophilie constitutionnelle a été démontrée par plusieurs études ; et la décision de pratiquer un tel dépistage ne peut être précisément guidée par la présence ou l'absence d'une histoire familiale de maladie thromboembolique veineuse^{95 96 97 98}.

En définitive, deux problèmes devraient toujours se poser en pratique quotidienne :

- Identifier de façon fiable les femmes à risque accru de maladies thromboemboliques sous contraceptifs oraux combinés ;
- ne pas priver indûment certaines femmes d'une contraception très efficace.

En effet, en l'absence de marqueur fiable pour évaluer son pouvoir pathogène à l'échelle individuelle, le diagnostic d'une anomalie biologique peut créer un stress psychologique inutile ou avoir des répercussions sociales négatives. La recherche systématique des facteurs de risque génétiques aurait pour conséquence d'interdire les oestroprogestatifs chez environ 10% des femmes en âge de procréer, les privant ainsi de la méthode de contraception la plus efficace, sachant à l'inverse qu'un bilan biologique négatif ne garantit pas l'absence d'accident thrombotique. Les études montrent que 50 % des thromboses restent d'origine inexpliquée sans circonstance génétique ni acquise déclenchante identifiée. Les membres de la fratrie d'A-M ayant répondu négativement au test et d'autres familles dans le même cas pourraient être faussement rassurés puisque les maladies thromboemboliques n'épargnent personne. Elles apparaissent souvent lors de situations à risque qu'il faut savoir anticiper et prévenir comme la chirurgie, l'hospitalisation, la grossesse, le post-partum, l'obésité et le tabagisme.

⁹ La valeur prédictive d'un test est la probabilité qu'une condition soit présente en fonction du résultat de ce test. La valeur prédictive positive est la probabilité que la condition soit présente lorsque le test est positif.

^h La sensibilité d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée.

Découvertes récentes ⁹⁵

Quels sont les patients qui doivent réellement bénéficier du dépistage de la thrombophilie ? Cette question est au cœur des recherches actuelles.

Le dépistage génétique, appelé bilan de thrombophilie comprend à ce jour la recherche d'un déficit en Antithrombine, Protéine C, Protéine S, Facteur V Leiden, et la mutation G20210A. Cette liste n'a pas changé depuis 1996. Malgré la publication de nombreuses recommandations internationales, on constate qu'il n'existe pas de consensus sur les patients qui doivent bénéficier de ce dépistage. Chez les patients qui présentent un antécédent de thrombose veineuse, la présence d'une thrombophilie constitutionnelle n'influence pas la posologie ou la durée du traitement anticoagulant puisqu'ils n'ont pas, ou très peu, d'impact sur la réponse aux anticoagulants ou sur le taux de récurrence. Cependant, pour certains patients sélectionnés, la connaissance d'une thrombophilie constitutionnelle peut moduler la prise en charge, comme ce peut être le cas au cours de la grossesse. Le conseil génétique chez des familles ayant des antécédents avec thromboses veineuses est par ailleurs toujours débattu.

L'identification de facteurs génétiques associés à la thrombose veineuse a connu un tournant dans les années 1990 avec la généralisation de l'utilisation des outils de biologie moléculaire et la découverte de variants fréquents mais à effet modéré : les Facteur V Leiden et PTG20210A. Cependant, même s'ils présentent la même mutation, il est fréquent que des apparentés ne présentent pas les mêmes manifestations cliniques que le propositus. Par exemple, **la pénétrance du Facteur V Leiden est très faible puisque seulement 10 % des hétérozygotes et 80 % des homozygotes présenteront un jour un épisode de thrombose veineuse**, avec une variabilité de la sévérité de l'épisode.

De plus, dans ces familles, le risque de thrombose veineuse est augmenté chez les apparentés sans mutation, ce qui s'explique probablement par l'existence d'autres **facteurs génétiques de risque de thrombose encore non identifiés**. Il a par exemple récemment été démontré que le groupe sanguin ABO et les taux plasmatiques de facteur de Von Willebrand (VWF) expliquent partiellement la pénétrance incomplète de la thrombose veineuse dans ces familles. Le groupe sanguin non-O est un facteur de risque de thrombose veineuse. Les patients du groupe O présentent des taux diminués de FVIII et de facteur de von Willebrand, facteurs reconnus de thromboses veineuses.

