



**HAL**  
open science

# Les contraceptifs hormonaux et leurs influences sur les troubles psychologiques (dépression, trouble de l'humeur, anxiété) et trouble de la libido

Julie Subra

► **To cite this version:**

Julie Subra. Les contraceptifs hormonaux et leurs influences sur les troubles psychologiques (dépression, trouble de l'humeur, anxiété) et trouble de la libido. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02296874

**HAL Id: dumas-02296874**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02296874>**

Submitted on 25 Sep 2019

**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.

**UNIVERSITE DE BORDEAUX  
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2019

Thèse n°43

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

Présentée et soutenue publiquement

par **SUBRA Julie**

Née le 01/10/1993 à Bayonne

le 21 juin 2019

**Les contraceptifs hormonaux et leurs influences sur les troubles  
psychologiques (dépression, trouble de l'humeur, anxiété) et trouble de  
la libido**

Sous la direction de :  
Mme Françoise AMOUROUX

Membres du jury

Mr Alain DECENDIT

Mme Françoise AMOUROUX

Mme Chantal MACAUD

Professeur d'université

PAST

Pharmacienne d'officine

Président

Directrice

Invitée

## **Remerciements**

Je voudrais remercier Mr Decendit de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse.

A Madame Françoise Amouroux, ma directrice de thèse, qui a accepté de m'accompagner tout au long de la rédaction de cette thèse.

A Madame Chantal Macaud, d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Je vous remercie vivement de m'avoir accordé du temps durant mes stages dans votre officine et maintenant pour la lecture de ma thèse.

A mes parents, qui m'ont encouragée dans mes choix. Merci de votre patience, votre investissement lors du concours de la première année et de l'internat. Merci de m'avoir portée jusqu'ici grâce à votre amour.

A mes grands-parents pour votre soutien.

A mon frère jumeau Romain, pour notre complicité depuis maintenant 25 ans.

A tout le reste de ma famille : Philippe, Fabienne, Sylvie, Robert, Maylis, Maxime, Guillaume, Emma, Lison, Louis, Arthur, merci pour votre affection.

A mes amis fidèles qui m'ont aidée tout au long de mes études et de ce travail.

Merci les Tartines (Lénie, Céline, Hélène, Elodie, Julie, Alicia, Lisa, Anne, Claire, Guillemette) pour avoir mis un grain de folie dans ces six merveilleuses années d'études. Ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous, merci pour tout ces souvenirs et ces fous rires ! Merci à Thomas, Anne et Claire pour ces bons délires qu'on a pu partager en TP ensemble.

A Barbara, Camille et Chloé, mes amies de longue date.

A Hortense, Maca, Andrea, Marie, j'ai toujours pu compter sur vous dans n'importe quels moments.

A Marc pour avoir toujours été là pour moi, pour tout tes conseils, pour nos révisions à la BU jusqu'à 21h.

A Marie, pour toutes ces soirées au Cock and Bull qui n'en finissaient pas la veille de nos examens !!

Aux S&V pour avoir pimenté nos soirées et pour votre bêtise. Merci Berlu pour ton oreille attentive (#coachlove).

A Edouard, mon amour de chaque jour.

## Table des matières

Remerciements	4
Liste des figures	8
Liste des tableaux	9
Abréviations et acronymes	10
Introduction	11
Partie I :	13
L'histoire de la contraception	13
Partie II :	18
La contraception	18
I) Rappels	19
1. Le cycle menstruel	19
a) Définition	19
b) Les phases du cycle menstruel	19
c) Les effets des hormones sur le cycle menstruel	20
2. Mécanisme d'action de la contraception hormonale	23
II) Les différents types de contraceptifs hormonaux (Voir Annexe 4)	24
1. Les contraceptifs progestatifs	24
a) La pilule	24
b) L'implant contraceptif	25
c) Les progestatifs en injection	25
2. Les contraceptifs oestroprogestatifs	25
a) La pilule	26
b) L'anneau vaginal	27
c) Le patch ou dispositif transdermique	28
3. Les dispositifs intra-utérins (DIU)	28
4. La ligature des trompes de Fallope	29
5. L'obturation des trompes	29
6. Comment choisir sa contraception ? (Voir Annexe 5)	29
III) Le rôle des molécules oestroprogestatives dans la contraception	30
1. Composante progestative	30
a) La progestérone naturelle et ses dérivés	32
b) Dérivés de la 17-hydroxyprogestérone : Prégnanes (24)	32

c) Dérivés norstéroïdes (24)	33
d) Dérivés NorPregnanes (24)	35
2. Composante oestrogénique	36
a) Les stéroïdes oestrogéniques naturels	36
b) Oestrogènes naturels non stéroïdes : phyto-oestrogènes	37
c) Oestrogènes synthétiques	37
Partie III :	38
Le risque de troubles psychologiques et sexuels	38
I- Des Effets indésirables dits « bénins » en cause dans l'interruption des moyens contraceptifs	39
1. Sondage : Les femmes et la pilule : effets secondaires, arrêt et sevrage	40
II- Dépression, anxiété et troubles de l'humeur sous contraceptifs hormonaux	44
1. Définitions et physiopathologie	44
2. Témoignages	45
3. Etudes scientifiques	48
Conclusion	56
III- Troubles de la libido	57
1. Définition et physiologie	57
2. Témoignages	58
3. Etudes scientifiques	60
Conclusion	62
IV- Le stérilet Mirena®	63
Partie IV :	67
Vers une nouvelle, meilleure forme de contraception ?	67
I- Dispositif intra-utérin en cuivre	68
1. Présentation	68
a) Description	68
b) Indications	69
c) Pose	70
2. Mécanisme d'action	70
3. Risques de la contraception intra-utérine	70
Conclusion	71
II- Contraception locale	71
1. Contraception vaginale	71
a) Diaphragme et cape cervicale	71

b) Spermicides	72
c) Préservatifs féminins	72
2. Préservatifs masculins	73
Conclusion	73
III- Méthodes de contraception dites « naturelles »	74
1. Méthode Ogino	74
2. Méthode Billings et Creighton	74
3. Méthode dite des « températures »	75
Conclusion	75
IV- Les hormones de synthèse : perturbateur endocrinien et impact sur l'environnement	75
CONCLUSION	77
Bibliographie	81
Annexes	94

## **Liste des figures**

Figure 1 : Régulation hormonale du cycle menstruel (12) (13)	22
Figure 2 : Variations physiologiques lors du cycle menstruel (12) (13)	23
Figure 3 : Mécanisme d'action de la contraception hormonale	24
Figure 4 : Implant Contraceptif	25
Figure 5 : Progestatif injectable	25
Figure 6 : Pilule contraceptive	26
Figure 7 : Anneau Vaginal	27
Figure 8 : Le patch contraceptif	28
Figure 9 : Stérilet hormonal	28
Figure 10 : Classification des progestatifs (11)	31
Figure 11 : Progestérone	32
Figure 12 : Testostérone	33
Figure 13 : Noréthistérone	34
Figure 14 : Lévonorgestrel	34
Figure 15 : Désogestrel	35
Figure 16 : 17 $\beta$ -oestradiol	35
Figure 17 : Oestrone	35
Figure 18 : Gestodène	36
Figure 19 : Oestriol	36
Figure 20 : Ethinyl-oestradiol	37
Figure 21 : Risque relatif de première utilisation d'antidépresseurs en fonction du type de contraceptifs	51
Figure 22 : Association entre la durée d'utilisation des contraceptifs hormonaux et le risque de premier diagnostic d'une dépression	52
Figure 23 : Association entre la durée d'utilisation des contraceptifs hormonaux et le risque de première utilisation des antidépresseurs	52
Figure 24 : DUI au cuivre	69
Figure 25 : Préservatif féminin	72
Figure 26 : Préservatif masculin	73
Figure 27 : Variations de la température corporelle au cours du cycle menstruel	75

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Récapitulatif du rôle des hormones intervenant dans le cycle menstruel	21
Tableau 2 : Comparaison des générations de pilules (17) (21)	27
Tableau 3 : Comparaison des différents types de contraceptifs (17) (19) (22)	29
Tableau 4 : Classification et profil d'activité des différents progestatifs (24)	31
Tableau 5 : Les effets secondaires indésirables ressentis sous pilule	40
Tableau 6 : Les effets secondaires ressentis lors d'un arrêt de la pilule contraceptive	42
Tableau 7 : Les effets positifs ressentis suite à l'arrêt de la pilule contraceptive	43
Tableau 8 : Dispositifs intra-utérins disponibles en France en 2013 (43)	68

## **Annexes**

Annexe 1 : Méthodes de contraception utilisées en France en 2016 par les femmes concernées par la contraception selon leur âge (Santé Publique France 2016)	94
Annexe 2 : Evolution de l'utilisation des différentes méthodes de contraception en France entre 2010, 2013 et 2016 chez les femmes de 15 à 49 ans concernées par la contraception (Santé Publique France 2016)	95
Annexe 3 : Brochure d'information 2013 « Les différentes méthodes contraceptives »	96
Annexe 4 : Brochure d'information 2013 « Choisir sa contraception »	98
Annexe 5 : Les hormones du désir féminin (La nutrition 2017)	99
Annexe 6 : Efficacité des méthodes contraceptives (OMS 2011)	100

## **Abréviations et acronymes**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANCIC : Association Nationale des Centres d'IVG et de Contraception  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
CHC : Contraceptifs Hormonaux Combinés  
CI : Contre-Indication  
CO : Contraceptif oral  
COC : Contraceptifs oraux combinés  
CPEF : Centres de Planification et Education Familiale  
DHT : Dihydrotestotérone  
DIU : Dispositif Intra-Utérin  
EE : Ethinyl-oEstradiol  
EI : Effet Indésirable  
EPPH : Effet de Premier Passage Hépatique  
FSH : Hormone Folliculo-Stimulante  
GnRH : Hormone de Libération des Gonadotrophines Hypophysaires  
HTA : Hypertension Artérielle  
IC : Intervalle de Confiance  
IFSF : Index de la Fonction Sexuelle Féminine  
IGF : Insulin growth Factor Binding Globulin  
IM : Intra-musculaire  
IST : Infections Sexuellement Transmissibles  
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse  
JC : Jésus Christ  
LH : Hormone Lutéinisante  
LNG : Lévonorgestrel  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PDS : Professionnel De Santé  
RR : Risque Relatif  
SC : Sous-Cutanée  
SFE : Société Française d'Endocrinologie  
SHBG : Sexual Hormone Binding Globulin  
SNC : Système Nerveux Central  
TG : Triglycérides  
TSPT : Trouble de Stress Post Traumatique  
TSST : Test de Stress Social Trèves  
VIP : Peptide Vasoactif Intestinal  
VO : Voie Orale

## **Introduction**

Depuis plus d'un demi-siècle, la majorité des couples souhaitant vivre pleinement leur sexualité sans désir d'enfant ont recours à un moyen de contraception moderne.

Le combat mené par les féministes de l'après-guerre a atteint son objectif : la grossesse n'est plus une fatalité mais un choix délibéré. C'est en tout cas le message véhiculé dans nos sociétés occidentales.

*« Pour des générations de femmes et de couples, l'accès à une contraception fiable a signifié liberté, plaisir et autonomie »*

Après avoir été un rêve pour plusieurs générations de femmes, la contraception est aujourd'hui un droit. Son accès s'est étendu aussi bien aux jeunes filles mineures qu'aux femmes plus âgées. Cependant les résultats ne sont pas toujours à la hauteur des espérances. En effet le nombre de femmes ayant recours à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) reste encore très élevé en France, plus de 216 000 IVG ont été pratiquées en 2017. Même si le nombre de femmes ayant recours à l'IVG s'est stabilisé en 2017, celui-ci ne diminue pas comparé à d'autres pays comme l'Allemagne, l'Italie ou la Suisse. D'autre part, la délivrance des moyens de contraception dite « d'urgence », et en particulier de la « pilule du lendemain » (Norlevo® et génériques), ne cesse d'augmenter. Ces échecs contraceptifs sont souvent dus à une mauvaise utilisation de la méthode contraceptive (rupture du préservatif, oubli de pilule...) ou à une absence de contraception lors de situations à risques.

Tout âge confondu, la pilule reste encore le moyen contraceptif le plus répandu en France en 2016 (Annexe 1). On remarque cependant que depuis 2010, l'utilisation de la pilule contraceptive ne cesse de diminuer et que l'utilisation du dispositif intra-utérin (DIU) et du préservatif augmente (Annexe 2).

Plusieurs éléments entrent en compte dans le choix d'une méthode contraceptive. L'objectif primordial est évidemment l'efficacité pratique de cette dernière (le DIU a une efficacité pratique plus grande que la pilule). Les autres facteurs intervenant sont : la tolérance (fréquence et importance des effets indésirables), simplicité d'utilisation et d'accès (en vente libre ou sur prescription), son prix puis le risque de maladies graves encourues. La récente polémique concernant le risque thromboembolique des pilules de troisième et quatrième génération a particulièrement mis en avant ce dernier critère de décision. La vague médiatique déclenchée par cet événement a poussé les autorités sanitaires à rappeler aux professionnels de santé que la pilule ne devait pas être prescrite en première intention. C'est ainsi que les femmes ont pris conscience que la pilule qu'elles prenaient au quotidien pouvait avoir des effets néfastes sur leur corps.

Cette prise de conscience a permis une véritable réflexion sur la contraception adaptée à chacune.

Le pharmacien est, dans ce contexte, un interlocuteur privilégié pour discuter avec les patientes, les informer à la fois des bénéfices attendus pour chaque type de contraception mais aussi de ses risques, et enfin les conseiller. La patiente pourra alors choisir en toute sérénité la méthode contraceptive qui lui sera la plus adaptée en accord avec son médecin.

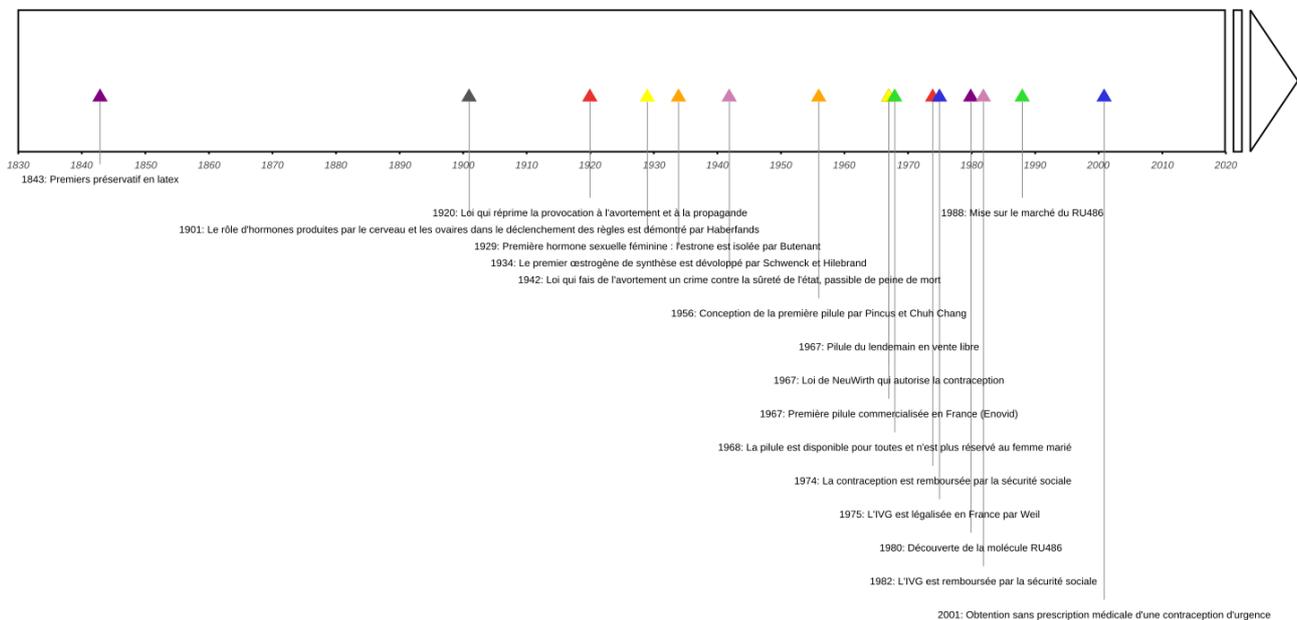
Pour bien comprendre le mécanisme d'action des différentes méthodes contraceptives disponibles de nos jours, il faut d'abord s'intéresser au fonctionnement du cycle menstruel naturel de la femme. L'évolution de ce cycle retentit quotidiennement à la fois sur la physiologie et la psychologie de la femme. Nous verrons ensuite, la contraception hormonale dans son ensemble : les différents type de

contraceptifs hormonaux existants, leur mode d'action, le rôle de chaque hormone de synthèse. Puis nous nous pencherons sur l'influence des hormones de synthèse sur la psychologie et la libido de la femme. Pour finir, nous détaillerons les options contraceptives à une contraception hormonale, en particulier les DIU, les méthodes barrières et naturelles. Puis, nous parlerons en quelques lignes des effets néfastes des hormones de synthèse sur l'environnement.

# Partie I :

# L'histoire de la

# contraception



La contraception est un ensemble de moyens utilisés de manière temporaire et réversible afin d'éviter une grossesse. Cette méthode peut être utilisée chez l'homme ou la femme ou les deux. Si c'est en 1963 en Belgique, que la pilule fait son apparition, les premières méthodes de contraception remontent à près de 4000 ans (1).

En **1600 avant JC** (Jésus Christ) les mésopotamiens prênaient la méthode intra-utérine, les femmes s'inséraient des **pierres arrondies** dans le vagin pour éviter une grossesse (1).

Le premier contraceptif masculin aurait été inventé en Egypte, il est confectionné avec des intestins d'animaux et serait à la base du préservatif que l'on connaît aujourd'hui. Toujours en Egypte ancienne les autres contraceptifs étaient composés d'excréments de crocodile, de natron de miel ou encore de poudre d'acacias et même de dattes (1).

Au **IIème siècle après JC**, les araméennes de confessions hébraïques employaient une éponge appelée **MOUKH** et la plaçaient dans leur vagin pour éviter au sperme d'attendre l'utérus (1).

Il existe de nombreux écrits datant de l'Antiquité conseillant aux femmes de sauter plusieurs fois après un rapport sexuel, afin d'évacuer l'élément qui se formait en elle, suite de la rencontre entre le sperme et la glaire (1).

Il était également utilisé dans l'Antiquité :

- des huiles (safran, acacia, racine de mandragore) et de la pulpe de grenade ou de figue dans le vagin afin de bloquer la pénétration du sperme (prémices des spermicides actuels).
- tampons occlusifs en laine pour fermer le col de l'utérus, principe étudié par **Soranos** qui sera à la base du diaphragme. Soranos proposa également une méthode d'observation des cycles tout en préconisant une abstinence sexuelle juste avant et après les règles (2).

Les grecs et les romains utilisaient des méthodes plus radicales tel que l'avortement ou l'infanticide (1).

Les grecs se badigeonnaient d'huile de cèdre, d'onguent de plomb, d'encens mélangé à l'huile d'olive.

Les romains prenaient des douches d'eau froide pour tuer le sperme (2).

C'est en **1564** que l'on voit apparaître le premier **préservatif** à base d'herbe inventé par **Gabriele Falloppio**. Il était conçu pour se protéger de la syphilis et fût amélioré pour permettre une plus grande protection notamment contre les autres infections sexuellement transmissibles (IST). Les chinois le fabriquaient en papier de soie huilée contrairement aux japonais qui utilisaient des écailles de tortue ou du cuir (1)(2).

A cette même époque, on voit apparaître plusieurs injections intra-vaginales.

C'est seulement au **XXème siècle** qu'apparaissent des méthodes contraceptives plus modernes, comme la **pilule**, le **patch** ou encore le **stérilet** (1).

En **1677 Anthony van Leeuwenhoek** savant néerlandais et précurseur de la biologie cellulaire développe les premiers essais de spermicides suite à ses nombreuses découvertes sur les « animacules » ou larves d'hommes (spermatozoïdes) (2).

En **1873**, la **loi Comstock** aux Etats-Unis interdisait toute libre circulation d'informations et moyens relatifs à la contraception et l'avortement (3)(4).

En **1803 Thomas Malthus**, scientifique anglais, publie un essai sur l'importance du contrôle des naissances pour limiter la misère ainsi que la surpopulation mondiale. C'est ainsi que naît un nouveau courant de pensée, le **malthusianisme**.

En **1839**, le premier **préservatif en caoutchouc** est né, suite à la découverte du latex par **Charles Goodyear**. Mais ce n'est qu'en **1870** qu'apparaît le **premier préservatif sur le marché**.

En **1882** apparaissent deux nouvelles possibilités contraceptives suite à l'invention par **Mr Hesse** de deux obturateurs vaginaux appelés pessaires : le **petit pessaire** (la **cape** actuelle) et le **grand pessaire** (le **diaphragme** actuel).

En **1889 Paul Robin**, néo-malthusianisme installe à Paris un centre de consultation et de vente de produits anticonceptionnels.

En **1906**, les recherches du **Pr Gustav Gunther** aboutissent à la commercialisation des **spermicides**.

En **1909** paraît le premier **guide de la contraception** « Moyens pour éviter la grossesse ».

Au **début du XXème siècle** c'est l'apparition des **pompes vaginales** : pompe en forme de poire propulsant dans le vagin un mélange d'eau et autres produits (vinaigre, acide citrique...) après chaque rapport sexuel dans le but de détruire les spermatozoïdes (2).

La **loi du 31 juillet 1920** réprime la contraception et l'avortement suite aux nombreuses pertes d'hommes pendant la première guerre mondiale (5).

En **1923 Margaret Sanger**, infirmière new yorkaise fonde le **premier centre de planning** après avoir assistée à la mort d'une mère de trois enfants ayant tenté l'avortement. Trois ans plus tard, il en existera 250 aux Etats-Unis.

En **1924, Kiasuku Ogino** met au point la **méthode Ogino** : préconiser l'abstinence pendant la période de fécondité (entre le 12<sup>ème</sup> et 16<sup>ème</sup> jour du cycle). S'en suit la **méthode Knauss**, méthode des courbes de température afin de repérer le moment de l'ovulation.

En **1928**, le premier **stérilet** est inventé par **Ernst Gräfenberg**, sexologue allemand.

En **1929**, la **progestérone** a été isolée pour la première fois à l'Université de Rochester par **George Corner et Williard Allen** (6).

En **1930**, fabrication du premier **préservatif en latex liquide**.

En **1951**, ouverture du premier **centre de recherche sur les hormones sexuelles** par **Grégory Pincus** et **Margaret Sanger**. Il sera mis au point une synthèse d'oestrogènes et progestérone empêchant l'ovulation.

Trois ans plus tard, en 1954, à Porto Rico, commenceront les premiers essais de la pilule contraceptive. La pilule est née et prendra le nom de **Enovid®** avec obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis le 10 juin 1957 et commercialisation en **1960**.

En **1961**, la société Durex commercialise le **premier préservatif lubrifié**. La même année est introduit en France la pilule **Enovid®** et **Anovlar®**.

En décembre **1967**, **Lucien Neuwirth** propose une loi venant abroger celle du 31 juillet 1920 qui interdisait toute contraception. Cette loi est votée et **autorise la fabrication, importation et délivrance de contraceptifs**.

En **1969**, du **caoutchouc** est ajouté au **dispositif intra-utérin** dans le but d'améliorer son efficacité.

En **1973**, demande d'autorisation de commercialisation du **Depoprovera®** comme contraceptif injectable, aux Etats-Unis. Il sera commercialisé en France seulement dans les années 1980.

En France, la **loi du 4 décembre 1974** permet :

- le remboursement des pilules contraceptives
- l'accès aux mineurs à la contraception sans autorisation parentale dans les centres de planification et éducation familiale (CPEF).

Cependant la publicité pour la contraception reste interdite.

**17 janvier 1975** promulgation de la **loi Veil** autorisant l'**interruption volontaire de grossesse** (IVG)(7).

En **1979** création de l'Association nationale des centres d'interruption volontaire de grossesse (IVG) et de contraception (**ANCIC**).

En **1990** apparition des **éponges imbibées de spermicides**.

En **1993**, mise sur le marché du **Norplant®** (implant actuel) aux Etats-Unis.

En juin **1998**, commercialisation en France du **Fémidon®** préservatif féminin en latex.

En juin **1999**, mise sur le marché en France du contraceptif d'urgence **Norlevo®**.

Fin **2001**, **Implanon®**, le premier implant contraceptif est commercialisé en France.

**2002** voit arriver **Mirena®** dispositif intra-utérin (DIU) hormonal constitué d'un petit réservoir contenant un progestatif porté par une structure en plastique en forme de T et ayant une durée d'efficacité de 5 ans.

En **2004**, il est mis à disposition deux nouvelles méthodes contraceptives : le **patch** et l'**anneau vaginal**. (2)

En **2012**, Marion Larat victime d'un accident vasculaire cérébral (AVC), obtient la reconnaissance officielle de la responsabilité de sa pilule. Cet événement marque le début d'une bataille médiatique afin d'alerter sur les **dangers des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations** (8).

Au fil des années, la contraception n'a pas cessé d'évoluer :

- diminution du taux d'oestrogènes pour améliorer la tolérance et diminuer le risque de thromboses
- modification des progestatifs pour diminuer les effets indésirables (EI) et améliorer l'observance

Pour bien comprendre cette évolution, chaque méthode contraceptive sera vue en détail afin de mettre en évidence les avantages et inconvénients de chacune.

Nous verrons le fonctionnement physiologique du cycle menstruel féminin afin de comprendre le mécanisme d'action des contraceptifs hormonaux.

