



**HAL**  
open science

## La contraception féminine : aujourd'hui et demain

Corine Parodi

► **To cite this version:**

Corine Parodi. La contraception féminine : aujourd'hui et demain. Sciences pharmaceutiques. 1998.  
dumas-01598204

**HAL Id: dumas-01598204**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01598204>**

Submitted on 29 Sep 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.

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2<sup>e</sup> exemplaire

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 1998

N° d'ordre

7019

**LA CONTRACEPTION FEMININE :  
AUJOURD'HUI ET DEMAIN**

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

NOM ET PRENOM DU CANDIDAT : **PARODI Corine**

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 17 juin 1998 à 17 heures

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

Monsieur **C. RIBUOT**, Professeur

Membres :

Madame **M. BOITARD**, Maître de conférences (Directeur de thèse)

Monsieur **B. QUIRICI**, Docteur en pharmacie.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 1998

N° d'ordre

**LA CONTRACEPTION FEMININE :  
AUJOURD'HUI ET DEMAIN**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

NOM ET PRENOM DU CANDIDAT : **PARODI Corine**

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 17 juin 1998 à 17 heures

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

Monsieur **C. RIBUOT**, Professeur

Membres :

Madame **M. BOITARD**, Maître de conférences (Directeur de thèse)

Monsieur **B. QUIRICI**, Docteur en pharmacie.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE  
 ◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇

Doyen de la Faculté : Monsieur le Professeur **A. FAVIER**  
 Vice Doyen : Monsieur le Professeur **J. CALOP**

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>NOMS</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>DISCIPLINES</b>
Melle <b>AGNIUS-DELORD</b>	Claudine	PHYSIQUE PHARMACIE
Melle <b>ALARY</b>	Josette	CHIMIE ANALYTIQUE
M. <b>BAKRI</b>	Abdelaziz	PHARMACIE GALENIQUE
M. <b>BENOIT-GUYOD</b>	Jean-Louis	CHIMIE TOXICOLOGIE ET ECO-TOXICOLOGIE
M. <b>CALOP</b>	Jean	PHARMACIE CLINIQUE ET BIOTECHNIQUE
M. <b>CUSSAC</b>	Max	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. <b>DEMENGE</b>	Pierre	PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE
M. <b>DROUET</b>	Emmanuel	BACTERIOLOGIE
M. <b>FAVIER</b>	Alain	BIOCHIMIE
Mme <b>GOULON</b>	Chantal	PHYSIQUE PHARMACIE
Mme <b>GRILLOT</b>	Renée	PARASITOLOGIE
M. <b>LECLERC</b>	Gérard	CHIMIE ORGANIQUE
Mme <b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE
M. <b>ROCHAT</b>	Jacques	HYGIENE ET ENVIRONNEMENT DROIT ET ECONOMIE
Mme <b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	BIOCHIMIE
Melle <b>STEIMAN</b>	Régine	BIOLOGIE CELLULAIRE
M. <b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	PHARMACIE GALENIQUE

# **REMERCIEMENTS**

A Monsieur RIBUOT,  
qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse,  
qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance.

A Madame BOITARD,  
qui a su me guider par son aide et ses conseils dans l'élaboration de ce travail,  
qui a mis sa compétence, sa disponibilité et son dynamisme au service de cet  
ouvrage afin de le juger,  
qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde considération.

A Monsieur QUIRICI,  
qui a bien voulu apporter le regard du pharmacien d'officine, sa compétence pour  
juger ce travail,  
qu'il soit assuré de ma réelle gratitude.

A mes parents,  
qu'ils soient remerciés pour leur écoute, leur patience, leur soutien durant mes  
études,  
qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma persévérance.

A mes soeurs Katia et Barbara,  
A mon ami Guy-Noël qui a su être à mes côtés et me soutenir chaque jour,  
A mes ami(es)

Je dédie ce travail.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	11
<b>PHYSIOLOGIE SEXUELLE</b> .....	14
<u>I. – PHYSIOLOGIE FEMININE</u> .....	15
I.1. – La fonction ovarienne.....	15
I.1.1. – Production d’ovules .....	15
I.1.2. – Sécrétion des hormones sexuelles .....	15
I.2. – Contrôle de la fonction ovarienne.....	16
I.3. – Modifications utérines au cours du cycle menstruel.....	17
<b>LES METHODES CONTRACEPTIVES ACTUELLES</b> .....	19
<u>I. – LES METHODES DITES « NATURELLES »</u> .....	23
<u>II. – METHODES DE DETECTION DE LA PERIODE D’OVULATION</u>	
<u>PAR LA FEMME ELLE-MEME</u> .....	24
II.1. – Ladycomp®-Babycomp® .....	24
II.2. – Persona® .....	25
<u>III. – LES METHODES MECANQUES (LA CONTRACEPTION</u>	
<u>VAGINALE)</u> .....	26
III.1. – Les méthodes occlusives .....	26
III.1.1. – Les diaphragmes.....	26
III.1.1.1. – Mécanisme d’action .....	27
III.1.1.2. – Technique d’utilisation pratique .....	27
III.1.1.3. – Indications préférentielles .....	28
III.1.1.4. – Diaphragme et MST .....	28
III.1.1.5. – Efficacité. Acceptabilité .....	28
III.1.2. – Les capes cervicales .....	28
III.1.3. – Le préservatif féminin.....	29
III.2. – La contraception chimique vaginale .....	31
III.2.1. – Les spermicides.....	31

III.2.1.1.	- Les différents principes actifs.....	31
III.2.1.2.	- Les formes galéniques.....	32
III.2.1.3.	- Indications .....	33
III.2.1.4.	- Précautions d'emploi - Interactions médicamenteuses .....	34
III.2.1.5.	- Efficacité.....	34
III.2.2.	- Les éponges vaginales ou tampons.....	35
III.2.2.1.	- Description.....	36
III.2.2.2.	- Mécanisme d'action .....	36
III.2.2.3.	- Mode d'emploi.....	36
III.2.2.4.	- Indications - Contre-indications .....	36
III.2.2.5.	- Tolérance .....	37
III.2.2.6.	- Efficacité.....	37
IV.	<u>LES DISPOSITIFS INTRA-UTERINS (DIU)</u> .....	38
IV.1.	- Les différents types de DIU .....	39
IV.1.1.	- DIU inertes .....	39
IV.1.2.	- DIU bioactifs .....	39
IV.1.2.1.	- Les DIU au cuivre.....	39
	a) Les différentes catégories .....	39
	b) Mécanisme d'action .....	42
IV.1.2.2.	- Les DIU à la progestérone.....	44
	a) Progestasert® 38 mg .....	44
	b) DIU au lévonorgestrel : Mirena® .....	46
V.	<u>LA CONTRACEPTION HORMONALE</u> .....	48
V.1.	- Les associations estro-progestatives (EP).....	49
V.1.1.	- Contraception orale combinée .....	51
V.1.2.	- Contraception orale séquentielle.....	52

V.1.3. – Mode d'action et efficacité .....	52
V.2. – Les méthodes progestatives pures .....	53
<u>VI. – LA PILULE DU LENDEMAIN</u> .....	57
VI.1. – La mifépristone.....	57
VI.2. – Dans les 72 heures.....	60
<u>VII. – LA STERILISATION FEMININE</u> .....	62
<b>AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES METHODES ACTUELLES</b>	65
<u>I. – LES METHODES D'AUTO-OBSERVATION FEMININES</u> .....	67
<u>II. – LA CONTRACEPTION PAR ESTROPROGESTATIFS</u> .....	68
<u>III. – LES PROGESTATIFS ORAUX ET INJECTABLES</u> .....	71
III.1. – Oraux.....	71
III.2. – Injectables.....	71
<u>IV. – LES CONTRACTIONS « BARRIERES »</u> .....	72
IV.1. – Le DIU .....	72
IV.2. – Les diaphragmes.....	73
IV.3. – Les spermicides .....	74
IV.4. – Le préservatif féminin.....	75
<u>V. – LES EPONGES CONTRACEPTIVES VAGINALES OU</u> <u>TAMPONS IMPREGNES DE SPERMICIDES</u> .....	75
<u>VI. – LES IMPLANTS</u> .....	76
<u>VII. – ANALOGUES LHRH</u> .....	76
<b>EVOLUTION ET PERSPECTIVES D'AVENIR EN MATIERE DE</b> <b>CONTRACEPTION</b> .....	77
<u>I. – LA CONTRACEPTION HORMONALE DE DEMAIN</u> .....	80
I.1. – La pilule estroprogestative.....	80
I.1.1. – Introduction de l'estrogène naturel.....	80
I.1.2. – Des formes retard.....	81

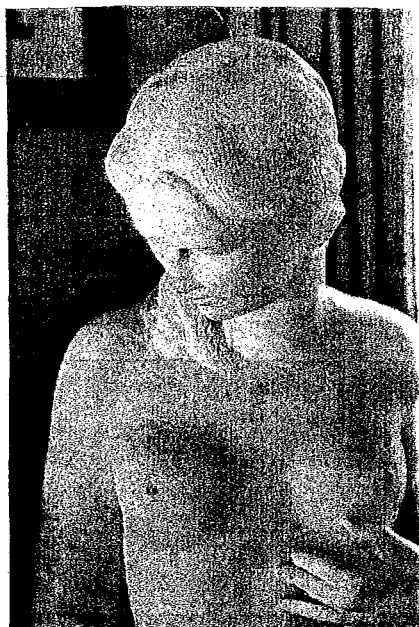
I.1.3. – Le coût.....	81
I.2. – Les contraceptifs injectables.....	83
I.2.1. – En injections mensuelles.....	83
I.2.2. – En injections tous les 3 ou 6 mois.....	83
I.3. – La pilule à la mélatonine.....	84
I.3.1. – La mélatonine, bref rappel physiologique.....	84
I.3.2. – Présent et futur de la mélatonine dans la fonction de reproduction chez l’animal et l’homme.....	84
I.3.3. – Utilisation de la mélatonine en contraception.....	85
I.3.4. – Conclusion.....	85
I.4. – Les nouveaux progestatifs.....	86
I.4.1. – La drospirenone.....	87
I.5. – Les nouveaux systèmes de distribution des stéroïdes.....	87
I.5.1. – Implants stéroïdiens sous-dermiques.....	87
Les implants contraceptifs aux progestatifs.....	87
I.5.2. – Le bracelet aux hormones.....	92
I.5.3. – Anneaux vaginaux diffusant des stéroïdes.....	92
I.5.4. – La pilule contraceptive vaginale.....	94
I.6. – Nouvelles approches de la contraception hormonale.....	94
I.6.1. – La contraception post-coïtale : RU 486.....	94
I.6.2. – Contraception régulière : RU 486.....	96
I.6.3. – Progrès à longs termes.....	98
I.6.4. – Analogues du LHRH.....	99
<b>II. – LES DISPOSITIFS INTRA-UTERINS.....</b>	<b>100</b>
II.1. – Buts.....	100
II.2. – Produits.....	100



<u>III. – LA CONTRACEPTION VAGINALE DE DEMAIN.....</u>	101
III.1. – Futures éponges contraceptives.....	101
III.2. – Diaphragmes à spermicides incorporés.....	102
III.3. – Capes cervicales sur mesure avec valve.....	103
III.4. – Les spermicides .....	103
III.5. – Les gels vaginaux .....	104
<u>IV. – METHODE DE DETECTION DE LA PERIODE</u>	
<u>D’OVULATION PAR LA FEMME ELLE-MEME .....</u>	105
IV.1. – Thermomètres électroniques .....	105
IV.2. – Méthode basée sur l’étude des fluides corporels .....	105
<u>V. – APPROCHES IMMUNOLOGIQUES.....</u>	108
V.1. – Vaccin anti-HCG .....	108
V.1.1. – Structure et action physiologique de l’hormone HCG .....	108
V.1.2. – Conséquences d’une immunisation anti-HCG .....	109
V.1.3. – Voies de recherche et résultats .....	109
V.2. – Vaccination antispermatozoïdes.....	114
V.3. – Autre moyen : Génétique moléculaire .....	116
<b>LE CONSEIL A L’OFFICINE.....</b>	117
<u>LA CONTRACEPTION HORMONALE .....</u>	118
<u>I. – ROLES ET CONSEILS DU PHARMACIEN .....</u>	118
<u>II. – QUELQUES QUESTIONS FREQUEMMENT POSEES .....</u>	119
II.1. – Conduite à tenir en cas d’oubli de prise d’un ou de plusieurs comprimés contraceptifs.....	119
II.2. – Que faire après un rapport non protégé ?.....	122
II.3. – Que faire si un vomissement ou une diarrhée se produit après l’absorption d’un comprimé contraceptif ? .....	123
II.4. – Quelle doit être la durée de l’intervalle d’arrêt	

entre deux plaquettes de contraceptifs oraux ?.....	123
II.5. – Les tests de grossesse sont-ils praticables pendant la prise d'estroprogestatifs ?.....	123
II.6. – L'ingestion accidentelle massive de comprimés contraceptifs par un enfant est-elle dangereuse ? .....	124
II.7. – Pilule et peau .....	124
II.8. – Pilule et seins.....	124
II.9. – Pilule et poids .....	124
II.10. – Pilule et tabac.....	125
II.11. – Pilule et insuffisance veineuse.....	125
II.12. – Pilule et désir de grossesse .....	125
II.13. – Pilule et médicaments tératogènes .....	126
II.14. – Liste des pilules et leur équivalent à l'étranger .....	127
<u>III. – LA CONSULTATION MEDICALE</u> .....	128
<u>LA CONTRACEPTION INTRA-UTERINE</u> .....	129
<u>I. – LA DOULEUR</u> .....	129
<u>II. – LES REGLES</u> .....	129
<u>III. – LES TAMPONS PERIODIQUES</u> .....	129
<u>IV. – LE SPORT</u> .....	129
<u>LA CONTRACEPTION VAGINALE</u> .....	130
<u>LE PRESERVATIF FEMININ</u> .....	130
<b>CONCLUSION</b> .....	132
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	135

# **INTRODUCTION**



La régulation des naissances a été une préoccupation de tous les temps depuis les époques les plus reculées, et elle est probablement née dans les sociétés historiques.

Le terme contraception vient du latin *contra* = contre et *concipere* = concevoir ; il englobe l'ensemble des méthodes employées pour empêcher temporairement la survenue d'une grossesse après le rapport sexuel et avant l'implantation. La contraception est aujourd'hui devenue un concept parfaitement intégré dans les moeurs de nos sociétés occidentales et s'inscrit à part entière dans le cadre de la planification familiale. Nul ne discute aujourd'hui le droit de la femme et du couple au contrôle de sa fertilité. Chacun conçoit une volonté personnelle de limiter sa famille selon ses propres idées et ses propres valeurs. Il faut toutefois rappeler que cet état de fait a été long et difficile à mettre en place puisqu'il n'a pu se réaliser qu'après l'abrogation de la loi de 1920 interdisant la contraception.

Selon les prévisions démographiques, la population mondiale va rapidement dépasser les six milliards d'être humains en 1998. Face à une demande sans cesse croissante des pays industrialisés comme des pays en voie de développement où la pauvreté ne cesse d'augmenter, il est nécessaire d'analyser les besoins des utilisatrices afin d'apporter une plus grande variété de méthodes, d'augmenter l'accessibilité à

toutes les femmes de contraceptifs d'une grande sécurité et à un prix abordable et acceptable sur le plan socio-culturel.

La pratique du contrôle de la natalité peut être souhaitée pour plusieurs raisons, qui vont des contre-indications médicales de la grossesse jusqu'à l'envie personnelle de ne plus avoir d'enfants.

J'ai donc orienté ma thèse sur les perspectives d'évolution en contraception féminine. Les méthodes retenues représentent un concept nouveau en médecine humaine ou bien découlent directement de récents progrès de la science.

Dans une première partie, nous rappellerons les mécanismes de la physiologie sexuelle.

Une deuxième partie décrira les méthodes contraceptives actuellement mises à la disposition d'un couple désirant une contraception.

Une troisième partie sera consacrée aux avantages et aux inconvénients des différentes méthodes précédemment citées.

Dans une quatrième partie, nous envisagerons les perspectives d'évolution en matière de contraception féminine.

Une cinquième partie abordera le rôle du pharmacien d'officine. Interlocuteur privilégié, il doit être à l'écoute du public et capable d'informer et de prodiguer des conseils adaptés en fonction des diverses méthodes contraceptives.

# **PHYSIOLOGIE SEXUELLE**

# I.- PHYSIOLOGIE FEMININE (11),(15),(60),(63)

## I.1.- La fonction ovarienne

La maturation et la libération du gamète femelle, l'ovule, est cyclique. Ce caractère cyclique est vrai non seulement pour le développement de l'ovule, mais aussi pour la fonction et la structure de la presque totalité du système de reproduction. Chez la femme, les cycles menstruels durent approximativement 28 jours.

L'ovaire joue un double rôle ; il permet :

- ◆ la production d'ovules après passage à différents stades de maturation,
- ◆ la sécrétion des hormones sexuelles : les estrogènes et la progestérone.

### I.1.1.- Production d'ovules

Dans l'ovaire, des follicules évoluent au cours de chaque cycle. Cependant, un seul follicule atteint la maturité complète et ceci en 2 semaines environ : c'est la **phase folliculaire**. Dès la libération de l'ovule, le corps jaune, qui peut être assimilé à une glande endocrine, se forme à la surface de l'ovaire : c'est la **phase lutéale**. L'ovule issu du follicule sera fécondé ou non par un spermatozoïde. Si l'ovule n'est pas fécondé, le corps jaune atteint son développement maximal en 10 jours environ et dégénère ensuite rapidement ; en cas de fécondation, il se développe et persiste toute la grossesse.

### I.1.2.- Sécrétion des hormones sexuelles

Les cellules ovariennes sécrètent dans la 1<sup>ère</sup> phase du cycle menstruel des hormones :

- ◆ des estrogènes constitués par l'estradiol, l'estrone et l'estriol ;
- ◆ de la progestérone sécrétée en très petites quantités par les cellules ovariennes juste avant l'ovulation, mais sa source est le corps jaune ;
- ◆ après l'ovulation, le corps jaune prend le relais.

## 1.2.- Contrôle de la fonction ovarienne

Le cycle menstruel est contrôlé par un axe hypothalamo-hypophysaire.

Il existe 2 types d'hormones :

- ◆ une hormone hypothalamique : **Gn-RH** (Gonadotrophin Releasing Hormone), sécrétée de façon pulsatile et épisodique qui contrôle la sécrétion,
- ◆ des gonadotrophines : **FSH** (hormone folliculo-stimulante) et **LH** (hormone lutéo-stimulante) synthétisées par l'antéhypophyse :
  - **FSH** (folliculotropine) permettant le recrutement des follicules lors de chaque cycle menstruel et le développement de l'ovocyte en première partie de cycle.
  - **LH** (lutéotropine) permettant le déclenchement de l'ovulation chez la femme et la formation du corps jaune.

La régulation hypothalamo-hypophysaire repose sur l'existence de boucles de rétrocontrôle hormonal qui adaptent le niveau de libération d'une hormone à la réponse sécrétoire de l'organe cible :

- ◆ L'estradiol, par rétrocontrôle négatif, diminue la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. Mais il exerce également un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse et l'hypothalamus pendant la phase folliculaire tardive ;
- ◆ Le rétrocontrôle par la progestérone s'exerce sur la libération cyclique de LH et sur l'inhibition des gonatrophines pendant la phase lutéale, après action préalable de l'estradiol ;
- ◆ L'inhibine, sécrétée par le liquide folliculaire, inhibe spécifiquement la libération de FSH.

Tous les phénomènes intervenant dans le cycle menstruel peuvent facilement être résumés sous forme de schémas montrant en parallèle (cf. figure 1) (11) :

- les taux des gonadotrophines
- la sécrétion hormonale
- la muqueuse utérine et l'ovaire
- la courbe thermique.



### I.3.- Modifications utérines au cours du cycle menstruel

Au cours du cycle menstruel, apparaissent de profonds changements de la morphologie utérine attribuables aux effets des estrogènes et de la progestérone.

- **Sur la muqueuse utérine**, l'estrogène stimule la croissance du muscle lisse ou myomètre, et de l'épithélium glandulaire ou endomètre. En outre, il déclenche la synthèse de récepteurs à la progestérone et ainsi, au cours de la phase lutéale, cette dernière agit sur l'endomètre préparé pour le transformer en tissu sécréteur actif. Les glandes tubulaires s'enroulent et ces changements contribuent à offrir un environnement favorable à l'implantation et à la survie de l'embryon.

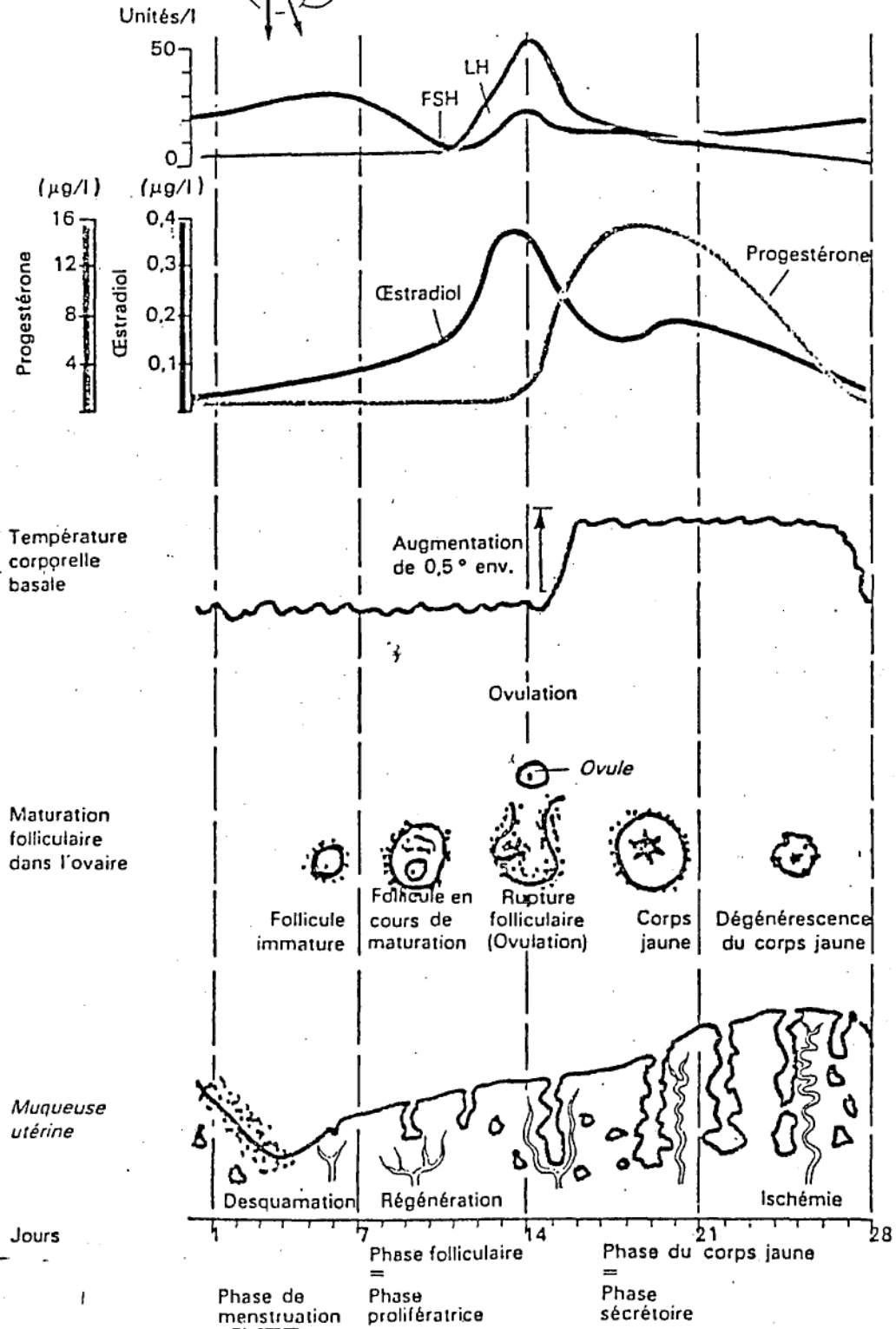
- **Sur le mucus cervical**, les estrogènes et la progestérone ont également des effets importants. Sous l'influence des estrogènes seuls, ce mucus est abondant, clair, non visqueux, facilitant les déplacements des spermatozoïdes déposés dans le vagin. En revanche, la progestérone rend le mucus épais et collant formant un véritable « bouchon » s'opposant à la pénétration des spermatozoïdes ou des bactéries présentes dans le vagin (assurant ainsi une protection au fœtus si la conception se produit). La progestérone inhibe également la contraction du muscle lisse utérin.

Ainsi, au niveau de la muqueuse utérine, on peut déterminer **3 phases** :

- la phase menstruelle, de 3 à 5 jours, correspond aux **règles** ;
- ensuite, l'écoulement sanguin s'interrompt quand l'endomètre se répare et se développe sous l'influence de l'augmentation de la concentration sanguine en estrogènes. Cette **phase dite prolifératrice** dure 10 jours et sépare l'arrêt des règles de l'ovulation ;
- après l'ovulation et la formation du corps jaune, apparaît la phase sécrétoire qui s'achève par la désintégration du corps jaune et la suppression de la stimulation hormonale de l'utérus.

La connaissance de tous les événements physiologiques survenant au cours du cycle menstruel est indispensable à la bonne compréhension de l'utilisation de la contraception féminine actuelle. Elle permet, en outre, d'extrapoler de nouvelles méthodes utilisables dans le futur.

Lobe antérieur  
de l'hypophyse



Cycle menstruel

**LES METHODES CONTRACEPTIVES**  
**ACTUELLES**

## INTRODUCTION

Le contrôle de la fertilité est un problème qui a toujours suscité des recherches dans le monde entier. Si les objectifs sont largement divergents entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement, les études et les recherches se déroulent au niveau international (82),(86).

Dans les pays en voie de développement où il s'agit non de régulation, mais de limitation des naissances pour contrer une démographie galopante, on recherchera une méthode contraceptive simple, à la portée d'une population mal informée, et surtout peu chère. Même si les risques de toxicité ou de tolérance sont supérieurs à ceux des pays industrialisés, ils restent moindres que les risques gravidiques.

Au contraire, dans tous les pays industrialisés, on recherche une contraception efficace, réversible comportant un minimum de contraintes et d'effets indésirables.

Ces deux approches totalement différentes entraînent néanmoins la recherche de techniques ou de concepts contraceptifs nouveaux.

On a toujours associé le rapport sexuel avec la naissance subséquente d'un enfant et on a toujours tenté de réguler le nombre des enfants à venir. Toutes les méthodes contraceptives ont pour but de dissocier la sexualité de la fonction de reproduction en obtenant une fécondité temporaire et réversible.

La contraception est l'ensemble des méthodes destinées à la prévention de la grossesse. Elle concerne près de deux tiers des femmes en France.

### ■ Critères d'une contraception satisfaisante

Une contraception doit répondre à 5 critères.

#### 1. Efficacité

Elle est exprimée par l'indice de Pearl (nombre de grossesses survenues chez 100 femmes exposées pendant 12 cycles, c'est-à-dire 1200 cycles soit « 100 année/femme » de contraception) :

$$R = \frac{\text{nombre de grossesses accidentelles} \times 100 \times 12}{\text{nombre total de mois d'exposition}}$$

L'indice de Pearl (IP) est exprimé en pourcentage année/femme (% AF).

De 60 à 80 % AF : population sans contraception

IP supérieur à 10 % AF : méthode très médiocre

IP entre 5 et 10 % AF : méthode moyenne

IP inférieur à 5 % AF : méthode contraceptive efficace.

## 2. Innocuité

La méthode contraceptive ne doit pas exposer une femme à des risques à court et long terme, supérieurs aux bénéfices attendus. Les incidents doivent être tolérables et peu fréquents.

## 3. Réversibilité

La méthode doit être sans inconvénient sur la fécondité et sur la descendance.

## 4. Acceptabilité

La méthode doit être simple d'utilisation, bien acceptée pour que l'observance soit bonne. Il est donc indispensable d'établir la prescription en fonction des valeurs morales, religieuses, de la sexualité, du profil psychologique et du niveau de compréhension.

## 5. Coût

Le coût doit être tolérable pour l'individu et la collectivité.

# LA CONTRACEPTION EN FRANCE EN 1997

Le tableau ci-dessous permet la comparaison entre deux enquêtes effectuées en France en 1988 et 1997 (3),(42),(100).

Pour 100 femmes de 20 à 44 ans	Enquête de	
	1988	1997
Utilisent une méthode	67,7	70
Méthode principale utilisée :		
Pilule	33,6	41*
Dispositif intra-utérins (DIU)	19,1	16
Préservatif	4,2	5
Retrait	6,3	2 à 3 %
Abstinence périodique	2,4	4
Autre	2,1	2
(*) (20 / 24 ans : 59 %)		

En 1988, la pilule vient en tête avec plus de 30 %, suivie par le DIU (environ 20 %). Celui-ci se substitue progressivement à la pilule à mesure que l'âge augmente. 17 % des femmes choisissent d'autres méthodes (spermicides, diaphragmes, etc...). Les autres femmes sont sans contraception.

Trois méthodes de contraception sont à prendre en considération :

- les méthodes hormonales
- les DIU
- et les autres méthodes contraceptives parmi lesquelles on distingue les méthodes naturelles et des méthodes mécaniques et chimiques.

Parmi les autres méthodes contraceptives, certaines sont excellentes au point de pouvoir rivaliser avec la pilule ou le DIU, tandis que d'autres sont aléatoires ou franchement insuffisantes. Or les patientes, les couples, sont encore trop souvent mal informés, crédules vis à vis de pratiques dépassées, utilisant mal des méthodes valables mais mal comprises, souvent méfiants envers les nouveaux produits.

Le renoncement à la pilule ou au DIU peut être motivé par une contre indication temporaire ou permanente, ou par une préférence personnelle. Un simple désir de changement peut être motivé par la lassitude et une information sur toutes les autres méthodes doit être donnée.

Alors que les trois premiers critères indispensables à une bonne contraception : efficacité, innocuité, réversibilité, sont des caractères objectifs que le médecin peut quantifier ; le quatrième, l'acceptabilité, dépend essentiellement de facteurs subjectifs, influant fortement sur le choix, la continuation ou l'abandon de la méthode. Pour répondre à ces exigences individuelles, il faut en premier lieu que la méthode inspire confiance, il faut également qu'elle permette de se sentir en accord avec les règles de sa foi ou de sa morale, et surtout, on lui demande de favoriser, d'entretenir une heureuse entente sexuelle, tout en respectant la notion d'esthétique amoureuse de chacun (la discrétion des précautions étant souvent importante) (3).

Il est donc nécessaire de disposer de plusieurs méthodes contraceptives efficaces afin que chacun et chacune puisse choisir, parmi les meilleures celle qui offre la

qualité qu'il juge primordiale, et puisse renoncer, sans être démuné, à celle qui présente un défaut qu'il juge inacceptable, car notons enfin que l'efficacité de chaque méthode est en grande part fonction de l'acceptabilité (86),(112).

## **I.- LES METHODES DITES « NATURELLES » (29),(100),(112)**

Ce sont des méthodes basées sur l'auto-observation. Elles ont pour principe de s'appuyer sur le rythme cyclique de l'ovulation féminine et le court espace de temps pendant lequel la conception est possible, pour grouper les relations sexuelles dans les périodes où les gamètes mâles n'ont, en principe, aucune chance de rencontrer un ovule sur leur parcours.

Elles sont hautement contraignantes et ne peuvent être utilisées que par des couples motivés.

### **– Méthode du calendrier d'Ogino Knauss (1930)**

Elle est un calcul hypothétique d'ovulation à partir de l'encore plus hypothétique date des prochaines règles. Il faut signaler sans attendre que le verbe « être bien réglée » ne se conjugue qu'au passé et non au présent.

### **– La méthode des températures (1937)**

Elle consiste à observer la température rectale notée chaque jour. Elle est plus efficace, car plus facile à vivre et à lire. Mais il faut attendre l'ovulation (décalage thermique) pour être tranquille et les réserves sont les mêmes que pour la méthode Billings.

### **– La méthode de Billings ou de la glaire cervicale (1970)**

Elle consiste à étudier son col par auto-examen pour apprécier la consistance, le degré d'ouverture, la présence ou non d'une glaire d'ovulation.

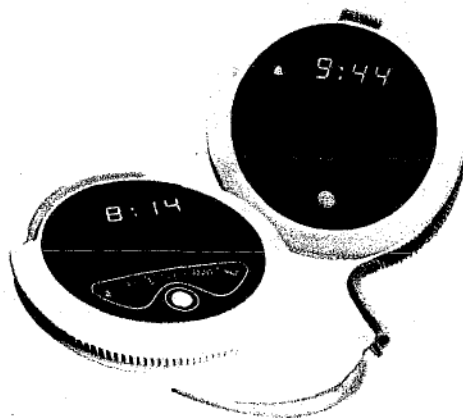
Ce n'est pas à la portée de tout le monde et en particulier pas à celle des intellectuelles ! En outre, plus on avance dans la quarantaine, plus les cycles risquent de devenir anovulatoires ou les signes moins nets, et le temps d'abstinence se rallonge.