Jusqu'en l'an 2000, on a privilégié les approches gène-candidat afin d'identifier de nouveaux variants génétiques. Cette approche repose sur la sélection de gènes potentiellement impliqués dans la physiopathologie de la thrombose veineuse (ou gènes-candidats), puis sur l'étude de l'association entre les polymorphismes de ces gènes et la thrombose veineuse. Cependant, ces approches gènes-candidats n'ont pas eu des résultats probants. Ce qui peut d'ailleurs s'expliquer soit par l'existence de variants génétiques à effets modestes que ne pouvaient mettre en évidence les études réalisées en raison de leur taille relativement petite, soit par un choix inapproprié des gènes sélectionnés, basé sur des connaissances parcellaires d'un mécanisme biologique complexe. C'est pourquoi d'autres approches basées sur des stratégies de recherche agnostiques, c'est-à-dire indépendantes de la biologie traditionnelle, ont été proposées. Les approches les plus fréquemment utilisées sont celles dites d'association « **génomique-entier** » ou « **pangénomiques** » (**GWAS**). Les avancées technologiques en matière de biologie moléculaire ont en effet permis de réaliser des études d'association non plus avec des polymorphismes de nucléotide unique (*single-nucleotide polymorphism* SNP) situés sur quelques gènes-candidats, mais avec des **centaines de milliers, répartis sur l'ensemble du génome humain**. L'intérêt de ces études est qu'elles ne nécessitent pas d'hypothèse mécanistique a priori. Ce type d'approche a donc l'énorme avantage d'identifier des **associations insoupçonnées**, permettant théoriquement d'effectuer des découvertes plus originales, impliquant des gènes non suspects au regard des connaissances actuelles sur la physiopathologie et impliqués dans de nouvelles voies physiologiques.

Les dix dernières années ont ainsi vu se multiplier les approches et les récentes études génétiques ont permis d'identifier de nombreux **polymorphismes associés à la thrombose veineuse** présentés dans le *tableau XIII* ci-dessous ⁹⁵.

Locus	SNP	Allèle ^a	Prévalence ^b	OR ^c	Phénotype associé ^d	Références bibliographiques
SERPINC1	Nombreuses mutations privées	-	-	~10	↓ AT	[11-14, 20, 21, 24]
PROC	Nombreuses mutations privées	-	-	~10	↓ PC	[11, 12, 14, 42]
PROS1	Nombreuses mutations privées	-	-	~10	↓ PS	[11, 12, 14, 37]
ABO	[O,A2] versus [A1,B]		0,30	1,80	↑ VWF, ↑ FVIII	[73, 74]
F2	rs1799963	G/ <u>A</u>	0,02	3,00	↑ FII	[52, 53, 56, 66-68]
F5	rs6025	G/ <u>A</u>	0,05	5,00	Résistance à la protéine C activée	[50-53]
F11	rs2036914	C/ <u>T</u>	0,52	1,27	↑ FXI	[23]
	rs2289252	C/ <u>T</u>	0,41	1,33	↑ FXI	[61]
FGG	rs2066865	C/ <u>T</u>	0,25	1,47	↓ Fibrinogène γ'	[99]
GP6	rs1613662	<u>A</u> /G	0,82	1,15	↑ activation et agrégation plaquettaires	[23, 101]
KNG1	rs710446	T/ <u>C</u>	0,45	1,20	↓ aPTT	[110, 111]
PROCR	rs867186	A/ <u>G</u>	0,07	1,22	↑ eEPCR, ↑ PC	[89-94, 97]
SLC44A2	rs2288904	T/ <u>C</u>	0,79	1,21	Inconnu	[116]
STXBP5	rs1039084	A/ <u>G</u>	0,46	0,78	↓ VWF	[103]
TSPAN15	rs78707713	<u>G</u> /A	0,88	1,31	Inconnu	[116]
VWF	rs1063856	A/ <u>G</u>	0,37	1,15	↑ VWF	[103]

SNP : *single-nucleotide polymorphism* ; OR : odd ratio ; AT : antithrombine ; PC : protéine C ; PS : protéine S ; VWF : facteur de von Willebrand ; FVIII : facteur VIII ; FII : facteur II ; FXI : facteur XI ; aPTT : *activated partial thromboplastin time* ; EPCR : récepteur endothélial à la protéine C.

^a Les allèles à risque sont soulignés.

^b Prévalence estimée de l'allèle à risque dans les populations de référence.

^c Odds ratio (OR) estimés associés à l'allèle à risque.

^d Phénotype associé à l'allèle à risque.