# **Partie II :**

# **La contraception**

# I) Rappels

## 1. Le cycle menstruel

### a) Définition

Le cycle menstruel est un ensemble de mécanismes physiologiques préparant chaque mois le corps féminin à une éventuelle fécondation. Il commence le premier jour des règles, se termine le premier jour des règles suivantes et se poursuit s'il n'y a pas fécondation.

Il commence à la puberté et se termine à la ménopause (9).

La durée habituelle d'un cycle menstruel est de 28 jours, cependant il peut être plus long ou plus bref et n'est pas toujours régulier. Généralement, il s'étale sur une période **de 25 à 32 jours**.

Ces variations sont basées sur plusieurs critères et étapes de la vie :

- des facteurs génétiques
- des changements de vie ou des chocs émotionnels
- les premières années du cycle menstruel
- la périménopause, période précédant la ménopause (10)

### b) Les phases du cycle menstruel

Il existe **3 phases** dans ce cycle :

La **phase oestrogénique ou folliculaire** de J1 à J13.

Elle commence par la **phase de desquamation** de J1 à J5 : les règles ou menstruations.

Elle dure environ deux à huit jours, en moyenne cinq jours. Elle est due à une chute du taux d'hormones (œstrogène et progestérone) envoyées par les ovaires provoquant le détachement de la muqueuse utérine interne (l'endomètre) suite à l'absence de fécondation, provoquant les saignements (9).

Chaque follicule ovarien abrite un ovule. Ces follicules poursuivent leur croissance grâce à la FSH (Follicule Stimulating Hormone), hormone sécrétée par l'hypophyse. Finalement, seulement un follicule parviendra à maturité, le follicule dominant et les autres disparaîtront.

Parallèlement les ovaires sécrètent des oestrogènes qui permettent l'épaississement de l'endomètre en vue d'une éventuelle nidation en cas de fécondation (10).

**La phase d'ovulation** à J14.

Ce taux d'oestrogène augmente progressivement dans le sang jusqu'à déclencher un pic plasmatique de l'hormone lutéinisante (LH) qui a été sécrétée et stockée dans l'hypophyse. Sous l'action de la LH, le follicule dominant ou de Graaf se rompt et expulse un ovule. Ce pic de LH précède l'ovulation d'environ 35 à 36 heures (11).

Cet ovule entame sa descente de la trompe de Fallope jusqu'à l'utérus pendant 3 à 4 jours en vue d'y rencontrer un spermatozoïde. Il est fécondable environ pendant 24h. S'il ne rencontre pas de spermatozoïdes, il dégénère.

A la fin de l'ovulation, le taux de FSH, LH et oestradiol s'effondre (9) (10).

### La phase progestéronique ou lutéale de J15 à J28.

Sous l'action de la LH, le follicule qui a libéré l'ovocyte se transforme en corps jaune.

Ce corps jaune, structure cellulaire temporaire produit de la progestérone en grande quantité. Cette hormone va entraîner l'épaississement de la muqueuse utérine, qui s'enrichit en nutriments.

En cas de fécondation par un spermatozoïde, l'ovule devient une cellule-oeuf puis un pré-embryon et migre dans l'utérus. Dès lors qu'il est fixé dans l'utérus, l'embryon transmet des signaux hormonaux au corps jaune qui va sécréter de la progestérone afin de bloquer les règles. La grossesse débute.

En l'absence de fécondation, l'ovule meurt et le corps jaune dégénère progressivement du 23<sup>ème</sup> au 28<sup>ème</sup> jour, entraînant également une baisse du taux d'oestrogènes. Au 28<sup>ème</sup> jour on parle de corpus albicans ou corps blanc, ce qui signifie la perte de fonction endocrine.

Cette variation hormonale va influencer directement l'état de l'endomètre. Ne recevant plus autant de sang et d'oxygène, la paroi supérieure de la muqueuse dégénère petit à petit et s'évacue par le vagin sous forme de saignements appelés règles ou menstruations (J28) (10).

### c) Les effets des hormones sur le cycle menstruel

Certains neurones de l'hypothalamus libèrent de façon pulsatile une hormone, la gonadolibérine (GnRH), dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire.

La GnRH active la sécrétion adénohypophysaire de deux hormones gonadotropes, la FSH et la LH. Les gonadotrophines vont commander la fonction ovarienne du cycle menstruel et donc la sécrétion des hormones féminines, oestrogènes et progestérone. (Tab. 1)

- la **GnRH**, hormone hypothalamique contrôle une autre glande, l'hypophyse. Elle permet l'activation de l'adénohypophyse afin de produire, stocker et sécréter la FSH et LH.
- la **FSH** est une hormone folliculo-stimulante. Elle intervient lors de la phase folliculaire et stimule le développement des follicules ovariens, assure la maturation d'un follicule par cycle et détermine avec la LH l'installation de la fonction endocrine des cellules folliculaires pour qu'elles sécrètent en grande quantité des oestrogènes.
- La **LH** est l'hormone lutéinisante. Elle atteint un pic provoquant l'ovulation et joue un rôle dans la formation du corps jaune et la transformation cellulaire des cellules de la granulosa en grandes cellules lutéales (lutéinisation), source de progestérone.
- les **oestrogènes** permettent la mise en place mensuelle de l'endomètre. Ils stimulent les glandes de l'endomètre et du canal cervical. Ces changements vont provoquer des modifications de la texture de la glaire cervicale, devenant claire, élastique et glissante afin que les spermatozoïdes puissent traverser facilement.
- la **progestérone** sécrétée en grande quantité par le corps jaune permet de développer d'avantage l'endomètre en renforçant la maturation des vaisseaux sanguins. Dans le cas où l'ovule est fécondé, cela permet l'élargissement des glandes qui vont commencer à sécréter dans la cavité utérine des nutriments. Cependant cette hormone permet de limiter le volume de l'endomètre qui serait trop important en présence seulement d'oestrogènes. Elle permet donc de préparer l'utérus à la nidation (12).

**Tableau 1 : Récapitulatif du rôle des hormones intervenant dans le cycle menstruel**

Hormones	Organes sécréteurs	Rôles principaux
GnRH	Hypothalamus	Régulation de la sécrétion de FSH et LH
FSH	Adénohypophyse	Stimule: - croissance des follicules ovariens - sécrétion d'oestrogènes par les follicules ovariens
LH	Adénohypophyse	- Déclenche l'ovulation - Formation du corps jaune - Stimule la sécrétion de progestérone par le corps jaune
Oestrogènes	Ovaires (follicule)	- Croissance des vaisseaux sanguins dans l'endomètre - Maturation du follicule ovarien - Développement de la glaire cervicale : claire, glissante et élastique - Taux élevé entraîne un pic de LH déclenchant l'ovulation - Taux très bas entraîne une production accrue de FSH et LH
Progestérone	Ovaires (corps jaune)	- Développement des vaisseaux sanguins et des glandes de l'endomètre - Limite le volume de l'endomètre - Diminution de la quantité de glaire cervicale et épaissement. - Taux important inhibe la sécrétion de GnRH et donc de FSH et LH

*Adapté de : Scanlon VC, Sanders T : Essentials of Anatomy and physiology. philadelphia, FA Davis Company, 1991, p 475 et Speroff L, et al : Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 5th éd. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 125, 534-537.*

Les taux d'hormones produites par les ovaires vont envoyer un message de rétrocontrôle, on parle de **feedback**. Cela permet de protéger l'organisme féminin contre des taux trop bas ou trop hauts d'hormones.

- En début de cycle, le taux d'oestrogènes est bas. Cette donnée est transmise à l'axe hypothalamo-hypophysaire déclenchant la sécrétion de GnRH entraînant la libération de FSH et LH.
- Le taux d'oestrogènes augmente progressivement lors du développement folliculaire. L'information parvient au cerveau entraînant par feedback négatif le freinage de sa production hormonale.
- Vers J12, on atteint généralement un pic plasmatique d'oestrogène qui entraîne une décharge de GnRH et par la suite de FSH et LH. On parle de rétrocontrôle positif. La LH sera responsable de l'ovulation et de la formation du corps jaune.
- En phase lutéale, le taux croissant de progestérone bloque par rétrocontrôle négatif l'activité de l'hypophyse.
- En l'absence de fécondation à la fin du cycle, le taux de progestérone chute, ainsi la production de FSH peut reprendre dans l'adénohypophyse en prévision d'un nouveau cycle (13).



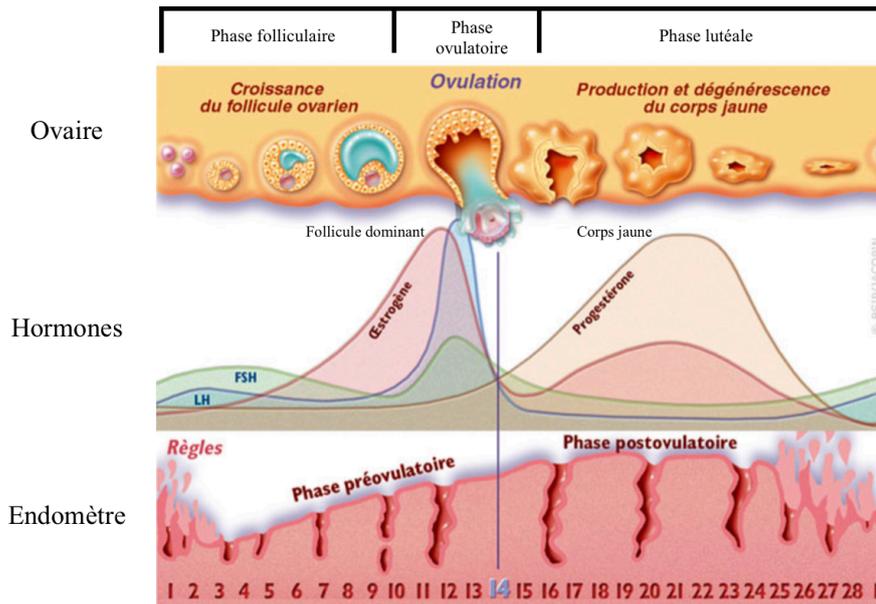


Photo empruntée au site de la Fondation Genevoise pour la Formation et la Recherche Médicales (centre Collaborateur de l'OMS). <http://www.gfmer.ch/Cours/Sterilite.html>

**Figure 2 : Variations physiologiques lors du cycle menstruel (12) (13)**

## 2. Mécanisme d'action de la contraception hormonale

La contraception hormonale est la méthode la plus répandue en France en terme de méthode contraceptive. Son mécanisme d'action repose essentiellement sur l'utilisation d'une combinaison oestroprogestative qui va venir inhiber l'ovulation.

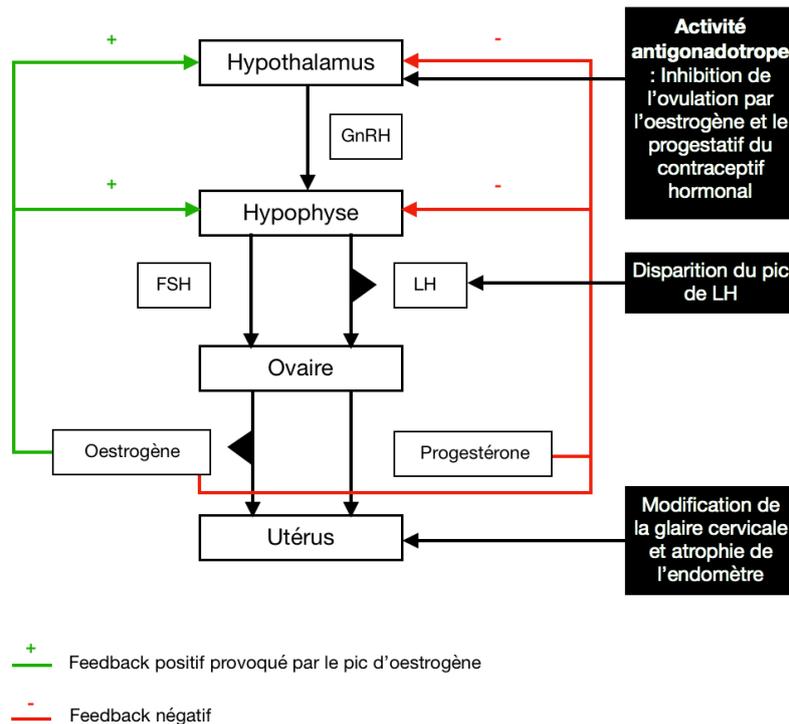
La contraception hormonale va agir à 3 niveaux :

- au **niveau central** sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en exerçant un **effet antigonadotrope** provoquant l'inhibition de l'ovulation par blocage de la sécrétion de LH et FSH.
- au **niveau utérin** entraînant l'**atrophie de l'endomètre** qui devient impropre à la nidation.
- au **niveau périphérique** par **augmentation de l'épaisseur et diminution de l'abondance de la glaire cervicale** empêchant le passage des spermatozoïdes.

Les **contraceptifs oestroprogestatifs** vont avoir une action antigonadotrope, inhiber la croissance folliculaire, agir sur l'endomètre et la glaire cervicale grâce à leur composante progestative.

Les **contraceptifs microprogestatifs** vont agir principalement au niveau utérin c'est à dire sur l'endomètre et la glaire cervicale, ils vont aussi diminuer la mobilité tubaire et exercer une discrète action antigonadotrope (pour le désogestrel).

Les **contraceptifs macroprogestatifs** eux agiront de la même façon que les oestroprogestatifs, c'est à dire sur l'endomètre, la glaire cervicale. Ils auront principalement une action antigonadotrope et inhiberont la croissance folliculaire (14) (15) (16).



*Figure 3 : Mécanisme d'action de la contraception hormonale*

## II) Les différents types de contraceptifs hormonaux (Voir Annexe 4)

Les méthodes contraceptives hormonales regroupent les méthodes non naturelles ayant recours à des hormones, que ce soit par voie buccale, intra-utérine, cutanée, insertion vaginale ou injection.

### 1. Les contraceptifs progestatifs

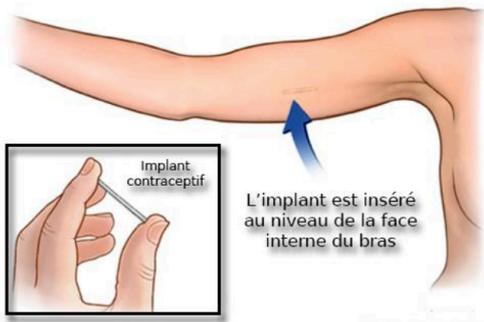
On les distingue en fonction :

- dosage en progestatif : microdosés ou macrodosés
- rythmicité : prise discontinue ou continue (microprogestatifs)
- voie d'administration : voie orale (VO), sous cutanée (SC), intra-utérine, injectable
- prise en charge de la sécurité sociale : remboursé ou non remboursé (15)

#### a) La pilule

La pilule contraceptive micro dosée contient seulement un type d'hormone, le progestatif qui est de type désogestrel ou lévonorgestrel. C'est une pilule qui est prise en continue, c'est à dire un comprimé tous les jours sans interruption (17).

## b) L'implant contraceptif



C'est un petit bâtonnet cylindrique de 4 cm de long pour 2 mm de diamètre. Il contient des hormones progestatives de 3<sup>ème</sup> génération (étonogestrel (18)). Il permet une diffusion continue à faible dose des hormones sur 3 ans.

L'implant contraceptif est introduit sous la peau à la face interne du bras non dominant entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour des règles sous anesthésie locale du bras. Il est nécessaire de répéter cette opération tous les 3 ans en raison de sa durée d'efficacité (19).

**Figure 4 : Implant contraceptif**  
<https://docteurtamalou.fr>

## c) Les progestatifs en injection



Ce sont des injections intra-musculaire (IM) effectuées par un(e) infirmier(e), un(e) médecin ou un(e) sage femme, **tous les 3 mois**. Le seul administrable sous cette forme est l'acétate de médroxyprogestérone (18).

Ces hormones vont agir directement au niveau utérin et vaginal en modifiant la glaire cervicale empêchant aux spermatozoïdes de la traverser et sur l'endomètre en le rendant inapte à la nidation (19).

<http://cosmetiqueboutique.com/depo-provera.html>

**Figure 5: Progestatif injectable**

## 2. Les contraceptifs oestroprogestatifs

On les distingue selon :

- le type d'oestrogène : synthétique (éthinyloestradiol (EE)) ou naturel (oestradiol ou valérate d'oestradiol)
- le dosage en EE : de 15 à 40 µg
- variation de leur contenu en hormones tout au long de la plaquette : monophasique, biphasique, triphasique ou quadriphasique
- la génération du progestatif : 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération
- existence d'une séquence placebo ou non : 21 ou 28 comprimés
- la voie d'administration : VO, transdermique, vaginale
- la prise en charge par la sécurité sociale : remboursés (2<sup>ème</sup> génération) ou non remboursés (15)

## a) La pilule



[www.info-pharma.org](http://www.info-pharma.org)

**Figure 6 : Pilule contraceptive**

C'est un mode de contraception orale sous forme de comprimés contenant des hormones permettant d'inhiber l'ovulation.

La pilule la plus utilisée est la **pilule combinée ou mini dosée** contenant un progestatif de synthèse ainsi qu'un oestrogène de synthèse de type éthinyloestradiol. Selon la pilule, les dosages sont différents (15 à 50 microgrammes)(20).

Il existe également les **pilules séquentielles** qui contiennent les deux hormones, cependant les premiers comprimés ne contiennent que l'oestrogène. Par la suite, à partir du 7<sup>ème</sup> ou 14<sup>ème</sup> comprimé l'hormone progestative est apportée, on parle alors de comprimés combinés. Cette pilule se rapproche le plus du cycle menstruel naturel.

Il existe des plaquettes de 21 ou 28 comprimés :

- **21 comprimés** : le premier comprimé est pris le premier jour des règles, les autres comprimés sont pris à heure fixe pendant 21 jours, le 22<sup>ème</sup> jour la pilule est arrêtée pendant 7 jours, période pendant laquelle les règles surviendront, une nouvelle plaquette sera commencée au 8<sup>ème</sup> jour et ainsi de suite.
- **28 comprimés** : le principe est le même qu'une plaquette contenant 21 jours, cependant les comprimés sont pris sans interruption et les règles surviendront pendant les 7 derniers comprimés qui sont en fait des placebos.

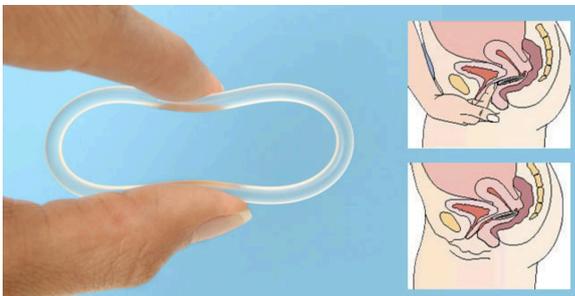
Il existe 4 générations de pilule contraceptive oestroprogestative. Elles se différencient par la nature et le dosage des progestatifs. (Tab. 2)

- les pilules de **1<sup>er</sup> génération** sont les plus dosées en oestrogène et le progestatif est la noréthistérone.
- les pilules de **2<sup>ème</sup> génération** sont composées d'un progestatif, le lévonorgestrel ou le norgestrel, en vue de diminuer les EI des pilules de 1<sup>er</sup> génération et d'oestrogènes. Ce sont les pilules les plus prescrites, on retrouve parmi elles Minidril®, Leeloo Gé®....
- les pilules de **3<sup>ème</sup> génération** sont caractérisées par la présence d'un dérivé synthétique progestatif (le gestodène, désogestrel, , norgestimate ou le dienogest).
- les pilules de **4<sup>ème</sup> génération** (Jasmine®...) contiennent un progestatif de synthèse de dernière génération (drospirénone ou acétate de chlormadinone) et sont plus faiblement dosées en hormones (17).

**Tableau 2 : Comparaison des générations de pilules (17) (21)**

Génération	Progestatif	Quelques spécialités	Effets indésirables	Avantages
1 <sup>er</sup> génération	Noréthistérone	Triella®	Gonflement des seins, nausées, migraines, risques de troubles vasculaires	Il n'y a plus de 1 <sup>er</sup> génération aujourd'hui
2 <sup>ème</sup> génération	Lévonorgestrel	Minidril®, Leelo Gé®, Daily Gé®, Microval®, Trinordiol®	Risque de thrombose veineuse en cas d'antécédents familiaux ou chez les fumeuses	Convient aux femmes ayant des dysménorrhées, Diminution des EI liés aux pilules de 1 <sup>er</sup> génération
3 <sup>ème</sup> génération	Gestodène, Désogestrel, Norgestimate, Dienogest	Désobel G®, Meliane®, Mélodia®, Mercilon®, Qlaira®	Risque d'accident thromboembolique deux fois plus élevé que les pilules de 2 <sup>ème</sup> génération	Convient aux femmes ayant de l'acné
4 <sup>ème</sup> génération	Drospirénone, Chlormadinone	Jasmine®	EI proches de ceux de la 2 <sup>ème</sup> génération avec un risque de thrombose et phlébite augmenté	Convient aux femmes ayant de l'acné, Diminue la rétention d'eau et l'hypertension

### b) L'anneau vaginal



<http://www.macontraception.fr/types/anneau-vaginal>



À une main, l'anneau est compressé et inséré à l'intérieur du vagin. L'anneau est poussé jusqu'à dans le fond du vagin. Pour retirer l'anneau, l'index accroche l'anneau et le tire à l'extérieur.

<http://www.conseilscontraceptifs.fr/anneau.html>

**Figure 7 : Anneau Vaginal**

C'est un anneau en plastique souple de 54mm de diamètre contenant des oestroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération (EE et étonogestrel (18)).

Il inhibe l'ovulation en libérant dans la circulation sanguine via les parois vaginales les hormones au contact de la chaleur du corps. Des doses faibles d'hormones vont alors diffuser de façon continue pour assurer l'action contraceptive.

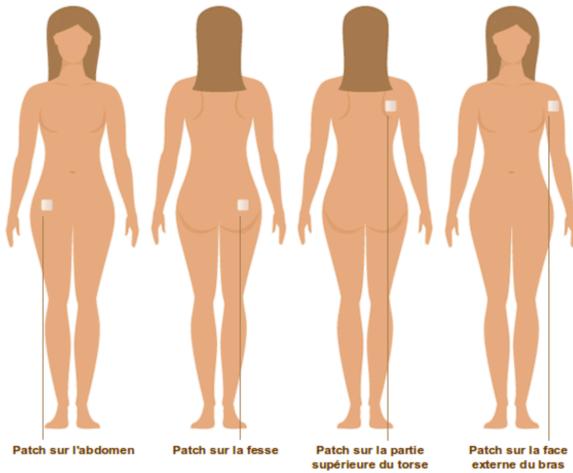
Il est inséré le premier jour des règles au fond du vagin tout en s'assurant que l'anneau soit suffisamment loin et n'entraîne pas de gêne.

Pour le retirer, il suffit d'insérer son index et d'attraper l'anneau ou tout simplement de le retirer à l'aide de deux doigts et le tirer vers le bas.

L'anneau reste en place 3 semaines et se retire à la 4<sup>ème</sup> semaine où les règles apparaîtront.

Un nouvel anneau sera remis en place à la fin de la 4<sup>ème</sup> semaine (19).

### c) Le patch ou dispositif transdermique



<http://www.conseilscontraceptifs.fr/patch.html>

**Figure 8 : Le patch contraceptif**

Il a la forme d'un petit timbre carré couleur chair autocollant qui permet la diffusion d'hormones au contact de la peau.

Il est composé d'oestroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération (EE et norelgestromine (18)) et agit donc comme une pilule oestroprogestative de 3<sup>ème</sup> génération en bloquant l'ovulation.

Il suffit de coller sur l'épaule, le bas du dos, les fesses ou le ventre (éviter les zones de frottements et ne jamais coller sur les seins) un patch le 1<sup>er</sup> jour des menstruations et de le changer **tous les 7 jours**. On utilise donc **3 patchs par mois** soit un par semaine, la 4<sup>ème</sup> semaine le patch n'étant pas mis en place pour permettre le déclenchement des règles (19).

### 3. Les dispositifs intra-utérins (DIU)



<http://information.tv5monde.com/terriennes/sterilet-hormonal-mirena-les-francaises-denoncent-l-omerta-des-effets-secondaires-168229>

**Figure 9 : Stérilet hormonal**

On parle aussi de **stérilets**. Ce sont de petits dispositifs en forme de T insérés dans l'utérus par un(e) médecin ou sage femme contenant une dose d'hormones progestatives de 2<sup>ème</sup> génération dans un petit réservoir. Cette hormone va être délivrée de manière continue et à faible dose directement dans l'utérus. Il va agir par modification de l'écosystème intra-utérin de la femme, empêchant ainsi les spermatozoïdes de passer, on parle d'action indirecte sur les spermatozoïdes. En effet, le progestatif va entraîner l'épaississement de la glaire cervicale et des sécrétions du col de l'utérus bloquant ainsi l'accès aux spermatozoïdes. De plus, cette hormone va modifier l'épaisseur de l'endomètre le rendant impropre à la nidation. Il existe également des modèles qui vont permettre de bloquer l'ovulation.

Le DIU est inséré la deuxième semaine du cycle (celle suivant la semaine des règles) afin que l'efficacité soit immédiate. Il est changé **tous les 4 à 7 ans**, cela dépend de la contenance du réservoir.

Attention celui-ci est différent du DIU au cuivre qui est une méthode contraceptive non hormonale (19).

#### 4. La ligature des trompes de Fallope

C'est une opération qui se réalise sous anesthésie générale consistant en une section des trompes, voies par lesquelles les ovocytes transitent jusqu'à l'utérus. L'effet contraceptif est immédiat et **irréversible**.