### **– Méthode locale : le coït interrompu.**

## II.- METHODES DE DETECTION DE LA PERIODE D'OVULATION PAR LA FEMME ELLE-MEME

### II.1.- Ladycomp®-Babycomp® (116)

L'arrivée en France de LADYCOMP® - BABYCOMP® marque un progrès considérable pour toutes les femmes soucieuses de respecter l'équilibre physiologique de leur corps, ou qui ne peuvent plus ou pas avoir recours aux contraceptifs existants. Ce concept unique répond à leur attente : FIABILITE, CONFORT, HARMONIE du COUPLE, et / ou AIDE à la CONCEPTION. Le Ladycomp® permet une prévention douce, sans effets indésirables, respectant l'équilibre biologique du corps féminin. Babycomp® répond au désir de maternité (fonction Ladycomp® intégrée). Equipé d'un capteur électronique à prise de température ultra-rapide que l'on place sous la langue, 30 secondes suffisent chaque matin avec, le cas échéant, l'enregistrement des menstruations. L'ordinateur enregistre la température et détermine toutes les plages à venir de fertilité (lumière rouge) ou d'infertilité (lumière verte), le doute par le clignotement d'un voyant jaune. Ce micro-ordinateur miniaturisé a fait l'objet de longues années de recherche. De sérieuses études cliniques dirigées par le professeur Freund, médecin chef à la maternité de l'hôpital de Düsseldorf ont prouvé son efficacité. La dernière, portant sur 12 213 cycles, a duré 2 ans et prouve la sécurité et la fiabilité de cette méthode (99,4 %). 30 000 Européennes l'utilisent déjà, il est disponible en France.





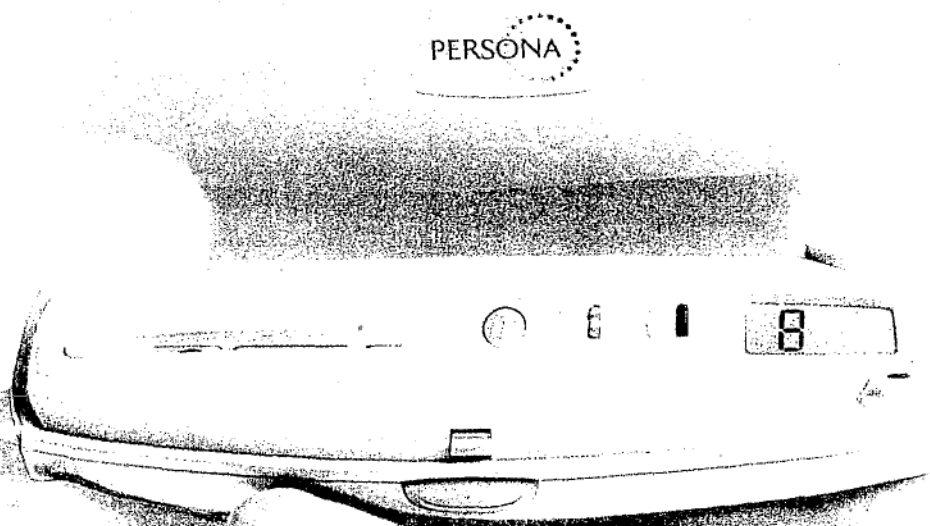
A ce jour le programme d'exploitation est parvenu à interpréter correctement plus de 700 000 cycles féminins. Il permet donc à la femme de connaître en toute sécurité ses périodes de fertilité avec une extrême précision et ce jusqu'à 6 jours à l'avance.

Reste que, en raison de la contrainte qu'elle impose, cette méthode ne s'adresse qu'aux couples stables et motivés.

## **II.2.- Persona®**

PERSONA® respecte les cycles hormonaux naturels de la patiente. En monitorant deux hormones clés de la fertilité, l'E3G (estrone-3-glucuronide principal métabolite urinaire de l'estradiol) et la LH (hormone lutéïnisante), il définit avec précision le début et la fin de la période « à risque ». Ce moniteur a fait l'objet d'une étude clinique multicentrique européenne qui a fait ressortir une fiabilité de 94 %, soit un IP = 6 lorsqu'il est utilisé comme unique méthode et conformément à son mode d'emploi (1),(14),(103).

Cette nouvelle méthode de contraception est composée de bâtonnets-test urinaires sous emballage aluminium individuel. PERSONA® effectue la lecture optique des bâtonnets-test, met en mémoire les données et les traduit en signaux lumineux.



### **III.- LES METHODES MECANIQUES (LA CONTRACEPTION VAGINALE)**

Dans la pratique, la contraception vaginale n'est pas indiquée à long terme pour la jeune femme active sexuellement, mais elle l'emporte de loin pour les autres femmes sur les méthodes de retrait ou de continence périodique.

La contraception vaginale repose sur 2 types de méthodes :

- les méthodes occlusives
- les méthodes chimiques.

Les motivations de ce type de contraception restent identiques depuis plusieurs années : ce sont la méfiance de certaines femmes vis-à-vis de la pilule ou des DIU, la lassitude des contraceptions trop efficaces, la découverte de spermicides plus actifs et efficaces, le désir d'une contraception démedicalisée plus naturelle et sans risque, le respect du cycle génital mais également la multiplicité des maladies sexuellement transmissibles (MST) et leur danger. En 1994, approximativement 2 % des femmes âgées entre 18 et 49 ans utilisaient une méthode vaginale de contraception.

#### **III.1.- Les méthodes occlusives**

Elles reposent sur l'utilisation de diaphragmes, capes cervicales et du préservatif féminin.

##### **III.1.1.- Les diaphragmes (29),(65),(86),(98),(113)**

Cet obturateur féminin est une coupelle en latex fin, tendue sur un anneau élastique. Il fit parti, avant les contraceptifs oraux, de la panoplie nordique des jeunes femmes libérées, mais son succès en France resta toujours limité. Il n'y a aucun diaphragme commercialisé en France.

De moins en moins utilisé, et considéré par la plupart des femmes et des gynécologues comme un mode de contraception démodé, la diaphragme constitue pour certains couples à vie sexuelle « régulière » une méthode anticonceptionnelle excellente. C'est une méthode qui nécessite une motivation et une éducation chez la femme.

### **III.1.1.1.- Mécanisme d'action (82)**

Le diaphragme fait barrière entre le sperme introduit dans le vagin et le col de l'utérus. Cependant, il ne s'ajuste pas suffisamment bien pour empêcher le passage du sperme autour de son bord. C'est pourquoi, médecins et fabricants recommandent son utilisation avec un produit spermicide sur les 2 faces et son pourtour.

Le médecin doit, après un examen gynécologique, déterminer la taille du diaphragme adapté à l'anatomie de l'utilisatrice. Les tailles sont numérotées de 55 à 95 et les plus courantes sont 70, 75, 80, 85. Cette méthode n'est efficace que dans le cas d'un choix de la taille du diaphragme et d'une parfaite utilisation. Trop grand ou trop petit, il perdrait ses points d'appui et se délogerait.

La patiente reçoit alors une information simple et précise quant à la façon de préparer son diaphragme, de l'insérer correctement et enfin de contrôler sa bonne mise en place. Elle doit enfin connaître la façon de retirer son diaphragme et de l'entretenir. Le rôle du prescripteur est donc essentiel.

### **III.1.1.2.- Technique d'utilisation pratique (82)**

Un diaphragme peut servir de nombreuses fois ; il dure environ 1 an.

L'efficacité du diaphragme débute dès sa mise en place dans le vagin et persiste environ 4h. L'appareil peut être placé quelques heures à l'avance (4h au maximum) ou bien, juste avant les rapports sexuels. En cas de rapports itératifs, il faut remettre de la crème spermicide entre les rapports sans retirer le diaphragme.

Il faut laisser le diaphragme en place **4h après** le dernier rapport si on utilise les spermicides modernes au chlorure de benzalkonium et 8h si on utilise le gel vaginal *GENOLA*. Il est conseillé de ne pas garder le diaphragme plus de 24h car il est nocif d'emprisonner les sécrétions ; de plus, le diaphragme constitue un corps étranger.

Il faut également savoir que les spermicides cationiques perdent leur efficacité au contact d'un savon anionique. Aussi, il faut proscrire les ablutions savonneuses du vagin pendant les 4h qui précèdent et les 4h qui suivent le rapport sexuel.

Après emploi, le diaphragme doit être savonné à l'eau tiède ou froide (ne jamais le faire bouillir), rincé, séché, talqué et remis dans sa boîte. Il doit être conservé dans un

endroit approprié, loin d'une source de chaleur afin d'éviter que le caoutchouc ne se dessèche. Il est conseillé de vérifier le bon état du diaphragme régulièrement de façon à s'assurer que le latex ne se déchire pas.

### **III.1.1.3.- Indications préférentielles**

Cette méthode convient aux femmes pour qui pilule et DIU sont contre-indiqués ou qui éprouvent des préjugés ou des réticences envers toutes les méthodes modernes de contraception ; elle peut être indiquée dans le cadre d'une contraception de relais ou d'une vie sexuelle épisodique.

### **III.1.1.4.- Diaphragme et MST**

Le diaphragme constitue une barrière mécanique recouvrant le col utérin, importante porte d'entrée d'agents infectieux et site fréquent de MST. L'utilisation concomitante de spermicides constitue une protection chimique supplémentaire.

### **III.1.1.5.- Efficacité. Acceptabilité**

L'efficacité du diaphragme n'est pas véritablement connue puisque l'IP oscille entre 3,6 % AF et 12,5 % AF selon les auteurs. Lors d'une utilisation correcte, il semble inférieur à 5 % AF. Mais cette efficacité dépend avant tout de l'âge, de la motivation, de la situation socio-économique et du niveau éducatif des utilisatrices.

Les contraintes de pose expliquent peut-être le faible succès de cette méthode qui reste marginale. En 1992, en France, seulement 16255 diaphragmes se sont vendus.

### **III.1.2.- Les capes cervicales (8),(98),(112)**

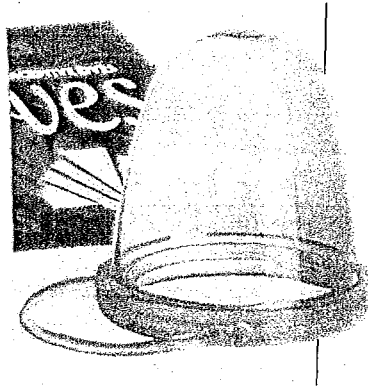
Les capes cervicales sont à rapprocher du diaphragme. Ce sont des cupules en caoutchouc épais qui se placent sur le col utérin comme un dé à coudre sur le doigt et empêchent les spermatozoïdes de progresser à la rencontre de l'ovule.

Les capes existent en 3 tailles (26, 28 et 30 mm) et un spermicide doit aussi leur être associé. Elles sont essentiellement indiquées chez les femmes qui désirent une méthode barrière de contraception vaginale et chez lesquelles le diaphragme est contre-indiqué pour des raisons anatomiques ou mal toléré. Mais il faut un col long et cylindrique et la cape ne peut être utilisée en cas de col court ou conique ou en « bouchon de champagne » ou déchiré jusqu'aux culs-de-sac latéraux ou en cas

d'hypertrophie d'une lèvre du col utérin. Les capes mériteraient d'être plus utilisées par les adeptes de la contraception locale car plus discrètes et moins encombrantes que le diaphragme.

OVES<sup>®</sup>, une nouvelle cape contraceptive en silicone vient d'obtenir son AMM.

(Impact pharmacien n°27, 1998).



### III.1.3.- Le préservatif féminin



**Côte à côte sur cette photo, les préservatifs féminin et masculin.**

Si les scientifiques butent encore sur la mise au point d'une pilule contraceptive au masculin à la fois fiable, réversible et sans danger, tout porte à penser que les françaises pourront dans un avenir très proche (juin 1998) s'approprier, avec l'arrivée du préservatif féminin (FEMIDOM<sup>®</sup>), une forme de protection et de contraception qui restait jusqu'ici l'apanage de l'homme.

Le condom féminin est un intermédiaire entre le diaphragme et le préservatif masculin. Par rapport au diaphragme, le préservatif féminin est théoriquement plus efficace contraçceptivement et protégerait mieux contre les MST, en particulier du SIDA (90).

Il s'agit d'une gaine cylindrique en polyuréthane lubrifiée fermée à son extrémité distale, de 15 cm de longueur et de 7 cm de diamètre au niveau de l'extrémité ouverte, destiné à être mis en place dans le vagin à n'importe quel moment avant le rapport sexuel. Le condom féminin est maintenu ouvert grâce à un anneau externe flexible de 70 mm de diamètre et 3 mm d'épaisseur, lui aussi en polyuréthane et reposant contre la vulve.

Un 2<sup>ème</sup> anneau interne de 65 mm, amovible, est destiné à faciliter l'introduction du dispositif qui doit être lubrifié au moins intérieurement.

Le condom féminin peut être placé par la femme en comprimant l'anneau interne à travers la gaine en polyuréthane et en l'introduisant de telle manière qu'il recouvre le col utérin une fois placé, ce préservatif retient le sperme et l'empêche de se répandre dans le vagin.

Le Fémidom<sup>®</sup> ne s'adresse pas aux adolescentes mais aux femmes qui connaissent bien leur anatomie et ne cherchent qu'une contraception occasionnelle. L'acceptabilité de ce préservatif féminin à usage unique, de taille standard et ne nécessitant pas de prescription a été testée en Grande-Bretagne (Femshield<sup>®</sup>). Si Femshield<sup>®</sup> semble dans l'ensemble acceptable (87 % des couples interrogés le qualifiant de bonne méthode de contraception), il est perfectible. Il faudrait par exemple qu'il existe en plusieurs dimensions, pré-lubrifié sur les 2 faces.

Il reste à connaître l'efficacité contraceptive et l'acceptabilité à long terme du condom féminin et surtout son efficacité anti-MST, en particulier, anti-VIH in vitro et in vivo. Si ces condoms féminins confirmaient leur efficacité anti-VIH in vivo et leur supériorité sur les condoms masculins dans ce domaine, ils pourraient être préférés chez les couples à haut risque de SIDA (92),(113),(114).

### **III.2. - La contraception chimique vaginale (26),(29),(43),(98),(100)**

La contraception chimique vaginale est une méthode sans danger qui n'impose ni bilan préalable ni surveillance clinique. Sa réversibilité est immédiate. Elle est aussi immédiatement disponible sans prescription médicale. Les réserves suscitées par cette forme de contraception tiennent à ce qu'il est impossible d'en connaître l'efficacité réelle, tant celle-ci est dépendante de l'utilisation adéquate et de sa mise en oeuvre à chaque rapport. La crainte des échecs possibles (7 à 17 %) en réduit donc la prescription médicale.

Mais les avantages de la méthode ne doivent pas être oubliés. Le médecin sera donc guidé dans sa prescription par l'appréciation, pour chaque patiente, d'une part des avantages spécifiques de la contraception chimique vaginale et, d'autre part, des inconvénients, pour elle, des autres méthodes contraceptives. Ajoutons qu'aujourd'hui les méthodes locales traditionnelles telles que la cape ou le diaphragme ont été supplantées en France par la contraception chimique vaginale en raison de sa commodité.

#### **III.2.1.- Les spermicides (8),(98),(113)**

Destinés à être introduits au fond du vagin avant chaque rapport sexuel, les spermicides ont le pouvoir d'immobiliser ou de tuer les spermatozoïdes.

Ils sont de nature différente et existent sous plusieurs formes galéniques.

##### **III.2.1.1.- Les différents principes actifs**

Il existe 2 sortes de spermicides :

- les **spermicides « classiques »** (gels et crèmes) qui doivent être associés aux diaphragmes et aux capes cervicales,
- les **spermicides « modernes »** utilisés seuls, associant un agent spermicide et un excipient qui se dissout ou se disperse rapidement dans la cavité vaginale, en ne provoquant d'irritations ni chez la femme ni chez son partenaire.

Les principes actifs spermicides sont de différents types.

On trouve des **agents surfactifs** : ils agissent en abaissant la tension superficielle des spermatozoïdes, les tuant par déséquilibre osmotique.

On distingue :

- ◆ des surfactants ioniques, cationiques plus précisément :
  - chlorure de benzalkonium (de loin, le plus utilisé),
  - chlorure de miristalkonium,
  - chlorure de benzéthonium.

Ces produits provoquent la rupture de la membrane phospholipidique des spermatozoïdes, destruction du flagelle et enfin éclatement de la tête par destruction de la vésicule acromiale, ils agissent également par dénaturation des systèmes enzymatiques et par diminution de la filance du mucus cervical (cette viscosité anormale en période d'ovulation s'oppose au passage des spermatozoïdes tout en facilitant leur intoxication).

Ils sont donc spermicides et vont rapidement tapisser la cavité vaginale grâce à leurs propriétés mouillantes mais il n'y a pas d'absorption, donc pas de toxicité (19).

- ◆ un surfactant non ionique : le nonoxynol-9, provoque la rupture de la membrane plasmique par abaissement de la tension superficielle.

On trouve également des **agents bactéricides** comme l'acétate de phénylmercure. Enfin, on peut trouver des **agents fortement acides** tels que l'acide borique, l'acide citrique.

### **III.2.1.2.- Les formes galéniques (27)**

Elles sont variées et permettent à chaque femme de choisir la forme galénique qui lui semble la mieux adaptée.

- ◆ La **crème vaginale** permet de déposer, en position couchée, grâce à une canule d'application, une dose de produit spermicide profondément dans la cavité vaginale. La durée d'action est de 10h minimum.

**Exemple :** *ALPAGELLE, PHARMATEX Crème.*

- ◆ Le **gel vaginal**, très voisin de la crème, varie par sa consistance.

**Exemple :** *GENOLA.*



- ◆ **L'ovule**, forme gynécologique de référence, doit être placé au fond de la cavité vaginale, en position couchée, 10 minutes avant le rapport. La protection dure 4h.

**Exemple :** *SEMICID, PHARMATEX Ovule.*

Notons qu'il existe une forme **mini-ovule** dans la gamme *PHARMATEX* de volume plus faible et au temps de fusion plus court.

- ◆ Le **comprimé gynécologique** est à humidifier et à placer en position allongée au fond du vagin, 10 minutes avant le rapport ; il assure une protection de 3h.

**Exemple :** *PHARMATEX Comprimé gynécologique.*

- ◆ La **cape gynécologique** est soluble ; elle doit être mise en place le plus profondément possible dans le vagin, au moins 5 minutes avant le rapport. La protection dure 2 à 3h.

**Exemple :** *TA-RO-CAP.*

- ◆ Enfin, le **tampon vaginal** sera étudié dans la partie III.2.2.

Un tableau récapitulatif figure ci-après.

### **III.2.1.3.- Indications**

La contraception chimique vaginale peut être proposée :

- comme méthode principale de contraception : après 45 ans, en post-partum, dans le cas d'activité sexuelle rare et épisodique ou de contre-indication à la pilule et au DIU (ou les intolérances),
- comme méthode supplémentaire de contraception avec les méthodes naturelles, les préservatifs et les diaphragmes,
- comme prévention chaque fois qu'il existe un risque d'exposition et une impossibilité d'utiliser les préservatifs masculins.

En effet, le chlorure de benzalkonium est actif sur les principaux agents responsables de MST tels que *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*. Il semble être également actif in vitro sur le virus VIH.

Ces deux propriétés constituent un autre intérêt non contraceptif essentiel de ces contraceptifs vaginaux chimiques (112). Cette méthode exige une motivation des utilisatrices.

Elle est contre-indiquée chez les femmes jeunes, sexuellement actives, de fertilité normale, ne désirant pas d'enfants.(65).

#### **III.2.1.4.- Précautions d'emploi. Interactions médicamenteuses**

Il convient d'interrompre l'emploi des spermicides en cas de survenue ou d'aggravation d'une lésion génitale.

Dans le cas où un traitement local ou l'utilisation de tout autre produit par voie vaginale s'avérerait nécessaire, il faut attendre la fin de ce traitement pour (re)commencer une contraception par les spermicides. En effet, des médicaments locaux comme les antifongiques, les anti-trichomonas, les antibactériens et les antiseptiques, les antiherpétiques, les estrogènes sont susceptibles d'inactiver les produits spermicides : cette association est donc déconseillée.

L'association des surfactants cationiques à des savons peut produire la précipitation d'un sel formé par les deux substances tensio-actives avec perte de l'efficacité contraceptive. Par précaution, il faut interdire tout lavage intra-vaginal et tout bain de mousse savonneuse dans les heures qui précèdent et qui suivent la mise en place de ces produits. Seule une toilette externe à l'eau ou avec le *pain moussant PHARMATEX®* est autorisée.

Dans les cas de rapports multiples, il est conseillé de placer un autre ovule ou une seconde dose de crème spermicide. Par prudence, l'utilisation de spermicides est déconseillée pendant l'allaitement, à l'exception des produits de la gamme *PHARMATEX®* qui ont prouvé leur innocuité.

#### **III.2.1.5.- Efficacité (8),(27)**

L'efficacité des spermicides est meilleure in vitro qu'in vivo. En réalité, l'IP se situe entre 3 et 13 % AF. 3 % des échecs seraient dus au produit et dans 10 % des autres échecs, la responsabilité est à partager par le médecin prescripteur et/ou l'utilisatrice.

Le rôle du médecin est capital dans l'efficacité. Il doit expliquer correctement la méthode qui n'est efficace que pour un rapport précis et qu'elle doit donc, malgré son coût, être mise en oeuvre à chaque relation sexuelle, quelle que soit sa date dans le cycle. Mais aussi choisir les femmes aptes à faire un usage correct de la méthode et motivées. Chez les femmes les utilisant constamment et très correctement, le taux d'échec est inférieur. Les utilisatrices privilégiées sont de condition socio-économique élevée. Lorsque leurs indications sont bien choisies et leurs contre-indications respectées, les spermicides sont précieux (112).

(27) Nom	Principe actif	Forme	Délai d'action	Durée d'action	A renouveler si rapports répétés	Délai à respecter avant irrigation vaginale
Alpagelle®	Chlorure de miristalkonium	Crème : • tube 80g avec applicateur (24 doses unitaires) doseur • sans applicateur doseur • dose unitaire (6 doses)	Immédiat	12h	Oui	Au moins 1h
Patentex®	Nonoxynol 9	Ovules moussants	Dissolution complète en 10 minutes	Jusqu'à 2h	Oui	Pas avant et 6 à 8h après le rapport sexuel
Pharmatex®	Chlorure de Benzalkonium	• Crème : tube 72g avec ou sans applicateur • Crème unidose (6) • Ovules (10 ou 20) • Tampons (6)	Immédiat Immédiat Immédiat	10h 10h 4h 24h	Oui Oui Oui Non	Au moins 2h Au moins 2h 2h 2h
Semicid®	Nonoxynol 9	Ovules (10)	10 minutes	2h	Oui	Pas avant et 6 à 8h après le rapport sexuel
Ta-ro-cap®	Phénylmercure Benzéthonium	Capsules Solubles (6.18.30.48)	5 minutes	2 à 3h	Oui	Au moins ¼ h avant la mise en place et 3h après les rapports
CdB Théramex®	Chlorure de Benzalkonium	Ovules (20)	5 minutes	4h	Oui	Au moins 2h
Genola®	Hexyl résorcinol Benzododécinium	Gel • tube 70g sans applicateur • tube avec applicateur	Immédiat	4h	Oui	8h

### III.2.2.- Les éponges vaginales ou tampons (8),(76),(98),(113)

Un seul tampon est commercialisé en France : il s'agit du *tampon PHARMATEX®* au chlorure de benzalkonium. Un second type existe aux Etats-Unis et sera bientôt disponible en France : *TODAY* au nonoxynol-9.

### **III.2.2.1.- Description**

Ce contraceptif se présente sous forme d'une éponge cylindrique, à usage unique, en mousse de formal polyvinylique de 4cm de diamètre et de 2cm d'épaisseur, imprégnée de 5g de crème à 1,2 % de chlorure de benzalkonium. Le tampon est présenté dans une boîte hermétique et est prêt à l'usage.

### **III.2.2.2.- Mécanisme d'action**

Théoriquement, il est triple : libération des spermicides, absorption du sperme et occlusion de l'orifice cervical. En effet, l'éponge absorbe le liquide spermatique et libère le spermicide dans le vagin du fait de compressions répétées, exercées par les mouvements du coït.

### **III.2.2.3.- Mode d'emploi**

La mise en place d'un tampon ne requiert ni technique particulière ni position spéciale de la part de l'utilisatrice. Celle-ci, après l'avoir dégagé de son emballage protecteur, doit introduire le tampon le plus profondément possible dans le vagin, au contact du col.

Il convient de ne jamais retirer l'éponge avant que ne s'écoulent 2h minimum après un rapport sexuel. 24h au plus tard après sa mise en place, l'éponge doit être impérativement retirée et jetée.

Comme les autres formes galéniques à base de chlorure de benzalkonium, les injections vaginales renfermant des produits savonneux ou médicamenteux sont contre-indiquées pendant les 4h précédant l'introduction de l'éponge.

Notons également que lorsque le tampon est en place, les bains (mer, piscine, baignoire) sont à éviter du fait du risque de dilution du spermicide.

### **III.2.2.4.- Indications. Contre-indications**

Elles sont identiques à celles des spermicides.

### **III.2.2.5.- Tolérance**

Elle est dans l'ensemble bonne ; quelques cas d'oedèmes de la vulve, de sensations de brûlure ont été observés.

Cependant, un syndrome particulier a été décrit aux Etats-Unis : le « Toxic Shock Syndrom » (TSS) chez les utilisatrices de *TODAY*. Les femmes les plus exposées à ce risque semblent être celles qui utilisent des tampons vaginaux périodiques très absorbants pendant leurs menstruations et ne les changent pas assez souvent. Bien que la survenue de ce TSS soit rare, il est nécessaire de limiter le port de l'éponge à 24 heures et déconseiller le port de l'éponge pendant les règles.

### **III.2.2.6.- Efficacité**

L'efficacité est difficile à connaître précisément car elle dépend avant tout de la bonne utilisation des spermicides ; l'indice de Pearl est compris entre 3,5 et 24,5 % AF selon les auteurs, donc non meilleur que les spermicides isolés.

## **Conclusion**

Les contraceptions locales sont loin d'être inefficaces à la condition d'être utilisées avec minutie, en connaissance de leur mécanisme d'action. Le respect des contraintes de temps et des moindres détails d'exécution est déterminant. Les échecs résultent de l'insouciance et de l'approximation. Les meilleurs résultats (en particulier des spermicides) s'observent chez des couples stables, très méfiants à l'égard des hormones, et attachés à une planification familiale. Les contraceptions locales sont en revanche très mal adaptées aux sexualités dispersées, cependant certaines, tel le diaphragme, conviennent parfaitement à des rapports sexuels épisodiques (86).

#### **IV.- LES DISPOSITIFS INTRA-UTERINS (DIU)**

**(14),(29), (75),(98),(100),(113)**

La contraception intra-utérine est connue depuis très longtemps. Les DIU conçus en 1931 par GRAFFENBERG (anneau de boyau et fil d'argent) et en 1934 par OTA (anneau en or ou en argent plaqué or) furent très rapidement abandonnés à la suite de nombreux accidents infectieux.

L'attitude des médecins est restée longtemps réservée face à ces modèles jugés inefficaces et surtout dangereux. Vers 1960, l'utilisation du polyéthylène plastique que l'on peut déformer temporairement pour franchir le canal cervical, qui retrouve immédiatement sa forme antérieure et, à qui on peut donner la configuration désirée, a permis le développement de ce mode de contraception (82).

Le DIU, utilisé par 16,1 % des femmes reste la deuxième méthode de contraception en France : 2 millions de femmes âgées de 18 à 49 ans l'utilisent ; mais la progression sensible observée au cours des années quatre-vingt ne s'est pas poursuivie et son utilisation a nettement régressé chez les femmes de 25 à 55 ans, au profit de la pilule. L'IP est de 1 % AF (40),(82). Ainsi, chez les 30 - 34 ans, l'utilisation de la contraception orale a gagné neuf points entre 1988 et 1994 tandis que le recours au DIU a reculé de dix points. Ce retournement peut s'expliquer en partie par la moins grande fréquence des maternités avant 30 ans, les médecins évitant de prescrire le DIU à des femmes sans enfant.

C'est une méthode non médicamenteuse paraissant plus naturelle à beaucoup de femmes qui peuvent ainsi échapper à la contrainte de la prise quotidienne de la pilule. Une information correcte des candidates à la contraception intra-utérine est souhaitable sur les avantages et les inconvénients de cette méthode.

## **IV.1.- Les différents types de DIU**

### **IV.1.1.- DIU inertes**

Apparus à la fin des années 1950, ils sont dits de 1<sup>ère</sup> génération : ils sont en polyéthylène ou pour certains en acier inoxydable (ceux utilisés en Chine).

Actuellement, ils ne sont que très rarement posés ; ils ne sont plus distribués en France mais sont très utilisés dans les pays en voie de développement ; par conséquent, les médecins peuvent être amenés à les retirer. Les principaux sont : La boucle DE LIFFER ou LIPPES, OM-GA, COROLLE, SAF-T-COIL.

Leur efficacité est fonction de leur taille mais leur tolérance est moins bonne s'ils sont volumineux.

### **IV.1.2.- DIU bioactifs**

Parmi ces DIU, il faut considérer ceux qui libèrent du cuivre et ceux diffusant de la progestérone ou un progestatif de synthèse.

#### **IV.1.2.1.- Les DIU au cuivre**

La mise au point de DIU bioactifs où le DIU en polyéthylène servait de vecteur à des substances telles que les métaux, et plus tard des hormones, a été réalisée en 1970.

Les propriétés contraceptives du cuivre ont été découvertes vers les années 1970 par James Zipper et Tatum.

Ainsi l'adjonction d'un fil de cuivre au DIU a conduit à une meilleure efficacité et, par conséquent, à une diminution de sa taille. D'où une pose facilitée et une tolérance améliorée.

#### **a) Les différentes catégories**

Les DIU au cuivre sont classés en trois catégories :

◆ les DIU de 1<sup>ère</sup> génération possèdent un fil de cuivre de surface égale à 200 mm<sup>2</sup>. Ce sont :

- *STERILET T AU CUIVRE 200*
- *GYNE-T 200.*

Ce sont les DIU présentés comme référence. Ils conviennent à la majorité des femmes sans cas particulier. Leur durée d'efficacité est de 2 à 4 ans. L'IP est voisin de 2 % AF.

- ♦ **les DIU de 2<sup>ème</sup> génération** : plusieurs innovations dans le but d'accroître l'efficacité ou la durée d'efficacité des DIU définissent cette catégorie : la surface du fil de cuivre est supérieure, et la présence d'un noyau d'argent dans le fil de cuivre empêche la fragmentation.

Sont commercialisés en France :

- *ML Cu 250 Combiné Multiload* possède un fil de cuivre de surface égale à 250 mm<sup>2</sup>. Sa durée d'efficacité est évaluée à 2-4 ans. Il existe en trois tailles (standard, short et mini), s'adaptant ainsi aux différences anatomiques des cavités utérines. Il s'expulse peu et sa pose est simple. Cependant, le retrait est parfois difficile et douloureux. Il est indiqué en cas d'antécédents d'expulsion de DIU et en cas de béances de l'isthme.

- *NOVA T SCHERING* possède un fil de cuivre de surface égale à 200 mm<sup>2</sup> mais qui est renforcé par un noyau d'argent. Sa durée d'efficacité est supérieure à 4 ans. Il est très souple et conseillé en cas d'isthme étroit. Sa technique de pose est délicate et il convient de bien l'assimiler.

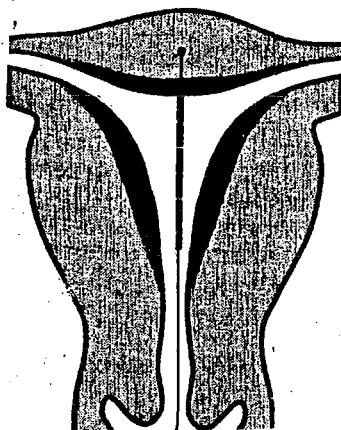
- ♦ **les DIU de 3<sup>ème</sup> génération** : la surface du fil de cuivre est encore plus grande et elle est renforcée par la présence de manchons de cuivre insérés aux extrémités de la branche horizontale du T. Sont commercialisés en France :

- *ML Cu 375 Combiné Multiload* existe en deux tailles : standard et short. Il est très efficace et indiqué en cas de contraception intra-utérine de longue durée (4 ans) car la surface du fil de cuivre est de 375 mm<sup>2</sup>. Il s'expulse peu et sa pose est simple. Comme dans le cas du *ML Cu 250 Combiné Multiload*, le retrait peut être difficile et douloureux.

- *GYNE-T 380* possède un fil de cuivre de surface égale à 314 mm<sup>2</sup> additionné de 2 manchons de cuivre de 33 mm<sup>2</sup>. Il convient à la majorité des femmes sans cas particulier, désirant une contraception de longue durée (4 ans) et très efficace.

Pour ces deux derniers types de DIU, l'IP est inférieur à 1 % AF donc très satisfaisant.