Tableau XIII - Polymorphismes associés à la thrombose veineuse

De nouvelles approches basées sur ces polymorphismesⁱ fréquents à effet faible ont été développées. Ainsi, Van Hylckama et al. ont récemment évalué la valeur prédictive de 31 polymorphismes sur le risque de récurrence de thrombose veineuse. **L'utilisation d'un score génétique** de risque prenant en compte cinq SNP (signe-nucleotide polymorphisme) situés sur les gènes *ABO*, *F11*, *F2*, *F5* et *FGG* permettait de **classer les patients en fonction de leur risque** : après un suivi de 6ans, l'incidence cumulée de la récurrence était élevée quand le score était supérieur ou égal à cinq allèles à risque (20,3 %) alors qu'elle était faible lorsque les patients présentaient un score inférieur ou égal à un allèle à risque (9,4 %). Dans le futur, la combinaison de ces scores génétiques à des variables cliniques et plasmatiques dans le cadre d'algorithmes décisionnels validés par des études d'intervention devrait permettre une meilleure évaluation du risque de récurrence de thrombose veineuse.

En définitive, une meilleure connaissance des facteurs de **risques environnementaux** et des **polymorphismes génétiques** de maladies thromboemboliques veineuses chez les

ⁱ Le polymorphisme génétique se définit par l'existence de plusieurs allèles (formes différentes d'un même gène) dans une population.

utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, et des **performances des antécédents familiaux** pour l'identification de la thrombophilie pourrait, à l'avenir, aider le clinicien dans son choix de prescription.

Le **risque psychologique** devrait également être pris en compte dans le parcours de prévention et de soin des patientes porteuses de la mutation Leiden hétérozygote, afin d'éviter l'interdiction ou la suppression systématique de la contraception oestroprogestative ; qui reste la mieux tolérée de nos jours. Grâce aux avancées de la recherche, les cas similaires aux patientes de notre cas clinique seront certainement mieux évalués, et **les recommandations pourront un jour être assouplies et modulées au cas par cas.**

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil_génital_féminin/13291, consulté le 02/04/2016.
- ² <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>, consulté le 02/04/2016.
- ³ <http://philippeportet.free.fr/physiologieCycleMenstruel.html>, consulté le 02/04/2016.
- ⁴ J. Garcia, Le point sur la contraception d'urgence, Université Bordeaux II, 2014.
- ⁵ S. Le coz, Traitements actuels de l'infertilité en vue d'une procréation médicalement assistée, Université de Nantes, 2014.
- ⁶ <http://www.avortementancic.net/spip.php?article36>, consulté le 02/04/2016.
- ⁷ <http://www.blquets.org/spip.php?article173>, consulté le 02/04/2016.
- ⁸ http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/conf2007/conf2007/030/Media/, consulté le 06/04/2016.
- ⁹ <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/contraception/36657>, consulté le 09/04/2016.
- ¹⁰ M. Angus, Histoire de la contraception de l'Antiquité à nos jours, Editions Noësis, Paris, 413 pages, 1996.
- ¹¹ <http://www.greffiernoir.com/marie-louise-giraud-la-faiseuse-d-ange-d-une-affaire-de-femmes>, consulté le 10/04/2016.
- ¹² <http://www.alternativelibertaire.org/?Histoire-du-droit-a-l-avortement>, consulté le 9/04/16.
- ¹³ <http://www.vie-publique.fr/focus/40-ans-loi-veil.html>, consulté le 10/04/2016.
- ¹⁴ https://hal-enpc.archives-ouvertes.fr/hal-01235378/file/PAPDD_Contraception_2015.pdf, consulté le 12/04/2016.
- ¹⁵ <http://www.marisoltouraine.fr/2013/01/pilules-de-3ème-génération-communique-de-marisol-touraine/>, consulté le 12/04/2016.
- ¹⁶ <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A10761>, consulté le 12/04/2016.

- ¹⁷ <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/avortements-contraception/avortements/>, consulté le 12/04/2016.
- ¹⁸ <http://www.gynecoquebec.com/sante-femme/les-methodes-physiologiques-de-contraception/30-les-methodes-physiologiques-de-contraception.html>, consulté le 11/05/2016.
- ¹⁹ <http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/les-methodes-naturelles/>, consulté le 11/05/16.
- ²⁰ <http://www.fqpn.qc.ca/?methodes=billings>, consulté le 16/05/2016.
- ²¹ <http://fr.clearblue.com/tests-ovulation-fertilite/moniteur-de-fertilite-avance>, consulté le 16/05/2016.
- ²² http://www.santeallaitementmaternel.com/se_former/comprendre_lactation/comment_ca_marche/dans_le_temps/effet_contraceptif.php, consulté le 24/05/2016.
- ²³ <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item24/site/html/1.html>, consulté le 24/05/2016.
- ²⁴ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs243/fr/>, consulté le 16/06/2016.
- ²⁵ <http://www.lepreservatif-feminin.fr/?Fiabilite-et-acceptabilite,4>, consulté le 23/07/2016.
- ²⁶ <http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/les-spermicides.htm>, consulté le 08/08/2016.
- ²⁷ <http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/le-diaphragme.htm>, consulté le 15/09/2016.
- ²⁸ http://www.bivea-medical.fr/contraception-diaphragme-a-taille-unique-920_r.htm, consulté le 22/09/2016.
- ²⁹ <http://www.contraceptions.org/contraceptions/les-contraceptions-locales/diaphragme-capes-cervicales-tab>, consulté le 22/09/2016.
- ³⁰ <http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/la-cape-cervicale.htm>, consulté le 22/09/2016.