Elle ne peut être pratiquée qu'à partir d'un certain âge, par deux voies :

- vaginale : on parle d'hystérocopie
- abdominale : on parle de cœlioscopie (19)

#### 5. L'obturation des trompes

Cette méthode consiste à boucher les trompes pour que les ovocytes ne puissent plus atteindre l'utérus.

Elle est également pratiquée par voie vaginale (hystérocopie) ou abdominale.

L'efficacité contraceptive sera appréciée après 3 mois et est irréversible (19).

#### 6. Comment choisir sa contraception ? (Voir Annexe 5)

Le choix de sa contraception se fait en fonction des avantages, inconvénients, EI, contre-indications (CI), interactions médicamenteuses et le souhait de chacune. (Tab. 3)

**Tableau 3 : Comparaison des différents types de contraceptifs** (17) (19) (22)

	Mode d'emploi et d'administration	Fréquence des prises et de l'usage	Effets indésirables	Indice de Pearl <sub>1</sub>
<b>Pilule</b>	Oublis possibles : - maximum 12h - maximum 3h si progestative contenant du lévonorgestrel	Tous les jours à heures fixes - si 28 comprimés : prise en continue - si 21 comprimés : prise pendant 21 jours et 7 jours d'arrêt	Augmente l'appétit, dépression, diminue la libido, acné, augmente le risque du cancer des ovaires, thrombose, tensions mammaires, céphalées, anomalie lipidique et glucidique.	0,3
<b>Anneau vaginal</b>	Insertion vaginale Oublis ou expulsion possibles maximum 3h	3 semaines / 1 semaine d'arrêt	Règles irrégulières, prise de poids pour l'implant	0,3
<b>Patch</b>	Voie cutanée Oublis / décollement possibles maximum 24h	1 fois par semaine (3semaines/4)		0,3
<b>DIU hormonal</b>	Insertion manuelle intra-utérine par un PDS	4 à 7 ans		0,2
<b>Implant</b>	Acte chirurgical sous anesthésie locale	Tous les 3 ans		0,05
<b>Injection</b>	Injection IM	7 à 12 semaines		0,3
<b>DIU au cuivre</b>	Insertion manuelle intra-utérine par un PDS	4 à 10 ans		Règles plus longues, plus abondantes et plus douloureuses, petits saignements entre les règles (22)

<b>Cape cervical</b>	Insertion vaginale	Immédiatement avant le rapport sexuel	Rares (allergies, intolérance)	9 à 26
<b>Diaphragme</b>	Insertion vaginale	A chaque rapport sexuel (maximum 4 heures avant)		6 (en association aux spermicides)
<b>Préservatifs <sup>2</sup> masculins et féminins</b>	Pose manuelle sur le sexe en érection ou insertion vaginale	A chaque rapport sexuel		2(masculin) 5(féminin)
<b>Spermicide</b>	Insertion vaginale	Immédiatement avant le rapport		18
<b>Méthodes naturelles</b>	Simple	Tous les jours		1 à 9
<b>Stérilisation chez l'homme</b>	Acte chirurgical sous anesthésie générale	1 fois et irréversible	Douleurs abdominales, cicatrices	0,1 à 0,5
<b>Stérilisation chez la femme</b>				

1. *Indice de Pearl* : indice théorique égal au pourcentages de grossesses accidentelles sur un an d'utilisation optimale de la méthode.

2. *Préservatifs* : seul contraceptif qui protège contre les IST (Infections Sexuellement Transmissibles)

### III) Le rôle des molécules oestroprogestatives dans la contraception

#### 1. Composante progestative

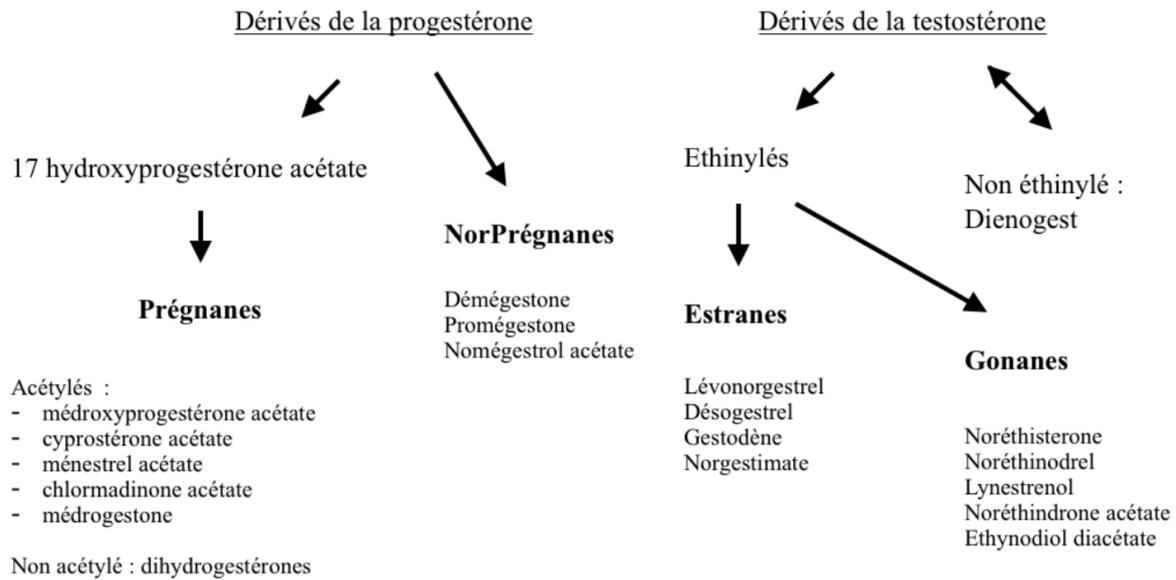
La nature du progestatif va permettre la détermination de la génération de la pilule.

Les progestatifs de synthèse sont capables de se lier aux récepteurs de la progestérone et de reproduire l'effet biologique de l'hormone naturelle sur l'endomètre.

Cependant aucun progestatif de synthèse ne reproduit exactement tous les effets de l'hormone naturelle, de plus ils sont responsables de nombreux EI car ils se lient également aux récepteurs des androgènes, des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes (24).

Les progestatifs ont plusieurs activités (Tab. 4) :

- **lutéomimétique** : transformation sécrétoire de l'endomètre, nidation de l'oeuf et maintien de la grossesse.
- **anti-oestrogène** : inhibition de la synthèse des récepteurs à l'oestradiol et de son propre récepteur, stimulation de la 17  $\beta$ -hydroxydéshydrogénase qui convertit l'oestradiol en oestrone molécule moins active et stimulation de la synthèse des protéines de liaison des IGF (Insulin growth Factor Binding Globulin).
- **anti-androgène** : inhibition par la 5  $\alpha$ -réductase de la transformation tissulaire de la testostérone en dihydrotestotérone (actif) (DHT) et réduction de celle-ci en dihydroprogestérone qui par inhibition compétitive bloque la liaison de la DHT sur son récepteur.
- **antigonadotrope** : peut à faible dose diminuer la sécrétion des gonadotrophines.
- sur le métabolisme hydro-sodé : **natriurétique** par inhibition compétitive de l'aldostérone aux récepteurs des minéralocorticoïdes.
- sur le SNC (Système Nerveux Central) : **sédatif** et **hyperthermiant** (24).

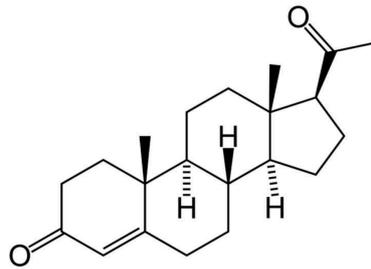


**Figure 10 : Classification des progestatifs (11)**

**Tableau 4 : Classification et profil d'activité des différents progestatifs (24)**

Progestatifs	activité progestative	activité anti-estrogène	activité antigonadotrope	activité androgène	activité anti-androgène
<b>Progestérone naturelle et dérivés</b>					
Progestérone micronisée	++	+	+	0	+
Dydrogestérone	+	0	0	0	0
Médrogestone	+++	+	+	0	0
<b>Dérivés de la 17OH-progestérone</b>					
AC. de chlormadinone	+++	+	+	0	0
AC. de médroxyprogestérone	+++	++	++	+	0
Acétate de cyprotérone	++	++	++	0	++++
<b>Dérivés Prégnanes</b>					
Démégestone	++++	+++	++	0	0
Promégestone	++++	++++	+++	0	0
Acétate de nomégestrol	++++	++++	+++	0	0
<b>Dérivés norstéroïdes</b>					
Noréthisterone	+	++++	+++	++	0
Norgestrel	+++	+++++	++++	++++	0
Norgestimate			+++	+	0
Gestodène	+++		+++++	++++	0
Désogestrel	+++		+++++	+++	0

## a) La progestérone naturelle et ses dérivés



<https://en.wikipedia.org/>

**Figure 11 : Progestérone**

La progestérone est un stéroïde à 21 atomes de carbone, synthétisée à partir du cholestérol, après deux hydroxylations et une coupure de sa chaîne latérale par la P-450 SCC. Elle est principalement produite par le corps jaune ovarien et le placenta lors d'une grossesse (11).

Elle joue un rôle majeur dans l'ovulation, l'implantation et la grossesse. Elle aura pour cibles principales : l'utérus, le sein et le cerveau (11).

Elle est rapidement dégradée dans le foie et l'intestin après absorption par voie orale.

C'est grâce à la micronisation, processus galénique que son administration par VO fût possible.

Sa demi-vie est d'environ 5min. (24)

On retrouve la progestérone sous différentes formes galéniques :

- VO : faible biodisponibilité (10%) et nombreuses variations interindividuelles (25)
- Voie vaginale : évite le métabolisme entéro-hépatique et diminue les variations intra- et interindividuelles (26)
- Voie percutanée : action locale de la progestérone
- Voie IM

### Dérivés proches de la progestérone

- **dydrogestérone** : changement de la position du groupement méthyl en C19 en position  $\alpha$  et ajout d'un hydrogène en C9. Cette modification de structure lui confère une résistance à la dégradation hépatique et une perte de ses propriétés antiandrogéniques et antiminéralocorticoïdes (27).
- **médrogestone** : méthylation de la progestérone en 17  $\alpha$  et 6 $\beta$  lui confère une puissante activité lutéomimétique et est très atrophiante sur l'endomètre (28).

## b) Dérivés de la 17-hydroxyprogestérone : Prégnanes (24)

Ce sont des dérivés de l'acétate de 17-hydroxyprogestérone. La 17OH-progestérone n'ayant pas d'effet biologique, une estérification du radical OH en C17 lui permet de retrouver ses propriétés progestatives.

- Des dérivés utilisables par VO :
  - l'**acétate de chlormadinone** : un radical chlore en C6 et une double liaison entre C6 et C7. Il possède une forte activité lutéomimétique et n'a pas d'effet androgénique.
  - l'**acétate de médroxyprogestérone** : groupement méthyl en C17 le caractérise. Il possède également une forte activité lutéomimétique et une activité antigonadotrope et anti-oestrogène plus importante que ses autres dérivés.
  - l'**acétate de cyprotérone** : groupement méthylène en C1, C2 et une double liaison entre C6 et C7. Il est caractérisé par sa puissante action anti-androgénique.

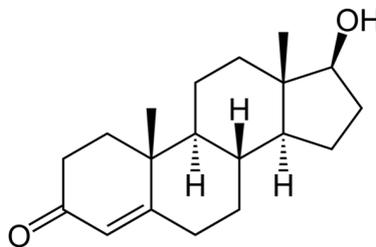
Ces molécules :

- résistent à la dégradation hépatique
- possèdent une meilleure biodisponibilité par rapport à la progestérone micronisée
- ont une demi-vie courte du fait de leur faible liaison aux protéines plasmatiques, à la transcortine et la SHBG (Sexual Hormone Binding Globulin) et sont métabolisées en dérivés sulfo- et glycuconjugés de façon très rapide.
- ont une forte affinité pour le récepteur à la progestérone
- perdent leurs propriétés natriurétiques par hydroxylation en C17

- Des dérivés utilisables par voir IM :

Après estérification de la progestérone par l'acide caproïque ou heptanoïque, cela donne naissance à des composés d'action prolongée et dont le profil biologique se rapproche fortement de l'hormone naturelle.

### c) Dérivés norstéroïdes (24)



<https://en.wikipedia.org/>

**Figure 12 : Testostérone**

Ce sont des produits issus des androgènes. Tous les progestatifs contenus dans les pilules sont des norstéroïdes, hormis pour Diane®.

Ces dérivés dérivent de la testostérone, ils ont subi deux modifications : suppression du groupement méthyl en C19 et ajout d'un radical ethinyl en C17.

Ces modifications permettent à ces dérivés :

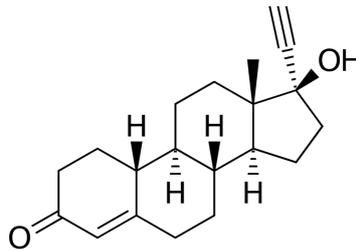
- de résister à la dégradation hépatique
- de diminuer l'activité androgénique
- d'acquérir un pouvoir progestatif

De plus leur demi-vie est augmentée et est d'environ de 10 à 50 heures.

Le spectre d'activité de ces molécules est large :

- puissant effet antigonadotrope : utiliser en tant que contraceptif
- forte activité anti-oestrogène
- liaison aux récepteurs de la progestérone
- activité lutéomimétique : le norgestrel possède la plus forte
- rétention hydro-sodée : attention à l'aggravation d'une hypertension artérielle (HTA)
- activité androgénique responsable des EI tels que acné, prise de poids, hirsutisme.

#### Progestatif de 1<sup>er</sup> génération (estranes)

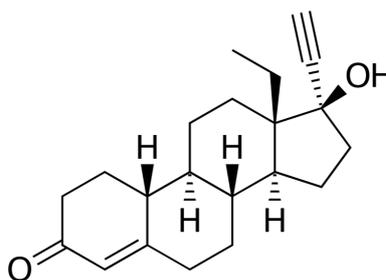


<https://en.wikipedia.org/>

**Figure 13 : Noréthistérone**

Ce sont la **noréthistérone**, l'**acétate de noréthistérone**, le **diacétate d'éthynodiol** et le **lynestrénol**. A noter que seulement la noréthistérone peut se lier au récepteur de la progestérone, les autres étant des pro-drogues.

#### Progestatif de 2<sup>ème</sup> génération (gonanes)

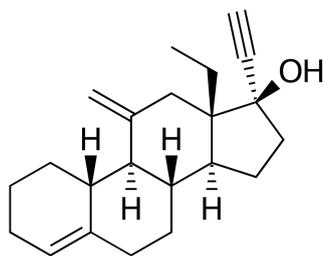


<https://en.wikipedia.org/>

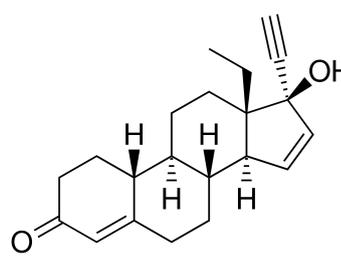
**Figure 14 : Lévonorgestrel**

C'est le **norgestrel** et sa forme active, le **lévonorgestrel**. Son activité progestative et antigonadotrope est augmentée par l'adjonction d'un groupement éthyl en C13, cependant cela potentialise également l'activité androgénique. C'est une molécule active sans métabolisation préalable et sa demi-vie est de l'ordre de 24-55 heures.

### Progestatif de 3<sup>ème</sup> génération (gonanes)



**Figure 15 : Désogestrel**



**Figure 16 : Gestodène**

<https://en.wikipedia.org/>

Leur structure est proche du norgestrel. On ne les retrouve que dans les associations oestroprogestatives contraceptives. Leur avantage est d'avoir un bon rapport activité antigonadotrope/activité androgénique leur permettant de conserver une bonne efficacité contraceptive et de diminuer les EI.

On retrouve le :

- **désogestrel** : pro-drogue métabolisée en 3-cétodésogestrel
- **norgestimate** : le moins androgénique des norstéroïdes
- **gestodène** : seule molécule active sans métabolisation préalable et excellente biodisponibilité.

#### **d) Dérivés NorPregnanes (24)**

On en retrouve trois : le **démégestone**, la **promégestone** et l'acétate de **nomégestrol**.

Ils dérivent de la progestérone et sont caractérisés par :

- persistance de la chaîne latérale en C17
- déméthylation en C19 : puissance proche des dérivés norstéroïdes mais absence de liaison au récepteur des androgènes.

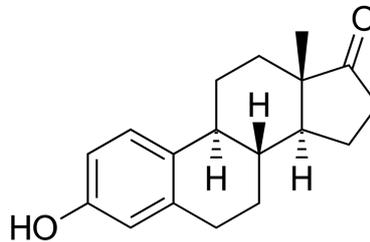
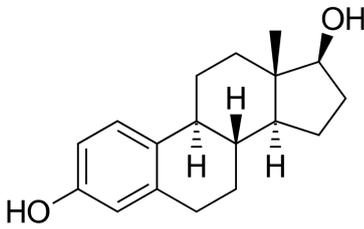
Leur demi-vie est longue, environ 30 heures permettant une prise par jour.

Le spectre d'activité de ces molécules :

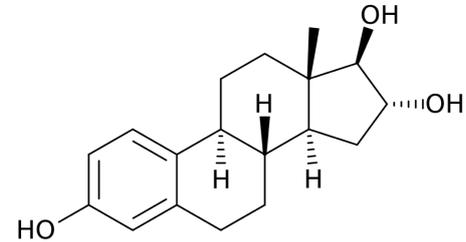
- activité lutéomimétique
- activité anti-oestrogène
- activité antigonadotrope

## 2. Composante oestrogénique

### a) Les stéroïdes oestrogéniques naturels



<https://en.wikipedia.org/>



**Figure 17 : 17 β-oestradiol**

**Figure 18 : Oestrone**

**Figure 19 : Oestriol**

On retrouve parmi eux le **17 β-oestradiol**, l'**oestrone** et **oestriol**.

Ce sont des molécules dérivées du cholestérol contenant un noyau stéroïde de 18 atomes de carbone, appelé estrane (29).

La dernière étape de synthèse c'est l'aromatisation de l'androstènedione en oestrone et de la testostérone en oestradiol, par trois réactions d'hydroxylation catabolisées par CYP17A1 aromatasase. La synthèse de 17 β-oestradiol a lieu principalement dans les follicules ovariens et les cellules de la granulosa alors que l'oestrone et l'oestriol sont synthétisés dans le foie à partir de l'oestradiol (11).

Il existe deux types de récepteurs des oestrogènes : type α et le type β. Les effets de l'oestradiol sur les tissus cibles sont majoritairement obtenus par son interaction avec le récepteur de type α. On parle d'effet génomique aboutissant à la transcription de gènes spécifiques de la prolifération et différenciation cellulaire. Il existe aussi des effets génomiques à l'origine de mouvements ioniques cellulaires et/ou à la stimulation des voies de signalisation de certains facteurs de croissance.

Les œstrogènes ont donc un rôle majeur dans la différenciation sexuelle, sur la croissance, la puberté et la fonction de reproduction. Leurs principaux organes cibles sont : les os, les artères, le foie, la peau, l'endomètre, le cerveau, l'hypophyse et l'hypothalamus (11).

En thérapeutique, on retrouve le 17 β-oestradiol principalement utilisé dans les traitements hormonaux de la ménopause ou comme traitement hormonal substitutif.

Par voie orale, il est rapidement métabolisé en oestrone au niveau intestinal et subit dans un deuxième temps un effet de premier passage hépatique (EPPH) responsable d'une plus forte concentration en œstrogènes au niveau de la veine porte par rapport au sang périphérique. Les œstrogènes vont ainsi stimuler la synthèse hépatique de nombreuses protéines porteuses, induire la synthèse des triglycérides (TG) et modifier les facteurs de la coagulation (30).

Parmi les contraceptions oestroprogestatives on retrouve celles contenant du valérate d'oestradiol (ester du 17 β-oestradiol) et la molécule endogène, le 17 β-oestradiol.

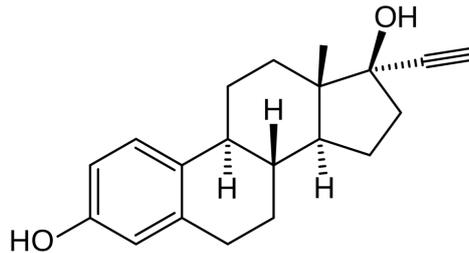
Après administration par VO, le valérate d'oestradiol est clivé en 17 β-oestradiol et en acide valérique au niveau intestinal. Il subit également un passage hépatique afin que le 17 β-oestradiol devienne actif (11).

## b) Oestrogènes naturels non stéroïdes : phyto-oestrogènes

Ce sont des polyphénols présents dans certaines plantes pouvant se lier aux récepteurs des œstrogènes (affinité supérieure pour le récepteur de type  $\beta$ ) et donc induire une action œstrogénique.

Il existe trois catégories biologiquement actives : les isoflavones, les lignanes et les coumestanes (11).

## c) Oestrogènes synthétiques



<https://en.wikipedia.org/>

**Figure 20 : Ethinyl-oestradiol**

Le plus utilisé est l'éthinyl-oestradiol (EE). L'ajout d'un groupement ethinyl en  $\alpha$  sur le C17 du 17  $\beta$ -oestradiol va donner naissance à une nouvelle molécule, la 17  $\alpha$ -éthinyl-oestradiol.

Elle se différencie des autres molécules par son absence de liaison à la SHBG et son absence de métabolisation en oestrone.

Le radical ethinyl en C17 va permettre de protéger la molécule de la dégradation par la 17-hydroxystéroïde-déshydrogénase (11).

**Partie III :**  
**Le risque de troubles**  
**psychologiques et**  
**sexuels**

## **I- Des Effets indésirables dits « bénins » en cause dans l'interruption des moyens contraceptifs**

Ces dernières années, une baisse de l'utilisation de la pilule contraceptive a été constatée, passant de 55% parmi les femmes de 15-49 ans en 2000 à 50% en 2010, jusqu'à tomber à 43% en 2013. L'image de la pilule se détériore après le scandale des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération et les femmes prennent de plus en plus conscience des risques d'effets indésirables de la contraception hormonale sur leur corps mais également sur leur santé mentale (31).

« Such high rates of discontinuation almost surely reflect dissatisfaction with current methods » concluent Vaughan et Trussel dans leur étude sur les interruptions de contraception (32). En effet, sur une période de deux ans, dans 61% des cas, l'interruption d'une contraception est due à la méthode elle-même (33). Les 39% restant sont liés à un désir de grossesse, une absence d'activité sexuelle ou encore une grossesse en cours.

Les principales causes d'insatisfaction d'une contraception, sont les effets indésirables craints ou parfois même déjà vécus, les difficultés d'accès et une difficulté d'observation. Les raisons les plus fréquemment retrouvées restent les effets indésirables (32,1-33,8%) (33)(34) et les difficultés d'accès (45,4%) (35).

Il est important de constater que l'impact des effets indésirables sur le taux d'interruption d'une contraception est considérable. En effet, selon une étude américaine sur les causes d'insatisfaction, on remarque que sur les 30% des femmes ayant interrompu leur contraception, 64,6% l'arrêtent à cause de ses effets indésirables et 13,1% par peur (33). Les effets indésirables les plus en cause sont pour 37% des femmes des effets indésirables physiques (maux de tête, gain de poids), pour 33% des effets sur les émotions (trouble de l'humeur (36)) et les 8% restant ressentent des effets indésirables impactant leur sexualité (diminution de la libido) (37).

De plus, une étude suivant 1716 femmes à 3 et 6 mois s'est intéressée aux conséquences des effets secondaires (notamment gain de poids, maux de tête, trouble de l'humeur et satisfaction sexuelle) sur la probabilité d'arrêt de la méthode contraceptive.

Il en est ressorti que les femmes présentant ces effets indésirables avaient une plus grande probabilité d'arrêter leur moyen de contraception et que 50% d'elles n'attribuaient pas des symptômes à la contraception même, mais à d'autres facteurs extérieurs. Malgré les symptômes attribués ou non à la méthode contraceptive selon les femmes, le risque d'interruption de la contraception reste identique à 6 mois. Il en est conclu que la probabilité d'interruption de la contraception est donc influencée par toute perception négative de la femme, peu importe l'association (35).

Il est important de remarquer que ces effets indésirables dits « bénins » impactent la qualité de vie de nombreuses femmes et peuvent conduire dans une majorité des cas à une interruption de leur moyen contraceptif.

Ces effets indésirables « bénins » préoccupants les femmes, ont fait preuve de peu de recherches scientifiques et les conclusions des études réalisées montrent un important écart entre ce que l'évidence met en lumière et le vécu des femmes.