Le Gynéfix® est un dispositif au cuivre original sans armature plastique mis au point par des gynécologues belges. Il se compose de six manchons de cuivre ayant chacun 5mm de long et un diamètre extérieur de 2,2mm, enfilés sur un monofilament de polypropylène chirurgical 00. La superficie totale de cuivre est de 330mm<sup>2</sup>. A l'extrémité proximale se trouvent un noeud et une petite boucle, le noeud servant de dispositif de rétention pour la fixation permanente du DIU, la boucle servant à empêcher qu'il ne glisse hors du piston pendant l'insertion.

Il a été étudié depuis 1985 et plus de 10 000 AF d'utilisation ont pu être collectées. Dans une étude multicentrique portant sur 5 ans et concernant 650 femmes (dont un tiers environ étaient nullipares), le taux de grossesse fut inférieur à 1 pour 100 utilisatrices par an et le taux cumulatif d'expulsion fut de 0,3 pour 100 femmes après 5 ans, témoignant d'une bonne rétention par l'utérus.

Une étude comparative du Gynéfix® versus le Tcu380® serait en faveur d'un risque infectieux pelvien moindre avec le Gynéfix®, moins de maux de ventre, et saignements, et l'inventeur de ce DIU (Dirk Wildemeersch, Belgique) pense que ce serait dû à l'absence de matrice en plastique et donc de risque d'ulcérations au niveau des orifices tubaires. Ces premiers résultats nécessitent bien entendu d'être confirmés. Du fait de l'absence de matrice en plastique, de sa grande flexibilité et de la facilité de son insertion et de son retrait, le Gynéfix® semble représenter un progrès intéressant en contraception intra-utérine. En dehors des indications classiques des DIU, il pourrait être préférentiellement indiqué dans les béances cervico-isthmiques, dans certaines

malformations utérines incompatibles avec les autres DIU, et dans certains cas d'intolérances (métrorragies, douleurs) des DIU conventionnels.

Ses performances contraceptives et sa tolérance sont par ailleurs comparables sinon supérieures à celles des modèles actuellement disponibles (22),(112),(121),(128).

La liste des DIU disponibles sur le marché s'agrandit avec l'arrivée de Gynelle 375<sup>®</sup> (premier stérilet générique) dont l'emballage dispose d'une fenêtre qui le présente à sa taille réelle dans le but de rassurer les patientes (2).

### **b) Mécanisme d'action (14),(82),(120)**

L'ensemble des mécanismes assurant l'efficacité contraceptive reste encore mal élucidé mais l'action essentielle se situe au niveau de l'endomètre. Il s'agit d'un effet antinidatoire secondaire à des modifications de l'endomètre et de son fonctionnement, mais aussi à une action spermatotoxique.

Schématiquement :

– le DIU entraîne d'abord un traumatisme de l'endomètre dont l'importance dépend de la forme (le plus souvent : forme T) et de la taille du DIU : la muqueuse est aplatie, écrasée, atrophiée.

– ensuite, il se produit une réaction inflammatoire non spécifique : l'endomètre réagit à un corps étranger qu'est le DIU. Cette réaction se caractérise essentiellement par un envahissement cellulaire intense (polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes, macrophages,...) très défavorable à une implantation. Cette réaction est majorée par le cuivre et s'étend à distance du DIU.

– il peut également entraîner des modifications vasculaires et des troubles de maturation de l'endomètre.

D'autres mécanismes d'action sont plus accessoires :

– une action toxique sur les spermatozoïdes et le blastocyste, secondaire aux modifications biochimiques,

– une modification de la motilité tubaire,

– une augmentation de la contractilité du myomètre (synthèse de prostaglandines).

Quant au cuivre au pouvoir antifertile puissant, il semble avoir un effet purement local qui reste cependant imparfaitement expliqué.

## Caractéristiques des DIU au cuivre disponibles en France

Dénomination générique	Nom commercial <sup>(1)</sup>	Laboratoire distributeur <sup>(2)</sup>	Mise en vente	Prix <sup>(3)</sup>	Caractéristiques techniques <sup>(4)</sup>	Techniques d'insertion	Durée d'activité <sup>(5)</sup>
TCu-200	Gyne T 200° Stérilet T 200° Schering°  Gyne T 200 Copper <sup>(B)</sup>  Gyne T 200 Quickload <sup>(B)</sup> Gyne T <sup>(CH)</sup> Kupfer T 200 <sup>(CH)</sup>	Cilag Schering	F : 1979 F : 1975   1972	129,70F 147,00F	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T en plastique : un fil de cuivre de 200 mm<sup>2</sup> de surface enroulé sur la branche verticale</li> <li>• long de 36mm , large de 32mm</li> <li>• taille unique</li> <li>• deux fils de retrait de couleur variable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise en tube automatique pour Cilag. manuelle pour Schering</li> <li>• diamètre lors de la pose = 4,4mm</li> <li>• DIU entièrement recouvert lors de la pose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes : 6 ans</li> <li>• International : 4 ans</li> <li>• Labo : 2 à 4 ans</li> </ul>
TCu-380	Gyne T 380°  Gyne T 380 <sup>(B)</sup> Quick load <sup>(B)</sup>	Cilag	F : 1985 1982	183,60F	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T en plastique : un fil de 380 mm<sup>2</sup> de surface enroulée sur la branche verticale + 2 manchons de cuivre sur les bras transversaux.</li> <li>• Longueur 36mm largeur 32mm</li> <li>• Taille unique</li> <li>• Deux fils de retrait blancs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise en tube automatique</li> <li>• Diamètre lors de la pose = 4,4mm</li> <li>• DIU entièrement recouvert lors de la pose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes : 6ans</li> <li>• Estimation du créateur : 6-10ans</li> <li>• Labo : 4ans</li> </ul>
Multiload-Cu 250	ML-Cu 250° (standard ; short ; mini)  Multiload-Cu 250 short <sup>(B)</sup> Multiload-Cu 250 <sup>(CH)</sup>	CCD	F : 1975  1974	159,80F	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un axe et deux bras en forme d'ailettes dentées, en matière plastique ; un fil de 250 mm<sup>2</sup> de surface enroulé sur l'axe</li> <li>• Existe en 3 tailles en France : standard (long 24mm, larg 18mm) ; une taille mini (long 24mm, larg 13mm) ; une taille maxi est commercialisée dans certains pays</li> <li>• Deux fils de retrait : translucide pour standard ; noir pour mini et short.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DIU non recouvert : les ailettes restent en dehors du tube d'insertion durant la pose</li> <li>• Diamètre lors de la pose : standard et short = 12mm ; min = 9mm.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes : 8ans</li> <li>• International : 3ans</li> <li>• Labo : 2-4ans</li> </ul>
Multiload-Cu 375	ML-Cu 375° Multiload-Cu 375 <sup>(B)</sup> Multiload-Cu <sup>(CH)</sup>  Gynéfix° Gynelle 375°	CCD	F : 1982  1982  1998	181,10F	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un axe et deux bras en forme d'ailettes dentées, en matière plastique ; un fil de 375 mm<sup>2</sup> de surface enroulé sur l'axe</li> <li>• Long 35mm, larg 18mm</li> <li>• Taille unique</li> <li>• Deux fils de retrait translucides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DIU non recouvert : les ailettes restent en dehors du tube d'insertion pendant la pose</li> <li>• Diamètre lors de la pose = 12mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes : 5 ans</li> <li>• International : 4 ans</li> <li>• Labo : 4ans</li> </ul>
Nova-T ou Novagard	Nova-T Schering°  Nova-T <sup>(B)</sup> Nova-T Schering <sup>(CH)</sup> Nova-T Kabi <sup>(CH)</sup>	Schering	F : 1980  1979	185,05 F	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T en plastique : un fil de cuivre de 200mm<sup>2</sup> de surface enroulé sur la branche verticale : renferme un noyau d'argent</li> <li>• Long 32mm, larg 32mm</li> <li>• Taille unique</li> <li>• Deux fils de retrait blancs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise en tube automatique par traction sur les fils</li> <li>• Diamètre lors de la pose = 3,6mm</li> <li>• DIU entièrement recouvert lors de la pose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etudes : 5 ans</li> <li>• International : 5 ans</li> <li>• Labo : 4 ans</li> </ul>

1. Les noms commerciaux français sont suivis de la lettre o. Les noms belges sont suivis de la lettre B et les noms suisses sont suivis des lettres CH.

2. Nous n'avons rapporté ici que le nom du laboratoire distributeur en France et non en Belgique et en suisse.

3. Tous les DIU au cuivre présentés ici sont remboursés par la Sécurité sociale sur la base du tarif interministériel des prestations sanitaires (TIPS), soit : 65 % de 67,75 F pour les DIU au cuivre et 65 % de 83,00 F pour les DIU cuivre + argent (Nova-T et Cu-200Ag).

4. Tous les DIU présentés sont conçus pour une insertion par retrait.

5. Nous donnons ici les chiffres correspondant à ceux donnés par les études contrôlées (études), ceux des organismes de santé publique internationaux (international) et ceux du laboratoire qui assume la commercialisation en France (labo).

Tous les DIU sont radio-opaques.

En résumé, selon la conception classique du mécanisme d'action, les DIU empêchent, grâce à des modifications morphologiques et biochimiques, l'implantation de l'oeuf fécondé et, accessoirement, possèdent un effet nocif direct sur le blastocyste et les gamètes. Ils n'empêchent pas la fécondation.

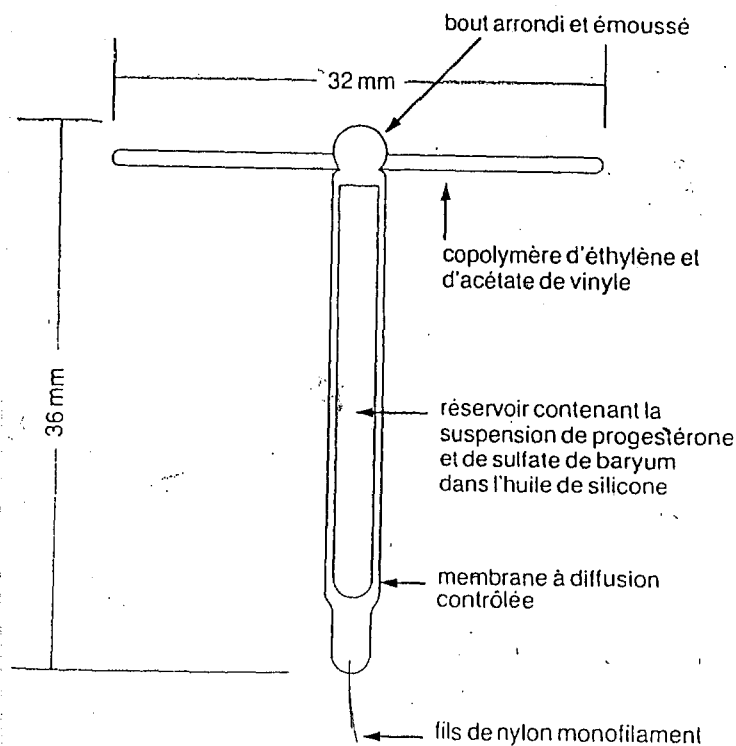
#### IV.1.2.2.- Les DIU à la progestérone (85)

A mi-chemin entre la contraception hormonale et la contraception intra-utérine classique, ce type de dispositif diffuse un taux constant et très faible de la progestérone naturelle.

L'adjonction d'un stéroïde au DIU a été réalisée pour accroître l'efficacité contraceptive et réduire certains effets indésirables. Grâce aux membranes en silastic, le stéroïde est libéré d'une façon constante et indépendante des concentrations du produit, des variations du milieu utérin et du temps.

##### **a) Progestasert® 38mg**

C'est le DIU à la progestérone commercialisé en France. En forme de T, il possède dans sa partie verticale, un réservoir de 38mg de progestérone (additionnée de sulfate de baryum pour rendre le système radio-opaque). La progestérone diffuse à travers une membrane à diffusion contrôlée.



## Mécanisme d'action

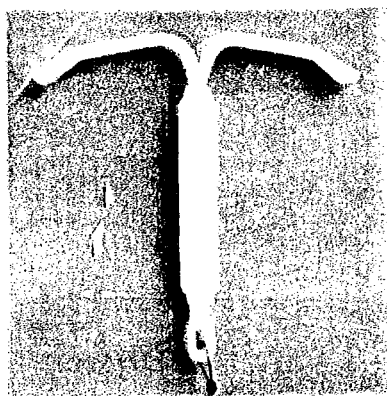
Comme pour les autres DIU, le mode d'action de ce dispositif n'est pas complètement élucidé. On distingue :

- ◆ **le rôle du support** qui est identique à celui des autres DIU (modifications endométriales).
- ◆ **le rôle de la progestérone** agissant à différents niveaux :
  - au niveau de l'endomètre, site essentiel ; on observe des modifications morphologiques : tendance à l'atrophie, diminution de la vascularisation ; des modifications biochimiques et une intrafiltration cellulaire de type inflammatoire. L'ensemble de ces perturbations rend la muqueuse utérine peu propice à la nidation.
  - au niveau de la glaire cervicale : la progestérone agit peu à ce niveau mais la glaire cervicale semble plus dense du fait d'un réseau de micelles hypertrophiées entraînant une réduction de sa quantité et de sa filance.
  - vis-à-vis des spermatozoïdes : la progestérone entrave leur progression à travers le cervix et empêche leur capacitation.

Ainsi, *PROGESTASERT*<sup>®</sup> 38mg agit localement et exclusivement au niveau de la cavité utérine. Il n'existe aucun blocage de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Il libère 65µg/24h de progestérone (soit 0,15 % à 0,30 % de la quantité synthétisée par l'organisme) *in situ*. Il présente l'avantage de ne provoquer aucun effet systémique. Sa durée d'efficacité est de 18 mois, IP = 1,68. Il peut être responsable de métrorragies pendant les premiers mois et le risque de grossesse extra-utérine (GEU) est plus élevé qu'avec les autres DIU.

Ce système endo-utérin exerce non seulement une action contraceptive mais également thérapeutique vis-à-vis des dysménorrhées et des hyperménorrhées. Il est donc particulièrement indiqué en cas de ménorragies, dysménorrhées et anémies, chez la femme de plus de 35 ans (82).

## b) DIU au lévonorgestrel : MIRENA®



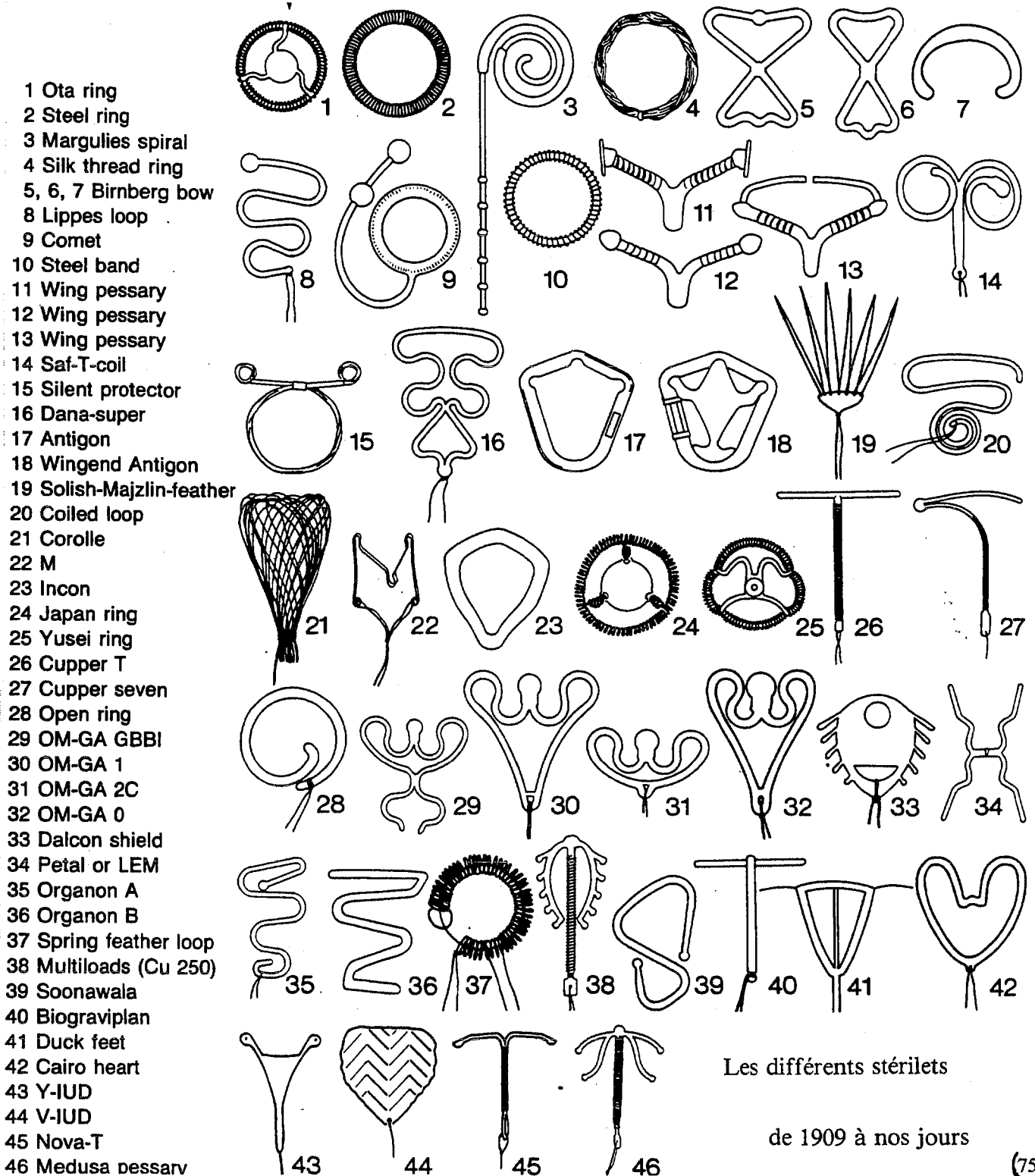
Mirena® 52 mg est un dispositif intra-utérin hormonal (DIUH) dont la structure est celle d'un NOVA T. La spirale de cuivre est remplacée par un réservoir membrane qui contient 52 mg de lévonorgestrel, un progestatif. Notons qu'un DIU diffusant 20 mg de lévonorgestrel (LEVONOVA®) est commercialisé en Finlande. La diffusion intra-utérine de 20 µg de lévonorgestrel par jour – faible puisque l'hormone est libérée directement dans l'organe cible – assure une efficacité contraceptive excellente (IP = 0,09) (pendant cinq ans).

Celle-ci est comparable à celle des pilules estroprogestatives (IP entre 0 et 0,4) supérieure à celles des microprogestatifs (IP entre 0,8 et 1) et comparable ou supérieure à celle des meilleurs DIU au cuivre actuels (NOVA-T, T-Cu 380 mm<sup>2</sup>...) et le taux des grossesses extra-utérines semble diminuer contrairement au progestasert® 38 mg.

Le mode d'action est surtout local : une inhibition de la prolifération de l'endomètre, la muqueuse utérine est « sidérée et hypotrophique, si bien que les saignements menstruels sont très réduits voire absents (environ 10 % des cas), un épaissement de la glaire cervicale qui empêche l'ascension des spermatozoïdes. Son action sur la fonction ovarienne est minime. Il offre un grand intérêt en cas de ménorragies, traitement hormonal substitutif de la ménopause et s'avère aussi très efficace dans les hyperplasies endométriales simples, permettant d'éviter dans beaucoup de cas les traitements médicaux voire chirurgicaux traditionnels. Le passage plasmatique de faibles doses de lévonorgestrel est susceptible de conduire, assez

rarement, à des effets indésirables habituels au cours des trois premiers mois suivant la mise en place mais disparaissent en général au cours d'un port prolongé (5),(22),(33),(35),(68).

En conclusion, les DIU modernes constituent une méthode de contraception non astreignante, très efficace et rapidement réversible : c'est sans doute le moyen de contraception le mieux adapté pour les femmes ayant eu des enfants, vivant en couple stable, ne présentant aucune anomalie morphologique de l'appareil génital, ni infection gynécologique (40),(82).



Les différents stérilets

de 1909 à nos jours

## V.- LA CONTRACEPTION HORMONALE

Lors de l'entretien qu'eut Lucien Neuwirth en 1967 avec le général de Gaulle, Neuwirth conclut par cette phrase :

« Mon général, vous avez donné le droit de vote aux femmes, elles l'avaient mérité dans la Résistance, aujourd'hui le temps est venu de leur donner le droit de maîtriser leur fécondité. »

Le 19 décembre 1967, l'Assemblée nationale votait la loi autorisant la contraception en France (42).

La « pilule » est, de loin, la méthode contraceptive la plus utilisée par l'ensemble des femmes et sa diffusion, au détriment des méthodes non médicamenteuses, s'est prolongée grâce à l'apparition de nouvelles pilules. Son utilisation a progressé à tous les âges, avec une forte intensité avant 35 ans. 37 % des femmes de 20 à 49 ans l'utilisent (soit 57 % des femmes qui ont recours à la contraception), cette proportion culminant à 58 % chez les 20-24 ans. Avant 30 ans, la pilule est la méthode de trois utilisatrices de la contraception sur quatre (99).

Il existe sur le marché français plus de 30 pilules estroprogestatives (EP) et 4 pilules microprogestatives pures (24).

Depuis la première pilule conçue par Grégory Pincus (1956) qui associait un progestatif de synthèse pour bloquer l'ovulation à un estrogène pour limiter les perturbations menstruelles, ce type de contraception simple a été modifié pour essayer d'arriver à une méthode efficace avec le minimum de risques et d'inconvénients (110).

En plus de trente ans, pour pallier les effets nocifs des estrogènes, on a été amené progressivement à en réduire la dose pour arriver aux mini-pilules et même aux micropilules. Cependant la suppression totale des estrogènes ne paraît pas, à l'usage, une bonne méthode ; une dose journalière de 30 µg ou peut être de 20 µg semble la moins nocive (35).

Les travaux visant à diminuer les risques inhérents aux progestatifs se sont développés ces six dernières années : une contraception progestative macrodosée n'est pas sans inconvénients et le dosage du progestatif a été réduit ; mais surtout, la gamme



des progestatifs utilisés en contraception s'est enrichie de molécules nouvelles : celles-ci deviennent de moins en moins androgéniques, réduisent les risques cardiovasculaires et sont, de ce fait de plus en plus proches de la progestérone naturelle, et même n'atrophieraient plus l'endomètre. Le principe de base, qui reste le même, repose toujours sur les cinq critères suivants : efficacité, innocuité, acceptabilité, réversibilité et faible coût (20),(24),(27),(40),(51),(100),(102).

### **V.1.- Les associations EP (27),(37),(40),(54),(71),(86),(101),(102),(115),(120)**

Elles représentent la méthode contraceptive la plus sûre avec un indice de Pearl (IP) inférieur à 0,3. Elles associent le 17 alpha-éthynylestradiol ou éthynylestradiol (EE) à un progestatif, sous forme combinée ou séquentielle. La prise s'effectue durant trois semaines puis un arrêt de 7 jours est respecté quelle que soit la date où survient l'hémorragie de privation.

**Pilules disponibles en France (37),(82)**  
(L'astérisque désigne le remboursement sécurité sociale)

Nom de spécialité	Ethinyl-estradiol (µg)	Progestatif	Jours
<b>Pilules combinées</b>			
<b>Normodosées</b>			
<b>monophasiques</b>			
Gynovlane*	50	2 mg acétate de noréthistérone	21
Milli-anovlar*	50	1 mg acétate de noréthistérone	21
Planor	50	2 mg norgestriénone	21
Stédiril*	50	0,5mg norgestrel	21
<b>biphasiques</b>			
Gynophase*	50	1 puis 2 mg d'acétate de noréthistérone	11/10
<b>Minidosées</b>			
<b>monophasiques</b>			
Cyléane 20	20	0,150 mg désogestrel	21
Harmonet	20	0,075 mg gestodène	21
Méliane	20	0,075 mg gestodène	21
Mercilon	20	0,150 mg désogestrel	21
Varnoline	30	0,150 mg désogestrel	21
Cycléane 30	30	0,150 mg désogestrel	21
Minidril*	30	0,150 mg lévonorgestrel	21
Minulet	30	0,075 mg gestodène	21
Moneva	30	0,075 mg gestodène	21
Ortho-Novum	35	1 mg noréthistérone	21
Diane 35**	35	2 mg acétate cyprotérone	21
Cilest	35	0,250 mg norgestimate	21
Effiprev	35	0,250 norgestimate	21
<b>biphasiques</b>			
Adépal*	30/40	0,150/0,200 lévonorgestrel	7/14
Miniphase*	30/40	1 puis 2 mg d'acétate de noéthistérone	11/10
<b>triphasiques</b>			
Phaeva	30/40/30	0,05/0,07/0,1 mg gestodène	6/5/10
Tri-Minulet	30/40/30	0,05/0,07/0,1 mg gestodène	6/5/10
Triella*	35/35/35	0,5/0,75/1 mg noréthistérone	7/7/7
Trinordiol*	30/40/30	0,05/0,075/0,125 mg lévonorgestrel	6/5/10
<b>Pilules séquentielles</b>			
Ovanon	50/50	0 ou 2,5 mg lynestrénol	7/15
Physiostat	50/50	0 ou 1 mg lynestrénol	7/15

\*\* Diane 35 n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la contraception.

### V.1.1.- Contraception orale combinée

Il existe quatre verrous contraceptifs, ce qui explique sa fiabilité (voir page suivante).

Les pilules combinées peuvent être rassemblées en quatre groupes :

- Les pilules combinées normodosées

Elles associent 50 µg d'EE à un progestatif (noréthistérone, norgestrel ou norgestriénone), ce dernier pouvant être à dose identique dans tous les comprimés = pilule monophasique (Milli-Anovlar®, Stédiril®, Gynovlane®, Planor®) ou à dose différente entre la première partie du cycle et la deuxième = pilule biphasique (Gynophase®).

Elles sont utilisables de façon très exceptionnelle pour une contraception post-coïtale. Elles peuvent être préférées quand une prise régulière à heure fixe ne peut être assurée.

- Les pilules combinées minidosées.

Elles contiennent 20 à 40 µg d'EE en association à un progestatif (noréthistérone, lévonorgestrel, gestodène, norgestimate, désogestrel).

Elles sont dites monophasiques quand l'EE et le progestatif sont à concentration constante dans chaque comprimé ; biphasiques quand l'EE et le progestatif varient en quantité dans le cycle. Elles ont été conçues pour supprimer les petits saignements apparaissant avant la fin de la plaquette. Au cours du palier, on augmente le dosage, soit du progestatif seul, soit du progestatif et de l'estrogène ; triphases lorsqu'il y a variation de la quantité du progestatif ou de l'EE et du progestatif trois fois dans le cycle. Elles amélioreraient la tolérance en essayant de rappeler les modifications du cycle physiologique. La dose totale d'estrogène par cycle est inférieure à celle des pilules monophasiques classiques. La dose de progestatif est augmentée lors de paliers.

On trouve parmi les composants progestatifs différents principes actifs, dont la classification repose sur leur ordre d'arrivée sur le marché. Les plus anciens ou progestatifs de 1<sup>ère</sup> génération sont les dérivés de la nortestostérone appartenant au groupe estrane (noréthistérone, norgestriénone, lynestrénol). Les progestatifs de 2<sup>ème</sup> génération sont les dérivés de la progestérone du groupe prégnane (acétate de cyprotérone). Les progestatifs les plus utilisés, de 3<sup>ème</sup> génération sont ceux

appartenant au groupe des gonanes (norgestrel et lévonorgestrel) : ils sont pratiquement dénués d'effets androgéniques et métaboliques et sont présentés comme doués d'un fort pouvoir antigonadotrope (9),(29),(71),(99).

### **V.1.2.- Contraception orale séquentielle**

Elle est peu utilisée (mauvaise tolérance) sauf de façon ponctuelle. L'efficacité contraceptive est inférieure à celle de la méthode combinée sans doute parce que la glaire ne subit pas les mêmes modifications et que la muqueuse utérine reste plus proche d'une muqueuse normale. Ce sont des « pilules » à forte activité estrogénique. Les comprimés de la première partie du cycle (7 premiers jours) ne contiennent que l'EE (50 µg/cp), ceux de la deuxième partie du cycle contiennent l'EE et du lynestrénol à dose constante (progestatif). Leur indication est restreinte : contraception de courte durée chez les femmes ayant des risques d'atrophie de l'endomètre suite à un avortement (99).

### **V.1.3.- Mode d'action et efficacité**

L'efficacité de la contraception hormonale est assurée par la mise en place de 4 verrous :

- blocage de la sécrétion des gonadostimulines : l'estrogène empêche le développement folliculaire en supprimant la sécrétion de FSH ; le progestatif bloque la rétroaction positive de l'estradiol sur la libération de LH-RH. L'ovulation est ainsi inhibée.

- modifications de la glaire cervicale : elles sont à la fois structurales (la glaire devient rare, épaisse et imperméable aux spermatozoïdes, la trame réticulaire disparaît et seuls persistent les filaments épais) et biochimiques (augmentation de la teneur en acide sialique et chlorure de sodium).

- muqueuse utérine impropre à la nidation, par atrophie.

- ralentissement de la motilité tubaire.

C'est la composante progestative qui garantit l'essentiel de l'effet contraceptif. Cet effet étant variable selon le type de contraception hormonale (29),(42),(67),(71),(82).

Pour améliorer l'efficacité des pilules, il est intéressant d'augmenter le nombre de jours sous pilule. Il est actuellement possible d'envisager une prise quotidienne de la pilule avec un placebo sous forme de comprimés verts sans EP pendant les quelques jours d'intervalle libre (Varnoline continu®).

Une prise quotidienne diminue le risque d'oubli au long cours (20),(35).

### **Pilule 2 ou 3 mois non stop**

Gregory Pincus, l'inventeur de la pilule, avait déjà eu le projet d'expérimenter une contraception orale non stop pendant 28 jours.

Trente ans plus tard, selon une enquête menée par les Docteurs Jean Cohen et David Elia, gynécologues, une femme sur deux serait favorable à une telle pilule, attirée à la fois par le plus grand confort et le moindre risque d'oubli mais aussi l'avantage pour les femmes sujettes aux migraines, maux de ventre ou dépresses avant les règles, de ne plus subir ces ennuis qu'une fois tous les trois mois.

En France, toutes les pilules actuelles ne sont pas adaptées à ce nouveau mode d'emploi. Mais prudence, car cela aboutirait à 25 % d'hormones (estrogènes, progestérone) avalées en plus, puisque l'on prendrait cette pilule non stop : vingt huit jours et non plus vingt et un. En Hollande et en Allemagne, les femmes qui ont essayé ce type de contraception se sont déclarées satisfaites (45),(99),(115).

### **V.2.- Les méthodes progestatives pures (24),(82),(85),(99),(101),(115)**

Il convient de savoir choisir, non seulement la forme de contraception progestative, mais aussi le progestatif, en fonction des qualités recherchées, du profil métabolique, hormonal et clinique, des femmes auxquelles cette contraception s'adresse (44),(120).

3 formes de contraception progestative : (cf. tableau ci-après).

#### **◆ Progestatifs microdosés**

Les norstéroïdes sont dans ce cas administrés à très faible dose, de façon ininterrompue et quotidienne (boîtes de 28 comprimés).

Ils n'induisent pas de blocage de l'ovulation et n'agissent que par des actions périphériques sur la glaire cervicale et l'endomètre. En pratique, une action

antigonadotrope pareille peut être observée avec dysovulation secondaire. L'horaire des prises doit donc être particulièrement strict (à l'heure près), un décalage de quelques heures pouvant faire courir un risque réel de grossesse. Les troubles du cycle sont fréquents.

Ces progestatifs microdosés sont actuellement au nombre de quatre :

- le lynestrénol, 500 µg/comprimé (Exluton<sup>®</sup>) ;
- l'acétate de noréthistérone, 600 µg/comprimé (Milligynon<sup>®</sup>) ;
- le norgestriénone, 350 µg/comprimé (Ogyline<sup>®</sup>) ;
- lévonorgestrel, 30 µg/comprimé (Microval<sup>®</sup>).

Ils sont parfois prescrits pour la contraception en préménopause, administrés du 5<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour du cycle (40).

#### ◆ Progestatifs macrodosés

Progestatifs à forte dose en discontinu agissent par épaissement de la glaire cervicale, ralentissement du transit tubaire de l'ovule et inhibition de la nidation de l'œuf. L'administration d'un progestatif de synthèse sur un mode antigonadotrope (5<sup>è</sup>-25<sup>è</sup> jours ou 10<sup>è</sup>-25<sup>è</sup> jours) permet d'obtenir une excellente efficacité contraceptive. Il se produit en effet de blocage de l'ovulation et une protection périphérique.

Le progestatif utilisé est soit un norstéroïde, soit un dérivé de la progestérone (hors AMM).

##### • Norstéroïdes :

- lynestrénol, Orgamétril<sup>®</sup>, 1 cp/jour ;
- acétate de northistérone, Primolut-Nor<sup>®</sup>, 1 cp/jour.