- ³¹ <http://www.contraceptions.org/contraceptions/dispositif-intra-uterin-tab>, consulté le 07/10/2016.
- ³² <http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/le-sterilet-diu.htm>, consulté le 07/10/2016.
- ³³ Haute Autorité de Santé, Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus les plus efficaces disponibles, 2013.
- ³⁴ https://www.bayer.fr/sites/default/files/documentsproduits/jaydess_at_20131106.pdf, consulté le 19/10/2016.
- ³⁵ <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031786.pdf>, consulté le 19/10/2016.
- ³⁶ Haute Autorité de Santé, État des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée, 2013
- ³⁷ Organisation Mondiale de la Santé, Une sélection de recommandations pratiques relatives à l'utilisation de méthodes contraceptives. 2e éd, 2005.
- ³⁸ <http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/la-pilule/>, consulté le 19/10/2016.
- ³⁹ [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/(offset)/1), consulté le 24/10/2016.
- ⁴⁰ <http://www.contraceptions.org/contraceptions/pilule-tab>, consulté le 26/10/2016.
- ⁴¹ <http://www.cngof.fr/menu-la-contraception/301-la-pilule>, consulté le 27/10/2016.
- ⁴² <http://static.commentcamarche.net/sante-medecine.commentcamarche.net/faq/images/0-pz9MvzZN-contraception-femme.png>), consulté le 27/10/2016.
- ⁴³ <http://www.doctissimo.fr/medicament-QLAIRA.htm>, consulté le 27/10/2016.
- ⁴⁴ <http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/le-patch.htm>, consulté le 01/11/2016.

⁴⁵ <http://www.contractions.org/contractions/autres-methodes-hormonales/patch-tab>, consulté le 01/11/2016.

⁴⁶ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2002/200208225629/anx_5629_fr.pdf, consulté le 03/11/2016.

⁴⁷ <http://www.contractions.org/contractions/autres-methodes-hormonales/anneau-contraceptif-tab>, consulté le 03/11/2016.

⁴⁸ <http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/l-anneau-vaginal.htm>, consulté le 03/11/2016.

⁴⁹ <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229743.htm>, consulté le 06/11/2016.

⁵⁰ A. Sibuet, Bon usage contraception, Université Joseph Fourier Grenoble, 2009.

⁵¹ Assurance Maladie, Risques thromboemboliques veineux et artériels chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés : Une étude de cohorte de l'Assurance Maladie, 2013.

⁵² [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-ont-ete-les-principales-etapes-de-la-re-evaluation-des-pilules-estroprogestatives/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-ont-ete-les-principales-etapes-de-la-re-evaluation-des-pilules-estroprogestatives/(offset)/2), consulté le 06/11/2016.

⁵³ [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/(offset)/0), consulté le 06/11/2016.

⁵⁴ Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à avril 2014, 2014.

⁵⁵ <http://www.contractions.org/contractions/autres-methodes-hormonales/implant-tab>, consulté le 08/12/2016.

⁵⁶ <http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/l-implant.htm>, consulté le 08/12/2016.

⁵⁷ <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0213827.htm>, consulté le 08/12/2016.

⁵⁸ <http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/les-progestatifs-injectables.htm>, consulté le 08/12/2016.

⁵⁹ <http://www.choisirscontraception.fr/moyens-de-contraception/la-pilule/les-pilules-microprogestatives.htm>, consulté le 12/12/2016.

⁶⁰ <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214480.htm>, consulté le 12/12/2016.

⁶¹ <http://www.choisirscontraception.fr/moyens-de-contraception/la-sterilisation-a-visee-contraceptive.htm>, consulté le 18/12/2016.

⁶² <http://www.choisirscontraception.fr/urgences/la-contraception-d-urgence/la-contraception-d-urgence-hormonale.htm>, consulté le 18/12/2016.

⁶³ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1759990/fr/contraception-d-urgence-dispensation-en-officine, consulté le 18/12/2016.