## 1. Sondage : Les femmes et la pilule : effets secondaires, arrêt et sevrage

Un sondage est réalisé en ligne entre le 13 janvier et le 18 avril 2017 auprès de 3 616 femmes francophones (de 13 à plus de 50 ans) par la journaliste Sandrine Debusquat, dans le cadre de la préparation de son livre « J'arrête la pilule ». (38)

- Il a été recueilli que 70,1% des femmes ressentait des effets secondaires négatifs ou indésirables lors de la prise de la pilule (Tab. 5)

**Tableau 5 : Les effets secondaires indésirables ressentis sous pilule**

Effets secondaires indésirables sous pilule	
Baisse de la libido	69,6 %
Prise de poids	53,6 %
Troubles de l'humeur	51,9 %
Maux de tête, migraines	36,0 %
Sécheresse vaginale	34,2 %
Douleurs ou inconfort mammaires	29,1 %
Acné	21,0 %
Mycoses à répétition	20,3 %
Moins bonne circulation sanguine	17,7 %
Nausées	16,2 %
Spotting	15,1 %
Cystites	14,7 %
Douleur/inconfort digestif	14,3 %
Cheveux moins nombreux ou plus fins	12,7 %
Douleurs ovariennes	12,6 %
Autres	12,2 %
Sécheresse de la peau	10,0 %
Vertiges	6,9 %
Sécheresse des yeux	6,4 %
Perte de poids	1,8 %
Hausse de la libido	1,4 %

- Durant la période où la pilule a été prise, 6,5% des femmes ont eu un problème de santé grave diagnostiqué par un médecin relié à la prise de cette pilule.
- 46,2% des personnes révèlent avoir pris la pilule car cela leur paraissait le meilleur moyen contraceptif.
- 40,5 % des femmes l'ont commencée pour régler des problèmes hormonaux, physiques ou de règles.
- 24 % révèlent avoir pris ce type de contraception car le médecin/gynécologue leur a imposé ou n'a pas proposé d'autres options contraceptives.
- Le niveau de satisfaction global de la pilule contraceptive a été évalué sur une échelle de 1 à 10 :
  - 39,5% des femmes donnent une note inférieure à 5
  - 55,6% des femmes donnent une note qui ne dépasse pas 5
  - 44,4% des femmes donnent une note supérieure à 5
- 91,4% des femmes révèlent avoir arrêté la pilule une fois dans leur vie.

Lors d'un arrêt brutal de la pilule contraceptive :

- 78,3% des femmes ne subissent « pas du tout » ou « un peu » d'effets secondaires négatifs
- 55,4% ne subissent aucun effet secondaire négatif
- 21,7% des femmes subissent « assez » à « énormément » d'effets secondaires négatifs

Parmi les femmes ayant arrêté la pilule, seulement 2,7% ont procédé à un sevrage progressif (arrêt par diminution progressive du nombre de prises)

La durée du sevrage a été de :

- moins d'un mois pour 27,2% des femmes
- de deux mois pour 9,6% des femmes
- de trois mois pour 12,8% des femmes
- de quatre mois pour 4,8% des femmes
- de cinq mois pour 8,8% des femmes
- de six mois ou plus pour 36,8% des femmes

Pendant ce sevrage :

- 46,8% des femmes n'ont « pas du tout » ressenti d'effets secondaires négatifs ou indésirables
- 26,1% des femmes ont ressenti « un peu » d'effets secondaires négatifs ou indésirables
- 12,2% des femmes ont ressenti « assez » d'effets secondaires négatifs ou indésirables
- 11,7% des femmes ont ressenti « beaucoup » d'effets secondaires négatifs ou indésirables
- 3,2% des femmes ont ressenti « énormément » d'effets secondaires négatifs ou indésirables

Parmi les effets secondaires subis lors d'un arrêt brutal ou avec sevrage de la pilule contraceptive, on note : (Tab. 6)

**Tableau 6 : Les effets secondaires ressentis lors d'un arrêt de la pilule contraceptive**

<b>Effets secondaires ressentis après arrêt de la pilule</b>	
<b>Douleurs des ovaires ou de l'utérus</b>	36,9 %
<b>Peau plus grasse</b>	27,3 %
<b>Autres</b>	26,5 %
<b>Sautes d'humeur</b>	24,2 %
<b>Acné moyenne</b>	23,7 %
<b>Cheveux gras</b>	22,9 %
<b>Douleurs mammaires</b>	22,7 %
<b>Acné légère</b>	22,0 %
<b>Acné forte</b>	13,7 %
<b>Perte de cheveux</b>	11,6 %
<b>Kyste(s) aux ovaires</b>	8,8 %
<b>Aucun</b>	0 %

Dans la catégorie « autres » figurent par ordre d'importance : troubles du cycle à court ou à très long terme, prise de poids, pilosité plus importante, douleurs menstruelles, libido fortement fluctuante, nausées, vertiges, migraines, diminution du volume mammaire, sudation plus importante, kystes ovariens, endométriose, infertilité, mal-être psychologique, fatigue, émotivité.

- Pour 42,7% des femmes, les effets secondaires suite à l'arrêt de la pilule durent moins de 3 mois
- pour 63,2% des femmes, les effets secondaires suite à l'arrêt de la pilule durent moins de 6 mois
- pour 12,7% des femmes, les effets secondaires suite à l'arrêt de la pilule durent de 6 mois à un an
- pour 24,1% des femmes, les effets secondaires suite à l'arrêt de la pilule durent plus d'un an

- Lors de l'arrêt de la pilule, 71,5% ont ressenti des effets positifs qu'elles attribuent directement à l'arrêt de la pilule. (Tab. 7)

**Tableau 7 : Les effets positifs ressentis suite à l'arrêt de la pilule contraceptive**

<b>Effets positifs ressentis après de la pilule</b>	
<b>Libido plus forte</b>	70,8 %
<b>Sensation de « reconnexion à soi, à son corps »</b>	59,2 %
<b>Moins de sautes d'humeurs, d'humeur dépressive ou d'angoisse inexplicables</b>	34,8 %
<b>Perte de poids</b>	29,2 %
<b>Plus grande énergie</b>	25,5 %
<b>Diminution ou disparition de maux de tête</b>	23,7 %
<b>Diminution de la sensation de faim</b>	15,8 %
<b>Autres</b>	15,8 %
<b>Odeur corporelle plus agréable</b>	10,4 %
<b>Diminution/disparition des nausées</b>	7,5 %
<b>Peau moins sèche</b>	7,3 %
<b>Cheveux plus épais ou plus nombreux</b>	7,3 %
<b>Diminution/disparition de bouffées de chaleur</b>	5,9 %
<b>Yeux moins secs</b>	4,2 %
<b>Prise de poids</b>	0,5 %

Dans la catégorie “autres” (15,8%) figurent par ordre d'importance : disparition de la sécheresse intime, des mycoses à répétition et des douleurs vaginales à la pénétration, disparition des problèmes de foie, de tension, d'essoufflements et de photosensibilité, fin des maux de ventres, des kystes aux ovaires et jambes lourdes, hausse de l'immunité, diminution de la cellulite et de la rétention d'eau, liberté mentale du fait de ne pas devoir penser à prendre sa pilule.

Ces chiffres “collent” parfaitement aux effets secondaires signalés par les femmes lorsqu'elles sont sous pilule puisque 70,1 % des femmes déclarent subir des effets secondaires indésirables sous pilule (dont 69,6% une baisse de libido).

- 68,2% des femmes ayant arrêté la pilule, l'ont remplacé par un autre moyen contraceptif :
  - 32,9% par un DIU au cuivre
  - 28,2% par un préservatif uniquement

- Le degré de satisfaction global vis à vis du nouveau moyen de contraception a été évalué sur une échelle de 1 à 10 :
  - 13,5 des femmes donnent une note inférieure à 5
  - 20,5% des femmes donnent une note qui ne dépasse pas 5
  - 79,6% des femmes donnent une note supérieure à 5
- Lorsque la question « pourquoi avez-vous arrêté la pilule ? » a été posée : 50,8% des femmes disent l'avoir arrêtée à cause des effets secondaires bénins mais pénibles au quotidien (baisse de libido, migraine, prise de poids...)

On peut ainsi constater que bon nombre de femmes se plaignent d'effets indésirables sous pilule contraceptive avec dans 69,6% des cas une baisse de libido et 51,9% des cas des troubles de l'humeur. Ces effets indésirables considérés comme « bénins » pour le corps médical, ne sont finalement pas à prendre à la légère car 91,4% des femmes révèlent avoir déjà arrêté la pilule une fois dans leur vie dont 50,8% parmi elles en raison des effets secondaires « bénins » mais affectant leur qualité de vie au quotidien. De plus suite à cet arrêt, 71,5% d'entre elles déclarent avoir ressenti des effets bénéfiques : 70,8% d'entre elles une augmentation de la libido, 59,2% des sensations de « reconnection à soi et son corps » et pour 34,8% moins de sautes d'humeur, d'anxiété et d'humeur dépressive.

Il est donc primordial de ne pas fermer les yeux sur ces effets indésirables affectant le quotidien des femmes. De plus le corps médical devrait prendre plus en considération ces effets indésirables afin de présenter les différentes options de contraception qui s'offrent aux femmes et de ne pas proposer la pilule contraceptive automatiquement. En effet, il existe d'autres moyens de contraception exempts d'hormones synthétiques, le stérilet au cuivre qui pour beaucoup de femmes et de médecins reste une bonne alternative à la suite de ces effets indésirables bénins.

## **II- Dépression, anxiété et troubles de l'humeur sous contraceptifs hormonaux**

Les contraceptifs sont utilisés depuis plusieurs années et par de nombreuses femmes. Malheureusement, en plus des effets indésirables connus de la pilule, il semblerait exister un lien entre la prise d'un contraceptif et le risque de faire une dépression.

### **1. Définitions et physiopathologie**

La **dépression** constitue un trouble mental courant, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration.

Elle peut être de longue durée ou récurrente, et porte essentiellement atteinte à la capacité des personnes à fonctionner au travail ou à l'école, ou à gérer les situations de la vie quotidienne.

Dans les cas les plus graves, la dépression peut conduire au suicide.

Elle touche plus souvent les femmes que les hommes et débute à un jeune âge (39).

L'**anxiété** est un sentiment d'un danger imminent indéterminé s'accompagnant d'un état de malaise, d'agitation, de désarroi voire d'anéantissement (40).

Les troubles anxieux caractérisés doivent être distingués de l'anxiété normale et des symptômes anxieux. Ils sont définis en fonction du nombre, de l'intensité et de la durée des symptômes, et par une souffrance émotionnelle ou un retentissement marqués sur la vie du patient.

A l'origine de nos affects, idées et attitudes, un réseau de cellules cérébrales (neurones) s'activent et communiquent entre elles.

Afin d'émettre et recevoir les informations, les neurones ont recours à des neurotransmetteurs. On compte parmi eux :

- la sérotonine qui intervient dans la satisfaction, satiété, libido et anxiété
- la dopamine joue un rôle dans le plaisir
- la noradrénaline intervient dans l'énergie et l'éveil

Il a été établi que la dépression serait en lien avec une diminution des neurotransmetteurs intervenant dans la régulation de l'humeur et l'énergie : sérotonine, dopamine et noradrénaline.

On observe lors de cette pathologie :

- ralentissement du cerveau : baisse d'énergie vitale, troubles de l'attention et de la concentration, incapacité à prendre des décisions
- accélération du cerveau : insomnie, angoisse, idées négatives (42)

## 2. Témoignages

Contactés par *slate.fr*, Margaux, Chelly, Constance, Aurore et Leslie vont nous faire part de leur expérience sous contraception hormonale. Elles vont nous raconter les symptômes de dépression et de changements d'humeur qu'elles ont connus sous pilule contraceptive. Aujourd'hui elles ont toutes arrêté la pilule, comme beaucoup d'autres femmes qui partageaient le même ressenti (43).

- **Chelly**, bruxelloise de 27 ans qui s'est vue poser un stérilet au cuivre après 10 ans de pilule. Ce fût un changement de vie radical pour cette jeune femme qui connût un début de dépression en 2014.

*« C'est là que j'avais des idées noires, elle raconte. Après huit ans de pilule, les problèmes sont survenus. Jusque-là, j'avais pas vraiment d'effets secondaires ou, en tout cas, je ne m'en suis pas rendue compte. Un jour, ça pouvait aller super bien et le soir je touchais le fond. C'était invivable. Le matin, je n'arrivais jamais à me lever. Je dormais plus de douze heures par jour. Je n'allais pas en cours et je dormais. Et je n'avais pas l'impression d'être reposée. Je n'avais pas d'énergie. Avant j'étais motivée, pleine d'ambition, de bonne humeur. J'avais toujours réussi à voir plus loin et à surmonter les obstacles. Je me projetais toujours et là plus du tout. Je n'avais plus envie de quoique ce soit. J'ai laissé tous mes projets en plan. C'était comme un trou noir, le début d'une phase de deux ans. J'ai vu que je coulais complètement alors que, jusque-là, tout allait bien. »*

*« Depuis l'arrêt de la pilule, je revis. Au début, c'était pas terrible, j'avais des vapeurs et des sautes d'humeur tout le temps mais depuis ça s'est stabilisé petit à petit. Je ne suis plus fatiguée, mon moral s'est remis. Je ne suis plus déprimée. Je ne vois plus toujours le côté négatif. Je suis beaucoup plus positive. Les choses me touchent beaucoup moins, je m'énerve beaucoup moins. »*

- **Constance**, 23 ans, victime d'une dépression sévère à l'adolescence. Ces symptômes sont apparus en 2010 après avoir pris Diane® 35 pendant deux ans. Elle fut hospitalisée pour pensées suicidaires et mise sous antidépresseurs jusqu'en 2013. Elle arrêtera sa pilule en mai 2016.

*« Je peux pas affirmer que c'est à cause de la pilule mais, avec le recul, je me rends compte que ça n'a pas dû aider. J'ai commencé à prendre Diane® 35 à 15 ans. C'est mon médecin qui m'avait prescrit ça parce que j'avais de l'acné. C'était vraiment juste pour ça. Du coup, ma peau s'est grandement améliorée et donc comme je n'en avais pas besoin on m'a conseillé de l'arrêter. J'avais dû la prendre deux ans à peu près. Je l'ai arrêtée et là ça a été la catastrophe parce que j'ai eu énormément d'acné, comme jamais. J'en dormais plus à la fin tellement ça me faisait mal. Je ne sais pas si c'est lié qu'à la pilule, parce que j'ai aussi perdu mes deux grands-parents cette année-là. Vu que j'avais énormément d'acné j'ai pris du Roaccutane et on m'a re-prescrit une pilule, parce qu'avec le Roaccutane il y a obligation de prendre une contraception. On m'a prescrit Jasmine et c'est celle que j'ai prise jusqu'à la fin. Sur le coup, j'ai pas trop fait attention mais c'est depuis que j'ai arrêté la pilule que je me suis rendue compte qu'il devait y avoir quelque chose parce que depuis je suis beaucoup plus zen alors qu'avant je rentrais toujours dans des colères pas possibles. J'étais prête à cogner dans les murs, j'avais des excès de larmes sans trop comprendre pourquoi, ou pour des choses complètement futiles. »*

- **Margaux**, 26 ans, a pris Diane® 35 à 15 ans et pendant 8 ans jusqu'en 2013.

*« J'étais une ado qui était plutôt mal dans sa peau. J'ai grandi en pensant que j'étais une personne dépressive de nature. Pour moi, c'était l'adolescence et puis j'étais comme ça... J'ai pas immédiatement fait le lien avec la pilule. Avant de me rendre compte que c'était la pilule j'estimais me sortir de la dépression à 23 ans. Je me trouvais d'autres raisons : le fait d'avoir déménagé par exemple. En fait non, c'est juste que j'avais arrêté la pilule. Je ne suis plus triste. Je ne suis pas quelqu'un de dépressive sans raison. »*

*« Ma mère dormait avec moi. Elle se met à côté de moi et je me mets à pleurer comme tous les soirs. Elle me demande pourquoi je pleure et je lui réponds: "je ne sais pas, je suis juste triste." J'étais confrontée à ma mère qui me dit " je sais pas quoi faire pour toi ". J'avais horreur d'aller me coucher parce que c'était le moment où je savais que j'allais cogiter et j'allais pleurer. »*

- **Leslie**, 26 ans

*« Il y a eu des moments où je n'en pouvais plus, où je fondais en larmes quand mon copain n'avait pas sorti la poubelle. C'était juste avant d'arrêter. Je piquais des crises de colère monstrueuses pour rien du tout. J'allais chercher la petite bête pour avoir une raison de pleurer car je n'en avais aucune, tout allait bien dans ma vie. »*

*« C'est en l'arrêtant que ma vie a considérablement changé. Ça a été comme si je redevais moi-même après une longue période passée dans le flou. C'est difficile à décrire, mais toutes ces crises de colère et de larmes qui, je le pensais, faisaient partie de moi ont disparu. Je me suis sentie libérée. C'est comme si toute mon horloge interne était revenue à la normale, et ça m'a fait du bien. »*

- **Aurore**, 27 ans, en alternant des périodes avec et sans contraception hormonale pendant environ 10 ans, cette blogueuse s'est aperçue des EI non désirés sur son bien-être psychologique.

*« Quand t'es plus sous pilule tu retrouves ce cycle hormonal qu'est censé être naturel chez toutes les femmes. C'est quelque chose qui est instinctif. »*

*« J'ai vécu les deux et je me rends bien compte que, quand j'étais sous pilule et quand je l'étais pas, j'agissais pas du tout pareil. A la limite, quand t'es sous pilule tu vas séduire par manque, par dépendance émotionnelle ».*

*« Je comblais un peu tout avec de la bouffe, les mecs. J'étais très dans les extrêmes, à chercher à flirter avec les limites. Je n'avais pas trop de respect pour mon corps. Je m'en fichais, je voulais qu'on m'aime donc j'allais voir à droite à gauche "sans me respecter" alors que l'année où j'ai arrêté complètement, là je me rends compte que j'étais beaucoup moins dans cette démarche en pilote automatique : j'ai réussi à rester beaucoup plus seule sans avoir besoin d'être absolument avec quelqu'un parce que j'étais plus en harmonie avec moi même en fait. »*

Ces effets étant difficiles à saisir, d'autres témoignages ont pu être recueillis par Sabrina Debusquat pour son livre « j'arrête la pilule » : (44)

*« En fait je n'avais pas conscience des effets secondaires parce que j'ai commencé à la prendre très tôt, durant mon adolescence. Je pensais que mon humeur maussade était mon état normal. »*

*« Lors de périodes de célibat sans pilule, je me suis rendu compte que je retrouvais un enthousiasme et une énergie que je n'avais pas avant. Je mettais ça sur le compte de ma liberté retrouvée post-rupture. J'ai mis du temps à comprendre que c'était la pilule qui modifiait mes humeurs, ce qui s'est confirmé quand je l'ai arrêtée définitivement pour la dernière fois (alors que j'étais encore en couple). »*

*« J'ai souffert d'état dépressif sous pilule et mon gynécologue refusait d'y voir un quelconque lien avec ma contraception. Quelques jours après l'avoir arrêtée, je me sentais déjà nettement mieux. En en parlant autour de moi, j'ai été étonnée du nombre de femmes qui ont vécu des expériences similaires. »*

*« Lorsque j'ai commencé à prendre la pilule, je ne me suis pas rendue compte à quel point elle me transformait. En l'arrêtant en vue d'une grossesse, je me suis sentie heureuse et paisible, je me suis redécouverte. En reprenant la pilule à mon retour de couches, la dépression s'est installée insidieusement, sans que je la relie à la pilule. Un jour je l'ai arrêtée parce que j'avais oublié d'acheter une nouvelle boîte. J'ai retrouvé ma joie de vivre en moins d'une semaine. Je ne prendrai plus jamais de pilule contraceptive, bien que sur le plan pratique, elle me convienne tout à fait. »*

*« La pilule a tant aggravé mes symptômes dépressifs que j'ai raté plusieurs années d'études supérieures et que j'ai encore des séquelles sur mon état psychiatrique. Il me paraît évident que c'en est la cause car mes deux arrêts de pilule coïncident parfaitement avec une amélioration très rapide et radicale de ma santé mentale. »*

*« J'ai mis énormément de temps à comprendre que mon état de santé problématique (troubles digestifs très handicapants, diarrhées permanentes, évanouissement à la moindre hausse de température) était lié à ma contraception. Après avoir envisagé une intolérance au gluten ou allergie alimentaire, je m'étais résignée à penser que c'était uniquement lié à une nature anxieuse ou à ma constitution naturelle. Les trois médecins différents auxquels j'ai parlé de mes problèmes handicapants au quotidien m'ont fait passer différents tests mais pas un ne m'a demandé si je prenais la pilule. Depuis que j'ai arrêté la pilule, je revis totalement et je suis outrée que personne (et surtout moi) n'ait fait le lien avant. Je ne pensais pas que cela aurait pu avoir un tel impact sur mon état de santé. C'est pour moi une forme de désinformation grave des femmes. »*

*« On m'a imposé la pilule la plus dosée à 17 ans. Mon corps a vécu une descente aux enfers au fil des années. L'implant que j'ai essayé des années plus tard a renforcé ces effets dévastateurs. J'en*

*veux aux médecins pour le manque d'information dont j'ai été victime sur ces moyens de contraception : j'ai découvert par moi-même les effets secondaires et les ai attribués à la pilule très tard. »*

D'après ces témoignages, on remarque un réel impact de ces effets secondaires considérés comme "bénins" sur la santé mentale et le quotidien de ces femmes. Par la suite, ces femmes vont découvrir les effets néfastes que la pilule avait sur leur corps après arrêt de celle-ci. En effet, les effets secondaires se manifestaient généralement progressivement, c'est pourquoi les femmes n'avaient jamais mis en cause le rôle de la pilule dans ces troubles.

### **3. Etudes scientifiques**

**Les femmes sont deux fois plus souvent touchées par la dépression que les hommes. La pilule serait-elle la cause de ce déséquilibre entre les sexes ?**

Le lien entre la pilule et la dépression reste toujours flou, mais il est certain qu'elle influe sur le bien-être.

On sait depuis maintenant un moment que les hormones de synthèse prises par les femmes peuvent avoir des effets secondaires néfastes, notamment au niveau psychologique (45) (46).

Même si nous ne savons pas encore quel mécanisme biologique mis en place avec la contraception hormonale peut influencer sur la santé psychologique, de nombreuses femmes pointent du doigt un mal-être déclenché par la prise de la pilule (45).

La génération de femmes qui utilise des moyens de contraception souhaite placer son bien-être et sa santé avant tout.

Or, quand on sait que 47% des femmes ont décidé d'arrêter la pilule suite à des désordres d'ordre sexuel et de mal-être psychologique, il est important de lancer des études afin de comprendre pourquoi certaines femmes et pas d'autres ressentent ces troubles psychologiques (45).

Des études récentes suggèrent que les effets secondaires associés à l'humeur et au comportement sexuel se sont révélés être un facteur puissant menant à l'arrêt précoce de la contraception orale (47).

- Un taux élevé de cortisol est associé à une certaine excitation, euphorie et énervement. Cependant, les hormones du stress peuvent influencer différemment les hommes et les femmes, en partie à cause des interactions avec les hormones sexuelles.

Il a été conclu que l'utilisation de contraceptifs oraux modifiait les effets du cortisol sur la gestion des situations à risque entraînant ainsi une moins bonne adaptation face aux situations critiques (48).

- Des études récentes ont mis en évidence un rôle modulateur des hormones sexuelles féminines dans les processus cognitifs et émotionnels potentiellement sous-jacents aux symptômes du syndrome de stress post-traumatique (TSPT).

Il a été établi que l'amygdale, l'insula et le cortex cingulaire antérieur dorsal étaient en hyperactivité dans le TSPT.

La recherche en neuroimagerie sur les hormones ovariennes prédit que les contraceptifs oraux impactent la réactivité émotionnelle et les systèmes d'apprentissage de la peur, tels que l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal ventromédian. Ils modifient potentiellement la régulation des émotions en modifiant la connectivité amygdale-préfrontal et pourrait influencer les fonctions sociales, telles que la préférence des partenaires, en modifiant le traitement des récompenses striatales (49).

Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux par rapport aux femmes sans contraceptifs hormonaux présentaient une hyperactivité de l'insula et du cortex cingulaire antérieur dorsal, lors de visionnage de films traumatiques.

Ces résultats expérimentaux mettent en évidence une amélioration de la régulation de l'activité du cortex cingulaire antérieur dorsal et du cortex préfrontal ventromédian chez les femmes sans contraceptifs hormonaux par rapport à celles sous contraceptifs hormonaux. Une concentration plus élevée d'oestradiol dans un cycle menstruel naturel influence positivement la régulation des zones activées dans le TSPT. Contrairement, l'utilisation d'hormones synthétiques est associée à une hyperactivité de ces dernières zones, généralement hyperactives dans le TSPT.

- Une étude réalisée en 2005 (50) a montré que l'on observait environ deux fois plus de dépressions chez les femmes sous pilule que chez celles qui ne prenaient pas de contraception oestroprogestative.

On suppose que deux éléments sont impliqués dans cette dépression liée aux hormones :

- la vitamine B6 ou pyridoxine : les oestroprogestatifs interfèrent avec le métabolisme de cette vitamine, pouvant entraîner des carences (les consommations d'alcool ou de tabac accentuent les carences en vitamine B6). Or on sait que la vitamine B6 joue un rôle dans la synthèse de neurotransmetteurs comme la sérotonine ou la dopamine, substances très impliquées dans l'humeur. Une supplémentation en vitamine B6 pourrait suffire à contrebalancer ces effets indésirables psychiques de la pilule (50).
- La prise concomitante de magnésium améliorerait ces résultats. En effet, une étude met en évidence un effet de cette association vitamine B6 (50 mg par jour) et magnésium (200 mg par jour), sur l'anxiété et les troubles de l'humeur prémenstruelle comme l'irritabilité, les sautes d'humeur (50).

On en conclut que la pilule contraceptive augmente le risque de dépression chez les femmes ayant déjà vécu des épisodes dépressifs ou ayant des troubles mentaux en cours ou antérieurs (51). On peut donc supposer que la pilule pourrait rendre la femme plus fragile psychologiquement (50).

- Une publication de 2015 a analysé un grand nombre d'études constatant une augmentation de l'incidence, chez les femmes utilisatrices de contraceptifs, des symptômes, tels que l'anxiété, troubles de l'humeur, susceptibilité au stress, états d'irritabilité, affection du désir sexuel et même de dépression. Il est même suspecté que les contraceptifs hormonaux augmenteraient le risque de suicides et de maladie mentale (47).
- Une étude de 2015 a été réalisée afin d'analyser les effets potentiels de l'implant contraceptif sur le comportement des macaques de Barbarie femelles adultes en liberté.