##### • Prégnanes (dérivés de la 17-OH-progestérone) :

- acétate de chlormadinone, Lutéran 5<sup>®</sup>, 2 cp/jour.
- médrogestone, Colprone 5<sup>®</sup>, 2cp/jour.

##### • Norprégnanes (dérivés de la 17-norprogestérone) :

- acétate de nomégestrol, Lutényl<sup>®</sup>, 1 cp/jour ;
- promégestone, Surgestone 0,5<sup>®</sup>, 1 cp/jour.

Leur intérêt est majeur en période de préménopause, où le risque cardiovasculaire est augmenté du fait de l'âge, ou de l'existence d'une pathologie contre-indiquant l'EE et en raison du climat d'hyperestrogénie relative qui caractérise cette période. Ils constituent alors un traitement de l'insuffisance lutéale. Ils sont aussi la contraception de choix en cas de contre-indication mammaire ou utérine à une hyperestrogénie (mastodynies, mastopathie bénigne, hyperplasie endométriale, fibrome utérin) où ils procurent de plus un bénéfice thérapeutique (23).

#### ◆ **Progestatifs injectables**

(IM profonde) agissent par inhibition de l'ovulation et atrophie de l'endomètre : ce sont des progestatifs retard injectés à dose élevée. On peut utiliser l'acétate de médroxyprogestérone (Dépo-provera<sup>®</sup>) ou l'énanthate de norethistérone (Noristérat<sup>®</sup>). Leur durée d'action est de 8 à 12 semaines (la fréquence et l'importance des effets indésirables : ménométrorragie, aménorrhée, prise de poids, effet diabétogène, en font une méthode difficile à supporter par la femme). Cette méthode peut être utilisée de façon ponctuelle dans nos pays : femmes incapables d'assurer leur propre contraception (psychopathes) ou opposées à toute autre forme de contraception. Ils s'agit, par contre, d'une méthode largement utilisée dans les pays en voie de développement.

Les contraceptifs injectables continuent à monter en popularité. L'Afrique, les Caraïbes, le Sud-Est Asiatique préfèrent la médecine injectable qui permet une meilleure compliance par rapport à la voie orale et qui possède un faible taux d'échec.

Ainsi est-on amené à parler d'un climat hormonal d'une pilule suivant la prédominance d'un composant (estrogène ou progestatif). L'évolution actuelle de l'utilisation de la contraception EP est en faveur d'une harmonie, et donc d'un climat mixte.

Principaux progestatifs pouvant être utilisés comme contraceptifs (44),(82),(127) Seuls les microprogestatifs, le Primolut-Nor et les solutions injectables (sauf la Dépo-Prodason) ont l'indication contraception			
Spécialités	Nomenclature	Dosage/cp	Prescription
<b>Progestatifs normodosés</b>			
Lutényl*	Acétate de nomégestrol	5 mg	1 cp de J5 à J25
Surgestone*	Promégestone	0,5 mg	1 cp de J5 à J25
Lutéran*	Acétate de chlormadinone	5mg	1 cp matin et soir 21 jours sur 28
Colprone	Médrogestone	5 mg	2 cp de J4 à J24
Lutométriol*	Diacétate d'éthinodiol	2 mg	2 cp par jour en continu
Norluten*	Noréthistérone	5 mg	2 cp de J5 à J25
Orgamétriol*	Lynestrénol	5 mg	2 cp de J5 à J25
Primolut-Nor*	Noréthystérone	10 mg	1 cp de J5 à J25
<b>Microprogestatifs</b>			
Exluton	Lynestrénol	500 µg	en continu
Microval*	L-norgestrel	30 µg	en continu
Milligynon	Acétate de noréthistérone	600 µg	en continu
Ogyline	Norgestriénone	350 µg	en continu
<b>Progestatifs injectables</b>			
Dépo-Provera*	Médroxyprogestérone	150 mg/amp.	1 injection IM** tous les 3 mois
Noristérat*	Noréthistérone	200 mg/amp.	1 injection IM** tous les 3 mois
* remboursement Sécurité sociale.			
** Intra-musculaire.			

En conclusion, trois études ont été publiées en 1995 sur le risque thrombo-embolique, les femmes prenant des pilules contenant des progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération semblent présenter un risque supplémentaire de thrombose. Ces résultats sont d'autant plus étonnants que ces progestatifs sont toujours associés à des doses de plus en plus faibles d'EE car ils sont fortement antigonadotropes (de 30 à 20 µg par jour). Si nous analysons les différents biais possibles de ces études, nous savons depuis longtemps que les femmes sous EP ont un risque accru de thrombose et cela d'autant plus qu'elles sont âgées, fumeuses, obèses, et ont des antécédents familiaux de maladie thrombo-embolique. Des études précédentes ont montré que ce risque d'accident



diminue avec diminution de la dose d'estrogène (50 à 30 µg). On ne retrouve pas ces résultats avec ces nouvelles études.

Il existe, d'autre part, une sélection par le temps des individus en bonne santé : les accidents se produisent surtout en début de traitement et ils diminuent de façon importante après un an d'utilisation. Or on prescrit actuellement plus de 3<sup>ème</sup> génération en première intention.

Ces études ont eu le mérite de nous rappeler que les contre-indications à la pilule restent toujours valables et il est probable qu'avec le temps et une meilleure adaptation des prescriptions, le risque thrombo-embolique diminuera avec les pilules de 3<sup>ème</sup> génération comme cela fut le cas pour les plus anciennes (9),(92).

## **VI.- LA PILULE DU LENDEMAIN**

### **VI.1.- La mifépristone**

Le taux d'IVG (interruption volontaire de grossesse) en France, qui reste l'un des plus élevés d'Europe, serait d'après le dernier rapport de l'INED (juin 1997) en légère régression : 250 000 IVG pratiqués en 1976 contre 134 000 déclarés et 220 000 estimés en 1994 pour 165 000 déclarations. Ces chiffres encourageants se traduisent par une baisse du nombre moyen de femmes recourant au moins une fois à l'avortement (60 % en 1976 ; 39 % en 1994) mais à une augmentation du nombre des avortements répétés (105).

Alors que 30 000 Néerlandaises et 20 000 Finlandaises bénéficient chaque année de la contraception du lendemain, une enquête récente à l'hôpital Broussais (PARIS) estime que près de 60 % des consultants n'en n'ont jamais entendu parler.

Les rapports entre IVG et contraception ne sont pas simples : la baisse de la fréquence du recours à l'avortement des plus jeunes femmes est à la fois bien sûr directement favorisée par une contraception plus efficace et mieux maîtrisée mais en même temps freinée par un refus déterminé des échecs de cette contraception. L'information des femmes et des médecins est donc encore insuffisante (36),(81).

Pour le monde scientifique et médical, dans le domaine de la fertilité, la mifépristone est la plus grande découverte depuis la création de la pilule contraceptive. Ses applications multiples dépassent le cadre du contrôle des naissances. 17 ans après sa découverte, le problème de sa commercialisation et de sa disponibilité pour les femmes reste, en grande partie, non résolu (38).

Mifépristone est la dénomination commune internationale d'une molécule, synthétisée au début des années 80 par les chimistes et biologistes Roussel Uclaf, dont Georges Teutsch et Daniel Philibert. Cette molécule est également connue sous le nom de RU 486. Actuellement commercialisée en France sous le nom commercial de Mifégyne<sup>®</sup>, cette molécule a obtenu en septembre 1988 l'autorisation de mise sur le marché pour l'indication exclusive d' « Alternative médicale à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine » :

- en association à un analogue des prostaglandines administré 36 à 48 heures après la prise de mifépristone ;
- au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée »

Toutefois, ses propriétés antiprogéstérone, son absence relative de toxicité, laissaient entrevoir de nouvelles possibilités dans le domaine du contrôle du cycle menstruel féminin, notamment un nouveau moyen contraceptif. Trois ans plus tard, la découverte de cette « antihormone » a déclenché un enthousiasme scientifique extraordinaire dans le monde entier avant de devenir l'objet d'une polémique éthique et morale (difficulté à évaluer la méthode) (20),(110).

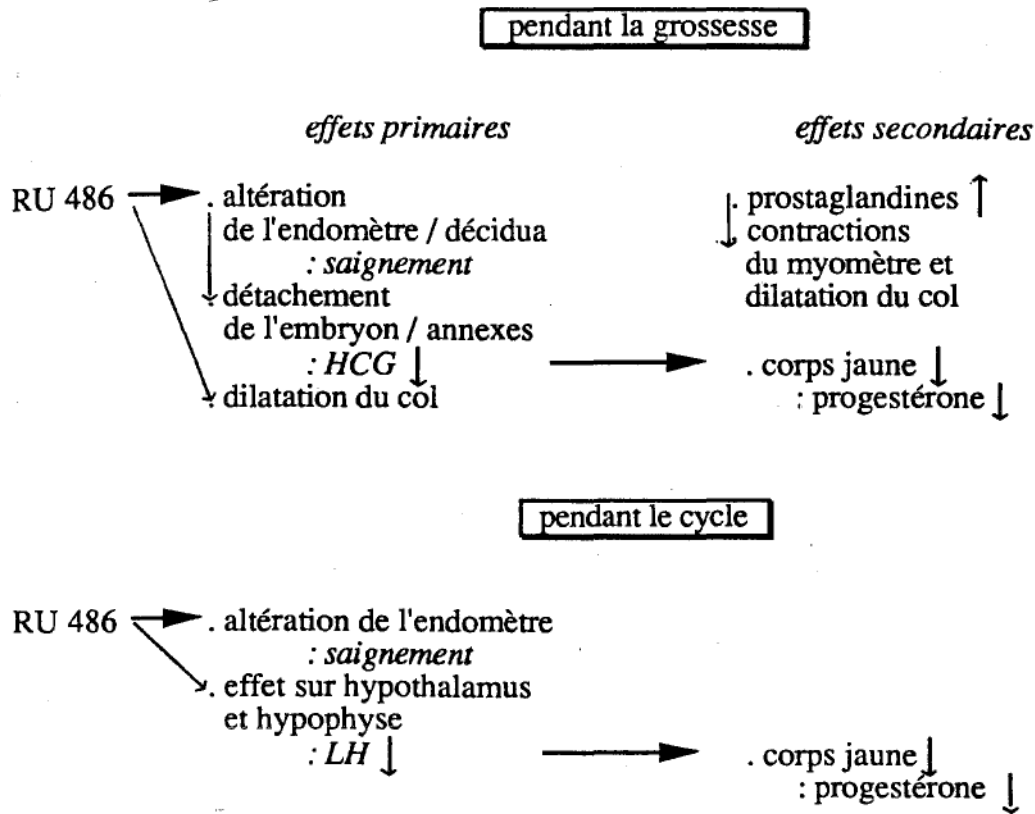
### **Structure et mode d'action (41),(83)**

La mise au point du RU 486 est intervenue au cours de recherches sur les anticorticoïdes. En effet, les chercheurs cherchaient à synthétiser une antihormone dirigée contre les glucocorticoïdes.

Le RU 486 a été l'un des premiers composés mis au point. Outre son activité antiglucocorticoïde, sans aucune activité agoniste, ce composé a montré une forte affinité pour les récepteurs de la progéstérone, sans activité progestative. Le potentiel antiprogéstérone a été rapidement exploré. La structure de base du RU 486 est celle d'un stéroïde.

- Le RU 486 a une forte affinité pour les récepteurs à la progestérone (deux actions) :

- l'une directe sur l'utérus entraînant une hémorragie;
- l'autre indirecte au niveau central entraînant une baisse de LH et la régression du corps jaune.



Pendant la grossesse, l'effet sur l'endomètre entraîne le détachement de l'embryon, ce qui provoque la baisse d'HCG.

Pendant un cycle non fertile, la baisse de LH (hormone hypophysaire) est due à un effet antiprogestérone indépendant de celui exercé sur l'endomètre.

Après un rapport non protégé ou mal protégé la femme a 72 heures pour éviter l'IVG en prenant la pilule du lendemain. Cette méthode est prescrite par les médecins généralistes et les gynécologues, les centres de planification et d'éducation familiale et les services de garde des hôpitaux (600mg, 100 % d'efficacité). Les 2 essais menés en France signalent moins de grossesses, moins d'effets indésirables que la méthode de Yuzpe (15).

## **VI.2.- Dans les 72 heures (20),(59),(101),(102),(124),(126)**

La contraception du lendemain (d'urgence ou postcoïtale) existe depuis 1977 et est efficace dans 75 à 80 % des cas. Elle n'est utilisable qu'en urgence relative après un rapport non ou mal protégé, quel que soit le moment du cycle. Cette méthode contraceptive de rattrapage est à utiliser ponctuellement et non régulièrement. Elle est essentiellement destinée à éviter le recours toujours mal vécu, à l'IVG. Une grossesse sur cinq aboutit à une interruption (1),(3),(38),(81).

### **◆ Deux fois 2 comprimés (59),(88),(124)**

Les EP sont utilisés suivant la méthode de Yuzpe (la plus simple et la plus utilisée) qui consiste à prendre 0,1 mg d'EE + 1 mg de norgestrel, deux fois à douze heures d'intervalle. En pratique, il s'agit de prescrire deux fois 2 comprimés de Stédiril® à douze heures d'intervalle et ce, dans les 72 heures qui suivent le rapport supposé fécondant.

Il est également possible d'associer 0,50 mg de lévonorgestrel au 0,1 mg d'EE. Le schéma posologique est alors de 4 comprimés d'Adepal® (comprimés blancs ou roses) ou de Minidril®, ou de Trinordiol® (comprimés blancs ou jaunes) pris deux fois à douze heures d'intervalle dans les 72 heures suivant le rapport. Le taux de succès de la méthode n'augmente pas avec la précocité du traitement, l'urgence est donc relative.

#### **→ Efficacité : environ 90 %**

Seuls les EP contenant du norgestrel ou du lévonorgestrel ont fait l'objet d'études cliniques dans cette indication. Dans ces études cliniques, l'efficacité est excellente, elle atteint en effet 90 %. Aucun autre essai n'a jusqu'à présent été mené avec d'autres EP. Il faut néanmoins éviter de prescrire ces fortes doses d'EP aux femmes ayant des antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. A noter que les contre-indications de la pilule du lendemain diffèrent de celles, nombreuses, de la contraception hormonale classique. En effet, même si les doses d'estrogènes administrées sont importantes, la durée très brève du traitement permet d'alléger considérablement les contre-indications.

La date de survenue des règles suivantes peut être modifiée : une fois sur deux, les règles surviennent à la date prévue, une fois sur trois précocement et, dans 13 % des cas, tardivement avec un retard maximal de cinq jours. Un retard supérieur à cinq jours après la date prévue justifie de vérifier l'absence d'évolution d'une grossesse.

→ **Tolérance médiocre**

Si l'efficacité est satisfaisante, la tolérance, quand à elle, est variable. Il faut en informer les femmes. Une fois sur deux, des nausées sont présentes et, une fois sur quatre, des vomissements, plus rarement des céphalées et une tension mammaire douloureuse (50).

L'association estrogènes et progestatifs n'augmente pas la fréquence des grossesses extra-utérines (contrairement aux estrogènes seuls).

- ◆ Les progestatifs seuls (0,75 mg de lévonorgestrel, 2 comprimés pris à la fois à douze heures d'intervalle dans les 48 heures suivant un rapport) sont efficaces dans au moins 75 % des cas. Cette solution est mieux tolérée. Il faut administrer deux fois 2 comprimés de Microval®.
- ◆ Le DIU peut être posé jusqu'à cinq jours après la date supposée de l'ovulation. Laissé en place, il peut être retiré si besoin après les règles. D'utilisation plus souple, son efficacité est identique à celle de la méthode hormonale. Son utilisation n'est pas officiellement reconnue en France (59),(81),(88).

En conclusion, la contraception du lendemain est trop peu connue et sous-utilisée en France. Les campagnes d'information télévisées et dans les journaux en Grande-Bretagne ont fait connaître la méthode à 90 % des femmes. Cette contraception est difficile à se procurer en urgence et elle devrait être mise à la disposition des femmes beaucoup plus facilement.

Soranos, disciple d'Hippocrate, distingue les avortements « de convenance » de ceux qui visent à éliminer un grand danger pour la mère, et spécifie « qu'on est seulement en droit de détruire le produit de conception quand la grossesse ou l'accouchement représentent un grand risque maternel » (50),(86),(88),(95),(105).

Il constate néanmoins qu'en toutes circonstances il est moins dangereux de s'opposer à la conception que de provoquer l'avortement. D'où l'importance de toujours mieux cerner les facteurs de mauvaise observance, de guider les femmes, répondre et même anticiper leurs questions et les rassurer quant au bien fondé de leur choix contraceptif (36).

## **VII.- LA STERILISATION FEMININE**

La stérilisation féminine existe déjà et n'est de ce fait plus tout à fait une perspective d'avenir.

Néanmoins, tout pousse à croire que les techniques de stérilisation chirurgicale sont destinées, dans les prochaines années, à évoluer. La recherche d'une totale innocuité est évidemment l'objectif auquel les opérateurs de demain doivent en priorité consacrer leurs efforts, l'autre objectif des chercheurs est la mise au point de méthodes chirurgicales réversibles : l'idée de préserver les chances de reperméabilisation après stérilisation tubaire n'est pas à proprement parler une idée nouvelle ; elle est en effet « dans l'air » depuis 1897 (BEUTTNER). Les procédés d'oblitération temporaire font actuellement l'objet de nombreux essais. Les matériaux utilisés sont très divers : silastic, polyéthylène, dacron, téflon, porcelaine...

Les dispositifs ont une forme allongée et fine de façon à pouvoir être introduits dans la trompe et sont agrémentés de reliefs qui permettent de les maintenir en place. Jusque

là, babouines et truies ont été les principales bénéficiaires de ces procédés et les quelques femmes opérées par ce procédé n'ont pas encore réclamé de reperméabilisation : il serait encore bien imprudent donc de se prononcer sur l'avenir.

Le progrès le plus important en matière de réversibilité de la stérilisation tubaire est venu, en réalité, de la microchirurgie grâce à laquelle on peut d'ores et déjà obtenir une restauration intégrale de l'anatomie.

L'extension des indications à l'hystérectomie « élective » est une tendance prévisible dans l'évolution de la contraception chirurgicale. L'hystérectomie élective bénéficie d'excellentes justifications médicales, notamment la prophylaxie du cancer développé à partir de l'utérus (16). Malgré cet avantage uniquement médical (et certainement vu par des hommes !) l'hystérectomie présente, à mon avis, des obstacles d'ordre psychologique : l'hystérectomie avec castration qui, sur le plan prophylactique, est pourtant la plus avantageuse, est inadmissible en raison des perturbations graves qu'elle occasionne. Quant à l'hystérectomie « conservatrice », elle peut, elle aussi, entraîner des désordres.

## **LA STERILISATION TUBAIRE**

La stérilisation tubaire est effectuée le plus souvent par coelioscopie (4 %) (clips et Filshie, anneaux de Yoon, électrocoagulation tubaire), plus rarement par laparotomie (méthode de Pommeroy : double ligature et résection tubaire). Le taux d'échec, variable suivant les méthodes, est estimé à 0,3 % année-femme.

Elle a été récemment remise en question par certains médecins, juristes et responsables de compagnie d'assurance qui craignent qu'elle puisse être assimilée à une mutilation volontaire. Dans cette circonstance particulière, elle serait légalement interdite en dehors des cas où une grossesse mettrait en jeu la vie de la patiente mais n'a jamais été admise comme méthode de contraception.

L'avantage de la stérilisation tubaire est avant tout son efficacité voisine de 100 %.

Les méthodes d'avenir de la stérilisation féminine devraient s'orienter vers les techniques applicables soit par voie hystéroscopique, soit par voie coelioscopique ou

vaginale, mais, en tout état de cause, limiter la destruction tubaire à moins de 10 mm, au niveau de la région isthmique et à distance suffisante de la cavité utérine.

Cette méthode doit cependant être considérée comme pratiquement irréversible car, même avec les progrès de la microchirurgie, le taux de grossesse après reperméabilisation reste limité. Ainsi il serait regrettable qu'une fausse idée de la réversibilité aboutisse à l'extension des indications de la stérilisation féminine, aux dépens des autres moyens contraceptifs.

En conclusion, deux obstacles s'opposent encore à la stérilisation chirurgicale ; d'une part l'impact psychologique de la stérilisation qui constitue un véritable obstacle à sa diffusion, et d'autre part la législation. Il est certain que la situation française actuelle qui est celle de la tolérance non bienveillante comporte de sérieux inconvénients et que les chirurgiens dont l'unique préoccupation est pourtant au service de leur patient, risquent de se trouver, d'un jour à l'autre, confrontés à de fortes embarrassantes situations. Il est certain qu'une permissivité totale risquerait d'aboutir à des abus et il ne faudrait pas d'une loi qui fasse de la stérilisation un « droit », mais il faudrait tout simplement que cet acte médical devienne un acte médical comme tous les autres, dont le médecin puisse décider en toute liberté et en pleine responsabilité au cours d'un entretien avec sa patiente.

Les indications de la stérilisation doivent être suffisamment discutées car il s'agit d'une méthode pratiquement irréversible, les statistiques donnant moins de 50 % de résultats positifs après chirurgie réparatrice. De ce fait, il s'agit d'une méthode de limitation des naissances peu utilisée en France. Le conseil de l'Ordre des Médecins le reconnaît à ce jour (septembre 1996) seulement pour des « raisons médicales sérieuses ». 6 % des couples aux USA utilisent la stérilisation comme méthode contraceptive dont 22 % des hommes pour la vasectomie et 24 % des femmes pour la stérilisation tubaire (ligature, coagulation ou occlusion mécanique). La stérilisation de la femme, de par ses implications tant au niveau de l'individu que de la collectivité, doit rester le dernier recours et doit être considérée, comme l'a proposé R. PALMER, comme « un aveu d'échec de la contraception » (14),(57),(63),(82).



# **AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES METHODES ACTUELLES**

Ce tableau donne les méthodes contraceptives principales utilisées par les femmes.

65 % utilisent une méthode dont :

Contraception orale	36,8 %
DIU	16,1 %
Préservatifs	4,6 %
Retrait	2,4 %
Abstinence	4,1 %
Autres	0,9 %
Source INED 1994 (100).	

L'efficacité d'une méthode contraceptive est définie comme nous l'avons vu précédemment par l'indice de Pearl (IP).

Il est de l'ordre de :

- 0,15 à 0,45% année-femme (AF) avec les estroprogestatifs (EP) normodosés ou minidosés ;
- 0,4 à 0,7 % AF avec les EP séquentiels ;
- 0,5% AF avec les progestatifs normodosés ;
- 1 à 1,6% AF avec les progestatifs microdosés.

Par comparaison :

- DIU : 1% AF
- diaphragme : 5% AF
- spermicides : 0,3 à 5% AF
- retrait : 17 à 25% AF
- méthode Ogino-Knauss : 15% AF
- méthode des températures : 2 à 6% AF
- méthode Billings : 1 à 40% AF
- stérilisation tubaire : 0,3% AF
- sans contraception : 80 % AF (13),(24),(42).

## I.- LES METHODES D'AUTO-OBSERVATION FEMININES

Ce sont des méthodes dont le caractère est aléatoire. De plus, elles ne sont pas applicables lors de rapports imprévus, dans le post-partum, ainsi qu'en cas de cycles irréguliers.

– La méthode Ogino et Knauss. L'efficacité est médiocre (IP serait supérieur à 15% AF) ainsi que son acceptabilité. Son coût est cependant nul.

– La méthode des températures reste peu acceptable du fait des contraintes journalières qu'elle impose. Les femmes souvent lassées, sont tentées de simplifier la méthode en réduisant la période de prise de température ou en se permettant des rapports en début de cycle (en se basant alors sur la méthode Ogino).

Cette méthode dite « souple » devient alors peu efficace (IP : 2 à 6% AF).

– La méthode Billings

Cette technique reste d'application facile, nécessitant un apprentissage afin d'analyser quotidiennement les caractéristiques des sécrétions vaginales. De plus, elle peut être perturbée par toute infection vaginale, tout traitement local.

En France, nous n'avons que peu d'expérience de cette méthode qui ne semble pas correspondre à la tournure d'esprit des françaises qui n'aiment pas « explorer leur vagin » (IP environ 20% AF) donc très insuffisant.

En conclusion, toutes ces méthodes contraceptives basées sur l'autoobservation présentent des avantages et des inconvénients.

→ Les avantages sont l'absence d'effets indésirables, l'acceptabilité sur le plan moral pour certains couples refusant les procédés chimiques et/ou mécaniques.

→ Les inconvénients sont nombreux : l'apprentissage est long, la coopération des deux partenaires est nécessaire, la surveillance quotidienne devient une astreinte. Elle n'est pas applicable lors d'irrégularités menstruelles. Elles sont moins efficaces que les autres méthodes contraceptives.

Leur innocuité est bonne et leur coût total est nul. Cependant, l'irrégularité des résultats, les taux d'échecs élevés rendent leur utilisation difficile.

## II.- LA CONTRACEPTION PAR ESTROPROGESTATIFS (42)

La contraception ne s'est vraiment généralisée qu'à partir du début des années soixante avec une large diffusion de la pilule. Arrivée sur le marché français en 1967, la contraception orale féminine a suivi une constante évolution pour réduire au maximum les effets indésirables qu'elle engendrait.

La France est un des pays les plus riches en estroprogestatifs (EP) anticonceptionnels oraux. Les risques de la pilule EP sont dominés par le risque cardiovasculaire dont la prophylaxie consiste d'abord à sélectionner rigoureusement les utilisatrices de cette contraception (en évitant à tout âge l'association pilule et tabac), à les surveiller correctement et à leur choisir préférentiellement des EP dits de nouvelle génération faiblement dosés en stéroïdes et à priori à base de progestatifs à faible activité androgénique bien tolérés métaboliquement (53),(97).

La balance risques/bénéfices de la pilule, convenablement choisie et surveillée, penche nettement en faveur des bénéfices. Pourtant, même si elle doit bien entendu être intégrée dans le concept de « reproductive health », la contraception n'en conserve pas moins ses aspects techniques et médicaux, dont il est possible de tracer le bilan et les perspectives. Ainsi, ce qu'on sait aujourd'hui de la fonction ovarienne résiduelle sous pilule, à partir d'études menées surtout depuis 1986, pourrait bien retentir sur les développements à venir de la contraception orale. Par exemple, explique B. Fauser la limite de la réduction des doses semble atteinte avec les pilules dosées à 20 µg d'éthinyl-estradiol (EE) (102).

La contraception est maintenant utilisée depuis plus de 30 ans. Les modifications intervenues au cours de ces dernières années concernant les associations EP visent donc à réduire la dose de stéroïdes utilisés en diminuant la dose d'EE, en utilisant un schéma d'administration triphasique et en ayant recours à des progestatifs de 3<sup>e</sup> génération réputés à fort pouvoir antigonadotrope et à faible pouvoir androgénique. Cependant, nous avons vu que ces nouvelles pilules ne permettent pas de résoudre les problèmes posés par la toxicité relative de l'EE (qui persiste même à doses très faibles)

et en aucun cas elles ne permettent d'élargir les prescriptions aux femmes considérées comme à risque sur le plan vasculaire (28),(76).

La contraception des femmes ayant des contre-indications aux EP peut faire appel à différentes méthodes. Elles ont toutes des inconvénients et le choix doit se faire après discussion avec le médecin s'occupant de la pathologie intercurrente en tenant compte du souhait de la patiente. L'efficacité de n'importe quelle méthode dépend de l'observance de cette dernière qui est de toute première importance lorsqu'existe une maladie contre-indiquant la survenue d'une grossesse (55).

Pour le Pr. Philippe BOUCHARD (hôpital Saint Antoine-Paris), « nous devons cependant améliorer encore cette méthodologie pour pouvoir traiter les femmes à risque et augmenter confort et observance » (103).

De vrais progrès restent à faire pour les femmes aux revenus moyens ou faibles, notamment à l'accessibilité aux pilules de 3<sup>ème</sup> génération non remboursées et chères.

Geneviève FRAISSE, déléguée interministérielle aux Droits des femmes, prévoit de demander une réactualisation de l'enquête du Professeur SPIRA [(directeur de l'unité INSERM « santé publique, épidémiologie, reproduction humaine ») paru dans « Contraceptifs oraux remboursés et non remboursés, analyse critique » février 1993, coll. INSERM]. Cette étude montre que les pilules de la 2<sup>ème</sup> génération valent, qualitativement celles de 3<sup>ème</sup> génération, non remboursées (106).

Si c'est toujours le cas, il conviendra d'assurer une plus large promotion des contraceptifs remboursés.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pratique</li> <li>• Simplicité d'utilisation</li> <li>• La plus efficace (si pas d'oubli)</li> <li>• Régularisation des cycles menstruels et amélioration de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel</li> <li>• Retour immédiat de la fertilité</li> <li>• Diminution du nombre de grossesses non désirées et de toutes leurs complications</li> <li>• Financier : la pilule remboursée est peu onéreuse sur le plan individuel, mais a un coût pour la sécurité sociale, et inversement</li> <li>• Action favorable sur l'acné</li> <li>• Augmentation du nombre de dépistage</li> <li>• Diminution du risque de cancer de l'endomètre de 50% et de 40% pour les cancers de l'ovaire (à long terme)</li> <li>• Diminution du risque de salpingites, de kystes fonctionnels ovariens, de fibromes utérins et de polypes endométriaux, de mastopathies bénignes</li> <li>• Prévention de la grossesse extra-utérine (USA : 9900 hospitalisations sont évitées par an)</li> <li>• Prévention de l'ostéoporose</li> <li>• Prévention de la carence martiale (12),(37),(39),(42),(59),(64),(72),(82),(85),(89),(99),(112),(123),(127)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées, vomissements, céphalées, spotting</li> <li>• Risque vasculaire thrombo-embolique : perturbation de l'hémostase, hypercoagulabilité par synthèse des facteurs VII, IX, X et fibrinogène et diminution de l'antithrombine III.</li> <li>• Effets métaboliques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, des triglycérides circulants et du rapport HDL/LDL</li> <li>- Altération du métabolisme hydrocarboné</li> <li>- Augmentation de la sécrétion d'insuline et résistance</li> <li>- Discrète élévation de la pression artérielle.</li> <li>- Prise de poids : <ul style="list-style-type: none"> <li>- rétention hydrosodée due aux estrogènes</li> <li>- effet anabolisant du progestatif norstéroïde</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Risque vasculaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- toxicité propre des estrogènes sur les parois vasculaires (prolifération de l'endomètre et épaissement de la média)</li> </ul> </li> <li>• Limite de la réduction des doses semble atteinte avec les pilules dosées à 20 µg d'EE (25),(34),(53),(59),(65),(72),(97),(109),(120),(127)</li> </ul>

### III.- LES PROGESTATIFS ORAUX ET INJECTABLES

#### III.1.- Oraux

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simplicité d'administration</li> <li>• Durée d'action prolongée</li> <li>• Absence de risque liés aux estrogènes</li> <li>• Tolérance acceptable (37),(55),(72)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progestatifs normodosés : ils s'observent particulièrement avec les norstéroïdes qui diminuent la fraction HDL du cholestérol et sont à l'origine de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone. On peut observer tous les effets indésirables de produits androgéniques, en particulier vasculaires et virilisants :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles du cycle à type d'aménorrhées, spotting ou métrorragies,</li> <li>• Prise de poids variable de 1 à 3kg</li> <li>• Acné, une séborrhée, un chloasma</li> <li>• Aggravation de la pilosité</li> <li>• Aggravation d'une insuffisance veineuse</li> <li>• Rarement un état dépressif chez les sujets prédisposés</li> <li>• Troubles gastro-intestinaux</li> <li>• Modifications mammaires ou de la libido</li> </ul> </li> <li>Les progestatifs de 3<sup>e</sup> génération comme les 19-norprogestérones seraient dépourvus de ces effets. L'endomètre peut être le siège d'une dysmaturation source de saignements intermenstruels voire d'une atrophie avec aménorrhée secondaire obligeant à prescrire des estrogènes en plus</li> <li>• Microprogestatifs : un état d'hyperestrogénie relative par conservation des sécrétions basales de FSH et de LH est observé avec pour conséquences des dystrophies ovariennes, mammaires et des irrégularités menstruelles. Ce type de produit augmenterait la fréquence des grossesses extra-utérines. En cas d'oubli d'un comprimé, prescription 28 jours sur 28, il est nécessaire d'assurer la contraception par une méthode locale supplémentaire (37),(72),(127)</li> </ul>

#### III.2.- Injectables (44)

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simplicité d'administration</li> <li>• Durée d'action prolongée</li> <li>• Absence de risque lié aux estrogènes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifications du métabolisme hydrique et hydrocarboné               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Survenue d'aménorrhée ou de saignements ininterrompus, obligeant à prescrire des estrogènes en plus</li> <li>• Malaise en début de traitement : nausées, vomissements, céphalées</li> </ul> </li> </ul>

## IV.- LES CONTRACTIONS « BARRIERES »

Les avantages de ces méthodes sont leur innocuité presque totale et leur simplicité. Les spermicides peuvent être des facteurs préventifs de MST. Ils peuvent être prescrits comme méthode principale de contraception pour les femmes de plus de 45 ans, dans le post-partum ou en raison d'une activité sexuelle épisodique. Ils ne doivent pas être prescrits chez les patientes jeunes et de fertilité normale et dans les cas où une grossesse est contre-indiquée, en raison de leur inefficacité relative pour des patientes non motivées.