⁶⁴ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60812935&typedoc=N>, consulté le 18/12/2016.

⁶⁵ http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001027/WC500023670.pdf, consulté le 18/12/2016.

⁶⁶ ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses, consulté le 19/12/2016.

⁶⁷ http://promo2004.2007.free.fr/APP/7_HEMOSTASE.htm, consulté le 21/12/2016.

⁶⁸ <http://www.fsr.ac.ma/cours/biologie/bouamoud/Chap3.pdf>, consulté le 21/12/2016.

⁶⁹ <https://gecni.medixen.fr/images/cascade-de-la-coagulation>, consulté le 21/12/2016.

⁷⁰ G. Freyburger, S.Labrouche, Facteur V Leiden (VL) et Résistance à la Protéine C activée (PCA), Facteur II Leiden (G20210 G>A), aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques, Spectra Biologie N° 62, 60-74, 2007.

⁷¹ <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/23335/ch02.html>, consulté le 22/12/16.

⁷² Haute Autorité de Santé, Pas de dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée, 2015.

⁷³ <http://www.chups.jussieu.fr/polys/hemato/POLY.Chp.19.7.html>, consulté le 29/12/2016.

⁷⁴ <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/thrombose-veineuse-phlebite>, consulté le 29/12/2016.

⁷⁵ <http://www.lab-cerba.com/pdf/0431F.pdf>, consulté le 22/12/2016.

⁷⁶ DC.Rees, M. Cox, JB.Clegg, World distribution of factor V Leiden, Lancet 346(8983), 1133-4,1995.

⁷⁷ P. Suchon, Facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés : résultats de l'étude PILGRIM (PILI Genetic Risk Monitoring), Université Aix-Marseille, 2015.

⁷⁸ Haute Autorité de Santé, Biologie des anomalies de l'hémostase tome VII : Recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V (Facteur de Leiden) et de la mutation G20210A du gène du facteur II, 2011.

⁷⁹ http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MUTATION_FACTEUR_V_LEIDEN.pdf, consulté le 22/12/2016.

⁸⁰ D. Massignon, Intérêt de la recherche des anomalies génétiques dans la maladie thromboembolique, Faculté de Médecine Lyon, 2003.

⁸¹ <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214480.htm>, consulté le 15/02/2017.

⁸² <http://www.snmv.fr/IMG/pdf/contraception.pdf>, consulté le 15/02/2017.

⁸³ Société Française de Dermatologie, Prise en charge de l'acné : « Traitement de l'acné par voie locale et générale », 2015.

⁸⁴ C. Radan, Acné de la femme adulte : conseils cosmétiques et hygiéno- diététiques à l'officine, Université de Limoges, 2015.

⁸⁵ Haute Autorité de Santé, Contraception chez l'homme et chez la femme, 2013.

⁸⁶ M. Faure, E. Drapier-Faure, Acné et contraception hormonale, Annales de dermatologie et de vénéréologie 137, 746-749, 2010.

- ⁸⁷ <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.14.html>, consulté le 16/02/2017.
- ⁸⁸ <http://guide-de-la-peau.ch/>, consulté le 01/03/2017.
- ⁸⁹ <http://omr.bayer.ca/omr/online/androcur-pm-fr.pdf>, consulté le 01/03/17.
- ⁹⁰ <http://www.cwhn.ca/fr/node/44805>, consulté le 01/03/17.
- ⁹¹ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14787_CURACNE_PIS_RI_Avis2_CT14787.pdf, consulté le 01/03/17.
- ⁹² E. Jaubert, *Secrets d'une peau nette : solutions naturelles pour en finir avec les boutons*, La plage, Paris, 72 pages, 2016.
- ⁹³ <http://www.asso-ovr.fr/occlusion-veineuse-retinienne>, consulté le 10/03/17.
- ⁹⁴ A. Appert-Flory, F. Fischer, P. Toulon, Contraception oestroprogestative et thrombophilie, *La lettre du gynécologue* N° 300, 36-39, 2005.
- ⁹⁵ P. Suchon, P-E. Morange, Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose, *EMC - Hématologie* 0, 1-11, 2016.
- ⁹⁶ GL.van Sluis, M. Söhne , DY.El Kheir, et al, Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 4, 2182-7, 2006.
- ⁹⁷ B. Cosmi, C. Legnani, F. Bernardi, et al. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 163, 1105-9, 2003.
- ⁹⁸ K. Sonnevi, A. Bergendal, J. Adami, et al. Self-reported family history in estimating the risk of hormone, surgery and cast related VTE in women. *Thromb Res* 132, 164-9, 2013.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.