On constate que les femmes implantées avec le contraceptif progestatif Implanon® à celles qui ne recevaient pas de contraception passaient plus de temps à s'auto-gratter et s'auto-toiletter, deux indices comportementaux d'anxiété. Elles ont également montré plus de signes d'agression envers les autres et passaient moins de temps à se reposer.

Ces résultats suggèrent qu'Implanon® serait susceptible d'entraîner de l'anxiété chez les utilisatrices de ce moyen de contraception (52).

- La dernière étude en date à ce sujet, reste une étude danoise. L'Université de Copenhague s'est livrée à la plus grande étude jamais menée sur ce sujet.

Dans une revue récente, Toffoletto et ses collègues (53) ont trouvé des preuves initiales que les hormones stéroïdiennes du sexe exercent une influence sur les régions corticales et subcorticales impliquées dans le traitement émotionnel et cognitif (53).

Gingnell et ses collaborateurs (54) ont constaté que l'utilisation de contraceptifs oraux combinés chez des femmes qui avaient déjà éprouvé des effets émotionnels négatifs a entraîné une détérioration de l'humeur et des changements dans la réactivité émotionnelle du cerveau (54).

Il a été démontré que l'ajout de progestérone à l'hormonothérapie induit des effets indésirables sur l'humeur chez les femmes (55-56).

Les mécanismes probables comprennent également l'action des métabolites de la progestérone sur le complexe du récepteur de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique A, qui est le principal inhibiteur du système nerveux central humain (SNC) (57).

De plus, les progestatifs synthétiques, probablement plus que la progestérone naturelle, augmentent les taux de monoamine oxydase, qui dégrade les concentrations de sérotonine et peut donc provoquer une dépression et de l'irritabilité (58).

Des études cliniques ont indiqué que les variations du taux d'œstrogènes peuvent déclencher des épisodes dépressifs chez les femmes à risque de dépression (59) et que les femmes à tendance dépressives ont généralement des taux d'œstradiol inférieurs à ceux des individus témoins (60).

Dans une étude récente contrôlée par placebo en double aveugle (62), des femmes ont été randomisées pour la manipulation d'hormones sexuelles avec un implant de groséréline (agoniste de l'hormone libérant la gonadotrophine) ou un placebo, ce qui a déclenché des symptômes dépressifs subcliniques dans le groupe d'intervention. Les symptômes dépressifs ont été positivement associés à une diminution nette des taux d'œstradiol.

Deux études (64-64) ont montré que les utilisateurs de contraception à progestatif seul utilisaient davantage d'antidépresseurs que les non-utilisatrices de contraceptifs hormonaux.

Une étude (65) n'a trouvé aucune association entre l'utilisation de contraceptifs oraux et les symptômes de l'humeur, et 3 études (66, 67, 68) ont suggéré que l'utilisation de la contraception hormonale était associée à une meilleure humeur (69).

Comme la contraception hormonale introduit des hormones synthétiques et module la production hormonale interne, il est justifié d'examiner l'influence des contraceptifs hormonaux sur l'humeur des femmes. Le but de cette étude était d'évaluer l'influence de types spécifiques de contraceptifs hormonaux sur le risque de première utilisation des antidépresseurs et le premier

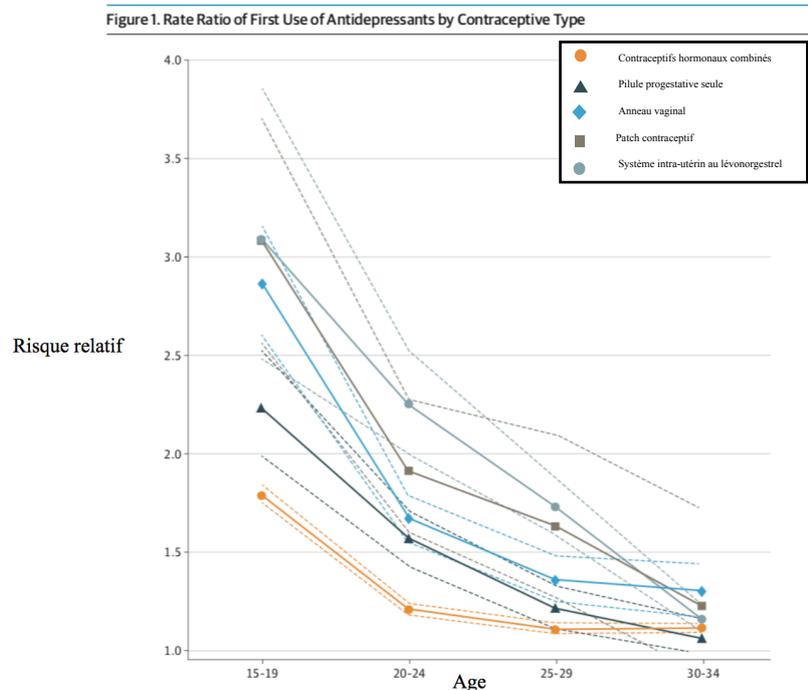
diagnostic de dépression en tant que patient hospitalisé ou ambulatoire dans un hôpital psychiatrique (69).

Cette étude de cohorte prospective nationale a combiné les données du registre national de prescription et du registre psychiatrique central de recherche au Danemark. Toutes les femmes et adolescentes âgées de 15 à 34 ans qui vivaient au Danemark ont été suivies du 1<sup>er</sup> janvier 2000 à décembre 2013, si elles n'avaient pas de diagnostic antérieur de dépression, prescription d'antidépresseurs, autre diagnostic psychiatrique majeur, cancer, thrombose veineuse, ou traitement de l'infertilité.

Les données ont été recueillies entre le 1<sup>er</sup> janvier 1995 et le 31 décembre 2013 et analysées du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 1<sup>er</sup> avril 2016 (69).

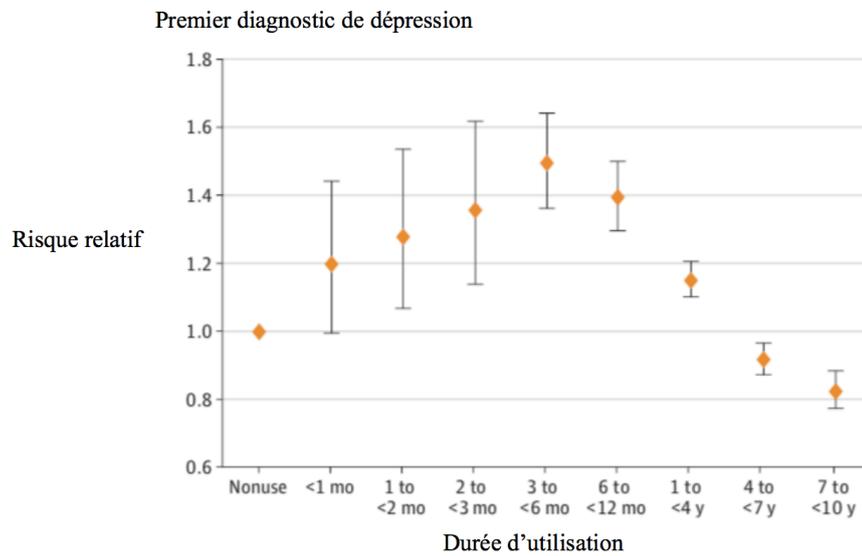
Parmi les 1 061 997 femmes suivies en moyenne pendant 6,4 ans avec un âge moyen de 24,4 ans, 6 999 premières tentatives de suicide et 71 suicides ont été identifiés. Comparativement aux non-utilisatrices, les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés avaient un risque relatif (RR) de première utilisation d'un antidépresseur de 1,23 (intervalle de confiance (IC) à 95%, 1,22-1,25). Les utilisatrices de pilules progestatives seules avaient un risque relatif (RR) pour la première utilisation d'un antidépresseur de 1,34 (IC à 95%, 1,27-1,40), les utilisatrices d'un patch contraceptif (norgestrolmine) de 2,0 (IC à 95%, 1,76-2,18), les utilisateurs d'un anneau vaginal (étonogestrel) de 1,6 (IC 95%, 1,55-1,69) et les utilisatrices d'un système intra-utérin au lévonorgestrel de 1,4 (IC 95%, 1,31-1,42).

Pour les diagnostics de dépression, des estimations similaires ou légèrement inférieures ont été trouvées. Les risques relatifs diminuent généralement avec l'âge. Les adolescentes (15-19 ans) utilisant des contraceptifs oraux combinés avaient un RR d'une première utilisation d'un antidépresseur de 1,8 (IC à 95%, 1,75-1,84) et celles qui utilisaient des pilules à progestatif seul de 2,2 (IC à 95%, 1,99 -2,52).

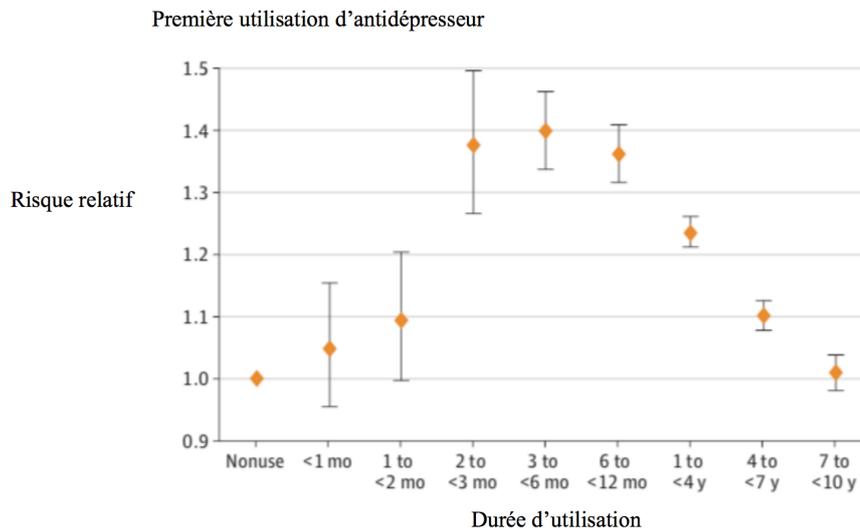


**Figure 21 : Risque relatif de première utilisation d'antidépresseurs en fonction du type de contraceptifs**

L'évaluation de l'association entre la durée d'utilisation et le risque de première utilisation des antidépresseurs a démontré des risques relatifs croissants avec la durée d'utilisation. Six mois après le début de l'utilisation des contraceptifs hormonaux, le RR de l'utilisation des antidépresseurs a culminé à 1,4 (IC à 95%, 1,34-1,46) et le RR pour un premier diagnostic de dépression a culminé à 1,5 (IC à 95%, 1,36-1,64).



**Figure 22 : Association entre la durée d'utilisation des contraceptifs hormonaux et le risque de premier diagnostic d'une dépression**



**Figure 23 : Association entre la durée d'utilisation des contraceptifs hormonaux et le risque de première utilisation des antidépresseurs**

Dans cette étude, la prescription d'antidépresseurs et le diagnostic de dépression ont été subséquents à l'utilisation de tous les modes de contraception hormonale. Cette découverte est conforme à la théorie de l'implication de la progestérone dans l'étiologie de la dépression, car le progestatif domine les contraceptifs combinés et les contraceptifs uniquement à base de progestine. Le risque élevé chez les femmes utilisant le patch transdermique et l'anneau vaginal par rapport à la pilule correspondante est probablement une question de dose plutôt que de voie d'administration (70). Les produits à base de progestatifs, incluant le système intra-utérin au lévonorgestrel, impliquaient également un risque accru de l'utilisation d'antidépresseurs et un diagnostic de dépression, étayant la constatation que, bien que le système intra-utérin lévonorgestrel fonctionne principalement localement, il fournit également du lévonorgestrel à la circulation systémique (71). Les adolescentes qui utilisaient la contraception hormonale présentaient des risques plus élevés que les femmes en général.

Parmi les points forts de cette étude, citons l'inclusion essentiellement non sélective de toutes les adolescentes et femmes âgées de 15 à 34 ans vivant au Danemark et suivies pendant 14 ans sans perte de suivi et d'une population d'étude de 1 million de femmes. Les informations sur l'utilisation de la contraception hormonale et des antidépresseurs ont été obtenues au moyen de codes barres, ce qui a éliminé le biais de remboursement. Les femmes qui utilisaient un antidépresseur ou qui avaient un diagnostic de dépression avant l'entrée dans l'étude étaient exclues. Ensuite, les femmes ont été temporairement censurées pendant la grossesse et 6 mois après l'accouchement pour réduire l'influence de la dépression post-partum. L'information sur l'utilisation des contraceptifs hormonaux a été mise à jour quotidiennement et utilisée comme covariable variable dans le temps.

Parmi les limites de cette étude : nous ne nous attendons pas à ce que les omnipraticiens soient plus susceptibles de prescrire une contraception hormonale aux femmes à risque de dépression, car la dépression est mentionnée dans la notice comme un effet indésirable possible. Par conséquent, la sélection inverse est plus probable, ce qui implique une sous-estimation potentielle des risques relatifs.

Nos données indiquent que les adolescentes sont plus sensibles que les femmes plus âgées à l'influence de l'utilisation des contraceptifs hormonaux sur le risque de première utilisation des antidépresseurs ou de la survenue de la première dépression. Ce résultat pourrait être influencé par l'attrait de la susceptibilité, mais aussi par le fait que les adolescentes sont plus vulnérables aux facteurs de risque de dépression (72).

Nous devons considérer que toutes les personnes déprimées ne sont pas traitées avec des antidépresseurs ou vues dans des cliniques psychiatriques ou des hôpitaux (73).

De plus, les antidépresseurs sont prescrits pour le traitement d'affections autres que la dépression, bien que la dépression soit l'indication principale (environ 80%) de la prescription d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (74) (75).

Si les médecins prescripteurs sont plus attentifs à l'apparition des symptômes dépressifs chez les patients auxquels ils ont prescrit des contraceptifs hormonaux, cela pourrait impliquer un biais de détection. Néanmoins, un tel biais ne peut probablement pas expliquer le risque accru de premier diagnostic de dépression dans un hôpital psychiatrique parce que ces diagnostics reflètent le plus grave.

Il est conclu que l'utilisation de la contraception hormonale, en particulier chez les adolescentes, était associée à l'utilisation subséquente d'antidépresseurs et à un premier diagnostic

de dépression, suggérant que la dépression pourrait être un effet indésirable potentiel de l'utilisation de contraceptifs hormonaux (69).

L'adolescence étant une période caractérisée par des changements des hormones sexuelles et des exigences culturelles et sociales, susceptibles d'accroître l'influence de tout facteur supplémentaire pouvant causer des troubles de l'humeur, comme l'utilisation de la contraception hormonale (76).

- **Ellen Wiebe**, gynécologue et chercheuse à l'Université de Colombie-Britannique, met en évidence que la part des femmes subissant des effets secondaires de type psychologiques mais également sexuels, sous contraception hormonale est semblable à l'étude danoise. A la suite de ses recherches, environ 30% des femmes en souffrent. Elle constate un point fort de l'étude danoise qui est une longue période de suivi de 13 ans, étant donné que les symptômes dépressifs ou du moins la prise de conscience que quelque chose va mal, ne surviennent pas immédiatement.

*« Beaucoup de femmes m'ont dit qu'elles n'avaient pas réalisé que quelque chose clochait. Certaines prenaient la pilule pendant plus de dix ans avant de s'en rendre compte lorsqu'elles ont arrêté la pilule pour une autre raison, un petit ami qui s'absente pendant longtemps, ou alors elles ont oublié de renouveler leur prescription. Et tout à coup, elle se sentaient tellement mieux, beaucoup moins irritables et avec bien plus de désir sexuel. »*

Selon cette gynécologue, les troubles émotionnels ne sont pas rares. Ces fluctuations peuvent être ponctuées par des symptômes précis, en effet elle a pu observer des crises de larmes qui reviennent le plus souvent et une prédisposition à la colère et l'irritabilité (43).

- **Lisa Welling**, psychologue, réalisa une étude afin d'analyser les moyens contraceptifs sur 154 femmes et a émis l'hypothèse que la dose d'hormones synthétiques consommées par la femme pourrait avoir un impact sur les traits de personnalité.

Bien que les effets secondaires physiques des contraceptifs hormonaux soient bien établis, (77) les chercheurs n'ont commencé que récemment à étudier les effets secondaires psychologiques et comportementaux de l'utilisation des contraceptifs hormonaux. Actuellement, les preuves suggèrent que les œstrogènes synthétiques dans les contraceptifs hormonaux peuvent entraîner des changements dans le comportement des femmes. Les femmes qui utilisent les contraceptifs hormonaux éprouvent plus de jalousie (78) et utilisent plus souvent les stratégies de fidélisation (79) des partenaires que les autres femmes. Cette augmentation de la jalousie et du « gardiennage » est associée au niveau d'œstrogène synthétique, mais pas au taux de progestatif chez les contraceptifs hormonaux. Les femmes utilisant des contraceptifs plus riches en œstrogènes synthétiques déclarent plus de jalousie et de surveillance du partenaire que les femmes utilisant d'autres contraceptifs.

Collectivement, ces résultats impliquent que les œstrogènes synthétiques administrés via les contraceptifs hormonaux modifient les aspects du comportement des femmes, ce qui peut refléter des changements sous-jacents dans la personnalité.

Il est prédit que le niveau d'œstrogène synthétique prédira les traits de personnalité des femmes, en particulier le névrosisme et l'extraversion (80).

Ici, l'extraversion était plus faible et le névrosisme était plus élevé chez les femmes prenant des contraceptifs hormonaux à dose plus élevée en œstrogène synthétique. La faible extraversion et le haut névrosisme prédisposent les gens à être pessimiste (81), à un bien-être subjectif faible, (82), une anxiété élevée, à la dépression (83) et à la jalousie (84).

Avec d'autres recherches sur les contraceptifs hormonaux (78, 85, 86), cela suggère que des niveaux élevés d'œstrogènes de synthèse dans les contraceptifs hormonaux peuvent avoir un impact négatif sur la personnalité, ce qui peut avoir des conséquences en aval sur les comportements intra-couple et autres comportements sociaux (80).

Il est possible que les différences observées dans la personnalité liées à la contraception hormonale puissent être une conséquence directe des altérations neurologiques provoquées par la pilule. Récemment, Petersen, Touroutoglou, Andreano et Cahill (87) ont associé l'utilisation de contraceptifs oraux à des diminutions localisées de l'épaisseur corticale dans le cortex latéral orbitofrontal et le cortex cingulaire postérieur. Ces régions du cerveau sont supposées être impliquées respectivement, dans la régulation des émotions et l'évaluation des états internes (87). Mis en parallèle avec les résultats de l'étude actuelle, il est possible que l'œstrogène synthétique trouvé dans les contraceptifs hormonaux combinés puisse agir pour diminuer l'épaisseur corticale de ces régions du cerveau, ce qui peut entraîner des changements associés à l'extraversion, névrosisme et autres comportements associés. Bien que hautement spéculative, la recherche future devrait étudier cette possibilité (80).

Suite à cette étude, elle pût constater que les femmes qui étaient sous contraceptif fortement dosé en oestrogènes étaient plus introverties et étaient plus sujettes au risque de névrose. Il n'y avait aucun effet du niveau de progestérone synthétique sur l'un des traits de personnalité (80).

On sait effectivement que les contraceptifs inhibent la synthèse naturelle d'oestrogènes et de progestérone, et les maintiennent à un niveau stable tout au long du cycle, alors qu'ils devraient varier et être produits dans des doses différentes (45).

*« Combiné avec un niveau réduit d'extraversion, un névrosisme élevé prédit une interprétation négative d'évènements objectifs de la vie. Un faible bien-être, s'il est relié à la prise de contraception hormonale, pourrait expliquer partiellement une fréquence accrue de dépression chez les utilisatrices » (80)*

Malgré toutes ces études, il reste difficile de confirmer les effets que peut avoir la pilule sur l'humeur au niveau du ressenti personnel. En effet, la pilule étant souvent débutée à l'adolescence, il est difficile de distinguer ce qui est notre véritable comportement de celui qui est induit par la pilule. Ce qui reste sûr, c'est que de nombreuses femmes ayant arrêté la pilule, ont ressenti un bien être (45).

Il est important de préciser que cela ne concerne bien évidemment pas toutes les femmes, et que beaucoup d'entre elles qui subissaient des troubles psychologiques et émotionnels pendant leur cycle menstruel, ont pu y mettre fin grâce à la prise de la pilule (45).

Il n'est pas question de remettre en cause la contraception orale qui offre une grande liberté aux femmes et permet de gérer beaucoup de problèmes (acné, règles irrégulières et douloureuses etc.). Cependant, ces différentes études doivent nous rendre attentif à ce lien, même si certaines études restent contradictoires vis à vis de celui-ci. Ainsi, lorsqu'une adolescente manifeste brusquement des troubles de l'humeur, on doit s'interroger si sa pilule pourrait influencer son état et si dans ce cas, l'arrêt de la pilule ne serait pas conseillé momentanément (88).

- Cependant de nombreuses études viennent contredire ces propos, une étude d'octobre 2016 publiée dans une revue (Medline) dédiée à la contraception, a évalué la littérature dans ce domaine sur les 30 dernières années.

Il en ressort aucune évidence quant à l'augmentation de l'occurrence ou de la détérioration d'un état dépressif, lié à la contraception orale (89) (90).

Il constate que la plupart des femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne démontrent aucun effet ou un effet positif sur l'humeur (91)(92), avec une faible incidence des effets indésirables. De plus, les contraceptifs moins dosés en progestatifs androgéniques pourraient avoir moins d'effets indésirables sur l'humeur et une administration continue et peut-être non orale des CHC aurait également moins d'effet sur l'humeur. Pour finir les femmes ayant des troubles de l'humeur sous-jacents pourraient être prédisposées à des troubles émotionnels.

Les auteurs reprochent à la plupart des études réalisées d'utiliser des méthodes et des évaluations trop disparates et estiment finalement qu'il est difficile de conclure à un lien significatif entre la prise de contraceptifs oraux et l'apparition de troubles de l'humeur comme la dépression. Ils soumettent d'attendre des études prospectives de bonne qualité et entre-temps les auteurs conseillent d'utiliser la pilule contraceptive en toute confiance estimant que ces effets sur l'humeur restent peu fréquents (93).

## **Conclusion**

Suite à ces différentes études scientifiques, nous pouvons nous rendre compte de la répercussion des hormones de synthèse sur le comportement de la femme.

En effet, les troubles de l'humeur, l'anxiété et la dépression impliqueraient l'action des hormones de synthèse sur plusieurs régions cérébrales notamment celles impliquées dans les émotions, la peur et le stress.

D'une part les hormones de synthèse modifient l'effet du cortisol, hormone du stress, entraînant une moins bonne adaptation vis à vis des situations à risque. D'autre part, elles entraînent une hyperactivité des structures impliquées dans la peur.

De plus, elles diminuent la synthèse de sérotonine et de dopamine en interférant avec le métabolisme de la vitamine B6.

On remarque aussi, que le taux d'oestrogène de synthèse influence les traits de personnalité de la femme. En effet, ils entraînent une atrophie des régions impliqués dans l'émotion : un taux élevé d'oestrogènes de synthèse augmentent la nervosité, la jalousie et diminuent l'extraversion chez la femme.

La progestérone, quelque soit sa concentration influence l'humeur féminine par augmentation de la synthèse de monoamine oxydase, enzyme dégradant la sérotonine.

Suite à toutes ces modifications, il en résulte une augmentation de la dépression, des sautes d'humeur, une plus grande émotivité et du stress chez les femmes consommant des contraceptifs hormonaux.

Cependant certaines études mentionnent l'absence d'effet des hormones de synthèse sur l'état psychologique de la femme.

Mais une chose reste sûre, c'est que de nombreuses femmes ayant arrêté leur contraception hormonale ont ressenti un bien être.

### III- Troubles de la libido

#### 1. Définition et physiologie

« La santé sexuelle fait partie intégrante de la santé, du bien-être et de la qualité de vie dans leur ensemble. C'est un état de bien-être physique, émotionnel, mental et social en relation avec la sexualité, et non pas simplement l'absence de maladies, de dysfonctionnements ou d'infirmités. » (94).

D'après diverses études, 10 à 50% des femmes adultes vont connaître des troubles du désir sexuel au cours de leur vie.

Le trouble du désir sexuel féminin est caractérisé par une absence ou une diminution des fantasmes sexuels ou du désir d'activité sexuelle (95).

La libido synonyme d'appétit sexuel, n'est pas fixe au cours du temps. Le désir sexuel peut être impacté par des raisons hormonales (baisse de testostérone chez l'homme ou lors des périodes du cycle menstruel chez la femme). Des troubles de l'humeur, de la dépression ou certains médicaments peuvent aussi être responsables de cette baisse de désir (95).

Il existe un contrôle de la sexualité : (Annexe 6 )

- au niveau central par la dopamine, l'ocytocine et la sérotonine
- au niveau périphérique par le monoxyde d'azote et la noradrénaline chez l'homme et le peptide vasoactif et neuropeptide Y chez la femme (96)

En périphérie chez la femme, la réponse vasculaire périnéale (vulve, vagin) et les variations de tonus de la musculature lisse du vagin sont régulés par l'acétylcholine, la noradrénaline, le peptide vasoactif intestinal (VIP), le monoxyde d'azote, le neuropeptide Y et la substance P.

Le système limbique lui joue un rôle indispensable dans l'initiation et le déroulement des comportements sexuels.

Au niveau central, la dopamine va faciliter la réponse sexuelle et intervenir dans le système de récompense en rapport avec la quête de plaisir.

Il a été établi chez la femme, l'implication de la dopamine directement ou indirectement dans le désir sexuel par l'intermédiaire de la prolactine. En effet, à une diminution de la libido est corrélée une baisse de la dopamine.