### IV.1.- Le DIU (59),(65),(82),(113)

Depuis la découverte en 1960 du premier DIU au polyéthylène plastique biologiquement inerte et temporairement déformable, de nombreux modèles de DIU bioactifs au cuivre, à la progestérone ou au lévonorgestrel firent leur apparition dans le but de diminuer la taille (pose plus facile, tolérance améliorée), efficacité et durée augmentées.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Méthode respectant le fonctionnement hormonal, non astreignante, liberté</li><li>• Haute acceptabilité et performante</li><li>• Rapidement réversible et généralement bien tolérée à condition de respecter les contre-indications, de choisir convenablement le DIU adapté, le poser correctement et le surveiller</li><li>• Aussi efficace que la contraception orale (97 à 99,5% selon l'âge)</li><li>• Gynéfix<sup>®</sup> : intéressant pour les femmes ayant expulsé leur DIU ou pour les femmes multipares ; meilleur choix chez la femme jeune, nullipare, car très grande tolérance ; diminution des grossesses accidentelles et des avortements répétés ; la flexibilité du matériau diminue le risque de complications (GEU, inflammations pelviennes) ; coût minimal si l'indication est bien posée et si l'on évite les situations à risque de complications (exemple : infections dues à des partenaires multiples)</li><li>• Absence d'effets sur l'allaitement et le fœtus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Absence d'efficacité complète</li><li>• Insertion ne peut être pratiquée que par un médecin</li><li>• Saignements (ménorragies et métrorragies : les plus fréquents) et sont la cause de retrait sauf avec le DIU contenant de la progestérone</li><li>• Dysménorrhées ou toute autre douleur faisant évoquer une autre complication</li><li>• Risques infectieux pelviens (× par trois par rapport aux non utilisatrices)</li><li>• Risque de grossesse (3 à 4%)</li><li>• Interactions médicamenteuses (AINS, aspirine, tétracyclines)</li><li>• Pas pratique pour les femmes pressées et non motivées</li></ul>



Accessibilité, convenance, coût, efficacité, réversibilité sur la démographie font des DIU modernes la clef de la stratégie d'une contraception réversible post-grossesse, post-avortement.

#### **IV.2.- Le diaphragme (14),(113)**

Cette méthode convient aux femmes pour qui la pilule et le DIU sont contre-indiqués ou qui éprouvent des préjugés ou des réticences envers toutes les méthodes de contraception. Très utilisée en Outre-Atlantique, elle est jugée contraignante par la plupart des femmes à qui on la propose en France. Elle a l'intérêt d'une efficacité sur plusieurs années, très supérieure à celle des spermicides (100% selon les études) et de l'amélioration de l'observance.

L'acceptabilité du diaphragme dépend de la motivation de l'utilisatrice et le rôle du médecin est alors essentiel. L'efficacité est renforcée par l'emploi conjoint de spermicide.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthode peu onéreuse et seule méthode vaginale remboursée par la SS</li> <li>• Sans contre-indications sauf anatomiques</li> <li>• Convient à tout âge</li> <li>• Utilisation en cas de thromboses évolutives ou récentes</li> <li>• Constitue une certaine prophylaxie des MST et de leurs conséquences : cervicites, salpingites...</li> <li>• Diminue le risque de dysplasie cervicale</li> <li>• Peut être placé discrètement à l'avance</li> <li>• Oblige à un examen gynécologique ce qui permet dépistage et surveillance, comme pilule et DIU</li> <li>• Convient aux couples stables</li> <li>• Absence d'effet systémique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessite une consultation préalable</li> <li>• Nécessite un apprentissage pour la pose par un médecin entraîné</li> <li>• Méthode astreignante et encombrante (moins de 2% de françaises âgées de 18 à 49 ans l'utilisent comme méthode contraceptive principale)</li> <li>• Généralement mal acceptée par les jeunes</li> <li>• Ecoulement (du spermicide), gênant parfois</li> <li>• Pas de soins dans les heures suivant le rapport</li> <li>• Saignements gynécologiques abondants, aménorrhées</li> <li>• Infections urinaires plus fréquentes chez les utilisatrices de diaphragme que chez les non-utilisatrices (gêne mécanique à l'évacuation des urines ?)</li> <li>• Incidents : rares allergies ou irritations</li> <li>• Saignements gynécologiques et aménorrhées</li> </ul>

### IV.3.- Les spermicides (8),(14),(26),(27),(59),(113)

Si comme méthode principale de contraception, les spermicides sont peu utilisés (1 à 8 % des femmes en âge de procréer dans les pays développés), ils sont plus fréquemment utilisés comme méthode occasionnelle intermittente (pour aider à se protéger des maladies sexuellement transmissibles) ou d'appoint aux méthodes naturelles et « barrières » de contraception, les spermicides sont plus fréquemment utilisés.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilement disponibles</li> <li>• Pas de risques majeurs pour la santé</li> <li>• Ne nécessitent pas de prescription médicale</li> <li>• Ne sont utilisés qu'en cas de besoin : utilisation ponctuelle sans aucun danger et immédiatement actifs (ou dans les 10 minutes)</li> <li>• Rôle protecteur contre certaines maladies sexuellement transmissibles (réduction de la fréquence des MST)</li> <li>• Permettent à la femme de prendre en charge la contraception</li> <li>• Sont une méthode de contraception d'appoint valable</li> <li>• Peuvent être toujours utilisés et sont seuls possible en cas de thromboses évolutives ou récentes</li> <li>• Si indications bien choisies, règles d'utilisation et les contre-indications respectées, les spermicides sont précieux et l'efficacité est excellente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réservés aux femmes multipares, leurs inconvénients principaux sont l'absence d'efficacité complète, le risque infectieux qu'ils confèrent (par exemple en cas de corticothérapie), et l'acceptabilité médiocre</li> <li>• Délai entre la mise en place dans le vagin et début d'efficacité de certains spermicides (ovules, comprimés) à respecter</li> <li>• Utilisation nécessaire lors de chaque rapport</li> <li>• Nécessitent pour la femme d'être familiarisée avec son appareil génital</li> <li>• Ecoulement excessif avec certains spermicides (gelées, crèmes, mousses...)</li> <li>• Odeurs désagréables</li> <li>• Intolérance locale possible (irritation passagère, abandon de la méthode chez 1 à 2 % des utilisatrices)</li> <li>• Risques systémiques et d'embryotoxicité</li> <li>• Méthode de contraception coûteuse</li> <li>• Mode d'emploi parfois difficile à respecter</li> <li>• Efficacité altérée par les savons, les antiseptiques, et la toilette locale doit être faite avec de l'eau pure</li> <li>• Incertitude sur l'efficacité qui peut être en réalité excellente lorsque toutes les précautions sont respectées</li> </ul>

#### IV.4.- Le préservatif féminin (90),(92)

Compte tenu de sa future commercialisation en juin 1998, nous ne connaissons pas encore tous les avantages et les inconvénients de son utilisation. Néanmoins, le tableau ci-dessous mentionne les avantages et les inconvénients connus à ce jour.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ne nécessite pas de prescription</li><li>• Bonne protection antiMST et surtout le SIDA</li><li>• Mise en place jusqu'à 8 heures avant le rapport sexuel</li><li>• Pas nécessaire de le retirer immédiatement après l'éjaculation</li><li>• Polyuréthane plus résistant que le latex présent dans le préservatif masculin, conduit mieux la chaleur et ne donne pas l'impression de corps étranger et froid</li><li>• Non allergisant et non dénaturé par les lubrifiants à base d'huile</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Emploi difficile</li><li>• Préserve d'une certaine forme de spontanéité</li><li>• Une seule taille</li><li>• Prix élevé (environ 10 francs)</li><li>• Non remboursé par la Sécurité Sociale</li></ul>

#### V.- EPONGES CONTRACEPTIVES VAGINALES OU TAMPONS IMPREGNES DE SPERMICIDES (76)

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"><li>• La prescription n'est pas obligatoire</li><li>• Les tampons sont prêts à l'usage</li><li>• Barrières mécaniques + spermicides</li><li>• Leur mise en place est facile</li><li>• L'efficacité est immédiate et se prolonge 24 heures</li><li>• Les tampons n'altèrent pas la spontanéité et la qualité des rapports sexuels</li><li>• Ils permettent la prophylaxie de nombreuses MST</li><li>• méthode vaginale la moins astreignante</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Coût relativement élevé</li><li>• Non remboursés par la Sécurité Sociale</li><li>• L'efficacité est insuffisante (3,5 à 24,5 % AF)</li><li>• Le retrait est parfois difficile, ou bien, à l'inverse, l'expulsion spontanée est possible (en cas de périnés déficients et de prolapsus)</li><li>• Risque de Toxic shock syndrome</li><li>• Efficacité altérée par les savons, les antiseptiques et la toilette locale doit être faite avec de l'eau pure</li></ul>

## VI.- LES IMPLANTS (18),(59)

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Efficaces sur plusieurs années (proche de 100 %)</li><li>• Amélioration de l'observance car il se fait oublier pendant 5 ans</li><li>• Coût relativement inférieur à celui d'une contraception orale</li><li>• Absence d'estrogène permettant d'éviter les complications cardio-vasculaires</li><li>• Réversibilité totale après retrait des implants</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Saignements gynécologiques peu abondants mais irréguliers (spotting) en fait la principale cause d'abandon, parfois difficilement acceptables et aménorrhées</li><li>• Nécessite une intervention chirurgicale (anesthésie locale et risque septique lié à l'incision)</li><li>• Au bout de 5 années d'utilisation, il faut l'extraire avec une nouvelle incision</li></ul>

## VII.- ANALOGUES LHRH (65)

Ils sont responsables d'une désensibilisation hypophysaire et donc d'un effondrement de la sécrétion d'estradiol. D'une efficacité certaine, ils n'ont pas d'action directe sur les marqueurs du risque vasculaire. Cependant la profonde hypo-estrogénie qu'ils entraînent, souvent rapidement mal supportée, avec ses conséquences osseuses, et un coût élevé en limitent l'emploi à des cas exceptionnels ou pour passer un cap de très courte durée.

Ainsi, au cours des dernières décennies, la recherche en contraception s'est considérablement développée. Toutefois, la contraception orale avec une gamme étendue de produits très efficaces et de mieux en mieux tolérés, présente des avantages difficiles à battre (3).

**EVOLUTION ET PERSPECTIVES**  
**D'AVENIR EN MATIERE DE**  
**CONTRACEPTION**

Aux alentours de l'an 1000, la population humaine à la surface du globe comptait environ 300 millions d'individus. Il a fallu 800 ans pour atteindre le premier milliard. 6 milliards d'êtres humains vivent aujourd'hui sur la terre, ils seront 8 milliards vers 2025, 10 milliards en milieu du siècle prochain. 95 % de cette augmentation se fera en Afrique, Asie, Amérique latine (14). Trois bombes menacent la planète, disait Einstein (1879-1955) : « La bombe atomique, celle de la démographie, celle de la pauvreté ». Les hommes sont parvenus à désamorcer la première, mais les deux autres sont en train d'exploser (6). Il est donc urgent de posséder et d'utiliser à grande échelle des moyens contraceptifs efficaces. Il est nécessaire que l'industrie investisse dans la recherche de nouvelles molécules ou de nouvelles voies d'administration.

Si le nombre d'utilisatrices de contraceptifs a plus que décuplé entre 1965 et 1990 dans l'ensemble des pays sous-développés passant de 32 à 381 millions, le pourcentage des femmes sous contraceptifs reste faible.

Depuis la première pilule de Pincus plus de 3 décennies se sont écoulées. Plusieurs moyens contraceptifs efficaces sont actuellement disponibles : associations estroprogestatives (EP), progestatifs seuls ou DIU sont largement utilisés : ils ont permis la planification des naissances sur une large surface de la planète et ont surtout changé les mentalités quant à la procréation.

Cependant les contraceptifs disponibles actuellement ne sont pas toujours bien tolérés. Les progrès nécessaires résident donc dans l'accessibilité de produits de faible coût, bien tolérés à toutes les femmes (15),(35),(76).

En élargissant ainsi l'éventail du choix contraceptif (selon les besoins et les souhaits des populations), le Population Council estime que les programmes de planification familiale atteindront plus facilement leurs buts et aideront toutes les femmes à créer une famille de la taille qu'elles désirent au moment où elles le souhaitent (15),(117).

L'avenir de la contraception repose sur :

- ◆ à court terme, le développement de la contraception post-coïtale, d'estroprogestatifs (EP) faiblement dosés et contenant de nouveaux progestatifs et éventuellement le  $17\beta$ -estradiol ; le DIU au lévonorgestrel ou désogestrel représente une technique très fiable et sans effet indésirable ;
- ◆ à moyen terme, les antiprogestérones en continu s'ils tiennent leur promesse, les spermicides à activité antivirale ;
- ◆ à long terme, la pilule à la mélatonine, les vaccins anti- $\beta$ HCG, vaccins antispermatozoïdes, des molécules anti-FSH actives per os, et les stéroïdes à action tissu-spécifique (35).

La recherche en reproduction humaine et le développement de nouvelles méthodes de contraception prennent en compte les caractéristiques de la méthode idéale d'espacement des naissances :

- La sécurité : aucun effet indésirable majeur ou mineur.
- L'efficacité : une protection absolue contre la grossesse : près de 100 % de succès, prévention des MST y compris du VIH.
- La réversibilité : un pourcentage élevé de fécondité lorsque la méthode n'est plus utilisée ou abandonnée.
- La praticabilité : méthode d'emploi facile, sans préparation ou conditions spéciales de mise en application.
- L'absence d'interférences au cours de l'acte sexuel.
- L'esthétique : n'entraînant pas de réaction de dégoût ou bien de rejet de la part de l'utilisateur et de l'utilisatrice.
- L'accessibilité financière (15),(42)

## **I.- LA CONTRACEPTION HORMONALE DE DEMAIN**

### **I.1- La pilule estroprogestative (114)**

L'aspect le plus malchanceux dans l'histoire de la contraception est qu'elle fût inventée (dans le Massachusettes) à un moment où la contraception orale était encore illégale et l'avortement impensable. Lorsque Pincus et Rock, introduisent les premières formulations, ils constatèrent leur échec et utilisèrent alors des doses plus importantes (85).

Dans les années 1960 à 1990, il y eu un changement profond de la pilule par diminution des doses. Mais y aura-t-il un perfectionnement dans le futur ou approche-t-on de la combinaison optimale de la pilule ?

Le but est de diminuer les effets nocifs des contraceptifs estroprogestatifs (EP) oraux, surtout les effets métaboliques, en espérant ainsi agir favorablement sur le risque cardiovasculaire. Mais la diminution des doses d'éthinyl-estradiol (EE) n'empêchera ou ne diminuera pas les accidents vasculaires chez les sujets à risques. (Le facteur de LEIDEN est le facteur activateur de la protéine C entraînant la coagulation : il est prédictif chez les femmes à risque) (65).

### **Progrès envisageables à court terme**

Ils résident soit dans l'utilisation de nouvelles molécules, soit dans de nouvelles voies d'administration.

#### **I.1.1.- Introduction de l'estrogène naturel (103)**

Cela permettrait en théorie d'éliminer les risques potentiels des estrogènes de synthèse (vasculaires et métaboliques). Le 17  $\beta$ -estradiol est l'estrogène actif naturellement sécrété par l'ovaire. Cependant, il n'a pas été utilisé jusqu'à présent dans les préparations EP à cause de la difficulté à éviter son métabolisme hépatique et intestinal : l'estradiol ingéré est métabolisé dans le foie à plus de 70 % par la 17  $\beta$ -hydroxy-déshydrogénase en estrone. Le mélange estradiol, estrone transporté dans le foie subit ensuite une série d'hydroxylations puis de glucuro-et de sulfoconjuguaisons. Il existe cependant actuellement une forme micronisée utilisée dans le traitement substitutif de la ménopause. La dose à utiliser est élevée aux environ de 3 à 4 mg par



rapport aux 20 ou 30 µg d'EE. L'activité antigonadotrope reste à démontrer au cours du nyctémère et les effets indésirables à évaluer.

Les premières tentatives avec l'estradiol naturel ont été décevantes du fait d'un mauvais contrôle du cycle. Les associations « estradiol naturel + progestatif de 3<sup>ème</sup> génération » pourraient peut-être ouvrir la voie à ces nouvelles pilules. D'autres pilules associant une faible dose de stéroïde et des progestatifs dits de 3<sup>ème</sup> génération (comme Mercilon<sup>®</sup>) seront probablement bientôt disponibles en France : pilule monophasique minidosée à base de gestodène (GTD 75 µg + EE 30 µg déjà disponible), pilule triphasique au norgestimate, pilule phasique au désogestrel.

### **I.1.2.- Des formes retard**

Dans l'immédiat, des recherches sont en cours pour remplacer l'EE par le 17 β-estradiol. Et la durée du traitement passera certainement à 23 ou 25 jours, au lieu de 21 actuellement, afin de renforcer l'efficacité. Une fois cette étape franchie, des formulations retard actives durant trois ou cinq ans devront être mises au point. Le système transdermique semble difficilement envisageable. On pourrait accroître la pénétration du médicament à travers la couche supérieure de l'épiderme sans déclencher d'irritation ni de changements irréversibles de la structure cutanée grâce à des activateurs de pénétration et plus récemment, les liposomes permettraient de transporter des médicaments qui ne traversent pas la peau à l'état moléculaire libre (103).

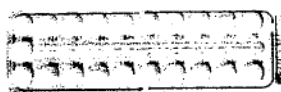
### **I.1.3.- Le coût**

Le coût des pilules non remboursées devient préoccupant : Banc d'essai des prix à la page suivante (42). Il est pesant pour une lycéenne ou une femme en situation de précarité d'y faire face. Il existe une solution, à l'exclusion d'un remboursement des pilules microdosées qui entraînerait des frais considérables (1 milliard de francs selon Bernard Kouchner) mais qui est à l'heure actuelle sur le point d'aboutir (Univers Santé pharmacien : 1998 ; n°29 : p 14) : une pilule générique remboursable. Mais est-ce envisageable ? (106).

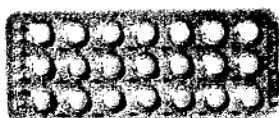
## Banc d'essai des prix (42)



▲ MONEVA: 50,50 F.  
Non remboursée.



▲ HARMONET: 52 F.  
Non remboursée.



▲ ADÉPAL: 10,90 F.  
Remboursée.



▲ MÉLIANE: 51,80 F.  
Non remboursée.



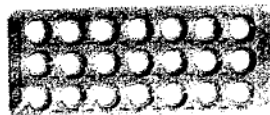
▲ MERCILON: 52 F.  
Non remboursée.



▲ TRINORDIOL: 21,20 F.  
Remboursée.



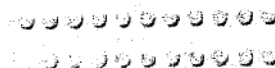
▲ VARNOLINE: 50,60 F.  
Non remboursée.



▲ MINDRIL: 10,90 F.  
Remboursée.



▲ TRI-MINULET: 51,90 F.  
Non remboursée.



▲ CILEST: 53,30 F.  
Non remboursée.

\* Il s'agit de prix indicatifs par plaquette. Les prix des pilules non remboursées sont libres et peuvent varier considérablement d'une pharmacie à l'autre.

## **I.2.- Les contraceptifs injectables (76),(86),(114)**

### **I.2.1.- En injections mensuelles**

En cours d'introduction dans plusieurs pays :

- Acétate de médroxyprogestérone 25 mg + cypionate d'estradiol 5 mg (Cyclofem<sup>®</sup>, Cycloprovera<sup>®</sup> aux USA) ;
- Enanthate de noréthistérone 50 mg + valérianate d'estradiol 5 mg (Mesigyna<sup>®</sup> en Amérique Latine).

Les premiers résultats se sont révélés satisfaisants au plan du contrôle du cycle (moins de métrorragies et menstruations plus régulières qu'avec le Noristérat<sup>®</sup> ou le Dépo-Provera<sup>®</sup>, à titre d'exemple : 6 à 7 % des femmes arrêtent Mesigyna<sup>®</sup> ou Cyclofem<sup>®</sup> pendant la 1<sup>ère</sup> année d'utilisation pour saignements irréguliers ; le pourcentage est de 13 à 15 % avec le Noristérat<sup>®</sup> ou le Dépo-Provera<sup>®</sup>). Mais les inconvénients sont, parfois, à la longue, une hypoménorrhée et spanioménorrhée, avec une injection IM par mois qui peut être astreignante.

La contraception injectable est probablement la méthode contraceptive la plus utilisée en Amérique Latine (85).

### **I.2.2.- En injections tous les 3 ou 6 mois**

- Esters de progestérone ou lévonorgestrel à action prolongée ;
- Microsphères biodégradables injectables libérant de la noréthistérone, du norgestimate ou de la progestérone associées à l'acide poly-glycolic. Cette méthode possède les propriétés pharmacologiques de l'implant et la convenance de l'injectable.

L'avantage est un meilleur profil pharmacocinétique permettant de diminuer la posologie. Le développement des injections de stéroïdes en microsphères biodégradables est surtout mené aux Etats-Unis et au Mexique. La durée d'action des microsphères pourrait atteindre plusieurs mois grâce à la diffusion stable et prolongée du progestatif (85).

### **I.3.- La pilule à la mélatonine (37),(85),(107)**

#### **I.3.1.- La mélatonine, bref rappel physiologique**

La mélatonine fut isolée en 1958 à partir de milliers de glandes pinéales de boeufs par Aaron Lerner, dermatologue américain.

Cette hormone, surnommée « hormone de la nuit » est synthétisée par les pinéalocytes de la glande pinéale à partir du tryptophane, sous l'influence du système  $\beta$  adrénergique. Cette sécrétion est circadienne, avec un maximum nocturne survenant vers minuit puis déclinant par la suite. La durée de cette sécrétion semble fonction de la durée de l'obscurité puisque la sécrétion de mélatonine est plus importante en hiver qu'en été. La sécrétion de mélatonine diminue avec l'âge. L'exposition à une lumière vive pendant la nuit inhibe cette sécrétion.

Chez l'animal, la sécrétion de mélatonine module le cycle de la reproduction, cette hormone inhibant les gonadostimulines. Il n'en est pas de même dans l'espèce humaine, et les variations saisonnières de sécrétion de la mélatonine observées chez les femmes finlandaises demeurent sans effet sur la longueur de leur cycle menstruel. Elle diminuerait le risque de cancer du sein chez la femme.

#### **I.3.2.-Présent et futur de la mélatonine dans la fonction de reproduction chez l'animal et l'homme**

Basée sur cette hypothèse, l'idée que la mélatonine puisse être utilisée comme composé (anti-estrogénique) d'un mélange contraceptif est actuellement testée aux Pays-Bas. Les médecins et scientifiques concernés (Cohen's group) ont rapporté que la mélatonine présente une activité anti-ovulatoire et que cet effet est potentialisé si la mélatonine est administrée en même temps qu'un progestatif de synthèse (noréthistérone). Ils décrivent que le cycle de presque 100 % des femmes ayant reçu quotidiennement (ou au jour 5-17 du cycle) 300 mg de mélatonine et de la noréthistérone était anovulatoire. Les auteurs concluent que la mélatonine dans une pilule contraceptive peut remplacer les estrogènes. Les analyses détaillées n'ont pas encore été publiées, mais ces résultats suscitent un certain intérêt (93).

### **I.3.3.- Utilisation de la mélatonine en contraception**

La mélatonine (Mel) seule, à la dose de 300 mg/jour administrée le soir a induit une diminution du taux de LH et de celui de la progestérone.

Toutefois, l'adjonction de norethistérone (Net) fut nécessaire pour obtenir une suppression constante de l'ovulation.

Une expérimentation se déroule depuis 1988 aux Pays-Bas sur un contraceptif oral original, associant mélatonine (Mel) et noréthistérone (Net). Son principe repose sur les propriétés inhibitrices de ces deux hormones vis-à-vis des gonadostimulines hypophysaires (85).

Les doses efficaces furent :

- ◆ 75 mg Mel + 0,3mg Net
- ◆ 300 mg Mel + 0,5 mg Net
- ◆ 75 mg Mel + 0,15 mg Net

données par périodes de 21 jours.

La tolérance clinique fut jugée satisfaisante par les auteurs, aucun effet indésirable n'étant signalé.

Le cycle menstruel fut régulier sous mélatonine seule, « légèrement perturbé » sous Mel + Net. Les auteurs ne citent pas de chiffres à cet égard mais signalent que ces perturbations du cycle furent « bien acceptées » (93).

### **I.3.4.- Conclusion**

Les travaux publiés sont encore trop peu nombreux et trop fragmentaires pour pouvoir tirer une conclusion quelconque à l'heure actuelle sur la « pilule à la mélatonine ».

Il est certain que, vu la fréquence du cancer du sein dans les populations occidentales, un contraceptif oral permettant à la fois un effet contraceptif et une diminution de fréquence de ce cancer serait le bienvenu. Il faudra attendre les résultats des études actuelles de phase III qui se déroulent aux Pays-Bas pour savoir si la mélatonine peut réellement être utilisée en contraception.

A des doses très élevées, la mélatonine semble agir directement sur le fonctionnement des gonades. Il est toutefois possible de se poser la question des conséquences possibles de l'ingestion de telles doses qui, de plus, seraient prises durant des années, sur le fonctionnement de l'horloge circadienne.

Même si aucun effet toxique de la mélatonine n'a jamais été rapporté, l'importance de la dose utilisée (300 mg/jour) pose problème, d'autant plus que dans d'autres protocoles cliniques (jets-lag, traitement de dépression saisonnière, resynchronisation du cycle veille-sommeil chez les aveugles ; 0,5 - 8 mg /jour), quelques effets indésirables (diarrhée, maux de tête, etc.) ont été rapportés (93).

#### **I.4.- Les nouveaux progestatifs**

Il est assez difficile de considérer le progestatif seul puisque nous l'envisageons dans le cadre d'une administration EP. Les critères de jugement d'une telle association sont les suivants :

- freiner l'activité gonadotrope hypothalamohypophysaire de manière à empêcher l'ovulation ;
- assurer un « développement » modéré de l'endomètre pour empêcher la survenue de saignements, mais aussi la nidation ;
- exercer une action équilibrée sur les autres organes cibles des hormones sexuelles ;
- ne pas perturber les métabolismes vitaux afin d'éviter des complications immédiates et à long terme.

Au vu de ces différents critères, il est délicat de juger le rôle du progestatif en tant que tel, tant son association avec l'EE influence les deux molécules. C'est l'estrogène qui provoque la synthèse des récepteurs à la progestérone et crée ainsi la base de l'action des progestatifs. Toutefois, un consensus quasi général entre les auteurs permet de définir deux paramètres pour évaluer un progestatif :

- ◆ *son activité anti-ovulatoire* qui doit être suffisamment importante pour permettre l'administration d'associations minidosées ;
- ◆ *son androgénicité*, objectivable par différents paramètres (action sur les lipoprotéines, fixation sur les récepteurs aux androgènes), doit être minimale (44).

#### **1.4.1.- La drospirenone (DRSP Schering Allemagne)**

Une étude récente a montré une bonne efficacité contraceptive de ce progestatif à la dose de 3 mg en l'associant à 15,20 ou 30 µg d'EE.

Sous drospirenone pendant 6 mois, le poids chute légèrement ainsi que les chiffres de pression artérielle probablement sous l'effet natriurétique de ce progestatif.

Le HLD cholestérol s'élève de manière statistiquement significative chez les patientes sous drospirenone et EE par rapport aux femmes sous 150 µg de lévonorgestrel et 30 µg d'EE mais le taux de triglycérides s'élève de manière parallèle.

Un autre progestatif est à l'étude chez Organon. Il possède un fort pouvoir contraceptif. Il est dépourvu d'activité androgénique et possède une faible activité estrogénique (35),(44).

### **1.5.- Les nouveaux systèmes de distribution des stéroïdes en contraception (114)**

#### **1.5.1.- Implants stéroïdiens sous dermiques**

##### **Les implants contraceptifs aux progestatifs (76)**

Parmi les nouveaux systèmes de distribution des stéroïdes en contraception, les capsules de silastic (silicone, un polymère du diméthylsiloxane) sont implantées dans le tissu sous-cutané de la face interne du bras sous anesthésie locale. Ce polymère est utilisé comme un support, délivrant de faibles doses de progestatif contraceptif sur un temps relativement long.

Ainsi, une capsule de silicone élastique remplie d'un stéroïde (composé lipophile) sous forme cristalline laissera diffuser à travers sa membrane le composé soluble à un taux stable. Ils constituent une nouvelle approche intéressante de la contraception hormonale.

Il s'agit de systèmes biodégradables ou non libérant des progestatifs, pouvant inhiber l'ovulation ou avoir des effets contraceptifs périphériques pendant une longue durée.

Parmi ces implants figurent :

## **LE NORPLANT® (18),(40),(59),(85),(108),(112)**

Mis au point par le Population Council (New York), il est disponible en Finlande et en Suède depuis 1985 et actuellement dans environ 60 pays au monde. Le NORPLANT® est composé de 6 capsules en silastic de 36 mm de longueur et de 2,4 mm de diamètre, contenant chacune 36 mg de Lévo-Norgestrel (LNG). Il protège d'une grossesse inopinée pour 5 ans.

La diffusion de LNG par ce système est relativement constante. Pendant la première année : 50 à 80 µg / 24 h (taux analogues à ceux des micropilules progestatives pures (MPP) mais avec le NORPLANT®, les taux circulants de LNG sont constants dans la journée et non liés à l'absorption digestive, d'où une efficacité du NORPLANT® nettement meilleure à celle des MPP. De la 2<sup>e</sup> à la 6<sup>e</sup> année, le taux de diffusion du LNG est de 30 à 35 µg / 24 h. Peu de mois après son insertion, le taux plasmatique de LNG se stabilise autour de 0,4 ng / ml. Ce taux est de 0,2 ng / ml après 5 ans. Avec ces faibles taux de LNG, les gonadotrophines ne sont pas complètement inhibées, ce qui explique le développement possible de follicules ovariens et la possibilité de pics d'estradiol (E2) dont les taux circulants sont variables (100 à ≥ 200 pg /ml). La chute de ces pics d'E2 est souvent accompagnée par des saignements irréguliers.

NORPLANT® possède plusieurs mécanismes d'action : suppression de l'ovulation (> 50 % des cycles), épaissement du mucus cervical le rendant impénétrable par les spermatozoïdes, atrophie de l'endomètre et peut entraîner une insuffisance lutéale.

L'efficacité de NORPLANT® est excellente : taux de grossesses de 0,6 % AF à la fin de la première année d'utilisation et un taux cumulatif de grossesse de 1,5 % après 5 ans d'utilisation. Les saignements irréguliers surtout pendant les 6 premiers mois constituent l'effet indésirable principal de cette méthode. Ils sont responsables de l'arrêt de cette contraception chez 10 % des utilisatrices pendant la première année. Le taux de grossesses extra-utérines est de 1,5 % AF (ce taux serait analogue à celui des DIU).



Le taux de continuation de NORPLANT® (≈ 80 % après la 1<sup>ère</sup> année) serait supérieur à celui de la pilule.

Après retrait du NORPLANT®, une fertilité normale est rapidement retrouvée (86 % des utilisatrices ont conçu dans l'année qui a suivi le retrait des capsules).

Arguments pour : longue durée d'action, efficacité excellente, bon taux de continuation, respect de la fertilité (absence du risque infectieux pelvien).

Arguments contre : mauvais contrôle du cycle, en particulier saignements irréguliers, surtout pendant les 6 premiers mois ; pose et surtout retrait des capsules parfois difficiles et nécessitant un apprentissage ; capsules sous-cutanées perceptibles, voire visibles.

Indications essentielles : alternative à la stérilisation ; contre-indications ou refus des DIU ; désir d'une contraception efficace, non astreignante et de longue durée (3 à 5 ans) ; contre-indications aux estrogènes ; femmes « non observantes » en contraception notamment orale.

1,5 millions de femmes l'utiliseraient déjà. Le NORPLANT® sera très prochainement disponible en France. Sa vente a cependant récemment chuté de plus de 90 % à cause de son contenu en silicone et des procès organisés par les avocats du *Norplant-litigation Group* en ont résulté (42),(53),(114).

Après le succès de la méthode des implants contraceptifs NORPLANT®, le Population Council étudie la mise au point d'un tube plus souple qui augmentera l'efficacité d'une méthode qui déjà fait ses preuves : le NORPLANT-II (deux capsules durée d'efficacité ≈ 3 ans). L'implant unique contenant la Nestorone® sera d'une insertion et d'un retrait plus facile que les systèmes des six capsules-implants du type NORPLANT® actuel (15).

La Nestorone® a déjà prouvé qu'elle présentait moins d'effets indésirables que les autres progestatifs.

## L'IMPLANON

Cet implant se compose d'une seule capsule d'environ 4 cm de longueur et 2 mm de diamètre, contenant 68 mg de 3-céto-désogestrel métabolite actif du désogestrel, progestatif de synthèse de 3<sup>ème</sup> génération, dont la bonne tolérance clinique et métabolique est bien connue en contraception orale (33),(42),(53),(59),(70),(126).