La libération d'ocytocine est stimulée par l'oestradiol, la concentration oestroprogestative, l'hypoglycémie et l'angiotensine. Un pic de sécrétion est observé lors de l'ovulation et sa concentration est prépondérante pendant la phase lutéale. Une hypothèse suppose que l'ocytocine augmenterait aussi en phase d'excitation et pendant l'orgasme (96).

La forme la plus courante d'oestrogènes est l'estradiol  $17\beta$ . Au niveau central, les oestrogènes influenceraient directement la libido féminine via des neurones de l'hypothalamus.

De plus, ils sont impliqués dans la sensibilisation de la peau, stimuli sexuel externe, la trophicité vaginale et la lubrification.

Mais le rôle de la progestérone dans la réponse sexuelle féminine reste encore mal établi.

Chez la femme, la testostérone va stimuler le désir sexuel par l'intermédiaire de récepteurs à la surface de l'hypothalamus et du système limbique.

La testostérone et le  $\Delta 4$ -androstènedione sont synthétisés par le stroma ovarien et la thèque interne du follicule. Un pic de sécrétion a lieu pendant l'ovulation et sa concentration sanguine est plus importante en phase lutéale.

La production de testostérone est assurée par l'ovaire (5 à 25%), la glande surrénale (5 à 25%) et en grande majorité par la conversion périphérique de l'androstènedione (50%).

La testostérone sous forme libre (2%) est le principal modulateur androgénique chez la femme, le reste étant lié à la SHBG ou l'albumine.

La libération de prolactine induite par les oestrogènes, les opioïdes, le VIP, la substance P et les sérotoninergiques va venir influencer le désir sexuel. Un hyperprolactinémie entraînera une baisse de la libido (96).

## 2. Témoignages

Suite au sondage réalisé sur 3 616 femmes par Sabrina Debusquat pour la rédaction de son livre « J'arrête la pilule », la baisse de la libido sous pilule contraceptive est le premier effet secondaire rapporté.

Certains témoignages ont pu être recueillis : (98)

*« Quand j'ai arrêté la pilule en 2016, j'ai surtout découvert ma sexualité ! Je prenais la pilule depuis mes 17 ans. Je ne ressentais aucun plaisir car la pénétration faisait trop mal à cause d'une sécheresse vaginale et j'ai cru que c'était moi le problème. Et là je me rends compte que c'était la pilule ! À 29 ans je découvre enfin les joies de la sexualité avec mon partenaire ! Je ne reviendrai jamais en arrière. »*

*« La pilule m'a empêché d'avoir une sexualité épanouie pendant des années, mon seul regret est de ne pas avoir arrêté plus tôt. Je le vois maintenant. Mais avant d'arrêter, je trouvais juste cela commode, je pensais que toutes les femmes étaient comme moi. J'ai de la chance d'avoir un mari patient mais j'en veux à la pilule... »*

*« Sous pilule de 19 à 33 ans puis stérilet hormonal. Après le retrait du stérilet je redécouvre, à 44 ans, que j'ai une libido. C'est bien triste... Toutes ces années perdues... »*

*« J'ai l'impression que mon histoire est celle de nombreuses trentenaires : on prend la pilule très tôt, on l'arrête pour tomber enceinte et on découvre sur le tard sa « vraie » nature (« ah bon, je peux avoir du désir aussi fort que ça, moi qui n'avais jamais très envie de faire l'amour avant ? »). Je regrette de ne pas avoir su plus tôt combien ma vie sexuelle était affectée par ces hormones. Ma jeunesse aurait peut-être été beaucoup moins déprimante à cet égard : dans quelle mesure le vaginisme dont j'ai souffert était induit par le manque de lubrification naturelle ? Et si mon désir n'avait pas été bridé par cette camisole chimique ? Mais, comme j'avais presque toujours vécu avec, je ne m'en rendais même pas compte. La caverne de Platon version hormonale. »*

*« Un an après un changement de pilule j'ai commencé à ressentir des douleurs pendant et après les rapports. On m'a traitée pour « mycoses » mais la situation empirait (perte de désir, peur lors des rapports, détérioration de ma relation de couple). La gynéco me parlait de « vaginite chronique », disait « c'est comme ça pour beaucoup de femmes, il n'y a pas d'explication »... En deux ans, aucun médecin ne m'a dit que ce problème pouvait venir de la pilule (je l'avais pourtant suggéré moi-même). Après tant de traitements, ma flore vaginale est abîmée et ne retrouvera peut-être jamais son état d'origine (sensibilité et fragilité anormale). »*

*« Je ne me suis jamais sentie aussi bien au quotidien que depuis l'arrêt de la pilule, j'ai une nouvelle vie : ma vie ! On a beau dire qu'une libido à zéro c'est un effet secondaire bénin, quand ça mène un couple au divorce c'est loin d'être bénin. »*

*« Je suis en colère car pour moi la pilule était synonyme de liberté. Or, en l'arrêtant et en retrouvant une grande partie de ma libido, je me suis rendu compte que c'était faux. Je ne savais pas que je l'avais perdue ! Ça me fait encore enrager aujourd'hui. »*

*« On me l'a donnée à 15 ans et au fur et à mesure des années elle a étouffé ma libido et ma sexualité. Alors pour la « libération sexuelle » on repassera... »*

*« Je ne reprendrai plus jamais la pilule ni d'hormones sous quelle forme que ce soit. A 42 ans, j'ai l'impression de découvrir ma vraie sexualité, et qu'on m'en a privé pendant 20 ans. »*

*« J'ai l'impression d'avoir découvert ma libido à 30 ans... après un certain temps passé sans pilule. Je repense à tous les questionnements, le mal-être et les tourments que m'a causé ma libido éteinte alors que j'étais en pleine découverte de ma sexualité... Peut-être que ce n'est pas la faute de la pilule mais, en entendant les expériences similaires de mes amis, je ne peux pas m'empêcher de me dire qu'elle a bien dû jouer un rôle. »*

*« Le pic de libido élevé pendant l'ovulation est pour moi un moment fort du cycle de la vie d'une femme. Je me suis sentie amputée sans cette sensation quand j'ai essayé de reprendre la pilule. Pour moi c'est réellement une castration chimique dont on ne parlait pas du tout il y a dix ans. Je suis heureuse de découvrir que cela devient un sujet d'actualité. »*

*« Chez moi, la pilule a entraîné rapidement une sécheresse vaginale puis des mycoses qui ont persisté malgré les nombreux changements de pilule. J'ai mis du temps à comprendre que cela avait un lien avec ma pilule. Malheureusement, tout cela a entraîné un blocage psychologique dont je peine à me sortir même après plusieurs années sans pilule. »*

*« J'ai commencé la pilule en même temps que ma vie sexuelle. Pour moi, il était impossible de faire le lien entre mes symptômes et le traitement. J'ai donc naturellement associé les mycoses et autres problèmes de ce type à la sexualité plus qu'à la pilule, qu'on m'avait présenté comme « micro dosée » donc « inoffensive ». Il a fallu que j'attende mes 26 ans et une envie de grossesse pour arrêter la pilule, retrouver mes cycles et la libido qui allait avec... »*

La pilule contraceptive n'est que très peu remise en cause par le corps médical lors de plaintes de baisse de la libido par les femmes.

Cependant à travers ces quelques témoignages, on peut constater le réel impact de la pilule contraceptive sur le bien-être des femmes. En effet, cela retentit sur leur qualité de vie au quotidien et sur le bonheur de leur couple.

Il est alors important de comprendre comment les contraceptifs hormonaux influencent sur la libido féminine et d'arrêter de considérer cet effet secondaire comme « bénin », qui affecte de façon néfaste un grand nombre de femmes.

### 3. Etudes scientifiques

Un compte rendu alarmant du centre de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), recense 1743 signalements de diminution de libido associés à l'utilisation d'une contraception progestative ou oestroprogestative. 694 femmes rapporteraient même une extinction totale de leur libido, ainsi que des dépressions, troubles de l'humeur et de l'anxiété (99).

Ces effets secondaires émotionnels et sexuels ont été les meilleurs prédicateurs de l'abandon/changement d'une contraception (100) mais ces effets ont été largement ignorés dans la littérature de recherche (101).

Des études ont été réalisées afin d'explorer l'impact de la contraception hormonale sur la libido. La plupart de ces études ont choisi de quantifier la fonction sexuelle féminine grâce à un indice de la fonction sexuelle féminine (IFSF). D'après une étude, les résultats confirment la fiabilité et la validité psychométrique (ainsi que clinique) de l'IFSF dans l'évaluation des dimensions clés de la fonction sexuelle féminine dans des échantillons cliniques et non cliniques (102).

- D'après l'étude « Pilule et Libido » de 2007, 20 à 40% des femmes révèlent ressentir une baisse de leur désir sexuel sous pilule.

Catherine Solano, sexologue, affirme que la pilule contraceptive diminue la fabrication de testostérone par les ovaires, hormone importante dans le désir sexuel féminin.

Cependant, certaines femmes n'ont pas perdu d'intérêt sexuel en dépit d'une réduction substantielle de la testostérone libre, et il n'y avait globalement aucune preuve que la réduction de la testostérone libre affectait la jouissance de l'activité sexuelle avec un partenaire. Les résultats sont compatibles avec l'idée que certaines femmes peuvent être plus sensibles aux variations du taux de testostérone total que d'autres (103) : hypothèse d'un polymorphisme génétique.

De plus selon elle, la pilule contraceptive ne serait pas le moyen contraceptif le plus adapté chez les jeunes filles au début de leur vie sexuelle (104).

*« En effet, les adolescentes en manque de testostérone ont moins d'élan sexuel. Pas encore habituées à ressentir un désir sexuel adulte, elles ne peuvent pas comparer ce qu'elles éprouvent avec ce qu'elles pourraient éprouver sans pilule. »*

*« Ces jeunes filles ne vont pas mettre en place des circuits érotiques, des fantasmes personnels (fortement associés au taux de testostérone). Les expériences liées aux émotions sexuelles sont atténuées et leur empreinte légère, parfois inexistante. Les hormones contraceptives leur volent ces expériences, souvent merveilleuses sur le plan du ressenti, de la découverte de la libido. Et elles ne remplaceront peut-être jamais ce qu'elles n'ont pas vécu. Même si elles arrêtent la pilule, leur libido ne sera plus celle d'une adolescente, et même si elle réapparaît dans toute sa force, ayant déjà vécu des expériences sexuelles, l'empreinte ne sera plus la même. Je pense que nous sommes donc en train de sacrifier l'élan sexuel de toute une génération, d'autant plus que des jeunes filles prennent la pilule de plus en plus tôt, parfois dès 14 ou 15 ans. » (104).*

En effet, sans pilule, en milieu de cycle le taux d'oestrogènes est à son maximum, la libido atteint un pic au moment de l'ovulation (pic d'oestrogène), moment propice à la fécondation, puis diminue lorsque le taux de progestérone grimpe.

Contrairement aux femmes sous pilule dont l'ovulation est inhibée, les pics de désir sont moins élevés voire absents (104).

Les pilules faiblement dosées en œstrogènes peuvent parfois provoquer une sécheresse vaginale, perturbant ainsi le plaisir et donc le désir sexuel. Les pilules à base d'antiandrogène vont venir impacter le taux de testostérone de façon importante soit le désir sexuel donc la libido (104).

Les contraceptifs oraux à faible dose (20 µg) diminuent la testostérone libre, mais ne sont pas associés à des altérations de la sensation clitoridienne ou vestibulaire (105).

- L'utilisation des contraceptifs hormonaux a été associée à une diminution de la synthèse ovarienne des androgènes (testostérone libre et totale) et une augmentation de la production de SHBG (sept fois plus présente chez les femmes utilisant une contraception orale (106)) (107). Les différences observées au niveau du SHBG, qui reflètent l'équilibre oestrogène-androgène, peuvent être attribuées aux propriétés androgènes intrinsèques (ou antiandrogènes) des progestatifs contenus dans les contraceptifs hormonaux (108).

Lors d'un arrêt de la contraception orale, le taux de SHBG va diminuer. Cependant, il restera tout de même quatre à cinq fois supérieur par rapport à une femme n'ayant jamais consommé de contraception orale (106).

Les conséquences à long terme sur la santé sexuelle, métabolique et mentale pourraient résulter d'une élévation chronique de la SHBG chez les femmes qui prennent, ou ont pris, un contraceptif oral.

Il est suggéré que la pilule tuerait la libido des femmes sur le long terme.

### **Une exposition prolongée aux œstrogènes de synthèse des CO induit-elle une empreinte génétique et une augmentation de l'expression génique de la SHBG dans le foie chez certaines femmes ? (109)**

- Une autre étude s'est intéressée à l'effet des hormones sexuelles dans les contraceptifs oraux sur le score de la fonction sexuelle féminine (IFSF).

Suite à cette étude, il est conclu que l'index de la fonction sexuelle féminine est influencé négativement par l'utilisation des contraceptifs oraux. Cependant, l'impact d'une teneur en progestatifs androgéniques ou antiandrogéniques ou de différentes doses d'EE comme facteurs modulateurs de la fonction sexuelle féminine semble négligeable (110) (111).

- Il est mis en évidence une perturbation des relations sexuelles en raison d'une sécheresse vaginale et de la perte de désir lors d'utilisation de contraceptifs oraux combinés ou d'anneau vaginal (112).

Selon une étude italienne, la contraception orale est associée à une augmentation de la douleur pendant les rapports sexuels, une diminution de la libido ainsi qu'une diminution de la fréquence des rapports sexuels et de l'orgasme (113) (114).

- Toujours dans le même sens, mais cette fois chez les primates, une étude, conclut à une diminution de la prise d'initiative des mâles face à une femelle sous contraception orale (115).
- Cependant, il a été noté qu'à l'inverse la pilule pouvait avoir une influence bénéfique sur la libido. En effet, synonyme de liberté sexuelle, elle réduit la peur d'une grossesse non désirée (104).
- Après un analyse critique de littérature des trente dernières années à ce sujet, il est conclu qu'il n'existe aucun lien cohérent entre un déterminant hormonal ou biologique sur le désir sexuel. Une combinaison complexe et idiosyncratique d'effets biologiques, psychologiques et sociaux affecteraient le désir sexuel (116).
- Le type de contraceptif utilisé peut affecter le désir sexuel solitaire et dyadique (117).  
Concernant le DIU au lévonorgestrel, des études ont montré une amélioration de la qualité de vie, avec une diminution de la douleur liée aux rapports sexuels et une amélioration du désir sexuel (118).  
L'anneau contraceptif vaginal semble exercer un effet positif supplémentaire sur l'aspect psychologique des femmes et de leurs partenaires, ce qui se manifeste par une complicité et une satisfaction sexuelle améliorées (119).

## **Conclusion**

A travers ces études ressortent plusieurs hypothèses concernant le rôle de la contraception hormonale sur la libido :

- Diminution de la libido
  - Action anti-androgénique directe, ainsi qu'une augmentation du taux de SHBG diminuant le taux de testostérone libre, hormone du désir sexuel.
  - Corrélation entre la dose d'oestrogènes et le taux de SHBG
- Augmentation de la libido
  - Perte de craintes liées à une grossesse, permettant une plus grande liberté dans l'expression du désir et donc une augmentation de la libido

Les effets secondaires sexuels des contraceptifs hormonaux ne sont pas bien étudiés, en particulier en ce qui concerne l'impact sur la libido (120).

Pourtant cet effet indésirable est clairement mentionné dans certaine notice « baisse de libido » (121).

Les propos restent très controversés. Les résultats sont mitigés, cependant dans l'essai le plus récent et bien mené, une diminution de la libido chez les utilisatrices de contraceptifs oraux a été démontrée. Dans l'ensemble, les femmes ressentent des effets positifs, des effets négatifs, ainsi que pas d'effet sur la libido pendant l'utilisation de CO (contraceptif oral) (122).

Bien que l'on sache que les COC (Contraceptifs oraux combinés) peuvent causer un dysfonctionnement sexuel chez les femmes, il n'y a actuellement aucune recommandation de dépistage de la fonction sexuelle avant et après l'initiation des COC (123).

Il est indéniable que le désir sexuel féminin n'est pas impacté que par ces hormones de synthèse mais également par d'autres facteurs psychologiques, sociaux, environnementaux, médicaux...

Les professionnels de la santé doivent être conscients que les contraceptifs hormonaux peuvent avoir des effets négatifs sur la sexualité féminine afin qu'ils puissent conseiller et prendre soin de leurs patientes de manière appropriée (120).

L'évaluation de la fonction sexuelle devrait être faite au début des COC, ainsi qu'à intervalles réguliers par la suite. Cela permettrait de gérer la dysfonction sexuelle liée au COC de façon précoce, par exemple en transférant le patient vers des COC de nouvelle génération ou d'autres formes de contraception (123).

Il a été montré que les COC contenant du 17 $\beta$ -œstradiol sont une innovation qui pourrait aider les femmes à ne pas souffrir d'un faible désir sexuel pendant l'utilisation de COC hypoandrogénique (124).

#### **IV- Le stérilet Mirena®**

L'affaire du stérilet Mirena® est peut être le début d'un scandale sanitaire mondial, avec des milliers de plaintes en Espagne, Etats-Unis contre des effets secondaires délétères.

Suite à de nombreux témoignages en France, l'ANSM commence à admettre les effets indésirables du contraceptif hormonal.

Au delà de la dépression, des crises d'angoisse, des vertiges, de douleurs aux seins et des pertes de libido, certaines femmes ont aussi subi des baisses de la vue, des calculs biliaires, des pertes de cheveux, ou de la tachycardie (125).

Il existe près de 50 groupes Facebook répartis dans autant de pays, de femmes victimes des effets secondaires du Mirena® à ce jour. Ceci renvoie, au delà du potentiel scandale sanitaire, à des formes de maltraitements subies par les femmes dans leur parcours contraceptif en gynécologie (126).

Le majeur problème autour de cette affaire n'est pas l'omission de ce type effets indésirables dans la notice de Bayer mais une absence d'information par les gynécologues (125).

En effet aucun rapport de pharmacovigilance n'a été fait par le corps médical suite aux nombreuses plaintes d'effets indésirables par le stérilet Mirena®.

Cette démarche étant extrêmement importante afin de pouvoir déclencher une réévaluation du dispositif, et peut être amener à un changement de notice ou de protocole (125).

Le dispositif intra-utérin Mirena® au lévonorgestrel est actuellement recommandé comme contraceptif de première ligne avec une influence intra-utérine exclusivement locale. Cependant, des essais cliniques récents ont identifié des effets secondaires qui semblent être médiés de manière systémique, notamment une humeur dépressive et une labilité émotionnelle (127).

*« J'ai commencé à avoir des vertiges, puis à déprimer (...) Je me sentais très mal, déprimée, j'avais des douleurs dans un sein, j'ai demandé à mon gynécologue si ça pouvait être en lien avec mon Mirena®, il m'a dit que non, et que la déprime était purement psychologique (...) J'avais de grosses migraines, et plus de libido, des crises d'angoisse qui se déclenchaient sans aucune raison explicable, ma gynéco m'a dit que c'était normal à mon âge, qu'il ne fallait pas m'inquiéter... » (125).*

*« Au bout de douze à dix huit mois de port du stérilet, j'ai commencé à avoir des vertiges importants, des crises de panique, et un état d'anxiété quasi permanent, à la limite de l'état*

dépressif. Le tout s'est accompagné d'une perte de libido significative, et je n'ai pas fait le lien avec le stérilet tout de suite. J'en ai parlé à une visite de contrôle chez la gynécologue, dix huit mois après l'apparition des symptômes, ça faisait donc trois ans que j'avais le Mirena®. Ma gynécologue a complètement nié le phénomène et s'est quasiment moquée de moi » (125).

« Après avoir eu mes problèmes avec ce stérilet, j'ai trouvé des tas de témoignages de femmes sur des forums, et je trouvais ça complètement fou de voir toutes ces femmes qui parlent avec des médecins qui, eux, ne les écoutent pas, ou refusent de prendre en compte leur problème. Toutes les femmes affectées par le Mirena® sont allées s'informer par Facebook et pas dans un cabinet médical ! Moi, mon médecin gynécologue a complètement nié ce que j'avais, à la limite de me traiter de folle. Mon but c'est qu'au moins les femmes aient la notice quand on leur pose ce dispositif, et qu'elles aient les contrôles qui vont avec. Il n'y a pas d'information de la part des gynécologues sur les effets secondaires du Mirena®, ma gynécologue m'a toujours dit que c'était la révolution, que c'était un dispositif super et parfait, qu'elle même l'avait porté et qu'elle n'avait jamais eu de problèmes, etc... » (125)

« Le Mirena®, ce sont quand même des hormones à administration locale qui ne passent pas dans la circulation générale, donc ça me paraît curieux. Jamais au cours de ma carrière les femmes ne se sont plaintes, et elles étaient très contentes d'avoir leur règles diminuées ou arrêtées. Mais je constate qu'il y a un effet boule de neige : dès qu'il y a quelques personnes qui font des déclarations, ça en entraîne toute une série d'autres » (125).

« Vous savez, aujourd'hui, c'est de plus en plus à la mode de trouver des effets secondaires curieux à tous les dispositifs et tous les produits. »

« La libido, c'est tellement multifactoriel, que pour dire que c'est le Mirena® qui est en cause, il faut se lever tôt. Pour la libido, ce n'est sûrement pas le Mirena® qui est en cause. » (125).

Professeure Sophie Christin-Maître, représentante de La Société Française d'Endocrinologie (SFE), jointe par téléphone, nous explique elle aussi que :

« Les hormones du Mirena® passent très peu dans le sang (...) le Mirena® distille des hormones localement qui ne peuvent pas, à priori, affecter le système général des femmes. Les doses sont totalement infimes pour avoir un effet au niveau hypophysaire... » (128).

Malgré tout, le sujet n'est pas si évident, puisque le gynécologue Martin Winckler déclarait sur l'Obs le 1<sup>er</sup> mai dernier, à propos du stérilet Mirena® :

« L'hormone passe dans le sang, l'hypophyse dans le cerveau enregistre alors qu'il n'y a pas d'ovulation à faire (...) C'est un système de protection. Sinon une femme enceinte pourrait l'être de plusieurs bébés d'âges différents. (...) Toutes les contraceptions hormonales fonctionnent donc sur un blocage de l'ovulation (...) Ce n'est pas une figure de style de dire que ça va dans le cerveau. L'hormone va littéralement dans le cerveau. Et ce n'est pas un truc freudien de dire que les hormones agissent sur le cerveau. » (128).

Malheureusement, l'affaire ne s'est pas arrêtée à seulement des plaintes sur les réseaux sociaux et des demandes de pharmacovigilance.

Après une action en justice en 2013 pour des perforations de l'utérus, le groupe Bayer est attaqué pour de possibles cas de tumeurs et d'hypertensions cérébrales causées aux Etats-Unis par le Mirena®.

Les hormones (lévonorgestrel) délivrées par le stérilet toucheraient le cerveau et augmenteraient le risque de maladie mentale.

Suite à une étude scientifique récente, d'une équipe de médecins dirigée par le Dr Steven Kushner, professeur américain en neurobiologie psychiatrique, il a été constaté que les femmes porteuses du stérilet Mirena® libéraient une plus grande quantité de cortisol (hormone du stress) en situation de stress. Le stress chronique étant considéré comme un facteur de risque important pour la plupart des effets secondaires de type troubles psychiatriques que l'on observe dans les problèmes liés aux hormones.

Ses expériences ont pu montrer que le stérilet Mirena® n'agissait pas seulement localement dans l'utérus (129).

Malgré cette étude, les spécialistes français interrogés à propos des effets secondaires du Mirena affirmaient que la diffusion des hormones par le Mirena® ne l'étaient que de façon locale et ne pouvaient « *en aucun cas passer dans le système général, ou encore que les hormones du Mirena® passent très peu dans le sang (...) le Mirena® distille des hormones localement qui ne peuvent pas, a priori, affecter le système général des femmes. Les doses sont totalement infimes pour avoir un effet au niveau hypophysaire...* » (126).

Lors de cette étude, trois groupes de femmes ont été testées à travers deux études expérimentales et une étude transversale. Le premier groupe était porteuse d'un Mirena®, le deuxième prenait une pilule à base de lévonorgestrel par voie orale et le dernier groupe était exempt de toute contraception (cycle naturel).

Le but était de détecter si le cortisol, l'hormone du stress, soupçonné d'avoir un rôle important dans les effets secondaires de type psychiatriques liés aux hormones, se trouvait en quantité anormale.

Il est constaté que les femmes porteuses d'un DIU LNG avait un taux de cortisol salivaire et capillaire plus élevé lors d'une soumission à un test de stress social Trèves (TSST) ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque.

Grâce à cette étude, il a pu être démontré que le Mirena® n'avait pas seulement une action locale intra-utérine, mais un effet sur tout le corps, la physiologie des femmes et spécifiquement le cerveau.

*« Cette étude démontre de façon indiscutable qu'affirmer que le Mirena® a un effet intra-utérin uniquement local est parfaitement faux. Nous avons prouvé que le Mirena® affecte le reste du corps, la physiologie des femmes, et spécifiquement le cerveau. Le Mirena® affecte le cerveau, nous l'avons démontré. »*

Une connaissance par les femmes des effets indésirables pouvant être liés à Mirena® est indispensable.

L'ANSM élabore actuellement un document d'information à destination des femmes, en collaboration étroite avec l'association « SVH ASSO stérilet vigilance hormones », afin de renforcer l'information des femmes qui choisiraient ce type de contraception.

**Partie IV :**  
**Vers une nouvelle,  
meilleure forme de  
contraception ?**

Même si la pilule reste le moyen contraceptif hormonal le plus employé en France, il existe d'autres techniques non hormonales pour prévenir l'apparition d'une grossesse.