Il fait appel à une technologie différente de fabrication des anneaux. Le polymère (EVA) n'expose pas aux problèmes de la silicone.

En cours d'étude (phase III) par les Laboratoires ORGANON, et initialement prévu à la commercialisation d'ici douze à dix-huit mois en France, sa sortie sera annulée, pour des raisons d'efficacité et de sécurité.

La récupération des capsules est plus ou moins facile. C'est la raison pour laquelle sont envisagés des implants biodégradables. Un autre type d'implant appelé CAPRONOR<sup>®</sup> a donc été étudié. Il s'agit d'un bâtonnet entièrement biodégradable, au contraire du NORPLANT<sup>®</sup> contenant 26 mg de LNG et utilisable 18 mois. Cependant, son efficacité est bien inférieure au NORPLANT<sup>®</sup> et on essaie à l'heure actuelle d'améliorer ce système (65).

## L'UNIPLANT

Il s'agit d'un implant en cours d'investigation par les Laboratoires THERAMEX, composé d'une seule capsule de silastic, de 39 mm de longueur et de 2,4 mm de diamètre, contenant 38 mg d'acétate de nomégestrol, progestatif de synthèse dérivé de la 19-norprogestérone. La durée d'efficacité de cet implant (qui nécessite comme le NORPLANT<sup>®</sup>, incision et trocart), est d'environ un an.

Dans une étude préliminaire portant sur 100 femmes, totalisant 1 085 mois-femmes d'utilisation, l'IP fut de 1,1 après un an d'utilisation et le taux de continuation à un an fut 80 %. Les saignements irréguliers furent le motif le plus fréquent de retrait de l'UNIPLANT, globalement bien toléré par ailleurs.

En conclusion, les implants contraceptifs aux progestatifs semblent avoir actuellement en France des indications rares mais précieuses à ne pas méconnaître. L'utilisation des progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération ou dérivés de la 19-norprogestérone et de dispositifs d'insertion rendant facile la mise en place des implants, constituent des progrès intéressants. Il reste à résoudre le problème des saignements irréguliers, principale limitation de la généralisation de cette méthode.

L'efficacité du NORPLANT<sup>®</sup> en fait une méthode contraceptive valable et séduisante. L'apport d'une contraception prolongée signifie que la prise journalière d'une pilule est remplacée par une visite annuelle à son médecin. La réversibilité de la méthode avec un retour rapide de la fertilité est également un atout.

Une administration percutanée de ce progestatif (19-norprogestérone) à activité anti-ovulatoire est possible et actuellement en cours d'étude (crème, bracelet, patch).

Toutefois, malgré l'expérimentation menée en France depuis deux ans, si l'autorisation de mise sur le marché est obtenue, il faudra convaincre les médecins mais aussi les femmes. Certains avancent en effet qu'il n'est pas dans la tradition de notre pays que des femmes subissent une intervention chirurgicale (incision au niveau du bras) même bénigne, pour bénéficier d'une méthode contraceptive (35).

### **I.5.2.- Le bracelet aux hormones**

Il s'agit en fait d'un bracelet que l'on porterait autour du poignet et qui diffuserait des hormones par la peau. Uniquement à base de progestatifs, il permettrait, comme la micropilule aujourd'hui, de réduire les effets indésirables dus aux estrogènes.

Par ailleurs, le fait qu'il soit en contact direct avec la peau éviterait le gros inconvénient des micropilules : les oublis, très fréquents, car elles doivent être prises à heures fixes. Il s'agit d'une piste intéressante.

L'administration de LNG seul ou en association avec l'estradiol, ainsi que d'autres progestatifs tels ST 1435 a été tentée par voie percutanée ou transdermique avec des systèmes de type réservoir ou matriciel. Cette voie d'administration permet également l'utilisation de très faibles doses de stéroïdes dont les taux plasmatiques obtenus sont constants et stables. Des doses aussi faibles que 30 µg / j de ST 1435 ont été capables d'exercer une efficacité anti-ovulatoire (99).

Mais il est difficile de faire passer à travers la peau une dose contraceptive sans avoir des limites. Il s'agit d'une piste intéressante et qui est en cours d'investigation (42),(85).

### **I.5.3.- Les anneaux vaginaux libérant des stéroïdes (42),(85),(102),(115),(125)**

On sait depuis longtemps que plusieurs stéroïdes sont rapidement absorbés par la muqueuse vaginale avec un passage direct dans la grande circulation sans afflux massif au foie. Ceci dans le but de diminuer le risque vasculaire de la contraception orale grâce à une meilleure tolérance métabolique et au respect de la tension artérielle notamment une réduction des quantités d'hormones administrées du fait de sa proximité avec l'utérus et d'éviter les intolérances « digestives » des contraceptifs oraux conséquence de la discontinuation de cette méthode. Par rapport aux dispositifs intra-utérin, et intra-cervicaux, les anneaux vaginaux constituent un progrès plus net car ils ont l'avantage de pouvoir être mis en place et retirés par l'utilisatrice elle-même après apprentissage, ce qui paraît être d'un très grand intérêt.

Par rapport aux diaphragmes et aux capes cervicales, ils sont prêts à l'usage et ne nécessitent pas de spermicides.

L'anneau contraceptif vaginal à l'étude au Centre de Recherche Biomédicale est une méthode innovatrice totalement contrôlée par l'utilisatrice, et destinée à réduire le taux d'échec (oubli...). Les anneaux « combinés » délivrant à la fois un dérivé estrogénique et un progestatif assureront des cycles menstruels plus réguliers, rendent cette méthode contraceptive acceptable auprès de populations de cultures différentes. Un anneau combiné, efficace pendant une année, est actuellement en phase d'essai clinique ; il devrait réduire les coûts de la prévention contraceptive. Un autre anneau vaginal contenant uniquement un progestatif (comme la Nestorone<sup>®</sup>) pourra répondre aux besoins de protection contraceptif des femmes qui allaitent, tout en étant d'une grande sécurité pour le nourrisson ; il permettra à l'utilisatrice une « continuité contraceptive » après le sevrage.

La technique des anneaux vaginaux bien que développée en 1972 est toujours à l'étude. Les anneaux en silicone sont formés d'un réservoir qui contient soit une association EP soit un progestatif seul. L'anneau souple est placé par l'utilisatrice au fond du vagin, il est maintenu en place pendant 3 semaines. Il est retiré pendant une semaine au cours de laquelle une hémorragie de privation se produit. Les problèmes inhérents à l'utilisation de la silicone (exemple : maladies auto-immunes) ont retardé le développement de nouveaux anneaux. De nombreux polymères sont cependant disponibles. Les anneaux contiennent habituellement du 3 cétodésogestrel, du LNG, de l'acétate de noréthistérone ou de la progestérone associée ou non à l'EE ou au 17 $\beta$ -estradiol. Leur avantage principal est une cinétique quasi linéaire pendant la période d'utilisation, par opposition aux pics quotidiens observés avec les minipilules. Les anneaux vaginaux présentent donc l'avantage d'être remarquablement efficaces, aucun oubli possible au contraire de la pilule, bien tolérés. Ils permettent d'être immédiatement réversible. Ils présentent un risque pour le col utérin en raison de la fixation (15).

#### **1.5.4.- La pilule contraceptive vaginale**

On peut rapprocher des anneaux vaginaux libérant des stéroïdes, les pilules contraceptives vaginales (PCV). Ce sont les mêmes pilules EP que celles prises par voie orale, mais elles sont ici, administrées par voie vaginale.

Les PCV auraient, d'une part, moins d'effets indésirables notamment digestifs (nausées, intolérances gastriques...) que les pilules administrées oralement tout en étant aussi efficaces et, d'autre part, une meilleure acceptabilité que les anneaux vaginaux diffusant des stéroïdes du fait notamment d'une meilleure « tolérance vaginale ». Elle est en cours d'études.

En conclusion, son utilisation sera envisageable à condition que les médecins n'y soient pas réticents, et que les femmes chez lesquelles cette contraception est indiquée soient motivées (essentiellement chez les femmes à haut risque vasculaire, les femmes ayant une intolérance digestive de la pilule, lorsque les autres méthodes permises ne sont pas possibles ou encore pour celles qui reçoivent des traitements chroniques inducteurs enzymatiques car, là encore, on éviterait l'interaction hépatique des différents médicaments) (114).

#### **1.6.- Nouvelles approches de la contraception hormonale**

##### **1.6.1.- La contraception post-coïtale : RU 486 (12),(14),(110),(114)**

L'OMS est en train de mener une vaste étude multicentrique dans ce domaine en utilisant des doses variables de RU (50 - 100 - 200 - 600 mg) (124).

Il semble donc bien que le RU 486 ou mifépristone soit extrêmement intéressant comme méthode contraceptive post-coïtale, mais d'autres études doivent être menées avant de conclure.

##### **- Contraception postcoïtale occasionnelle ou lutéale tardive (20)**

Quand on donne du RU 486 à une femme non enceinte, au cours de la dernière semaine précédant les règles, il provoque un saignement utérin. Il précipite la

diminution normale du corps jaune. Tout se passe comme si on avait provoqué ou avancé la fin du cycle.

Observé au cours des premières études, l'interruption du cycle menstruel par le RU a été étudié au cours de nombreux autres essais cliniques aux Etats-Unis, au Chili, en Suède, en Angleterre... (40).

Les résultats posent alors une question concrète : peut-on utiliser le produit chaque mois, à chaque fin de cycle comme inducteur de règle ? Les résultats chez des femmes protégées de toute grossesse (par un autre moyen contraceptif, le dispositif intra-utérin le plus souvent) montrent que dans la plupart des cas, le cycle suivant celui interrompu par l'antiprogestérone, est normal (26).

Si la femme est enceinte, ce qui se produit généralement chez 20 % environ des femmes jeunes ayant eu des rapports sexuels aux alentours du 15<sup>ème</sup> jour du cycle, le RU 486 administré pendant la période correspondant à la fin du cycle à la dose unique de 600 mg ou deux fois 200 mg pendant deux jours conduit dans 80 % des cas à l'interruption de la grossesse. Le taux réel de grossesses a été de 81,2 % (20). Ce taux fût juger insatisfaisant et les recherches ont été stoppées.

Un essai modifié a été repris à l'hôpital Broussais à l'instigation du Pr. Baulieu. Les patientes, 3 jours avant la date présumée de leurs règles, reçoivent 200 mg de RU 486, et 1 jour avant leurs règles 400 µg de misoprostol. Cet essai est en cours de réalisation (15),(66).

Cette technique est une méthode dite « post-coïtale tardive » puisqu'on attend la fin du cycle pour prendre un comprimé qui n'a pas les inconvénients des estrogènes.

L'administration occasionnelle du RU 486 serait possible pour les adolescentes ou les femmes n'ayant pas de vie sexuelle régulière. Cette indication reste cependant hypothétique. Elle reste un moyen théorique qui n'a rien d'officiel.

Cette utilisation du RU 486 revient à des formes plus classiques de contraception, c'est-à-dire avant fécondation. De plus, cette méthode laisserait persister un taux résiduel d'estradiol qui suffirait à éviter certaines complications osseuses (ostéoporose, fractures) observées après la ménopause lorsque l'ovaire est au repos.

Toutefois, avant d'être validée, cette utilisation demande de longues années de recherches et d'études.

En conclusion, la découverte d'une molécule dite antihormone qui entre en compétition avec l'hormone naturelle pour se fixer sur les récepteurs et les bloque au lieu de les stimuler, et ceci sans effet pharmacologique propre fut un grand progrès.

Malgré la polémique soulevée lors de la commercialisation de la mifépristone, polémique reposant sur une mauvaise compréhension de l'utilisation du produit dans l'interruption volontaire de grossesse, le RU 486 a éveillé bien des curiosités et suscité de nombreuses recherches.

Son double aspect antiprogéstérone et antiglucocorticoïde permet en effet d'envisager de nombreuses applications (41).

### **1.6.2.- Contraception régulière**

Des recherches ont été menées chez des primates, certaines ont débouché sur des essais cliniques.

#### **- RU 486 contraception post-ovulation**

Le RU 486 a été proposé par M. Bydgerman en contraception post-ovulatoire ; 18 femmes ont pris 200 mg de RU 486 chaque mois, immédiatement après l'ovulation, c'est-à-dire 2 jours après le pic de LH repéré par des tests faits à la maison. La durée de l'essai pour chaque femme a varié de 2 à 18 mois ; au total 80 cycles ont été surveillés ainsi. Il y a eu une seule grossesse et pratiquement pas d'effets indésirables : pas de troubles de cycle, pas de métrorragies.

#### **- RU 486 contraception par blocage de l'ovulation**

Des essais préliminaires avaient montré que des doses de 25 mg de RU prises quotidiennement en phase folliculaire inhibaient l'ovulation.

Des essais récents faits avec des doses très inférieures permettent d'obtenir le même résultat ; 11 patientes ayant une contraception locale ou un DIU ont pris



quotidiennement durant 30 jours, soit 5 mg soit 2 mg de RU 486, en commençant immédiatement après un cycle ovulatoire. Pendant le traitement, il y a eu aménorrhée et ovulation. Le cycle suivant, l'ovulation était possible mais la période lutéale a été raccourcie.

### **- RU 486 contraception par modification de l'endomètre sans blocage de l'ovulation**

Un essai préliminaire a été mené chez quelques patientes. Elles ont reçu quotidiennement du RU 486 à la dose de 1 mg par jour. Un trouble de maturation de l'endomètre le rendant impropre à la nidation a été observé mais des métrorragies sont survenues. Des essais avec une dose moindre vont être faits à l'Assistance publique à Paris, en Suède, au Chili et en Californie afin d'évaluer s'il existe une protection identique. Mais aussi en étendant la période d'administration à 5 jours après le rapport (20).

L'activité du RU 486 sur le cycle menstruel féminin, que la fécondation ait lieu ou non, laissait entrevoir des possibilités d'utilisation dans le domaine de la contraception.

A ce sujet d'ailleurs, des problèmes éthiques, moraux et sociaux viennent s'ajouter aux problèmes pratiques que poserait cette méthode.

L'utilisation du RU 486 à visée contraceptive est actuellement au stade d'essais cliniques :

- Les essais avec le RU 486 comme contraceptif post-coïtal sont avancés et très prometteurs (50mg voire 10mg) mais il ne manquera pas de soulever des problèmes moraux ou éthiques (15),(126).
- Ceux menés comme contraceptif administré régulièrement débutent.

Mais on ne saurait néanmoins dissimuler que l'emploi du RU 486 comme méthode contraceptive ne constitue en réalité rien d'autre qu'un avortement précoce.

E.E Baulieu la considère comme interceptive et non contraceptive.

### I.6.3.- Progrès à long terme (35),(101)

Ils résident dans le ciblage des patientes à risque, l'obtention de stéroïdes tissus spécifiques et l'obtention de molécules anti-FSH.

Il devrait être possible dans quelques années de cibler les femmes dites « à risque » par analyse de leur génome. En effet, le projet d'identification du génome a débuté en 1990 et la carte génomique humaine devrait être disponible d'ici 2005. A l'heure actuelle deux gènes responsables du cancer du sein de forme familiale, BRCA1 et BRCA2 viennent d'être identifiés. Le cancer du sein familial représente 10 % des cancers du sein. L'ostéoporose atteint 25 % des femmes âgées : un variant allélique du récepteur de la vitamine D a été corrélé à une perte de la densité osseuse. Les femmes présentant cet allèle (16 % de la population caucasienne en Australie) atteignent le seuil fracturaire 10 ans avant les femmes homozygotes pour l'allèle de haute densité osseuse. Le risque de maladies cardiovasculaires est plus complexe, la susceptibilité est probablement polygénique. Le ciblage des patientes à risque permettrait d'agir de manière préventive et de choisir des moyens contraceptifs adéquats.

Il est possible d'envisager des stéroïdes tissu-spécifiques. Il existe plusieurs exemples de molécules possédant une activité agoniste ou antagoniste selon les tissus. Le tamoxifène par exemple est un antagoniste des estrogènes sur la glande mammaire mais un agoniste sur l'endomètre. Plusieurs anti-estrogènes comme le raloxifène ou le droloxifène possèdent chez la souris une activité estrogénique sur l'os. Ces différences d'action tissu-spécifique impliquent la distribution tissu-spécifique de facteurs de transcription et de sous-types de récepteurs.

Un estrogène avec un tropisme osseux et une activité antigonadotrope sans effet prolifératif sur le tissu mammaire constituerait par exemple un très bon contraceptif. L'industrie utilise actuellement des techniques de dépistage sophistiquées et automatisées faisant appel à des constructions associant un récepteur des stéroïdes (estradiol, progestérone, androgènes, glucocorticoïdes) au RE (*responsives element*) correspondant à un gène reporter. Ces constructions sont habituellement transfectées dans les levures de bière et permettent de tester des milliers de stéroïdes chaque

semaine pour leur activité estrogénique, anti-estrogénique, progestative, androgénique et minéralocorticoïde.

Un troisième axe de recherche repose sur l'identification de molécules anti-FSH. En effet, la FSH joue un rôle primordial dans le recrutement des follicules ovariens en fin de phase lutéale de chaque cycle. Une molécule anti-FSH aurait ainsi le pouvoir d'inhiber le développement folliculaire et pourrait constituer un très bon contraceptif. Cependant, un effet indésirable de l'inhibition folliculaire est l'inhibition de la production d'estradiol. La molécule anti-FSH pourrait être dirigée soit contre la FSH, soit contre le récepteur de la FSH. Une molécule dirigée contre le récepteur de la FSH est difficile à concevoir car le récepteur de la FSH fait parti de la famille des récepteurs couplés aux protéines G qui comprend le récepteur de la TSH, de la LH. Il existe de grandes homologues de séquence et de structure entre ces récepteurs. La spécificité risque d'être difficile à obtenir.

#### **1.6.4.- Analogue du LHRH**

Les recherches de nouvelles méthodes de contraception s'attaquent à tous les étages de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Les antagonistes et les agonistes (ou analogues) du LH-RH (ou GnRH) sont des analogues très puissants de l'hormone hypothalamique LH-RH qui agit à différents points du système reproductif.

Actuellement est au stade d'essai clinique, l'association d'un analogue du LHRH et d'un androgène, administrés sous forme d'implants sous-cutanés. Mais la mise en route de la méthode est relativement longue et de réversibilité incertaine (144).

## II.- LES DISPOSITIFS INTRA-UTERINS (35),(76),(114)

### II.1.- Buts

Dans le domaine des dispositifs intra-utérins (DIU), on assiste à de vraies améliorations.

Les menstruations trop abondantes deviennent incontestablement le plus grand inconvénient des DIU et la principale cause d'abandon. En réduisant leurs dimensions, on atténue les hémorragies, mais, malheureusement, au détriment de l'efficacité. On a cependant rétabli cette efficacité en ajoutant du cuivre aux dispositifs de petites dimensions et en mettant au point de nouveaux DIU qui libèrent lentement de la progestérone.

### II.2.- Produits

De nouveaux DIU contenant un progestatif sont particulièrement intéressants. L'adjonction de progestatifs permet localement une réduction de l'épaisseur de l'endomètre et donc une diminution des hémorragies menstruelles.

De plus, du fait de la coagulation de la glaire cervicale, une réduction de l'incidence des infections pelviennes a été observée, de même qu'une réduction du taux de grossesses par rapport aux DIU classiques.

Etant donné la concentration de progestatifs utilisée, il n'existe pas ou peu d'effets indésirables systémiques imputables aux progestatifs.

Le développement de ces systèmes est encore à un stade précoce, toutefois, leur succès serait essentiel pour les patientes à risques pour lesquelles on souhaiterait court-circuiter le premier impact hépatique des stéroïdes, ou encore pour celles qui reçoivent des traitements chroniques inducteurs enzymatiques car, là encore, on éviterait l'interaction hépatique des différents médicaments (115).

Le DIU au lévonorgestrel (Lévonova® 20µg/24h) a déjà été largement utilisé. Il présente relativement peu d'effets indésirables comparativement aux DIU et offre des avantages thérapeutiques notoires, notamment chez les femmes anémiques (disponible en Finlande). (IP = 0,8 %) (15),(114).

Le DIU aux progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération sera peut-être un jour disponible.

## **LE DIU DU LENDEMAIN (49),(88),(110)**

Les DIU sont le plus souvent posés au moment des règles afin d'avoir une forte probabilité d'absence de grossesse. En fait, ils peuvent être posés tout au long du cycle dans une cavité utérine vide. Dès le début de son utilisation, on a proposé le DIU comme contraception post-coïtale. Une compilation de suivis de plus de 1300 insertions post-coïtales a été publiée ; elle rapporte seulement une seule grossesse, ce qui représente un taux de grossesse sous traitement inférieur à 0,1 %.

Le mécanisme d'action est mal connu : on évoque un effet antinidatoire et un effet toxique direct du cuivre sur l'embryon.

Chez les femmes multipares, la pose d'un DIU peut réaliser une contraception post-coïtale jusqu'au 5<sup>ème</sup> jour suivant le rapport non protégé.

L'utilisation du DIU comme contraception post-coïtale n'est pas officiellement reconnue en France et les fiches d'information du dictionnaire du Vidal ne l'évoquent pas ; mais rien ne s'y oppose vraiment.

## **III.- LA CONTRACEPTION VAGINALE DE DEMAIN (114)**

### **III.1.- Futures éponges contraceptives**

Historiquement, les dispositifs intra-vaginaux en éponge figurent parmi les plus anciennes méthodes de contraception.

Théoriquement, le mode d'action de ces éponges est triple : libération des spermicides, absorption du sperme, occlusion de l'orifice cervical. En France, est disponible, depuis 1982, l'éponge vaginale au chlorure de benzalkonium (Tampon pharmatex®). Il s'agit d'une éponge cylindrique prête à l'emploi, de 4 cm de diamètre et 2 cm d'épaisseur en mousse de foral polyvinylique, imprégnée de 5 g de crème à 1,20 % de chlorure de benzalkonium. Elle ne nécessite pas de prescription médicale.

Son efficacité est d'une part immédiate puisqu'elle débute dès la mise en place dans le vagin et d'autre part différée puisqu'elle dure 24 heures quel que soit le nombre de rapports sexuels et sans application de spermicides entre les rapports. Un délai de deux

heures (1 heure selon le dictionnaire Vidal) doit être observé entre le dernier rapport et le retrait de l'éponge (lequel n'est pas toujours aisé). Dans une étude clinique relative à 219 femmes, l'efficacité de cette éponge fut comparable à celle des autres méthodes « barrières » de contraception (IP : 3,5 % AF) et son acceptabilité a été satisfaisante.

Une autre éponge vaginale contraceptive (To-Day), non encore disponible en France, mais commercialisée aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens, est en mousse de polyuréthane additionnée de nonoxynol-9 ; elle doit être humectée avant l'emploi ; elle comporte une boucle destinée à faciliter son retrait ; elle a fait l'objet de nombreuses et importantes études cliniques multicentriques internationales dont on peut retenir un taux moyen d'échecs compris entre 9,2 et 11 % femmes par an pendant la première année d'utilisation, et de 3 % pendant la deuxième année.

On peut retenir que les éponges imprégnées de spermicides occupent une place intéressante parmi les différentes méthodes locales de contraception. C'est la moins astreignante des méthodes vaginales de contraception, mais elle n'est ni plus efficace ni mieux tolérée que les spermicides modernes utilisés seuls.

Les recherches semblent s'orienter vers les éponges imprégnées de plusieurs spermicides à la fois, comme l'éponge Protectaid (chlorure de benzalkonium + nonxynol-9 + cholate de sodium), voire d'éponges additionnées d'inhibiteurs d'enzymes spermatiques tels que les aryl-4-guanidinobenzoates (14),(76),(113).

### **III.2.- Diaphragmes à spermicides incorporés**

Ils empêchent la mobilité et la viabilité des spermatozoïdes.

Ils sont immédiatement réversibles et n'altèrent pas la balance hormonale. Mais leur utilisation avant le rapport n'est pas acceptée par toutes les femmes et ils présentent un haut taux d'échec (14),(114).

### **III.3.- Capes cervicales sur mesure avec valve**

FEMCAP® est une nouvelle cape cervicale en caoutchouc siliconé conçue pour, théoriquement, s'adapter parfaitement à l'anatomie du col utérin et à la partie adjacente des parois vaginales. (Non commercialisée en France).

FEMCAP® est constituée d'un dôme destiné à recouvrir complètement le col de l'utérus, et dont la base s'adapte facilement aux culs-de-sacs vaginaux. La valve permet l'écoulement du mucus et du flux menstruel. Cette cape constitue une barrière imposant aux spermatozoïdes un long trajet pour atteindre le canal cervical ; ce qui les oblige à rester dans le milieu vaginal fortement acide et hostile (76),(113),(114).

### **III.4.- Les spermicides**

Ceux-ci sont à améliorer par une action plus longue et non détruit par le savon.

L'efficacité d'un spermicide envisageable pour demain, la chlorhexidine, antiseptique biguanide, s'est vérifiée similaire à celle du 9-nonoxynol (abolition de la mobilité spermatique en 3 minutes à une concentration de 0,5 mg / ml de plasma séminal). Les deux composés diffèrent cependant quant à leur pénétrabilité dans le mucus cervical.

Les principaux spermicides modernes sont surfactants. Ils agissent en abaissant la tension superficielle des spermatozoïdes les tuant par déséquilibre osmotique. En France, la contraception vaginale chimique est essentiellement représentée par les spermicides à base :

- ◆ soit d'un surfactif cationique, le chlorure de benzalkonium, disponible sous forme d'ovules, de comprimés gynécologiques, de crèmes en canules unidoses à usage unique ou en tube de crème avec ou sans applicateur ;
- ◆ soit d'un spermicide surfactif non ionique, le nonoxynol-9 (spermicide le plus utilisé dans le monde) disponible sous forme d'ovules.

Si, comme méthode principale de contraception, les spermicides sont peu utilisés (1 à 8 % de femmes en âge de procréer dans les pays développés), comme méthode occasionnelle, intermittente (pour aider à se protéger des maladies sexuellement

transmissibles MST) ou d'appoint aux méthodes naturelles et « barrières » de contraception, les spermicides sont plus fréquemment utilisés.

L'efficacité des spermicides est directement liée à la qualité de leur utilisation. Elle est extrêmement variable selon les publications : 1 à 30 grossesses pour 100 AF d'utilisation. Cette efficacité est, en tout cas inférieure à celle du condom et du diaphragme et équivalente à celles des éponges vaginales contraceptives. Elle est très certainement supérieure à celle des méthodes dites naturelles de contraception (méthode des températures exceptée).

Les médecins ne doivent pas se désintéresser de ce mode de contraception. Lorsque les indications sont bien choisies, les règles d'utilisation et contre-indications respectées, les spermicides sont précieux.

Les propriétés anti-MST et in vitro, anti-VIH sexuellement transmis, constituent un autre intérêt contraceptif essentiel de ces contraceptifs vaginaux chimiques.

Les recherches s'orientent vers des spermicides à double mode d'action : inhibition de la mobilité spermatique et modification des propriétés physiques du mucus cervical (d'où meilleure efficacité et meilleure prophylaxie des MST) (113).

### **III.5.- Les gels vaginaux**

Dans le domaine de la protection contre les MST enfin, où tout ne saurait reposer sur le seul préservatif, l'adhésion de cellule à cellule et la transmission du VIH dans les cellules font partis des mécanismes explorés. Des sulfates de polysaccharides utilisés dans l'alimentation seraient susceptibles de bloquer cette adhésion et pourraient être utilisés sous forme de gel vaginal. Si leur efficacité in vitro où ils donnent de bons résultats à faible dose, se trouvait confirmée in vivo, on disposerait là d'une piste intéressante pour développer des produits protecteurs peu coûteux.



## **IV.- METHODE DE DETECTION DE LA PERIODE D'OVULATION PAR LA FEMME ELLE-MEME (114)**

Ce sont des méthodes théoriquement simples, utilisables par la femme elle-même et lui permettant de déterminer la période féconde de son cycle. Ces procédés améliorent l'acceptabilité des méthodes de contraception basées sur l'auto-observation et des méthodes « barrières » de contraception (97).

### **IV.1.- Thermomètres électroniques**

Il s'agit de dispositifs plus ou moins sophistiqués comportant essentiellement un thermomètre électronique permettant la prise de température basale et son enregistrement et indiquant à la femme sa période de fécondité ou d'infécondité.

Deux de ces dispositifs semblent avoir fait preuve de leur fiabilité :

- ◆ le Rite-time<sup>®</sup> qui associe un thermomètre électronique à un ordinateur et une montre ordinaire (avec alarme). Il affiche la température sur un petit écran et indique à la femme le début de la phase post-ovulatoire.
- ◆ le Bioself<sup>®</sup>-110 fertility indicator, plus sophistiqué, associant méthode de température et méthode rythmique et indiquant à l'aide d'un signal lumineux le degré de fertilité de chaque jour du cycle. Il permet de plus l'enregistrement sur un graphique de la température basale tout au long du cycle.

### **IV.2.- Méthode basée sur l'étude des fluides corporels**

Parmi ces méthodes, on retiendra :

- ◆ Biotester Lady Free : test de fertilité réutilisable

Un mini-microscope ( $N \times 50$ ) sur lequel la cristallisation de la salive ou du mucus utérin (glaires vaginales) permet de déterminer les jours fertiles et infertiles.

Une goutte de salive est séchée sur la lentille en verre Biotester pendant 5 à 7 minutes. On analyse alors la lecture en regardant la vue du Biotester. Une vue fougère correspond aux meilleurs moments pour avoir les rapports si la grossesse est désirée

(ou alors jour à risque si on souhaite l'éviter). Les vues sans fougère indiquent la période non fertile. Le test est simple, réutilisable et connu des chercheurs depuis 1945.

Les changements hormonaux modifient la cristallisation de la salive. La hausse d'estrogènes commençant à se manifester 2 à 5 jours avant l'ovulation et diminue juste après. C'est alors la progestérone qui prend la relève et domine pendant la deuxième partie du cycle et empêche ce phénomène.

En 1948 le chercheur Docteur Ridberg confirme la thèse du chercheur Papanicolaou en démontrant scientifiquement la présence dans la salive et le mucus utérin une cristallisation « arborifique » ressemblant à des fougères, pendant la période fertile lorsqu'elle est observée au microscope. C'est le Dr. Biel de l'Académie Royale de Médecine de Barcelone qui mettra en évidence en 1969 les résultats de ces recherches et le lien existant entre la fertilité et les changements hormonaux. Depuis, 50 années de recherches se sont écoulées pendant lesquelles les rapports et les vérifications scientifiques se sont accumulés, confirmant ces résultats. Les scientifiques l'ont nommé « Thé Fernlike phenomenon », (Fer = Fougère). La hausse d'estrogènes et la diminution de la progestérone agissent sur certains électrolytes tels que le chlorure de sodium NaCl, de potassium et la mucine, produisant pendant la période de fertilité le développement d'une cristallisation (14).

- ◆ l'étude en une dizaine de secondes des variations de la résistance électrique du fluide cervico-vaginal ou de la salive en fonction de la date du cycle à l'aide du CUE Fertility Monitor<sup>®</sup>. Une telle étude de la salive permettrait de prédire l'ovulation 5 à 6 jours avant qu'elle n'ait lieu. Ce dispositif doit encore faire preuve de son acceptabilité et de sa fiabilité.
- ◆ Le dosage par la femme elle-même, dans ses urines, de la LH (Ovustick<sup>®</sup>, Discretest<sup>®</sup>, LHColor<sup>®</sup>, First Response<sup>®</sup>...) de l'estradiol (pour détecter le début de la phase fertile) ou du prégnandiol (métabolite de la progestérone), (pour détecter l'ovulation et la fin de la période féconde) voire en même temps de l'estradiol et du prégnandiol (14).

Ces home-tests, dont plusieurs ont déjà fait leur apparition sur le marché, bien que très intéressants, ne semblent pas, pour le moment, aussi fiables que les dosages radio-immunologiques effectués dans les laboratoires. Ils posent également le problème de leur coût et de leur facilité d'utilisation. Enfin, ils n'ont pas encore été testés à grande échelle. Pour le moment, leur utilisation en contraception ne semble pas à recommander.

## **V.- APPROCHE IMMUNOLOGIQUE (114)**

L'immunocontraception n'est pas un concept récent. En effet, dès 1972, l'organisation mondiale de la santé (OMS) appelait de ses vœux la création d'un vaccin antigrossesse qui pourrait être un moyen simple, facile à utiliser et d'un coût modéré pour résoudre le problème de la contraception.

En fait, malgré les recherches entreprises dans le monde entier depuis dix-huit ans, ce n'est que très récemment qu'un réel progrès est venu concrétiser ces vœux. C'est en mai 1990 qu'une équipe de chercheurs français a fait état de ses travaux mettant en évidence une zone antigénique unique sur l'hormone HCG (ou hormone chorionogonadotrophine).

Comme nous le verrons, cette hormone appelée encore hormone de grossesse fut le principal objet de toutes les recherches. Quelques équipes se sont cependant intéressées à d'autres cibles potentiellement antigéniques comme les spermatozoïdes. Elles ont, elles aussi, obtenues des résultats.

### **V.1.- Vaccin anti-HCG**

#### **V.1.1.- Structure et action physiologique de l'hormone HCG**

L'hormone chorionogonadotrophine (HCG) est une hormone formée de deux chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ . Seule la chaîne  $\beta$  constituée de 145 acides aminés est spécifique de l'hormone de grossesse. La chaîne  $\alpha$  est strictement identique à la chaîne  $\alpha$  d'une autre hormone, la LH (hormone lutéinisante) intervenant dans le cycle menstruel féminin. C'est donc la chaîne  $\beta$  qui représente l'éventuelle antigénicité de la molécule, ceci afin de ne pas interférer sur d'autres mécanismes biologiques.

L'hormone peptidique HCG est sécrétée en grande quantité en tout début de la grossesse par les cellules du trophoblaste. Son rôle est d'inhiber la formation des follicules et de maintenir la fonction du corps jaune, c'est-à-dire la production de progestérone et d'estradiol. A partir de la sixième semaine de grossesse, c'est le placenta qui, prenant le relais de HCG, va assurer ces fonctions.

### **V.1.2.- Conséquences d'une immunisation anti-HCG**

On comprend donc qu'en empêchant l'action de l'HCG, la grossesse ne peut plus se poursuivre. En effet, la suppression de l'activité de HCG entraînerait la dégénérescence du corps jaune et la chute du taux de progestérone. Ces deux facteurs parfaitement liés conditionnent la survie de la grossesse dès les premiers jours.

Différentes hypothèses sont envisageables pour empêcher l'activité de HCG ; par exemple, en supprimant sa fixation sur ses récepteurs ou en la neutralisant dans l'organisme par l'intermédiaire d'anticorps.

Cette deuxième solution a retenu l'attention des chercheurs. Toutefois, il ne faut pas perdre de vue, nous le verrons plus loin, que cette méthode, si elle aboutissait (et en fait elle semble assez près d'aboutir) s'opposerait là encore à la continuation de la grossesse et poserait les mêmes problèmes éthiques et moraux que le RU 486 utilisé en « contraception » (74),(76),(100),(108).

### **V.1.3.- Voies de recherche et résultats**

Ainsi donc plusieurs équipes de chercheurs ont tenté de trouver une zone antigénique spécifique sur la chaîne  $\beta$  de HCG. L'espoir étant de déclencher chez la femme vaccinée la production d'anticorps neutralisants dirigés spécifiquement contre le motif déterminé.

Ils se sont intéressés aux 30 acides aminés qui terminent la chaîne  $\beta$  de HCG et qui créent ainsi la différence avec la chaîne  $\beta$  de la LH. La cible des anticorps produits serait donc constituée par ce court segment de 30 acides aminés.

Les résultats cliniques ont été décevants. D'une part, les titres d'anticorps neutralisants obtenus sont très variables et ne permettent pas d'obtenir, dans certains cas, une neutralisation efficace de HCG. D'autre part, les femmes volontaires choisies pour l'étude étaient stériles, ce qui relativise fortement les résultats positifs obtenus. Enfin les hormones ont une structure dans l'espace et rien ne prouve que le motif choisi (les acides aminés terminaux numérotés de 116 à 145 sur la chaîne  $\beta$  de HCG) ne se retrouve pas caché en profondeur dans la molécule d'HCG. Ce qui, bien sûr, le rendrait inaccessible aux anticorps neutralisants.

Parallèlement un autre chercheur a mené des recherches en utilisant entièrement la sous unité  $\beta$ HCG (74). Couplée à l'anatoxine tétanique, il espérait une protection efficace et réversible (son effet n'aurait duré qu'un an) réactivable tous les ans par un simple rappel annuel. Il pensait que les anticorps produits contre son vaccin seraient assez spécifiques et ne toucheraient pas la LH.

Malheureusement les résultats des premiers essais cliniques effectués en 1976 en Inde, en Finlande, en Suède, au Chili et au Brésil se sont révélés décevants. Si les femmes ayant reçu l'injection du vaccin fabriquaient bien des anticorps dirigés contre la seule unité  $\beta$ HCG, un quart d'entre elles environ avaient un titre trop faible pour être efficace.

Cet échec peut s'expliquer par le fait que l'anatoxine tétanique est reconnue par les sujets vaccinés contre le tétanos. Quand elle leur est injectée, cette anatoxine provoque dans l'organisme l'augmentation du nombre des lymphocytes dits T supprimeurs, ceux-ci interdisant aux lymphocytes B la production d'anticorps anti-HCG.

Mais il ne se décourage pas. En 1986, il propose deux types d'un autre vaccin contraceptif. Il mélange la sous-unité  $\beta$ HCG humaine à la sous-unité  $\alpha$ LH de brebis, ce mélange étant couplé à un mélange d'anatoxine tétanique et cholérique.

Le second type de vaccin consiste à associer séparément les deux sous-unités hormonales aux anatoxines et à effectuer le mélange ensuite.

Les premiers essais cliniques ont démarré en 1986 sur 200 femmes stériles. Ces essais visaient à établir la tolérance et non l'efficacité des vaccins. Mais ces essais furent sévèrement critiqués car la sous-unité  $\alpha$ LH de la brebis n'est pas suffisamment spécifique pour que l'on soit sûr qu'il n'y ait pas d'immunisation contre d'autres hormones, ce qui perturberait gravement les mécanismes biologiques hormonaux. Les auteurs de l'essai n'ont pu établir avec certitude l'efficacité et l'innocuité de ces vaccins, d'où la suppression des expérimentations cliniques.

Dans le même temps, une équipe de cancérologues français s'interrogeait non plus sur la structure primaire de l'hormone HCG mais sur la structure tertiaire et / ou quaternaire. Cette équipe a donc décidé de rechercher à la surface de HCG un motif unique, donc parfaitement spécifique.

Pour trouver ce motif, il a fallu essayer de nombreux anticorps afin de trouver celui qui soit parfaitement spécifique. Parmi les 12 000 anticorps testés un seul s'est trouvé convenir à ces critères.

Cet anticorps appelé C<sub>8</sub> reconnaît parfaitement un site de la molécule situé à cheval sur les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ . Une fois ce site isolé, les chercheurs ont tenté d'en « extraire » la séquence peptidique la plus antigénique. Ce peptide C<sub>8</sub> se lie parfaitement à HCG et ne donne pas de liaisons croisées avec  $\alpha$ HCG ou  $\beta$ HCG seules, ni d'autres hormones protéiques.

C<sub>8</sub> se lie au niveau de la sous-unité  $\beta$ HCG incluant ou approchant l'acide aminé Asp 112. L'anticorps C<sub>8</sub> reconnaît au niveau de la chaîne  $\alpha$ HCG une zone située près de l'acide aminé Lys 45 (et ceci également chez le cheval, le porc, le bœuf, la tortue et la carpe indiquant que cette reconnaissance de la sous-unité  $\alpha$  persiste au-delà de l'évolution).

Plus précisément, les chercheurs ont établi que le site antigénique reconnaissable spécifique de HCG était probablement localisé aux zones d'acides aminés numérotés de 41 à 60 sur la chaîne  $\alpha$  et de 101 à 121 sur la chaîne  $\beta$ .

Plusieurs peptides furent donc synthétisés, incluant tout ou partie des acides aminés impliqués dans la zone antigénique. C'est le peptide  $\alpha$ HCG- $\beta$ HCG qui s'est révélé l'antigène le plus spécifique de HCG. Ces expériences ont été menées chez le lapin.

Les auteurs ont également étudié l'inhibition de liaison entre HCG et ses récepteurs, provoquée par les anticorps anti-peptide  $\alpha$ HCG- $\beta$ HCG. Ces anticorps entraînent bien l'inhibition de cette liaison.

Ces résultats prouvent que la description d'un site antigénique sur HCG, reconnu par le peptide C<sub>8</sub> permet de définir une zone spécifique de la structure quaternaire de la molécule et permet l'élaboration d'un antigène synthétique reproduisant cette zone. Il est maintenant prouvé qu'un antigène synthétique peut provoquer la formation d'anticorps dirigés contre une zone conformationnelle et non plus linéaire.

Cette découverte permet d'envisager à court terme la mise au point d'un vaccin anti-HCG.

Le vaccin anti-HCG constitue la méthode d'immuno-contraception la plus avancée actuellement, puisque des essais de phases I et II ont été effectués dans l'espèce humaine.

Toutefois, ainsi que nous l'avons déjà précisé, ce mode de contrôle de la fertilité intervient après fécondation. C'est pourquoi devant les problèmes d'ordre moraux que ne manquera pas de susciter cette nouvelle méthode, d'autres chercheurs se sont penchés sur une vaccination antispermatozoïdes (35),(108),(114).

### **Le vaccin suédois à l'essai**

L'essai est le premier s'intéressant à l'efficacité de ce vaccin chez l'humain. Il inclura 200 femmes et prendra en compte 750 cycles menstruels. Après la vaccination, les taux d'anticorps induits seront mesurés toutes les deux semaines, et aucune autre méthode contraceptive ne sera utilisée tant que ces taux resteront à un niveau supposé protecteur.

Il s'agit d'un peptide correspondant à la région comprise entre les acides aminés 109 et 145 de la molécule  $\beta$ -HCG, conjugué à un porteur constitué d'une anatoxine diphtérique. Le vaccin entraîne la production, par l'organisme, d'anticorps dirigés contre l'hormone chorionique gonadotrophine, indispensable à l'implantation de l'embryon, qui ne peut donc avoir lieu.

Les expériences animales indiquent que le vaccin est dirigé spécifiquement contre cette hormone. De plus, dans l'étude de phase I sur l'humain, le cycle menstruel n'a pas été perturbé. Une étude de tolérance a été effectuée chez quarante femmes. Aucun effet indésirable n'a été noté. Toutes les femmes testées ont développé des anticorps protecteurs à un taux contraceptif.

Avec deux ou trois injections, selon le taux d'anticorps atteint, l'effet dure entre trois et six mois. D'autres préparations vaccinales sont en cours de développement, et devraient avoir une durée d'action pouvant aller jusqu'à un an.

Ce vaccin est indiqué pour toutes les femmes qui ne peuvent employer les méthodes actuelles de contraception car elles sont contre-indiquées, ou celles qui les jugent trop contraignantes, du fait de leurs effets indésirables (122).



A ce propos, il faut noter qu'une version longue durée du vaccin pourrait constituer une bonne alternative à la stérilisation chez les femmes ne désirant plus concevoir d'enfants. Le risque de stérilité engendré par ce vaccin est tout à fait minime, à supposer qu'il existe. En effet, l'HCG ne peut pas, à elle seule, induire des anticorps. Un effet d'amplification n'est donc pas possible. Dès que les taux d'anticorps imputables au vaccin tombent en dessous d'un certain niveau, la grossesse est possible. Cela a été montré chez les babouins et aussi lors d'études effectuées chez des femmes indiennes utilisant le vaccin du Pr. Talwar, pionnier en ce domaine.

Une immunocontraception alliant à la fois souplesse et réversibilité, efficacité et absence d'effets indésirables, coût modéré et absence de contraintes, est un concept séduisant qui a suscité de nombreuses recherches ces dernières années.

Si l'aboutissement de la vaccination anti-HCG ne semble plus liée qu'à des contraintes matérielles qui devraient être rapidement résolues, il reste à attendre l'accueil que fera le milieu médical et le grand public à cette nouvelle technique. Il reste encore de nombreux aspects à éclaircir concernant la structure antigénique du spermatozoïde et de la zone pellucide avant d'espérer l'obtention d'un moyen contraceptif capable d'inhiber seul l'interaction spermatozoïde-zone pellucide et de permettre leur utilisation dans la contraception participant ainsi à la maîtrise et à la régulation de la démographie mondiale (69).

Il faudra attendre encore au moins 10 ou 15 ans avant d'en disposer en pharmacopée humaine (103).

En effet, le type et l'intensité de la réponse immunologique sont très variables d'un individu à l'autre (environ 20 % des personnes testées ne sont pas correctement immunisées) (14),(33),(35).

## **V.2.- Vaccination antispermatozoïdes (69),(103),(122)**

La vaccination dite antispermatozoïdes a connu dernièrement d'importants succès chez l'animal. Concrétiser une telle méthode s'adresserait à la fois à l'homme et à la femme et présenterait l'avantage d'intervenir avant la fécondation.

De nombreux problèmes restent toutefois à régler avant d'entreprendre les recherches chez l'Homme.

### **Découverte d'une zone antigénique spécifique à la surface des spermatozoïdes du cochon de Guinée.**

L'idée de créer une immunisation contre les spermatozoïdes a été suggérée il y a plus de 90 ans par Metchnikoff de la volonté d'interférer avant toute fécondation (59).

5 % des couples stériles, selon certaines données cliniques présenteraient des signes d'immunisation spécifique envers un antigène situé sur le spermatozoïde, et ceci, sans autre signe clinique que l'infertilité.

La présence dans le sérum ou les sécrétions du tractus génital d'anticorps antispermatozoïdes, et ce, chez l'homme ou la femme est étroitement liée à une réduction du taux de fertilité. A l'inverse, la diminution du titre d'anticorps circulants par des techniques immunosuppressives voit augmenter le taux de fertilité.

Une telle évidence démontrée entre le taux d'anticorps circulants et la stérilité a donc conduit à étudier la réversibilité d'une forme de stérilité volontaire chez l'homme, la vasectomie. En effet, 70 % des hommes vasectomisés présentent des anticorps antispermatozoïdes. Chez ces hommes, l'importance du titre de sérum en anticorps peut diminuer une éventuelle réversibilité de cette méthode (35),(42).

Les mécanismes intervenant dans cette forme d'immunité pourraient faire appel à plusieurs facteurs :

- ◆ immobilisation partielle ou complète des spermatozoïdes ;
- ◆ dislocation des spermatozoïdes lors de leur pénétration dans le mucus cervical, ceci par l'intermédiaire d'une IgA ;

## Des vaccins hypothétiques

Bien que les antigènes spécifiques des spermatozoïdes soient inconnus, ces observations ont conduit des chercheurs à proposer l'isolement et le clonage de certaines protéines des spermatozoïdes impliquées dans la fonction ou dans l'interaction entre le spermatozoïde et l'œuf pour développer un vaccin contraceptif. Ces protéines sont, entre autres, la PH 30, protéine de surface impliquée dans la fusion entre le spermatozoïde et l'œuf, la SP 10, protéine intra-acrosomiale du spermatozoïde de souris.

D'autres antigènes de la membrane plasmique des spermatozoïdes de mammifères, probablement impliqués dans l'interaction entre le spermatozoïde et l'œuf sont actuellement en cours d'investigation comme cibles potentielles d'une immunisation active ou passive.

L'identification des antigènes ovocytaires est moins complexe. L'ovocyte de mammifère est entouré par une matrice acellulaire, la zone pellucide (ZP), formée de trois glycoprotéines la ZP1, la ZP2, et la ZP3. La ZP3 serait impliquée dans les processus de reconnaissance initiale, dans la liaison avec le spermatozoïde et l'induction de la réaction acrosomiale. L'intérêt potentiel de la ZP3 pour l'immunocontraception a été largement démontré à la fois *in vitro* et *in vivo*.

D'autres approches consistent à bloquer la rencontre entre le spermatozoïde et l'ovule ainsi que de la fusion membranaire entre les deux cellules. Paul Wassarman (Institut de Biologie Moléculaire Rochen dans le New-Jersey) a pu neutraliser, grâce à des oligosaccharides synthétiques, un site de liaison situé sur l'acrosome (pointe du spermatozoïde) et spécifique de la protéine ZP3 de la zone pellucide de l'ovule (sa « coquille »). L'expérience a lieu *in vitro* avec des gamètes de souris. Malheureusement, la transposition à l'Homme n'est pas pour demain car l'administration d'oligosaccharides, molécules naturellement présentes à tous les niveaux de l'organisme risque fort d'avoir des répercussions néfastes ! D'autre équipes tentent de bloquer l'activation des canaux calciques qui apparaissent sur le spermatozoïde après sa liaison avec la ZP3.

D'autres encore cherchent à inhiber la fertiline, protéine de la membrane spermatique responsable du dernier stade de la fusion ovule-spermatozoïde. « *La meilleure méthode contraceptive pourrait finalement résulter d'une approche multidirectionnelle, c'est-à-dire du blocage de plusieurs réactions moléculaires* » estime Harvey Florman (Harvard) (17),(20),(59),(61),(74), (102),(126).

### **V.3.- Autre moyen : Génétique moléculaire**

Chez la femme, d'après le Pr. P. Bouchard, « après-demain, la génétique moléculaire offrira des perspectives passionnantes faisant appel à des molécules qui auront un effet estrogénique « tissu-spécifique ». Ainsi, chaque femme sera évaluée à la recherche de gènes de susceptibilité pour le cancer du sein, de l'ovaire, l'ostéoporose... et pourra recevoir un traitement contraceptif adapté (103).

## **LE CONSEIL A L'OFFICINE**

Le pharmacien, face à un public plus ou moins bien informé, se trouve quotidiennement confronté à des questions au sujet de la contraception (28),(35),(48),(71),(82).

Si le pharmacien n'est pas autorisé à formuler un diagnostic, ni même à donner des indications d'orientation, il peut néanmoins fournir des explications à certaines questions, ce qui favorisera l'incitation à la consultation médicale, a fortiori quand la patiente sous-évalue l'expression de ses symptômes ou hésite à « déranger » son médecin. Il peut alors exercer son rôle d'éducation, conseiller et apporter de l'aide aux patients qui en ont besoin.

## **LA CONTRACEPTION HORMONALE**

### **I.- ROLES ET CONSEILS DU PHARMACIEN**

Si les femmes ne présentent plus guère aujourd'hui de réticences à prendre la pilule, elles n'en considèrent pas moins qu'il s'agit là d'un acte important, nécessitant bien sûr une prescription initiale, mais aussi le besoin d'une assurance régulière et la possibilité de compléter sans cesse leur information auprès d'un personnel de la santé (95).

Il s'agit en premier lieu, de leur médecin, lors de la prescription initiale, mais aussi de leur pharmacien, quand il s'agit de questions urgentes et pratiques.

Plusieurs conseils pratiques seront du ressort du pharmacien lorsque celui-ci sera confronté à des questions de la part de femmes sous estroprogestatifs (EP).

#### **• Efficacité**

Avec la méthode combinée, l'efficacité est théorique dès la prise du premier comprimé entre le premier et le cinquième jour des règles. Après ce premier cycle de traitement, l'efficacité est constante, y compris pendant l'intervalle d'arrêt de 6 ou 7 jours séparant 2 plaquettes.

Avec la méthode séquentielle, celle-ci reposant uniquement sur les effets de l'estrogène, l'efficacité n'est pas absolue pendant le premier cycle du traitement.

- ◆ Rappeler la façon de prendre la pilule et surtout quand la commencer.
- ◆ Signaler les effets indésirables habituels banals et transitoires (petits saignements intercurrents, nausées...).
- ◆ Guider vers une consultation médicale en cas d'effets indésirables plus sévères. (saignements anormaux, douleurs abdominales ou pelviennes, troubles veineux, visuels...)
- ◆ Rassurer la femme lors d'un changement de présentation : le médicament reste le même. L'objectif est de favoriser l'observance.

## **II.- QUELQUES QUESTIONS FREQUEMMENT POSEES**

### **II.1.- Conduite à tenir en cas d'oubli de prise d'un ou de plusieurs comprimés contraceptifs (24),(42),(64),(77),(78)**

Les échecs sont le plus souvent liés à des problèmes de prise. La fréquence de l'oubli de pilule est très largement sous-estimée par le praticien. Diverses enquêtes ont montré que 11 % des médecins pensent que leur patiente a pu oublier de prendre « sa » pilule au cours des derniers mois. La réalité est tout autre puisque des enquêtes, tant étrangères (3) que françaises (7), montrent que 10 % ont oublié une prise au cours du dernier cycle et que 60 % ont oublié au moins une prise au cours des six derniers mois. Le fait que 40 % des femmes se trompent sur la durée de la période d'arrêt est encore plus étonnant.

Cette ignorance de la réalité du problème, la grande approximation des conseils, donnés dans le Vidal, et la méconnaissance des données scientifiques font que ce sujet est le plus souvent éludé lors de la prescription initiale ou du renouvellement d'un contraceptif oral. Des travaux de l'école anglo-saxonne ont mis en évidence, depuis quelques années, le danger au point de vue contraceptif **de l'intervalle de 7 jours entre deux plaquettes d'EP.**

- Cet intervalle de 7 jours présente des **avantages** :
  - ◆ il permet aux femmes d'avoir des règles qui sont vécues de façon positive en France actuellement ;

- ◆ il diminue la quantité d'hormones ingérée d'un quart par rapport à une prise en continu.
- Mais il **fragilise** la contraception. En effet, des études ont bien montré que :
  - ◆ pendant la prise des EP : les ovaires sont au repos ;
  - ◆ A l'arrêt de l'EP : il y a une reprise immédiate de l'activité ovarienne. L'intervalle libre de 7 jours est un maximum. Si celui-ci est de plus de 7 jours, il peut y avoir apparition d'un follicule dominant, autonome, insensible à la reprise des EP d'où ovulation dans les jours suivants.

L'efficacité contraceptive n'est donc plus assurée pendant la prise des premiers comprimés de la plaquette suivante. En conséquence, l'allongement de l'intervalle libre de 7 jours par erreur d'un côté ou de l'autre de ce intervalle (oubli en fin de 3<sup>ème</sup> semaine, reprise tardive, oubli en 1<sup>ère</sup> semaine de pilule) est à risque. Il faut recommander à la patiente des précautions contraceptives supplémentaires pendant une dizaine de jours. Par contre, si l'intervalle libre ne dépasse pas 7 jours, la reprise des EP aboutit à la mise au repos complète des ovaires en 7 jours. En conséquence, l'oubli de pilule de moins de 7 jours en milieu de plaquette entraîne peu de risque contraceptif. C'est le contraire de ce que les femmes croient en se basant sur le schéma du cycle naturel.

De ces études résultent des conseils précis à donner aux femmes en cas d'oubli de pilules.

– En cas d'**oubli de moins de 12 heures**, le consensus est général pour affirmer qu'il n'y a pas de problème contraceptif. La femme doit simplement prendre immédiatement la pilule en retard et continuer à prendre les autres normalement.

– En cas d'**oubli de plus de 12 heures**, trois réponses sont possibles :

- ◆ *une première réponse* est extrêmement précise et apporte des réponses spécifiques suivant la semaine où a eu lieu l'oubli de pilule. **Elle souligne en particulier les dangers d'oubli de pilule en fin et en début de plaquette. Elle est à l'étude en Angleterre.**



⇒ Oubli dans la première semaine de la plaquette ou reprise retardée de la pilule.

- ◇ prendre la dernière pilule oubliée et continuer la plaquette ;
- ◇ prendre des mesures contraceptives supplémentaires pendant 7 jours ;
- ◇ prendre également une pilule du lendemain s'il y a eu des rapports non protégés durant les 7 jours précédant l'oubli ou durant le retard de la prise de pilule.

⇒ Oubli dans la deuxième semaine.

En principe, pas de précautions supplémentaires. Mais si l'oubli est de plus de 4 jours, par sécurité, il faut prendre des précautions pendant 7 jours.

⇒ Oubli en troisième semaine de plaquette.

Deux solutions : il faut continuer à prendre la plaquette et enchaîner directement sur la suivante sans intervalle libre ou arrêter immédiatement la plaquette et reprendre la suivante après un arrêt de 7 jours (oubli inclus).

Il est inutile de prendre des précautions contraceptives supplémentaires.

- ◆ *une deuxième réponse* simplifiée par rapport à la première a été adoptée depuis longtemps par les Anglais, les Suédois et les Hollandais. Elle est simple, facile à comprendre et repose sur les nouvelles données de l'intervalle libre :

« prendre la dernière pilule en retard, immédiatement. Abandonner les pilules antérieures oubliées s'il y en a. Utiliser une contraception supplémentaire pendant 7 jours. Si ces 7 jours vont au-delà de la fin de la plaquette, commencer la plaquette suivante directement, sans interruption ».

Cette méthode est sûre, trop sûre puisque avec moins de 7 jours d'arrêt, en théorie la contraception supplémentaire n'est pas nécessaire. Mais elle est simple et présente l'avantage de demander à la femme de prendre des mesures contraceptives supplémentaires pendant peu de temps.

- ◆ *une troisième réponse* a été adoptée par l'Agence Française du Médicament. Elle est beaucoup moins précise mais extrêmement simple :

« Continuer à prendre la pilule mais prendre des précautions supplémentaires, jusqu'au début de l'autre plaquette, y compris pendant les 7 jours d'arrêt », et tenir compte de la date du rapport précédent l'oubli, pour apprécier le risque.

Cette réponse est sûre. Mais elle demande aux patientes de prendre des précautions supplémentaires pendant très longtemps, ce qui peut les amener à arrêter leur pilule. Les nouvelles données sur l'intervalle libre permettent aussi de donner des conseils appropriés aux femmes qui décident d'arrêter leur pilule en cours de plaquette ou après un oubli de reprise de plaquette. Il faut qu'elles prennent des précautions contraceptives dès l'arrêt de la pilule. En effet, d'une part, la période de survie des spermatozoïdes est longue, parfois 7 jours et d'autre part, le cycle redémarre dès l'arrêt de la pilule. Les règles sous EP sont un phénomène utérin, elles n'ont pas de relation avec l'activité ovarienne.

Devant les problèmes soulevés par les *oublis de pilules autour de l'intervalle libre*, l'idée de *supprimer* celui-ci réapparaît. Mais des métrorragies surviennent dès 6 semaines de prise continue de pilule. En outre, la suppression des règles, conséquence de cette prise non stop, inquiète les femmes. Il paraît plus réaliste d'aménager cet intervalle libre en donnant des pilules inactives pendant les 7 jours d'arrêt. Ce geste quotidien libère les femmes de tout calcul et rend plus difficile l'oubli de pilule, en particulier autour du moment de l'arrêt et de la prise de la plaquette, moment où la contraception orale est plus fragile (21),(61).

## II.2.- Que faire après un rapport non protégé ?

La **contraception post-coïtale** ou « **pilule du lendemain** » doit être exceptionnelle. L'action recherchée est l'interception de l'ovule avant la nidation. Dans un délai qui doit être obligatoirement inférieur à 72 heures après le rapport supposé fécondant, le médecin prescrira une pilule à dose élevée d'estrogènes (*ex : stédiril®*), 2 comprimés immédiatement ou quelques heures après le rapport, à renouveler douze heures plus tard. L'efficacité est bonne au prix d'effets indésirables importants : nausées, vomissements, tension mammaire, céphalées. C'est pourquoi ce type de contraception doit rester exceptionnel.

### **II.3.- Que faire si un vomissement ou une diarrhée se produit après l'absorption d'un comprimé contraceptif ?**

Les troubles digestifs sont rares avec les produits minidosés. Ils sont parfois observés en début de traitement, lors des trois premiers cycles et disparaissent souvent spontanément. Il faut donc rassurer la femme et lui expliquer le caractère transitoire du phénomène, lui recommander de ne pas interrompre la médication. Un vomissement précoce risque d'entraîner le rejet du comprimé. Aussi est-il prudent de recommander la prise d'un autre comprimé si le vomissement survient dans les 4 heures suivant l'absorption. Pour remédier aux nausées et aux vomissements consécutifs à la prise d'EP (devenus exceptionnels avec les minidosés) il est préférable de prendre le comprimé avant le repas du soir.

### **II.4.- Quelle doit être la durée de l'intervalle d'arrêt entre deux plaquettes de contraceptifs oraux ?**

Les contraceptifs oraux sont présentés sous formes de plaquettes de 21 ou de 22 comprimés. L'intervalle d'arrêt entre chaque plaquette doit être fixe, afin d'éviter tout risque d'erreur. Il sera de 7 jours si les plaquettes contiennent 21 comprimés et de 6 jours pour celles de 22 comprimés.

### **II.5.- Les tests de grossesse sont-ils praticables pendant la prise d'EP ?**

Les réactions biologiques ou immunologiques de grossesse consistent à mettre en évidence dans le sang ou les urines de la femme la présence de gonadotrophines chorioniques. La prise d'EP ne perturbe absolument pas ces réactions, qui conservent donc leur valeur chez les femmes soumises aux inhibiteurs de l'ovulation.

## II.6.- L'ingestion accidentelle massive de comprimés EP par un enfant est-elle dangereuse ?

La toxicité aiguë des EP est pratiquement nulle. Le seul incident possible est la possibilité transitoire de gynécomastie ou la survenue d'une légère métrorragie chez la fillette, métrorragie qui cédera spontanément. Cette circonstance ne nécessite aucune mesure thérapeutique particulière.

## II.7.- Pilule et peau.

Selon sa composition hormonale, la « pilule » peut favoriser ou, au contraire, atténuer une éruption acnéïque. Les progestatifs utilisés dans les premières pilules EP pouvaient avoir un effet défavorable sur la peau grasse et l'apparition de points noirs et d'acné. Les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération, en particulier le désogestrel, entraînent moins souvent ce type de désagrément ; certains types d'acné légère ont même pu être améliorés.

## II.8.- Pilule et seins.

Certaines femmes se plaignent de **tension mammaire** sous pilule EP. Ce symptôme est en principe témoin d'une quantité excessive d'estrogènes. Le médecin peut alors prescrire une pilule EP moins dosée en estrogènes.

## II.9.- Pilule et poids.

Le problème de prise de poids lors d'un traitement EP est complexe. Certaines, d'apparition progressive, sont liées au pouvoir anabolisant des progestatifs de synthèse de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. Cet inconvénient ne s'observe pratiquement plus avec les produits minidosés contenant un progestatif de synthèse de 3<sup>ème</sup> génération. D'autres résultent d'une stimulation de l'appétit induite par le composé estrogénique qui reste possible même avec les produits faiblement dosés. Il semble qu'elle soit liée à l'élévation de l'insulinémie qu'entraîne le composé estrogénique. Toute prise de poids rapide et excédant 3 à 4 kg observée pendant la prise d'EP doit inciter à pratiquer une épreuve d'hyperglycémie provoquée à la recherche d'un état pré-diabétique.

## **II.10.- Pilule et tabac.**

Le tabac est un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires. La pilule EP, elle aussi, peut accroître ce risque. C'est pourquoi, on peut dire que pilule et tabac constituent une association qu'il est préférable d'éviter, et ce, surtout après 35 ans. Le pharmacien doit, dans cette circonstance, jouer son rôle de prévention surtout chez les adolescentes de plus en plus nombreuses à fumer.

## **II.11.- Pilule et insuffisance veineuse.**

En ce qui concerne l'insuffisance veineuse, le pharmacien doit tout d'abord questionner la patiente afin de savoir si elle présente des douleurs faisant soupçonner un début de phlébite (l'orientation vers le médecin est alors indispensable). Dans le cas où il y a seulement sensation de jambes lourdes, le pharmacien peut conseiller la prise de veinotoniques locaux et/ou oraux, type *esberiven*<sup>®</sup>, afin d'améliorer les symptômes observés. Des conseils tels que la surélévation des pieds du lit, le port de collants ou de bas de contention peuvent être également donnés.

## **II.12.- Pilule et désir de grossesse.**

En cas de désir de grossesse, la femme arrête sa contraception dès qu'elle le souhaite ; une hémorragie de privation apparaît. Des rapports sexuels non protégés conduiront à la fécondation. A l'occasion d'un retard de règles, la patiente peut demander un test de grossesse ; le pharmacien doit alors la conseiller habilement. Les tests de grossesse sont des tests immunologiques permettant de détecter l'HCG : Hormone Gonadotrophine Chorionique, marqueur biologique spécifique de la grossesse. Cette hormone, présente dans le plasma et les urines de la femme enceinte, est produite par le trophoblaste dès la nidation de l'ovule fécondé. Son rôle est de maintenir le corps jaune fonctionnel pendant les 3 premiers mois de la grossesse. Les tests vendus en pharmacie s'utilisent à partir des urines et s'appuient sur les propriétés antigéniques de l'HCG, grâce à des anticorps monoclonaux. Ils sont très largement utilisés du fait de leur simplicité et de leur rapidité de réponse (quelques minutes).

Nous pouvons citer :

- *ELLE-TEST BETA 250 UI*
- *G-TEST*
- *PREDICTOR*
- *REVELATEST.*

Leur sensibilité est excellente : elle varie entre 25 et 250 UI d'HCG par litre d'urine, ce qui évite les faux-négatifs. Le pharmacien doit indiquer le mode d'emploi de ces tests et savoir répondre aux questions suivantes.

#### ◆ **Quand faire le test ?**

Le test peut être pratiqué à partir du 1<sup>er</sup> jour de retard des règles. Le faire plus tôt serait une erreur, non pas que les tests soient insensibles mais plutôt parce que l'ovulation peut être retardée et que les avortements spontanés sont fréquents en début de grossesse.

#### ◆ **A quel moment de la journée et comment le pratiquer ?**

Le test est à réaliser sur les urines du matin, en conseillant à la personne de boire peu la veille afin de recueillir des urines suffisamment concentrées.