Après avoir vu les différents types de contraceptifs hormonaux disponibles de nos jours, nous avons pu remarquer que les hormones de synthèse n'avaient pas un effet anodin sur le corps féminin à la fois sur le plan psychologique et physique (trouble de l'humeur, dépression, anxiété, diminution de la libido). C'est pourquoi de nombreuses femmes ont décidé de se tourner vers des moyens contraceptifs non hormonaux.

Il existe également d'autres possibilités en cas d'humeur dépressive sous pilule : (50)

- Se compléter en **vitamine B6** (poisson, foie de veau, boeuf ou agneau, céréales complètes, légumineuses) et **magnésium**
- Traiter votre dépression par des **antidépresseurs** qui sont efficaces dans ce cas,
- Commencer une **psychothérapie**.

## I- Dispositif intra-utérin en cuivre

### 1. Présentation

#### a) Description

Il existe actuellement 20 types de dispositifs intra-utérin (DIU) au cuivre sur le marché français. (Tab. 8)

**Tableau 8 : Dispositifs intra-utérins disponibles en France en 2013 (43)**

Modèles de DIU en cuivre	Laboratoire pharmaceutique
Ancore 375 Cu	Euromédial
Copper T 380 A	Euromédial
Gynelle 375	CCD
Mona Lisa Cu 375	HRA Pharma
Mona Lisa Cu 375 (Short Loop)	HRA Pharma
Mona Lisa Cu 375 A QL (Quick Load)	HRA Pharma
Mona Lisa NT Cu 380	HRA Pharma
Multiload Cu-37 (standard)	Schering-Plough
Multiload Cu-375 SL	Schering-Plough
Novaplus T 380 Cu (normal)	Euromédial
Novaplus T 380 Cu (mini)	Euromédial
Novaplus T 380 Ag (maxi)	Euromédial
Novaplus T 380 Ag (normal)	Euromédial

Novaplus T 380 Ag (mini)	Euromédial
NT 380 (standard)	CDD
NT 380 (short)	CDD
TT 380 (standard)	CDD
TT 380 (short)	CDD
UT 380 (standard)	CDD
UT (Short)	CDD



**Figure 24 : DUI au cuivre**

<http://www.sante-guide.fr/reponses-questions-sterilet-cuivre.html>

Le DIU au cuivre mesure environ 3,5 cm de long et a généralement la forme d'un « T », « Y » ou « Ω ». Ils sont en plastique avec un ou plusieurs manchons de cuivre constituant la partie active du DIU. La surface de cuivre doit être supérieure ou égale à 250 mm<sup>2</sup> pour garantir une efficacité satisfaisante (130). Elle varie selon les modèles entre 375 et 380 mm<sup>2</sup>, nombre repris dans la dénomination du DIU. Leurs tailles ainsi que leurs largeurs sont variables. Tous les DUI sont logés dans une canule d'insertion afin de permettre leur mise en place dans l'utérus.

Leur durée d'efficacité est de 3 à 10 ans. Dans la majorité des cas, ils restent en place 5 ans et sont pris en charge à 65% par l'assurance maladie.

## **b) Indications**

Depuis les récentes polémiques sur les pilules de troisième et quatrième génération, la vente de DIU au cuivre a fortement augmenté.

Même si encore certains médecins en France continuent de déconseiller le dispositif intra-utérin pour les femmes n'ayant pas encore eu d'enfants, le ministère des Affaires sociales et de la Santé déclare qu'il n'y a aucune contre-indication portant sur l'âge d'une femme voulant un stérilet. (131).

En pratique, la pose d'un DIU chez une femme nullipare est plus difficile et plus douloureuse, si bien que cette méthode n'est proposée qu'en deuxième intention, en cas d'échec, intolérance ou contre-indication aux méthodes de première intention. (132)

Les gynécologues le conseillent à leurs patientes souffrant d'effets secondaires indésirables sous contraception hormonale, aussi bien aux femmes jeunes et adolescentes qu'aux femmes ayant déjà procréé (31). Celui-ci a l'avantage de ne pas libérer d'hormones et donc d'être dénué d'effets secondaires psychologiques (45).

Il peut aussi être utilisé en tant que contraception d'urgence dans les 5 jours suivant un rapport sexuel non protégé. Dans ce cas là, son mode d'action est double : effet cytotoxique sur les spermatozoïdes présents dans les voies génitales féminines et un effet anti-implantatoire (133).

### **c) Pose**

La pose du DIU au cuivre peut être réalisée par tout médecin ou sage-femme familiarisés avec la technique.

Sa pose peut se faire à n'importe quel moment du cycle mais elle semble préférable juste après la fin des règles (134).

Il est possible de réaliser avant la pose une hystérométrie afin d'évaluer la profondeur, la forme et la sensibilité de l'utérus de la patiente.

La seule recommandation est une désinfection préalable du col de l'utérus avant la pose. Pour certaines patientes qui seraient anxieuses en vue de la pose du DIU, un antalgique ou décontractant pourra être prescrit et pris juste avant la pose (134).

## **2. Mécanisme d'action**

Le cuivre est un métal bioactif ayant une action cytotoxique sur les gamètes. Il altère la mobilité des spermatozoïdes, ainsi que le phénomène de la capacitation, ce qui diminue leur pouvoir fécondant (132). De plus, le cuivre contenu au niveau du mucus cervical, en renforçant le maillage des glycoprotéines, limite le passage des spermatozoïdes à travers le col utérin.

Le dispositif va provoquer dans l'endomètre une réponse inflammatoire chronique qui se traduit par l'afflux de cellules impliquées dans le système de défense immunitaire (135). Ces cellules libèrent des substances pro-inflammatoires comme de l'histamine et des prostaglandines. La muqueuse utérine est aplatie, atrophiée et réduite à sa zone basale. La perméabilité vasculaire est localement modifiée. Cet environnement néfaste ne permet ni la remontée des spermatozoïdes vers l'ovule, ni l'implantation d'un éventuel embryon.

Pour finir, le processus de fécondation lui-même est affecté. Les interactions ovules/spermatozoïdes sont détériorées par le cuivre, ce qui nuit à la reconnaissance puis à la fusion des gamètes pour former un blastocyste (136).

La grande fiabilité de ce moyen de contraception est donc expliquée par ses multiples modes d'action. Ils sont efficaces dès le jour de leur insertion et peuvent être posés jusqu'à 5 jours après la date théorique de l'ovulation (19<sup>ème</sup> jour du cycle) (137).

## **3. Risques de la contraception intra-utérine**

L'effet indésirable principal est une augmentation de l'abondance et de la durée des saignements menstruels. En effet, par la réaction inflammatoire qu'ils engendrent, les DIU au cuivre perturbent la physiologie des vaisseaux de petit calibre et le mécanisme normal de coagulation au sein de l'endomètre (133).

On peut également avoir un risque de complications infectieuses et de perforation ou expulsion lors de la pose (exceptionnel) (133).

Il est essentiel d'informer les femmes portant un DIU qu'il est nécessaire de consulter en urgence en cas de leucorrhées purulentes et/ou malodorantes, ou de métrorragies et douleurs pelviennes inhabituelles. Le risque infectieux est majoré durant les vingt premiers jours après la pose du DIU.

## **Conclusion**

Le dispositif intra-utérin au cuivre est une alternative fiable et peu contraignante à la contraception hormonale. En effet, son indice de Pearl est de 0,8 (138) et son efficacité contraceptive est même meilleure que celle de la pilule en pratique courante puisqu'il n'y a aucun défaut d'observance. Une fois posé, le DIU assurera son action contraceptive pendant plusieurs années. La femme devra consulter son médecin un mois après la pose puis une fois par an pour des examens de surveillance.

Ce DIU au cuivre offre l'avantage de respecter le cycle menstruel naturel de la femme, d'être peu coûteux et remboursé à 65% par l'assurance maladie. L'aspect naturel de cette méthode contraceptive semble être un critère de choix séduisant pour les femmes ne souhaitant pas utiliser d'hormones de synthèse ou sujettes aux EI de ces hormones de synthèse.

Cependant, le respect rigoureux des contre-indications relatives à cette méthode est indispensable. Pour les femmes n'ayant pas encore eu d'enfant, certaines précautions sont nécessaires afin de limiter le risque de maladie inflammatoire pelvienne qui pourrait nuire à leur fertilité ultérieure.

Dans le contexte actuel de méfiance vis-à-vis de la contraception hormonale, la vente des dispositifs intra-utérins a enregistré une augmentation de 43 % durant le premier semestre 2013 par rapport au premier semestre 2012 (139).

## **II- Contraception locale**

Certains gynécologues, n'étant favorables ni à la pilule ni au stérilet, recommandent tout simplement l'utilisation : de **méthodes barrières** qui empêchent le sperme d'atteindre l'ovule. (140)

### **1. Contraception vaginale**

#### **a) Diaphragme et cape cervicale**

Le diaphragme et la cape cervicale se glissent dans le vagin, au contact du col de l'utérus, pour empêcher le passage des spermatozoïdes vers l'intérieur de l'utérus.

Les diaphragmes actuels sont des disques souples et fins, en latex ou en silicone, bombés en coupole, dont la circonférence est bordée par un ressort métallique gainé plat ou spiralé.

La seule cape cervicale disponible actuellement en France est une cape en forme de dôme, en caoutchouc silicone, conçue pour s'adapter parfaitement à l'anatomie du col utérin.

Ils peuvent être posés au moment du rapport mais aussi 2 heures avant le rapport sexuel. Il est conseillé de les utiliser en association avec des spermicides pour une meilleure efficacité. Ils doivent être laissés en place pendant 8 heures après le rapport sexuel et retirés au plus tard dans les 24 heures suivant le rapport. Ils ont l'avantage d'être réutilisables et de pouvoir être mis en place à l'avance (140).

L'efficacité de ces méthodes dépend principalement de la qualité et de la constance de leur utilisation, donc de la motivation de leurs utilisatrices. L'indice de Pearl du diaphragme est de 6 en utilisation parfaite et de 16 en utilisation courante (141). Pour la cape cervicale, l'efficacité dépend de la parité de la femme. Chez la femme nullipare, l'indice de Pearl en utilisation parfaite est de 9 et de 16 en utilisation courante. Chez les femmes uni et multipares, l'indice de Pearl est de 26 en utilisation parfaite et de 32 en utilisation courante. Ils auraient également une action antiseptique, ce qui leur procurerait une certaine efficacité contre quelques IST.

## b) Spermicides

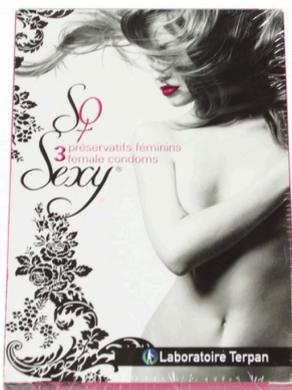
Ils se présentent sous forme d'ovules, d'éponge, de tampon ou encore de gel. Il est recommandé de les utiliser **en association avec une méthode barrière** de contraception afin d'améliorer leur efficacité.

Ils sont introduits dans le vagin avant le rapport sexuel et leur délai d'action varie selon la forme utilisée. L'ovule nécessite généralement une dizaine de minutes pour que le produit se diffuse et pour les autres formes l'effet est immédiat. L'effet contraceptif pour l'ovule sera de 60 minutes et de 8 heures pour le gel (142).

C'est une méthode de contraception vaginale chimique qui est essentiellement représentée par le **chlorure de benzalkonium** et le **chlorure de miristelkonium**. Ce sont des ammoniums quaternaires qui agissent en créant un déséquilibre osmotique (143). Ils provoquent la rupture de la membrane du spermatozoïde, d'abord au niveau du flagelle puis par éclatement de la tête. Ainsi les spermatozoïdes ne peuvent pas atteindre l'ovocyte et le féconder (142).

Leur efficacité est très aléatoire et dépend largement de leur utilisation. Il est important de ne pas utiliser de savon pendant 6 à 8 heures après le rapport car le savon inactive les spermicides et de ne pas pratiquer d'injection vaginale après le rapport (140).

## c) Préservatifs féminins



**Figure 25 : Préservatif féminin**

<https://www.pharma-gdd.com/fr/preservatifs-feminins-femidom>

Le préservatif féminin est une **gaine** en nitrile ou en polyuréthane munie d'un anneau souple aux deux extrémités. Il **se place dans le vagin**, afin de recevoir le sexe masculin au moment de la pénétration. Il a l'avantage de protéger contre les IST et de pouvoir être mis en place plusieurs heures avant le rapport sexuel (140).

## 2. Préservatifs masculins



**Figure 26 : Préservatif masculin**

<http://www.sante-guide.fr/reponses-questions-sterilet-cuivre.html>

L'utilisation du préservatif masculin n'a pas cessé d'augmenter dans le monde depuis trente ans, sûrement en raison de la recrudescence des IST et notamment du VIH. En effet, ce mode de contraception est le seul avec le préservatif féminin à offrir une protection efficace contre les IST (144).

Le préservatif masculin est une **gaine** en latex ou en polyuréthane (en cas d'allergie au latex) qui va retenir le sperme. **Il se déroule sur le pénis en érection avant la pénétration.** Pour l'enlever correctement, avant la fin de l'érection, il faut retenir le préservatif à la base du pénis, puis faire un nœud et le jeter à la poubelle (140).

Il n'est efficace que si on l'utilise **pour tous les rapports sexuels à tout moment du cycle.** S'il est parfaitement utilisé, son efficacité est de 98% mais dans la vie courante elle se rapproche plus de 85% (140).

Pour éviter toute rupture du préservatif avant et pendant le rapport, il est conseillé d'utiliser un gel lubrifiant (éviter la vaseline, l'huile ou tout autre produit gras qui fragiliseraient le préservatif). Il est conseillé que l'homme se retire dès qu'il a éjaculé pour éviter que le préservatif ne glisse (140).

### **Conclusion**

Les méthodes contraceptives locales sont, de nos jours, essentiellement représentées par les préservatifs, et en particulier les préservatifs masculins. En effet les professionnels de santé conseillent rarement les diaphragmes, capes cervicales et spermicides en raison de leur mauvaise efficacité et de leur mise en place délicate

Les préservatifs ont l'avantage d'être simple à utiliser et de ne pas avoir de contre-indications. Cependant leur coût peut parfois être un frein à leur utilisation, notamment pour les préservatifs féminins et ceux en matière synthétique.

Ils jouent également un rôle majeur dans la prévention des IST.

Pour finir, certaines précautions sont à respecter afin d'optimiser la fiabilité des préservatifs. Il est préférable d'utiliser des préservatifs bénéficiant du label NF EN ISO 4074, lors de chaque rapport, et en suivant les recommandations de bon usage.

Toute utilisation incorrecte ou en cas de rupture du préservatif, il faudra faire appel à une contraception d'urgence.

### III- Méthodes de contraception dites « naturelles »

Les **méthodes naturelles** de contraception ne peuvent être fiables que si elles sont rigoureusement observées et demandent un investissement personnel. Elles tentent de déterminer la période de fertilité de la femme afin d'éviter tout rapport sexuel à ce moment-là.

#### 1. Méthode Ogino

Le **Docteur Kyusaku Ogino** établit qu'une seule ovulation avait lieu au cours du cycle menstruel, habituellement entre le 12<sup>ème</sup> et le 16<sup>ème</sup> jour du cycle.

Il détermina aussi la durée de vie des spermatozoïdes, environ 4 jours après l'éjaculation. L'ovule lui n'est fécondable que 24 heures.

Le but de cette méthode est de **déterminer la période d'ovulation**. Pour cela la femme doit tout d'abord surveiller et noter précieusement les dates de ses menstruations pendant un an, en dehors de toute prise de contraceptif hormonal. Cela va permettre de déterminer la durée en jours de son cycle le plus court et le plus long. Elle pourra ensuite à partir de ces résultats calculer de façon théorique la période fertile de son cycle menstruel à l'aide de la formule suivante (145) :

- **premier jour de la période fertile = (cycle court) - 18**
- **dernier jour de la période fertile = (cycle long) - 11**

Cette intervalle correspondra à la période fertile et donc la **période pendant laquelle une abstinence sexuelle sera nécessaire** afin d'éviter une grossesse.

Cette méthode est donc à **proscrire pour des femmes ayant des cycles irréguliers** (146).

#### 2. Méthode Billings et Creighton

Les **méthodes Billings et Creighton** consistent à observer quotidiennement la **glaire cervicale** et de s'abstenir en période fertile.

Lorsque celle-ci est liquide et filante, le couple doit s'abstenir de tout rapport sexuel. Cette abstinence doit perdurer jusqu'au troisième jour après la modification de la consistance de la glaire.

Cependant selon Milène Clichy l'aspect de la glaire cervicale serait modifié par notre alimentation, ainsi l'information que l'on déduit en observant une sécrétion perd en fiabilité et ce seul indice ne peut suffire. Il est préférable d'utiliser la **méthode des indices combinés de Milène Clichy** pour une fiabilité optimale : **l'ouverture, la sensation, la position et la glaire au col** (146).

### 3. Méthode dite des « températures »

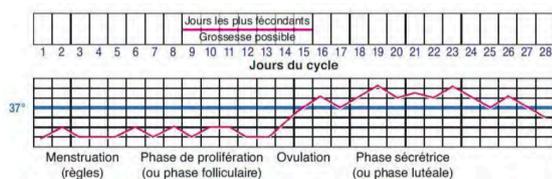


Figure 26 : Variations de la température corporelle au cours du cycle menstruel

**La température** est une donnée objective, elle **s'élève après l'ovulation**. Le seul inconvénient est qu'il faut la prendre tous les jours à heure fixe, de préférence au réveil, avec le même thermomètre. Heureusement, aujourd'hui, il existe des thermomètres qui sont de véritables ordinateurs portables, comme Lady-Comp, Pearly ou Daysy. Ils intègrent un réveil pour vous rappeler de prendre votre température chaque matin en vous levant. Vous prenez votre température sous la langue et en fonction de la lumière qui s'affiche sur l'écran, vous savez si vous êtes en période fertile ou non. Il existe également des applications pour smartphone qui fonctionnent presque de la même façon (146).

### Conclusion

Utilisées indépendamment, leur efficacité contraceptive est insuffisante et sont très contraignantes pour le couple. La solution est donc de combiner ces méthodes afin d'améliorer l'efficacité et de déterminer avec plus de précision la période fertile. C'est ce que propose la **méthode sympto-thermique** qui associe le relevé quotidien de la **température corporelle** et l'appréciation par la femme des **signes et symptômes** apparaissant en relation avec son cycle menstruel.

## IV- Les hormones de synthèse : perturbateur endocrinien et impact sur l'environnement

Selon l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, un perturbateur endocrinien est « **une substance naturelle ou chimique qui peut interférer avec le fonctionnement des glandes endocrines notamment en mimant l'action hormonale naturelle.** » (147)

La pilule contraceptive répond bien à cette définition : en effet les hormones qu'elle contient visent à perturber volontairement le cycle féminin en lui faisant croire qu'elle est enceinte, ainsi celle-ci cesse d'ovuler.

### **Les perturbateurs endocriniens ont des effets délétères démontrés sur la faune...**

En effet, la pilule contraceptive contient une hormone de synthèse, l'**éthinyloestradiol (EE)** qui est ensuite rejetée dans les urines. Or, cette molécule n'est éliminée qu'à 60% par nos stations d'épuration et se retrouve donc dans nos rivières, puis dans l'eau du robinet. Des poissons mâles féminisés et leur fertilité altérée en sont la conséquence.

Ainsi, les universitaires britanniques Susan Jobling (toxicologie) et Richard Owen se sont intéressés à cette molécule l'EE, la soupçonnent d'avoir des effets préoccupants sur les mâles humains.

En effet, depuis l'introduction des perturbateurs endocriniens dans la nature et dans l'espèce humaine via la pilule, on constate une hausse des malformations de l'appareil génital des petits

garçons, comme l'**hypospadias** (anomalie de l'ouverture de l'urètre) ou la **cryptorchidie** (les testicules qui ne descendent pas).

De plus, certains scientifiques, dont le docteur Joël Spiroux, président du Criigen (*Comité de recherche et d'information indépendantes sur le génie génétique*) pense que les hormones de la pilule pourraient également avoir des effets sur une femme enceinte après l'avoir prise pendant des années.

Les hormones de la pilule se stockent dans les graisses. Quand une femme arrête la pilule, ses graisses contiennent donc encore des hormones synthétiques pendant une durée que l'on peine à définir. Or, quand la femme est enceinte ou allaite, elle mobilise beaucoup ses réserves, et l'on peut soumettre l'hypothèse que le fœtus soit alors exposé.

Il semble donc préférable de patienter quelques mois après l'arrêt de la pilule avant d'entamer une grossesse (148).

Tout cela est extrêmement préoccupant, d'autant plus que : (149)

- **90 % des femmes prennent au moins une fois dans leur vie des hormones contraceptives.**
- nous n'avons **pas de données précises sur la durée de vie de ces hormones** dans le corps des femmes **après l'arrêt** de la contraception.
- **nous retrouvons ces hormones dans l'eau du robinet** à des doses qui agissent sur la faune en la féminisant et en abaissant dangereusement sa fertilité.
- nous observons précisément depuis l'introduction de perturbateurs endocriniens, une **hausse constante des malformations congénitales chez les petits garçons et une baisse préoccupante de la fertilité et de la qualité du sperme.**

# CONCLUSION

La contraception permet une liberté d'expression de sa sexualité et de vivre sa fécondité de manière indépendante.

Du point de vue médical, l'objectif est d'allier une efficacité contraceptive satisfaisante à un minimum de risques pour la santé actuelle et future de la patiente.

Les différentes études scientifiques sur l'influence des hormones de synthèse sur les troubles psychologiques et la libido ont permis de relever plusieurs points :

L'oestradiol augmente le désir sexuel et la progestérone le diminue. La libido atteint son maximum aux alentours du pic d'oestrogènes, c'est à dire près de l'ovulation, puis elle diminue ensuite lorsque la progestérone augmente. Les contraceptifs hormonaux ont pour objectif de bloquer l'ovulation et bloquent donc aussi par ce fait le pic de désir sexuel.

En plus de ces deux types d'hormones ovariennes, les femmes produisent également de la testostérone en petite quantité, hormone du désir sexuel.

Les scientifiques ont analysé l'effet de cette hormone sur la libido mais n'ont pas mis de corrélation en évidence. D'après des études l'action anti-androgénique directe des hormones de synthèse et l'augmentation du taux de SHBG diminue le taux de testostérone et pourrait alors affecter le désir sexuel. La seule idée qu'il en ressort est que certaines femmes sont plus sensibles que d'autres à cette variation du taux total de testostérone. Certaines voient leur libido diminuée, d'autres inchangée et parfois même augmentée (la contraception permettant une liberté d'expression de sa sexualité).

Un contraceptif faiblement dosé en oestrogène entraîne un manque de lubrification vaginale et par conséquent un rapport plus douloureux et donc une baisse de la fréquence des rapports sexuels.

La dernière étude en date sur la pilule et la dépression est une étude danoise qui suggère que les adolescentes prenant la pilule seraient exposées à un risque de dépression.

Les utilisatrices de pilule dite combinée (ou oestroprogestatives, qui contiennent les deux hormones féminines à savoir l'oestrogène et la progestérone) ont présenté un risque de dépression multiplié par 1,23 par rapport aux non utilisatrices.

Les femmes sous pilule microprogestative (qui ne contiennent qu'une seule hormone) avaient un risque de dépression multiplié par 1,34 par rapport aux femmes qui ne prenaient pas de pilule.

Si les scientifiques confessent volontiers que le lien de cause à conséquence n'est pas encore prouvé, ce très large nombre de femmes suivies et ressentant des désordre psychologiques sous pilule, permet de se poser des questions sur les effets de ces hormones de synthèse.

La pilule, l'implant, le patch, l'anneau vaginal et le DIU au lévonorgestrel sont des méthodes de contraception très efficaces pour un grand nombre de femmes (Annexe 7). Il n'est pas question de décourager leur utilisation mais de comprendre pourquoi certaines femmes ont une réaction négative et d'autres non, afin de choisir la méthode contraceptive la plus adaptée à chacune. On se dirige vers une médecine personnalisée.

Pour les femmes sujettes à des effets indésirables d'ordre psychologique ou une baisse de libido,

préférant se tourner vers une méthode contraceptive dénuée d'hormones, plusieurs alternatives sont disponibles.

- le DIU au cuivre dont l'indice de Pearl est de 0,8 en pratique courante, est meilleur que celui de la pilule qui est de 8.

- La contraception locale et les méthodes de contraception dites « naturelles » présentent l'avantage de n'entraîner aucune modification physiologique chez la femme. Toutefois, elles nécessitent de la motivation et leurs indices de Pearl ne sont pas très bons. Le préservatif a l'avantage d'offrir aussi une protection contre les infections sexuellement transmissibles.

Aujourd'hui, le panel des choix contraceptifs est très large et permet de proposer pour chaque patiente ou situation, une réponse adaptée et personnalisée. Chaque patiente doit être informée des bénéfices et points négatifs de la méthode choisie. Il est donc essentiel que les professionnels de santé prennent d'avantage en considération le ressenti psychologique de chaque femme et de lui proposer plusieurs alternatives contraceptives et non d'emblée la pilule.

Les hormones de synthèse n'ont malheureusement pas que des effets néfastes pour le corps féminin. De nos jours la problématique environnementale et le problème des perturbateurs endocriniens est au coeur des débats politiques. De très nombreux résidus d'hormones issus des pilules contraceptives se retrouvent rejetés dans le milieu aquatique et ont de fortes conséquences sur l'écosystème.