#### ◆ **Comment lire le résultat ?**

La lecture est rapide et aisée : il s'agit de lire soit un signe, soit un point, ou bien une barre ou un changement de couleur d'un liquide ou d'une bandelette.

En cas de résultat positif, il est conseillé de le faire confirmer en laboratoire par une prise de sang (dosage d'HCG). En cas de résultat négatif et de retard de règles, le pharmacien orientera la patiente vers son médecin. A noter que les tests de grossesse ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale.

### **II.13.- Pilule et médicaments tératogènes.**

Certains médicaments tératogènes ne doivent être administrés **que sous couvert d'une contraception orale** prescrite un mois auparavant et poursuivie après l'arrêt du traitement tératogène pendant :

- 1 mois pour l'isotrétinoïne : *ROACCUTANE*<sup>®</sup>,
- 3 mois pour la colchicine : *COLCHICINE HOUDE*<sup>®</sup>, *COLCHIMAX*<sup>®</sup>,
- 2 ans pour l'acitrétine : *SORLATANE*<sup>®</sup>,
- 1 à 5 ans dans le cas d'une chimiothérapie anticancéreuse.

Bien préciser à la patiente que toute automédication peut compromettre l'efficacité de la méthode contraceptive.

Exemple : phénobarbital (sympathyl<sup>®</sup>) = inducteur enzymatique

## **II.14.- Liste des pilules et leur équivalent à l'étranger (42)**

**Trinordiol<sup>®</sup>** : Logynon (Grande-Bretagne, Irlande) ; Triagynon (Espagne) ; Trigynon (Belgique, Italie, Pays-Bas) ; Triquilar (Danemark, Grèce, Portugal) ; Triphasil (Etats-Unis, Allemagne).

**Varnoline<sup>®</sup>** : Marvelon (Belgique, Danemark, Grande-Bretagne, Grèce, Portugal, Allemagne); Planum (Italie) ; Microdiol (Espagne).

**Minidril<sup>®</sup>** : Egogyn 30 (Italie) ; LO Ovral (Etats-Unis) ; Migynon 30 (Grèce, Irlande, Pays-Bas, Portugal) ; Microgynon (Belgique, Espagne, Grande-Bretagne, Grèce, Allemagne) ; Gynatrol (Danemark).

**Triella<sup>®</sup>** : Orthonovum (Etats-Unis) ; Trinovum (Belgique, Danemark, Grande-Bretagne, Italie, Pays-Bas, Allemagne).

**Diane 35<sup>®</sup>** : Diane 35 (Italie, Allemagne, Belgique) ; Dianette (Grande-Bretagne) ; Diane Mite (Allemagne).

### **III.- LA CONSULTATION MEDICALE**

Le pharmacien doit orienter la patiente sous contraceptif oral chez son médecin en cas de troubles tels que :

- l'apparition de céphalées importantes,
- l'apparition d'une douleur au niveau thoracique, au niveau d'un mollet,
- l'apparition d'un ictère,
- des troubles de la vision ou de l'audition,
- des vomissements ou des diarrhées,
- des écoulements mamelonnaires,
- des pertes vaginales importantes.

Depuis son apparition, il y a plus de 30 ans, la pilule contraceptive s'est totalement intégrée dans le quotidien de la femme moderne.

A ce titre, il est fréquent que les utilisatrices, une fois la prescription médicale réalisée, se tournent vers leur pharmacien, sollicitant avis éclairés et conseils qu'elles savent pouvoir trouver auprès de lui.



# **LA CONTRACEPTION INTRA-UTERINE**

Le DIU constitue la seconde méthode contraceptive en France et est surtout utilisée par les femmes entre 35 et 45 ans. Il nécessite une surveillance régulière ainsi qu'une attention particulière en cas d'automédication. (AINS, aspirine).

Le pharmacien doit préciser à la patiente que l'emballage est stérile et doit le rester jusqu'à l'arrivée chez le médecin. En effet, seul le médecin est habilité à ouvrir la boîte.

## **I.- LA DOULEUR**

Le pharmacien devra, devant toute douleur, chez une femme porteuse d'un DIU, lui rappeler les interactions existant entre les antalgiques (AINS, aspirine) et celui-ci. Bien que cette interaction ne soit pas confirmée et que le doute persiste, par prudence, il est préférable de s'abstenir de les associer. Lorsque la prise d'anti-inflammatoires s'avère nécessaire, il faudra conseiller à la patiente d'utiliser un autre type de contraception (préservatifs). Le paracétamol peut être conseillé, ou, si celui-ci est insuffisamment efficace, du paracétamol en association avec la codéine.

## **II.- LES REGLES**

L'augmentation du volume des règles ou des règles prolongées constituent la cause la plus fréquente d'abandon des DIU. La patiente doit être avertie et le pharmacien doit le lui rappeler si elle est inquiète.

## **III.- LES TAMPONS PERIODIQUES**

Il est recommandé aux patientes de ne pas mettre de tampon périodique en attendant la première consultation de contrôle.

## **IV.- LE SPORT**

Le pharmacien peut préciser à la patiente que le port du DIU ne contre-indique aucun sport.

## LA CONTRACEPTION VAGINALE

Pour un allaitement, le pharmacien doit conseiller l'utilisation d'ovules pharmatex<sup>®</sup> car le principe actif ne passe ni dans le sang, ni dans le lait maternel. Ils sont donc sans danger aussi bien pour la patiente que pour l'enfant. En ce qui concerne les méthodes occlusives, le pharmacien peut donner des conseils d'entretien du diaphragme ; celui-ci doit toujours être gardé propre en le lavant à l'eau et au savon. Si son usage n'est que ponctuel, il faut veiller à le conserver dans un endroit approprié, loin d'une source de chaleur afin d'éviter que la caoutchouc ne se dessèche.

Le pharmacien peut éventuellement rappeler qu'il ne faut le retirer que 6 heures après le dernier rapport, sans toilette au savon (puisque le diaphragme est enduit de spermicide).

En ce qui concerne les spermicides bien préciser que les ovules craignent la chaleur, ils doivent être conservés à 25 °C maximum sinon ils fondent. Le respect de cette température préserve de l'effet indésirable des spermicides c'est-à-dire des brûlures locales qui sont généralement transitoires. Quelle que soit la forme galénique choisie, elle doit être utilisée à tous les moments du cycle, y compris pendant les règles, avant chaque rapport sexuel.

## LE PRESERVATIF FEMININ

Aujourd'hui, les maladies sexuellement transmissibles (MST) sont en nette recrudescence. Si la syphilis et la gonococcie régressent, en revanche, les infections à chlamydiae, les végétations vénériennes, l'herpès, les hépatites et le SIDA sont en expansion. La pandémie de SIDA ne laisse aucun continent indemne : Chaque jour, quelques 5000 nouveaux cas d'infection se déclarent dans le monde. Comme le médecin, le pharmacien doit, autant qu'il est possible, informer et conseiller tant au niveau de la prévention qu'au niveau des risques encourus face à la négligence, l'ignorance ou l'indifférence.

Le Fémidom® ne s'adresse pas, bien sûr aux adolescentes, mais aux femmes qui connaissent bien leur anatomie et ne recherchent qu'une contraception occasionnelle (prostituées). Il peut être mis en place jusqu'à 8 heures avant le rapport sexuel, présentant ainsi une certaine forme de spontanéité, et il n'est pas nécessaire de le retirer immédiatement après l'éjaculation (92).

En premier lieu, les femmes doivent être éduquées et mieux informées vis-à-vis de la physiologie de la reproduction et de la contraception (35),(96).

## **CONCLUSION**

TITRE : LA CONTRACEPTION FEMININE : AUJOURD'HUI ET DEMAIN

Chacun sait que les méthodes actuellement offertes ne sont pas capables de satisfaire à long terme la totalité des individus, d'abord parce qu'elles s'adressent toutes aux femmes, c'est donc à elles seules d'en supporter les inconvénients, ensuite parce qu'elles modifient trop de paramètres.

Pour ce qui est de la contraception masculine, force est de constater que la recherche est au ralenti, car « les industriels n'y croient pas ». Il existe pourtant un besoin social indiscutable et l'on commence à comprendre les pré-requis physiologiques pour maîtriser la fertilité chez l'homme. La contraception masculine ne pourra à court terme concurrencer la contraception féminine car elle reste pour le moment au stade d'expérience et se limite à des échantillons de population réduits. En revanche, la contraception féminine est en plein essor et les recherches concernant le développement de la contraception immunologique, hormonale, chimique, ou l'amélioration des techniques physiques et de la réversibilité de la vasectomie font espérer l'obtention de nouvelles méthodes contraceptives dans la prochaine décennie.

Un perfectionnement est nécessaire mais il faut analyser avant tout les besoins et les souhaits des utilisatrices.

La contraception, surtout lorsqu'elle intervient après la fécondation, est un sujet qui ne laisse pas indifférent. L'emploi de nouvelles techniques, surtout si elles font appel à des concepts nouveaux, est largement soumis au-delà des problèmes scientifiques et médicaux, à l'acceptabilité morale des médecins et des femmes.

L'aspect légal intervient également, et dans certains cas de nouvelles lois seraient utiles en définissant nettement les limites de la contraception.

Je tiens à souligner l'importance qu'ont les règles de prescription d'une méthode contraceptive, la surveillance médicale régulière, et l'autosurveillance. Le pharmacien doit savoir être à l'écoute des patientes, les conseiller au mieux en regard de la

prescription médicale et de leur inquiétude personnelle. Le pharmacien accomplit alors réellement sa mission dans le cadre de la santé publique.

C'est ainsi qu'une méthode contraceptive bien adaptée, bien comprise, et bien surveillée, ne devrait pas poser de problèmes, ni sur le plan médical, ni sur le plan psychologique.

La contraception a donc beaucoup évolué ; elle n'est pas encore parfaite mais les progrès réalisés sont considérables et, avec les méthodes modernes, la contraception est un exemple frappant de la médicalisation de la vie quotidienne.

En premier lieu, les femmes doivent être éduquées et mieux informées vis-à-vis de la physiologie de la reproduction et de la contraception.

Et quelle que soit l'évolution des modes de contraception, celle-ci existera toujours... tant qu'il y aura des Hommes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

A. FAVIER



LE PRESIDENT DE THESE

DOCTEUR

C. RIBUT

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] ANONYME, Persona<sup>®</sup>, Le moniteur des pharmacies : 1998 ; **2250** : 11, 13.
- [2] ANONYME, Gynelle 375<sup>®</sup> *Contraception locale*, Le moniteur des pharmacies : 1998 ; **2249**, 51.
- [3] ANONYME, *Reproductive Health Issues, National population and family Development Board, Malaysia* : UPDATE, 1997 ; **33** : 2-12.
- [4] ANONYME, *Contraception post-coïtale*, La revue Prescrire : 1995 ; **15** ; : 126-129.
- [5] ANONYME, *Mirena : Contraception intra-utérine hormonale*, Le moniteur des pharmacies : 1997 ; **2236** : 43.
- [6] ANONYME, *L'alarmant triomphe des égoïsmes*, Le journal des finances, 1997 : 4.
- [7] ANONYME, *Contraception : du nouveau*, La revue Elle : 1997 : 174.
- [8] ANONYME, *La contraception en 1995*, Impact médecin Hebdo : 1995 ; n°297.
- [9] ANONYME, *Des remises en cause nécessaire : des contraceptifs dits de 3<sup>ème</sup> génération*, La revue Prescrire : 1996 ; Tome 16 ; **160** : 215-217.
- [10] ANONYME, *Biotester Lady Free<sup>®</sup>*.
- [11] ANONYME, Le moniteur internat : 1987 ; **2** : 63.
- [12] ANONYME, *Les grandes innovations thérapeutiques, 50 ans du moniteur des pharmacies* : supplément au 22/8/97 du moniteur du 14/06/97.
- [13] ANONYME, *Détermination avec précision de la période de fertilité*, La revue Prescrire : 1997 ; XVII-172.
- [14] AARON J.W. Hsueh and Whitney Carrico, *Futur trends of contraception* : 1993 ; **20** : 242-254.
- [15] AGUILLAUME Claude - J. THAU Rosenaire, *Pourquoi a-t-on besoin de nouvelles méthodes contraceptives ? L'expérience du Population Council*, Actualités-références en Gynéco-obstétrique : 1994 ; vol 2 ; n°1 : 78-80 ; 1993 ; vol 1 ; n°7.
- [16] AITKEN-RJ. ; PATERSON-M ; VAN-DUIN-M., *The potential of the zona pellucida as target for immunocontraception*, Am.J. Reprod. Immunol. : 1996 ; **35** (3) : 175-180.
- [17] ALDHOUS P., *A booster for Contraceptives Vaccines*, Science : 1994 ; **266** : 1484-1486.

- [18] ALVERADO Gloria, CANTO DE CETINA DEL ; CARMEN CRAVIOTO Ma., Thelma et al : *A multicenter Comparative study on the Efficacy, Safety, and Acceptability of the Contraceptive Subdermal Implants Norplant® and Norplant® II*, New-York : Elsevier Science Inc. : 1997 ; **55** : 359-367.
- [19] ANGUS Mc Laren, *Histoire de la contraception*, Paris : Ed. Noësis : 1996 : 411 p.
- [20] AUBENYE Dr. , *Contraception et contragestion, RU 486*, La revue du Praticien Paris : 1995 ; **45** : 2445-8.
- [21] AUBENYE Dr. , *L'observance en contraception orale, Onzièmes journées pyrénéennes de gynécologie et de médecine générale*, Tarbes : 1997 : 16-18.
- [22] AUDEBERT A. Dr. : *Nouveautés en contraception utérine, Onzièmes journées pyrénéennes de gynécologie et de médecine générale* : Tarbes : 1997 : 80.
- [23] AZOULAY-BARJONET Catherine Dr. : *La contraception orale*, Impact pharmacien : 1997 ; **23** : 24-29.
- [24] BARDOULAT Maria : *La pilule : 30 ans d'efficacité*, Univers Santé : 1997 ; **25** : 59-60.
- [25] BECKER Wj. : *Migraine and oral contraceptives*, Canadian Journal of Neurological Sciences : 1997 ; **24** (1) : 16-21.
- [26] BELAISCH J. Dr., *Les dossiers du praticien : la contraception vaginale, la contraception en 1995*, Impact médecin Hebdo : 1995 ; **297** : XII-XIV.
- [27] BELAISCH J. Dr., *Les dossiers du praticien, Editorial*, Impact médecin Hebdo : 1995 ; **297** : 3.
- [28] BELON J. P. : *Abrégés : conseils à l'officine* : Paris : Massons : 1994 ; **23** : 185-189.
- [29] BENOUSSAN Daniel, CAPRANNE J.B., CHEFDEVILLE F., et al. : *La femme de 40 à 50 ans*, Les journées de l'Institut Boiron : Lyon : 1996 : 164 p.
- [30] BENZ J. et GLATTHAER E. : *Checklists de méd. (gynécologie)*, Paris : Vigot : 1994, New-York : Thieme : 1990 : 50-57.
- [31] BLACKER C., ROZENBAUM H., *Les hormones en gynécologie*, éd. : ESKA, Paris : 1997 : 189 p.
- [32] BLANC Bernard : *La contraception par stérilet en France et dans le monde*, Ed. : Arnette, Paris : 1986 : 156.



- [33] BLANC Bernard ; *Femmes et hormones : horizon 1998, Onzièmes journées pyrénéennes de gynécologie et de médecine générale*, Tarbes : 1997 : 28-30.
- [34] BORG Jy., LERIDON Henri, TOUMELON Laurent, LEVESQUE H., COURTOIS H., *The vascular risk of third generation contraceptive pills*, Journal des Maladies Vasculaires : 1997 ; **22** (1) : 5-12.
- [35] BOUCHARD P., CHABBERT-BUFFET N., CHRISTIN-MAITRE S., LEROY I. : *Contraception-Contragestion, Perspectives de la contraception*, La revue du Praticien, Paris : 1995 ; **45** : 2449-2453.
- [36] BOZIO- LE GOUX B. : *Le point sur l'IVG en 97, IVG liées aux oublis de pilules. Données récentes*, Onzièmes journées pyrénéennes de gynécologie et de médecine générale, Tarbes ; 1997 : 140.
- [37] BRICAIRE Claire : *Les nouveaux produits de la contraception orale*, La revue du Praticien, Paris : 1995 ; **45** : 541-544.
- [38] BUHLER-CRUZ M. Dr : *Les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération. Que reste t-il de la polémique ?* Onzièmes journées pyrénéennes de gynécologie et de médecine générale, Tarbes : 1997 : 78.
- [39] BUHLER-CRUZ M. Dr : *Coût-bénéfice des thérapeutiques usuelles ou les choix de traitement au moindre coût ; La contraception selon l'âge*, Onzièmes journées pyrénéennes de gynécologie et de médecine générale, Tarbes : 1997 : 118-119.
- [40] C. Dr. : *La santé des femmes - La régulation des naissances « La contraception féminine »*, Actualités pharmaceutiques 1995 ; **333** : 35-39.
- [41] CADEPOND F., BAULIEU EI., ULMANN A. : *RU 486 (mifépristone) : mecanismes of action and clinical uses*, Annual Review of Medecine : 1997 ; **48** : 129-56.
- [42] COHEN Emmanuelle, MAURY Isabelle : *La pilule au quotidien. 30 ans d'efficacité*, La revue Marie-Claire : 1997 : 39-44.
- [43] COHEN Jean : *Local vaginal therapies*, Contraception, Fertilité, Sexualité : 1997 ; **25**(3) : 196-201.
- [44] COHEN Jean : *La contraception progestative*, Contraception, fertilité, Sexualité : 1995 ;vol. 23 ; **7-8** : 442-444.

- [45] CONDAT Françoise : « *Peut-on prendre la pilule deux ou trois mois non stop* », Elle : 1997 ; M 1648-2692 bis.
- [46] COUTINHO E. M. : « *One year Contraception with a Single Subdermal Implant Containing Normegestrol Acetate (Uniplant)* », Contraception : 1993 ; 47 : 251-261.
- [47] COUTINHO E. M. : *La pilule contraceptive vaginale*, Bull. Med IPPF : 1985 ; 19.
- [48] CROZAT C. ; POITRINEAU C. : *500 conseils du pharmacien d'officine*, Paris-Lyon : 1990 : 97-107.
- [49] CUZIN Emmanuel Dr. : *La contraception du lendemain*, Impact médecin hebdo : 1997 ; 368 : 79.
- [50] D. CREININ Mitchell, « *A reassessment of efficacy of the Yuzpe regimen of emergency contraception* », USA : Human Reproduction : 1997 ; vol. 12 ; 3 : 496-498.
- [51] DE FREITAS Francisco, *La contraception chez la femme de 40 à 50 ans*, Les journées de l'institut Boiron : 1996 : 121-122.
- [52] DELCROIX Michel - GUERIN DU MASGENET Bernard, *Décision en gynécobobstétrique*, Paris : Vigot : 1996 ; 10 : 84-103.
- [53] DE LIBNERES Bruno, *Contraception-Contragestion. Risques métaboliques et vasculaires de la contraception orale*, La revue du Praticien : Paris : 1995 ; 29 : 2423-2429.
- [54] DERRIEN J. Dr., *Les dossiers du praticien : pilule : mode d'emploi*, Impact médecin Hebdo : 1995 ; 297 : 4-6.
- [55] DICTIONNAIRE Vidal, 74<sup>ème</sup> édition, Paris : Ed. du Vidal : 1998.
- [56] DJERASSI Carl, *De la chimie des hormones à la pilule ?*
- [57] DJERASSI Carl, *Contraception in the year 2001*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam : 1987 : 205-222.
- [58] DRAPIER-FAURE Evelyne, *Choix et surveillance d'une contraception en l'absence de facteur de risque*, La revue du Praticien : Paris : 1995 ; 45 : 2417-2421.
- [59] FALLET Christine, *La contraception : les techniques de demain*, M.P.L. : 1995 ; 2113 : 35-36.

- [60] FAUSER Bc., VAN HEUSDEN Am. : *Manipulation of human ovarian function : physiological concepts and clinical consequences*, Endocrine Reviews : 1997 ; **18**(1) : 71-106.
- [61] FLORMAN Harvey : *Contraception : les pilules de l'an 2010*, Actualités-Innovation-Médecine : 1995 ; **15**.
- [62] GELIJNS AC., PANNEN BORG CO. « *The development of contraceptive technology* », Int-J-Technol-Access-Health-care : 1993 ; **9**(2) : 210-232.
- [63] GERIN Laurence : « *Faire face à la stérilité* » *Cahier pratique*, Le moniteur des pharmacies : 1996 ; **2180**.
- [64] GOGIED Evelyne : *Les femmes et la pilule*, Le Généraliste : 1997 ; **1748** : p 34.
- [65] GOMPEEL Anne : *Contraceptions chez des femmes ayant une contre-indication aux estroprogestatifs*, La revue du Praticien : Paris ; 1995 ; **45** : 2431-2434.
- [66] GRIMES Da. : *Medical abortion in early pregnancy a review of the evidence*, Obstetrics & Gynecology : 1997 ; **89** : 790-6.
- [67] GRIMON Gilles : *La pilule : comment ça marche ?* La revue Marie-Claire : 1997.
- [68] GUILLEBAUD J., STURRIDGE F., *Gynecological aspect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system*, British Journal of obstetrics & Gynaecology : 1997, **104**(3) : 285-9.
- [69] HAMAMAH S., JEAN M., ROYERE D., et al., *Le futur de la contraception masculine : immunocontraception par la prévention de l'interaction gamétique*, Contraception, Fertilité, Sexualité : 1997 ; vol. **25** ; 2 : 136-140.
- [70] HAMZAOUI, *Contraception with subdermal levonorgestrel implants*, Presse médicale : 1996 ; vol. **23** ; **25** : 1063.
- [71] JAMIN Christian, *Quelle conduite faut-il conseiller en cas d'oubli de pilule contraceptive ?*, Le concours médical : 1997 ; **119** ; 16 : 1167-1170.
- [72] JAMIN Christian, *La pilule à tout âge*, JIM FMC : 1997 ; **383** ; Cahier n°1 : 10-15.
- [73] JONES WR., *Contraceptive vaccines*, Baillieres-Clin-Obstet-Gynaecol- : 1996 ; **10**(1) : 69-86.
- [74] JORAS Marine Dr., *Immunocontraception : un concept séduisant mais encore au stade d'ébauche*, Le Quotidien du médecin : Paris spécial bilan 1992 : 1993 ; **5098** : p 67.

- [75] KAHN-NATHAN J. Dr., *Les dossiers du praticien : le stérilet*, Impact médecin Hebdo : 1995 ; **297** : 79.
- [76] KLITSCH Michaël, *Still waiting for the contraceptive revolution*, Family planning perspective : 1995 ; **vol. 27** ; Number 6 : 246-256.
- [77] Laboratoire Organon, *Une pilule au quotidien* : 1997.
- [78] LAINÉ- RÉGNIÉ Myriam Dr., Gynéco. : *Les signes qui doivent alerter*, Santé magazine : 1997 ; **260** : 32-35.
- [79] LERAT Marc, *De la stérilisation comme méthode contraceptive et préventive*, Bulletin de l'Ordre des Médecins : 1996.
- [80] LERIDON Henri - TOUMELON Laurent, *Les pratiques contraceptives en France*, La revue du Praticien : Paris : 1995 ; **45** : 2395-2400.
- [81] LINNDBERG Ce., *Emergency contraception : the nurse's role in providing post-coïtal options*, Journal of Obstetric, Gynecologic, & Néonatal Nursing : 1997 ; **26(2)** : 145-52.
- [82] LOPES Patrice Pr.- MENSIER Antoine Dr., *Contraception : Méthodes efficaces, choix, contre-indications, surveillance, risque*, Paris : La revue du Praticien : 1996 ; **46** : 119-128.
- [83] MACKENZIE Sj., YEO S., *Pregnancy interruption using mifepristone (RU-486), A new choice for women in the USA*, Journal of Nurse- Midwifery : 1997 ; **42(2)** : 86-90.
- [84] MADELENAT, MINOUN, SALOMON, *Usage et attitudes des hommes et des femmes vis-à-vis de la contraception en France*, Dossier Obstétrique : 1992 ; **191** : 6-17.
- [85] MALCOM POTTS P. Ph.- SMITH Jason B., MPH., *The futur of hormonal contraception*, Int. J. Fertil : 1991 ; **36** ; supplément (3) : 57-63.
- [86] MALINA Yves, *La contraception*, Ed. Ellipses : 1997 : 128 p.
- [87] MAUVAIS - JARVIS Pierre, *Contraceptions et contragestions, Avant-propos*, La revue du Praticien : Paris : 1995 ; **45** : 2393-2394.
- [88] MERLIN Hélène Ph., *La contraception post-coïtale*, La revue Prescrire : 1995 ; tome 15 ; **148** : 126.
- [89] O' REILLY J., WISEMAN H., *Oestrogens as antioxydant cardioprotectants*, Biochemical Society Transactions : 1997 ; **25(1)** : 54-9.

- [90] P.B., Prévention du SIDA : *le préservatif féminin arrive*, Le Quotidien du médecin : 1997 ; **6166** : 56.
- [91] P.H., *Quelle pilule contraceptive prescrire ?*, *Analyses d'études*, M. et H. : 1995 ; **2094** : 2437.
- [92] PATRICOT Etienne, *Le préservatif féminin*, Univers Santé, 1998 : **26** : 20.
- [93] PEVET P., *Présent et futur de la mélatonine dans la fonction de reproduction chez l'animal et l'homme*, Contraception, Fertilité Sexualité : 1993 ; vol. 21 ; **10** : 727-732.
- [94] PEYRON R. et Al., « *Early Termination of Pregnancy with Mifepristone (RU 486) and the Orally Active Prostaglandin Misoprostol* », New England Journal of Medicine : 1995 ; **328** : 1509-1513.
- [95] PICALLO Pascale Dr., I.V.G. : *la prévention en 10 points*, Impact médecin Hebdo : 1997 ; **362** : 54-55.
- [96] PICALLO Pascale Dr., *La contraception de l'adolescente*, Impact médecin Hebdo : 1994 ; **234** : 36-37.
- [97] PLU - BUREAU Geneviève, *Contraception orale et risque de cancer*, La revue du Praticien : Paris : 1995 ; **45** : 2441-2444.
- [98] POUZAUD François, *Les diaphragmes, la contraception vaginale, les stérilets*, Le moniteur des pharmacies, Cahier thérapeutique : 1994 ; **2058**.
- [99] QUEREUX C., *Pilules estroprogestatives*, Contraception fertilité sexualité : 1995 ; vol. 23 ; **n°6** : 336-375.
- [100] QUID 1998, *Contraception* : 1297 b, 1298 a.
- [101] RACCAH - TEBEKA Brigitte, *Pour la pratique*, La revue du Praticien : Paris : 1995 ; **45** : 2454-2458.
- [102] RAYR Christian, *Contraception : vers le 3<sup>ème</sup> millénaire*, Gynécologie Obstétrique : 1995 ; **330** : 7-9.
- [103] REAU Daniel Dr., *un avenir prometteur*, Impact pharmacien : 1995 ; **1**, 11.
- [104] RENOLLEAU C. SEBBAN E., *Conduite pratique en gynécologie*, Thoiry : heures de France : 1996 ; **7-19** : 359-379.
- [105] RIOU Sylvie Dr., *La contraception en urgence*, Impact médecin hebdo : 1997 ; **357** : 36.

- [106] ROY Philippe, *Une pilule générique pour demain ?*, Le Quotidien du médecin : 1997 ; 6172 : 23-24.
- [107] ROZENBAUM H., *La pilule à la mélatonine*, « *Actualités gynécologiques* », 24<sup>ème</sup> série : 1992 : 41-43.
- [108] ROZENBAUM H., *Immunocontraception*, Kremlin - Bicêtre : Inserm U 135 : 1994 : 67-70.
- [109] S. R. Dr. *Pas de fumée sans risque*, Impact médecin Hebdo : 1997 ; 364 : 19.
- [110] SAKIZ Edouard, *Le RU-486, principe actif socialement contesté*, Pour la science : 1997 ; 241 : 123-126.
- [111] SCHWARZ S., ELGER W., *Estrogen sulfamates, a nouvel approach to oral contraception and hormone replacement therapy*, Drug of the future : 1996 ; 21(1) : 49-61.
- [112] SERFATY David, *La contraception*, Paris : Doin : 1992 : 702 p.
- [113] SERFATY David, *La contraception vaginale et intra-utérine*, La revue du Praticien, Paris : 1995 ; 45 : 2407-2415.
- [114] SERFATY David, d'ARCANGUES Catherine, *La contraception de demain*, Paris : Doin : 1992 : 666-686.
- [115] SITRUK - WARE Régine, *Pharmacologie des contraceptifs oraux*, La revue du Praticien : Paris : 1995 ; 45 ; 29 : 2401-2406.
- [116] Société KHAPPASIS 2000, *Ladycomp® / Babycomp®*, 1998.
- [117] SPIRA Alfred, *Contraception by the end of the 20<sup>th</sup> century human reproduction*, Le Kremlin-Bicêtre : INSERM : 1994 ; vol. 9 ; n°3 : 445-447.
- [118] STEVENS VC., *Progress in the development of human chorionic gonadotropin antifertility vaccines*, Am -J - Reprod- Immunol. : 1996 ; 35(3) : 148-55.
- [119] SZYLLER Alain, *Gynécologie*, Concours médecine Internat : 1993-1994 ; tome 2 ; 43 : 1456.
- [120] TAURELLE Roland Pr., *La contraception*, Tempo médical : 1994 ; 533-534 : 1-6.
- [121] THIERY M., VAN DER PAS H., VANKETS H. et al., *the Gynefix® implant systems for interval, postabortal and postpartum contraception : a significant advance in long-term reversible contraception and Reproductive Health Care* : 1997 ; 2 : 1-13.

- [122] TORCHIN Danielle Pr., *La contraception du futur : les vaccins anti-bébé*, JIM : 1994 ; **312** : 36-39.
- [123] TUBIANA - HULIN M. Dr., *La pilule augmente-t-elle le risque de cancer du sein ?*, Le concours médical : 1996 ; **118** : 4-5.
- [124] VALLOIS Brigitte Dr., *La pilule du lendemain est une méthode peu connue des femmes en France*, Le Quotidien du médecin : 1996 ; **5793** : 18.
- [125] VUAILLE Béatrice Dr., *Différents moyens d'administrations de la pilule de demain sont à l'étude*, Le Quotidien du médecin : 1996 ; **5959** : 17.
- [126] VUAILLE Béatrice Dr., *3 domaines de recherche pour la contraception de l'avenir*, Le Quotidien du médecin : 1995.
- [127] VUAILLE Béatrice Dr., *Contraception : le point sur les avantages et les inconvénients de la pilule estroprogestative*, Le Quotidien du médecin : 1997 ; **5983** : 16.
- [128] WILDEMEERSCH D., *The cufix Intrauterine Copper Contraceptive Implant. A New Look at IUDS - Advancing Contraceptives choices* ; IUD Conference, New-York : 1992 ; Ed. Butter-Worth-Heiremann.
- [129] WOORDOUW et Al., *Melatonin and Melatonin-Progestin Combinations alter pituitary - Ovarian fonction in women and an inhibit ovulation*, Journal of Clinical Endocrinology and metabolism : 1992 ; vol. 74 ; n°1 : 108-117.



# Serment des Apothicaire

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

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

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

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

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



PARODI Corine

**LA CONTRACEPTION FEMININE : AUJOURD'HUI ET DEMAIN**

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

**RESUME :**

La contraception concerne des sujets d'âge et d'horizon très variables, d'où l'existence de nombreuses méthodes adaptées : elles peuvent être naturelles, hormonales, ou intra-utérines ; l'auteur décrit chacune d'elles.

Chacun sait que les méthodes actuelles offertes ne sont pas capables de satisfaire à long terme la totalité des individus.

Des formes retard orales ou injectables sont actuellement envisageables. Le bracelet aux hormones représente une méthode originale. Les implants aux progestatifs placés sous la peau face interne du bras, les anneaux vaginaux sont à l'étude ; le projet d'une pilule à la mélatonine est en marche, le vaccin anti- $\beta$ HCG est une méthode immunocontraceptive la plus avancée à ce jour...

Le pharmacien d'officine, interlocuteur privilégié, est concerné car il doit savoir répondre à certaines interrogations que les patientes n'ont pas osé formuler à leur médecin et dispenser le conseil le mieux adapté au besoin de la personne.

On le voit, la médicalisation occupe une place grandissante dans la vie quotidienne et la contraception en est une parfaite illustration. Ses progrès sont intimement liés à l'évolution de nos sociétés, à leurs comportements et à leurs aspirations. Lui prédire un avenir ne tient plus de la science fiction et une certitude au delà des défis scientifiques demeure quant à l'écart qui sépare la contraception d'aujourd'hui à celle de demain ; elle est assurément comparable à l'image de cette médaille d'Amour... plus qu'hier moins que demain...

**Mots clés :** Femme - Contraception - Futur - Conseils.

**Jury :**

Monsieur C. RIBUOT, Professeur, Président du Jury

Madame M. BOITARD, Maître de conférences

Monsieur B. QUIRICI, Docteur en pharmacie

**Date de soutenance :** 17 juin 1998