Pour finir la lettre de l'ANSM de février 2019 permet de mettre en exergue le risque des hormones de synthèse sur la santé humaine.

## Lettre aux professionnels de santé ANSM (février 2019)



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

### Lettre aux professionnels de santé

Février 2019

Acétate de chlormadinone (Luteran® et génériques), acétate de noméggestrol (Lutényl® et génériques) : risque de survenue de méningiome

*Information destinée aux endocrinologues, gynécologues, neurochirurgiens, neurologues, médecins généralistes, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers*

Madame, Monsieur,

Les laboratoires commercialisant les spécialités à base d'acétate de chlormadinone et d'acétate de noméggestrol, en accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), souhaitent vous informer de la possibilité d'un nouveau risque associé à l'utilisation de ces médicaments.

Les données de pharmacovigilance actuelles mettent en évidence des cas de méningiomes associés à l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de noméggestrol à des doses thérapeutiques.

Cependant ces cas déclarés ne permettent pas de conclure, à ce stade, que les femmes qui utilisent ces médicaments présentent un risque de méningiome plus élevé que celui observé dans la population générale. C'est pourquoi une étude épidémiologique sera conduite dans les prochains mois par les épidémiologistes experts du Groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare afin de déterminer si l'utilisation de ces deux progestatifs est associée à un sur-risque de développer un méningiome.

Parallèlement, une enquête de pharmacovigilance est en cours sur ce sujet afin de mieux caractériser ce risque.

Dans l'attente des résultats de ces travaux, les professionnels de santé sont invités, à titre de précaution, à prendre en compte les nouvelles recommandations suivantes :

- l'utilisation d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de noméggestrol est contre-indiquée en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome.
- si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente traitée par de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de noméggestrol, le traitement devra être arrêté immédiatement et définitivement, et la conduite à tenir devra être discutée avec un neurochirurgien. Pour rappel, les indications de ces médicaments sont mentionnées ci-dessous :

Luteran® et ses génériques (acétate de chlormadinone)	Lutényl® et ses génériques (acétate de noméggestrol)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Troubles gynécologiques liés à une insuffisance en progestérone et notamment ceux observés en période préménopausique (irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruel, mastodynie...).</li><li>• Hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.</li><li>• Endométriose.</li><li>• Cycle artificiel en association avec un estrogène.</li><li>• Dysménorrhée.</li></ul>	<p>Comprimés dosés à 3,75 mg</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• En association à un estrogène dans le cadre d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS), chez des femmes ménopausées et non hystérectomisées.</li></ul> <p>Comprimés dosés à 5 mg</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :<ul style="list-style-type: none"><li>- les anomalies de la durée du cycle : oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée (après bilan étiologique);</li><li>- les hémorragies génitales fonctionnelles : métorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes;</li><li>- les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles : dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynies cycliques.</li></ul></li><li>• Chez la femme ménopausée: cycles artificiels en association avec un estrogène.</li></ul>

Aussi, en cas de prescription d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol, les professionnels de santé devront :

- Informer les patientes de l'existence du risque de méningiome,
- (Ré)-évaluer la balance bénéfique/risque pour chaque patiente, en tenant compte du risque de méningiome,
- Vérifier auprès des patientes l'absence d'antécédent de méningiome ou de méningiome en évolution connu,
- Prescrire dans le respect des indications autorisées par l'AMM,
- Prescrire aux doses les plus faibles possibles et sur une durée la plus courte possible.

Les rubriques « contre-indications », « précautions d'emploi », « effets indésirables » des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les rubriques correspondantes de la notice de Luteryl et de Luteran ont été modifiées. Les RCP et notice de leurs génériques le seront prochainement.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez le site [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) ou [base.donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base.donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

#### Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).



Pour plus d'information, consulter la rubrique " Déclarer un effet indésirable " sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

#### Information médicale

Pour toute demande d'information complémentaire, contactez les laboratoires ci-dessous :

Dénomination	Exploitants de l'Autorisation de Mise sur le Marché
LUTERAN 5 mg, comprimé LUTERAN 10 mg, comprimé	<b>Sanofi-aventis France</b> Information médicale Tél : 0800 394 000 France / 0800 626 626 DOM TOM
LUTENYL 3,75 mg, comprimé LUTENYL 5 mg, comprimé sécable	<b>Theramex France</b> Information médicale et pharmacovigilance Tél : 0800 100 350
CHLORMADINONE SANDOZ 10 mg, comprimé CHLORMADINONE SANDOZ 5 mg, comprimé NOMEGESTROL SANDOZ 5 mg, comprimé sécable	<b>Titulaire/Exploitant SANDOZ SAS</b> Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 455 799
CHLORMADINONE TEVA 5 mg, comprimé CHLORMADINONE TEVA 10 mg, comprimé	<b>TEVA Santé</b> , Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 513 411
CHLORMADINONE MYLAN 5 mg, comprimé CHLORMADINONE MYLAN 10 mg, comprimé NOMEGESTROL MYLAN 5 mg, comprimé sécable	<b>MYLAN SAS</b> Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0800 123 550 (appel et service gratuits)
NOMEGESTROL ARROW 5 mg, comprimé sécable	<b>Laboratoire Arrow</b> Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97
NOMEGESTROL EG 5 mg, comprimé sécable	<b>EG LABO - Laboratoires Eurogenerics</b> Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 46 94 86 86
NOMEGESTROL BIOGARAN 5 mg, comprimé sécable	<b>Laboratoires Biogaran</b> Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800970 109
NOMEGESTROL ZENTIVA 5 mg, comprimé sécable	<b>Laboratoires Zentiva France</b> Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 089 219

## **Bibliographie**

1. Dr Marie Mawet. « Histoire de la contraception ». *Gyn&Co* [en ligne] 2016. Disponible sur : <https://www.gynandco.fr/histoire-de-la-contraception/>
2. « La contraception au fil du temps ». *Ancic* [en ligne] 2013. Disponible sur : <http://www.avortementancic.net/spip.php?article36>
3. Comstock Act, section 211 de l'US Criminal Code
4. J.F Brodie. *Contraception and Abortion in 19th century America*, Janet Farrell Brodie, 254-257.
5. Etienne-Emile Baulieu. *Génération pilule*, Editions Odile Jacob, Mayenne juin 1990 : 18.
6. Etienne-Emile Baulieu. *Génération pilule*, Editions Odile Jacob, Mayenne juin 1990 : 221.
7. Loi n° 75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse. *Legifrance* [en ligne] 2000. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr>
8. Anna Breteau. « Les 7 dates clés de la contraception en France ». *Le point* [en ligne] 2017. Disponible sur : [http://www.lepoint.fr/culture/les-7-dates-cles-de-la-contraception-en-france-27-12-2017-2182640\\_3.php](http://www.lepoint.fr/culture/les-7-dates-cles-de-la-contraception-en-france-27-12-2017-2182640_3.php)
9. Dr Marie Mawet. « Tout savoir sur le cycle menstruel ». *Gyn&Co* [en ligne] 2016. Disponible sur : <https://www.gynandco.fr/tout-savoir-sur-le-cycle-menstruel/>
10. « Le cycle menstruel ». *CNGOF* [en ligne] 2016. Disponible sur : <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
11. David Serfaty. *Contraception*, 4<sup>ème</sup> édition Elsevier Masson, avril 2011: 43-49-50-51-52-53-54.
12. Grace Mtawali, Manuel Pina, Marica Angle, Catherine Murphy. « Le cycle menstruel et sa relation avec les méthodes contraceptives » *projet PRIME* [en ligne] 1998 : p5-6. Disponible sur : [http://www.prime2.org/prime2/pdf/MenCyc\\_Fr.pdf](http://www.prime2.org/prime2/pdf/MenCyc_Fr.pdf)
13. Dr Marie Mawet. « Les hormones du cycle menstruel » . *Gyn&Co* [en ligne] 2016. Disponible sur : <https://www.gynandco.fr/les-hormones-du-cycle-menstruel/>
14. Pr Philippe Lechat. « Pharmacologie, Chapitre 17 - Contraception hormonale ». *Médecine Sorbone Université* [en ligne] 2016 : 293. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/contracep.html>
15. Brigitte Raccah-Tebeka & Geneviève Plu-Bureau. *Guide pratique de la contraception*, Edition Elsevier Masson, novembre 2017 : 4-5-7-8-16-17.

16. « Item 27 : Contraception ». *UMVF CEEDMM* [en ligne] 2011 : 5-6. Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/contraception\\_hormo/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/contraception_hormo/site/html/1.html)
17. « La pilule contraceptive (ou contraception orale) ». *Info-Pharma* [en ligne] 2018. Disponible sur : [http://www.info-pharma.org/contraception/pilule-contraceptive-contraception-orale/#Trois\\_grandes\\_familles\\_de\\_pilules\\_contraceptive](http://www.info-pharma.org/contraception/pilule-contraceptive-contraception-orale/#Trois_grandes_familles_de_pilules_contraceptive)
18. Brigitte Raccah-Tebeka & Genviève Plu-Bureau. *La contraception en pratique, de la situation clinique à la prescription*, Edition Elsevier Masson, 2013 : 13-14-15.
19. « Choisir sa contraception : comparaison des différents moyens et méthodes ». *Info-Pharma* [en ligne] 2018. Disponible sur : [http://www.info-pharma.org/contraception/#\\_Les\\_methodes\\_de\\_contraception\\_hormonales](http://www.info-pharma.org/contraception/#_Les_methodes_de_contraception_hormonales)
20. Hélène Bour. « Les différentes pilules contraceptives ». *Fil Santé Jeune* [en ligne] 2014 : 1. Disponible sur : <https://www.filsantejeunes.com/les-differentes-pilules-contraceptives-5124>
21. « Infographie : les différents types de pilules contraceptives ». *Top santé* [en ligne] 2015. Disponible sur : <https://www.topsante.com/couple-et-sexualite/contraception/pilule/infographie-les-differents-types-de-pilules-contraceptives-248603>
22. « Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles ». *HAS* [en ligne] 2013, n° ISBN : 978-2-11-139071-3, p 4. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese\\_methodes\\_contraceptives\\_format2clics.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf)
23. « Sterilet au cuivre : effet secondaires ». *Medisite* [en ligne] 2017. Disponible sur : <http://www.medisite.fr/contraception-sterilet-au-cuivre-les-effets-secondaires.3512961.373055.html>
24. Pr. J. -Y. Grall. « Extrait des mises en gynécologie et obstétrique » Tome XX, Progestatifs et Anti -androgènes. *CNGOF* [en ligne] 1996 : 160-161-162-163-164-165-166-167. Disponible sur : [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/1996\\_GO\\_157\\_laurent.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1996_GO_157_laurent.pdf)
25. Maxson W.S, Hargrove J.T. « Bioavailability of oral micronised progesterone ». *Fertility and Sterility* [en ligne] 1985 ; 44 (5) : 622-626. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4054341>
26. Erny R, Simoncini C, Chastellière N, de Lignères B. « Variation in plasma progesterone induced by the vaginal administration of Utrogestan® ». *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* [en ligne] 1989 ; 18 (2) : 229-234. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2723354>
27. Pierre Mauvais-Jarvis, Gilbert Schaison, Philippe Touraine. *Médecine de la reproduction*, 3<sup>ème</sup> édition, Flammarion Médecine-Sciences, Paris. 1986 : 553-586.

28. Sitruk-Ware R. « Menopause : quel progestatif choisir ? De l'intérêt de la médrogestone (colprone) dans le traitement substitutif de la ménopause ». *Contraception, Fertility, Sex* 1987 ; 15 : 975-979.
29. David Serfaty. *Contraception*, 2<sup>ème</sup> édition, Masson, Paris. 2002 : 39-45.
30. Hoy SM, Scott LJ. « Estradiol valerate/dienogest : in oral contraception ». *Drugs* [en ligne] 2009 ; 69 (12) : 1635-1646. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19678714>
31. Valerie Dekimpe. « Les effets psychologiques mal compris de la pilule ». *Slate* [en ligne] 2017. Disponible sur : <http://www.slate.fr/story/130967/contraception-hormonale-depression>.
32. Vaughan B, Trussel J, Kost K, Singh S, Jones R. « Discontinuation and resumption of contraceptive use : results from the 2002 National Survey of Family Growth » *Contraception* [en ligne] 2008 ; 78 (4) : 27-83. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.05.007>
33. Moreau C, Cleland K, Trussell J. « Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States » *Contraception* [en ligne] 2007 ; 76 (4) : 267-272. 2007. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2007.06.008>
34. Lete I, Pérez-Campos E, Correa M, Robledo J et coll. « Continuation rate of combined hormonal contraception : a prospective multicenter study » *Journal of Women's Health* [en ligne] 2012 ; 21 (5) : 490-495. Disponible sur : <https://doi.org/10.1089/jwh.2011.2967>
35. Westhoff CL, Heartwell S, Edwards S, et coll. « Oral contraceptive discontinuation : Do side effects matter ? » *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [en ligne] 2007 ; 196 (4) : 412.e1-412.e7. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.12.015>
36. Huber LR, Hogue CJ, Stein AD, Drews C et coll. « Contraceptive use and discontinuation : findings from the contraceptive history, initiation, and choice study ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [en ligne] 2006 ; 194 (5) : 1290-5. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.039>
37. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, Bancroft J. « A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation ». *Contraception* [en ligne] 2001 ; 64 : 51-8. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535214>
38. Sabrina Debusquat. « Les femmes et la pilule : effets secondaires, arrêt et sevrage ». *Le site du livre J'arrête la pilule* [en ligne] 2017. Disponible sur <https://jarretelapilule.fr/>
39. « Définition de la dépression ». *OMS* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition>
40. Laurent Marie-Aurélié. « Hypnose et douleur ». *Institut Paoli-Calmettes* [en ligne]. Disponible sur : [https://www.hypnoses.com/content/uploads/2014/07/LAURENT\\_Marie\\_Aurelie.pdf](https://www.hypnoses.com/content/uploads/2014/07/LAURENT_Marie_Aurelie.pdf)

41. « Améliorer la prescription des psychotropes chez les personnes âgées ». *HAS* [en ligne] 2008. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/psychotropes2008\\_anxiete\\_131008.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/psychotropes2008_anxiete_131008.pdf)
42. Suzy Soumaille. « Les mécanismes de la dépression ». *Planète santé* [en ligne] 2015. Disponible sur : <https://www.planetesante.ch/Magazine/Autour-de-la-maladie/Depression/Les-mecanismes-de-la-depression>
43. Valerie Dekimpe. « Les effets psychologiques mal compris de la pilule ». *Slate* [en ligne] 2018. Disponible sur : <http://www.slate.fr/story/130967/contraception-hormonale-depression>
44. Sabrina Debusquat. "Troubles de l'humeur sous pilule. Témoignages. » *J'arrête la pilule* [en ligne] 2017. Disponible sur : <https://jarretelapilule.fr/troubles-humeur-pilule/>
45. « La pilule rend-elle dépressive ? » *Psychologue* [en ligne] 2017. Disponible sur : <https://www.psychologue.net/articles/la-pilule-rend-elle-depressive>
46. Anouk Perry. « La pilule contraceptive peut-elle causer des dépressions ? » *Madmoizelle* [en ligne] 2016. Disponible sur : <http://www.madmoizelle.com/pilule-depression-explication-637587>
47. Sirakov M, Tomova E. « Oral contraceptives and mood/sexual disorders in women ». *Akush Ginekol (Sofia)* [en ligne] 2015 ; 54 (5) : 34-40. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411194>
48. Merz CJ, Tabbert K, Schweckendiek J, Klucken T, Vaitl D, Stark R et coll. « Oral contraceptive usage alters the effects of cortisol on implicit fear learning ». *Hormones and Behavior* [en ligne] 2012 ; 62 (4) : 531-538. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.09.001>
49. Montoya ER, Bos PA. « How Oral Contraceptives Impact Social-Emotional Behavior and Brain Function ». *Trends in Cognitive Sciences* [en ligne] 2017 ; 21 (2) : 125-136. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.11.005>
50. Catherine Solano. « Dépression : et si c'était la pilule ? ». *E-Santé* [en ligne] 2008. Disponible sur : <https://www.e-sante.fr/depression-si-c-etait-pilule/actualite/1240?page=0%2C1>
51. Bengtsdotter H, Lundin C, Gemzell Danielsson K et coll. « Ongoing or previous mental disorders predispose to adverse mood reporting during combined oral contraceptive use » *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* [en ligne] 2018 ; 23 (1) : 45-51 Disponible sur : <https://doi.org/10.1080/13625187.2017.1422239>
52. Amanda M. Maijer et Stuart Semple. "Investigating Potential Effects of the Contraceptive Implanon on the Behavior of Free-Ranging Adult Female Barbary Macaques ». *Journal of Applied Animal Welfare Science* [en ligne] 2016 ; 19 (1) : 16-23. Disponible sur : <https://doi.org/10.1080/10888705.2015.1083432>

53. Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. « Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain : a systematic review ». *Psychoneuroendocrinology* [en ligne] 2014 ; 50 : 28-52. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.025>
54. Gingnell M, Engman J, Frick A et coll. « Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill: a double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive ». *Psychoneuroendocrinology* [en ligne] 2013 ; 38 (7) : 1133-1144. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.11.006>
55. Holst J, Bäckström T, Hammarbäck S, Von Schoultz B. « Progestogen addition during oestrogen replacement therapy : effects on vasomotor symptoms and mood ». *Maturitas* [en ligne] 1989 ; 11 (1) : 13-20. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2725334>
56. SherwinBB. « The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in post menopausal women ». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [en ligne] 1991 ; 72 (2) : 336-343. Disponible sur : <https://doi.org/10.1210/jcem-72-2-336>
57. Andréen L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernández G, Bäckström T. « Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators ». *Psychoneuroendocrinology* [en ligne] 2009 ; 34 (8) : 1121-1132. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.02.003>
58. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Peterson LG, Snyder MB. « Individual differences in changes in mood and platelet monoamine oxidase (MAO) activity during hormonal replacement therapy in menopausal women ». *Psychoneuroendocrinology* [en ligne] 1996 ; 21 (7) : 575-592. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9044441>
59. Payne JL. « The role of estrogen in mood disorders in women ». *International Review of Psychiatry* [en ligne] 2003 ; 15 (3) : 280-290. Disponible sur : <https://doi.org/10.1080/0954026031000136893>
60. Young EA, Midgley AR, Carlson NE, Brown MB. « Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women ». *Arch Gen Psychiatry* [en ligne] 2000 ; 57 (12) : 1157-1162. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11115329>
61. Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zhang R. « Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause ». *JAMA Psychiatry* [en ligne] 2014 ; 71 (1) : 36-43. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24227182>
62. Frokjaer VG, Pinborg A, Holst KK et coll. « Role of serotonin transporter changes in depressive responses to sex-steroid hormone manipulation : a positron emission tomography study ». *Biological Psychiatry* [en ligne] 2015 ; 78 (8) : 534-543. Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.015>
63. Wiréhn AB, Foldemo A, Josefsson A, Lindberg M. « Use of hormonal contraceptives in relation to antidepressant therapy : a nationwide population-based study ». *The European Journal of*

*Contraception and Reproduction Health Care* [en ligne] 2010 ; 15 (1) : 41-47. Disponible sur <https://doi.org/10.3109/13625181003587004>

64. Lindberg M, Foldemo A, Josefsson A, Wiréhn AB. « Differences in prescription rates and odds ratios of antidepressant drugs in relation to individual hormonal contraceptive : a nation wide population based study with age specific analyses ». *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* [en ligne] 2012 ; 17 (2) : 106-118. Disponible sur : <https://doi.org/10.3109/13625187.2012.658925>
65. Duke JM, Sibbritt DW, Young AF. « Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women ? » *Contraception* [en ligne] 2007 ; 75 (1) : 27-31. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.08.002>
66. Toffol E, Heikinheimo O, Koponen P, Luoto R, Partonen T. « Hormonal contraception and mental health : results of a population-based study ». *Human Reproduction* [en ligne] 2011 ; 26 (11) : 3085-3093. Disponible sur : <https://doi.org/10.1093/humrep/der269>
67. Toffol E, Heikinheimo O, Koponen P, Luoto R, Partonen T. « Further evidence for lack of negative associations between hormonal contraception and mental health ». *Contraception* [en ligne] 2012 ; 86 (5) : 470-480. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.02.014>
68. Keyes KM, Cheslack-Postava K, Westhoff C et coll. « Association of hormonal contraceptive use with reduced levels of depressive symptoms : a national study of sexually active women in the United States ». *American Journal of Epidemiology* [en ligne] 2013 ; 178 (9) : 1378-1388. Disponible sur : <https://doi.org/10.1093/aje/kwt188>
69. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. « Association of Hormonal Contraception With Depression ». *JAMA Psychiatry* [en ligne] 2016 ; 73 (11) : 1154-1162. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680324>
70. Van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy A, et coll. « Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in the transdermal patch, and an oral contraceptive ». *Contraception* [en ligne] 2005 ; 27 (3) : 168-174. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.03.005>
71. ESHRE Capri Workshop Group. « Intrauterine devices and intrauterine systems ». *Human Reproduction Update* [en ligne] 2008 ; 14 (3) : 197-208. Disponible sur : <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn003>
72. Bor W, Dean AJ, Najman J, Hayatbakhsh R. « Are child and adolescent mental health problems increasing in the 21st century ? A systematic review ». *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* [en ligne] 2014 ; 48 (7) : 606-616. Disponible : <https://doi.org/10.1177/0004867414533834>

73. Thielen K, Nygaard E, Andersen I et coll. « Misclassification and the use of register-based indicators for depression ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* [en ligne] 2009 ; 119 (4) : 312-319. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01282.x>
74. Henriksson S, Boëthius G, Håkansson J, Isacson G. « Indications for and outcome of antidepressant medication in a general population : a prescription database and medical record study, in Jämtland County, Sweden, 1995 ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* [en ligne] 2003 ; 108 (6) : 427-431. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.0001-690X.2003.00166.x>
75. Patten SB, Esposito E, Carter B. « Reasons for antidepressant prescriptions in Canada ». *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [en ligne] 2007 ; 7 (7) : 746-752. Disponible sur : <https://doi.org/10.1002/pds.1385>
76. Dr Narjisse Lahlali. « Association entre contraception hormonale, tentatives de suicide et suicide ». *Centre Psychiatrique Universitaire Ibn Alhassan* [en ligne] 2018. Disponible sur : <http://psychiatriefes.org/recherche/revue-de-presse/ASSOCIATION-ENTRE-CONTRACEPTION-HORMONALE-TENTATIVES-DE-SUICIDE-ET-SUICIDE>
77. Welling LLM. « Psychobehavioral effects of hormonal contraceptive use ». *Evolutionary Psychology* [en ligne] 2013 ; 11 (3) : 718-742. Disponible sur : <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/147470491301100315>
78. Cobey KD, Buunk AP, Robert SC, et coll. « Reported jealousy differs as a function of menstrual cycle stage and contraceptive pill use : A within-subjects investigation ». *Evolution and Human Behavior* [en ligne] 2012 ; 33 (4) : 395-401. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2011.12.001>
79. Welling LLM, Puts DA, Roberts SC, Little AC, Burriss RP. « Hormonal contraceptive use and mate retention behavior in women and their male partners ». *Hormones and Behavior* [en ligne] 2012 ; 61 (1) : 114-120. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.10.011>
80. Welling LLM. « Synthetic Hormone Dose in Hormonal Contraceptives Predicts Individual Differences in Personality ». *Open Journal* [en ligne] 2016 ; 1 (1) : 13-16. Disponible sur : <https://openventio.org/Volume1-Issue1/Synthetic-Hormone-Dose-in-Hormonal-Contraceptives-Predicts-Individual-Differences-in-Personality-SBRPOJ-1-103.pdf>
81. Larsen RJ, Ketelaar T. « Extraversion, neuroticism and susceptibility to positive and negative mood induction procedures ». *Personality and Individual Differences* [en ligne] 1989 ; 10 (12) : 1221-1228. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(89\)90233-X](https://doi.org/10.1016/0191-8869(89)90233-X)
82. Furnham A, Brewin CR. « Personality and happiness ». *Personality and Individual Differences* [en ligne] 1990 ; 11 (10) : 1093-1096. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(90\)90138-H](https://doi.org/10.1016/0191-8869(90)90138-H)

83. Gershuny BS, Sher KJ. « The relation between personality and anxiety: Findings from a 3-year prospective study ». *Journal of Abnormal Psychology* [en ligne] 1998 ; 107 (2) : 252-262. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9604554>
84. Mathes EW, Roter PM, Joerger SM. « A convergent validity study of six jealousy scales ». *Psychol Rep* [en ligne] 1982 ; 50 : 1143-1147. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.2466/pr0.1982.50.3c.1143>
85. Piccoli V, Cobey KD, Carnaghi A. « Hormonal contraceptive use and the objectification of women and men ». *Personality and Individual Differences* [en ligne] 2014 ; 66 : 44-47. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.paid.2014.03.004>
86. Cobey KD, Pollet TV, Roberts SC, Buunk AP. « Hormonal birth control use and relationship jealousy: Evidence for estrogen dosage effects ». *Personality and Individual Differences* [en ligne] 2011 ; 50 (2) : 315-317. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.09.012>
87. Petersen N, Touroutoglou A, Andreano JM, Cahill L. « Oral contraceptive pill use is associated with localized decreases in cortical thickness ». *Human Brain Mapping* [en ligne] 2015 ; 36 : 2644-2654. Disponible sur : <https://doi.org/10.1002/hbm.22797>
88. Dr. A. D'Oro. « Est-ce que la pilule contraceptive augmente le risque de dépression ? » *La Nutrition Santé* [en ligne] 2016. Disponible sur: <https://www.lanutrition-sante.ch/est-ce-que-la-pilule-contraceptive-augmente-le-risque-de-depression/>
89. Robinson SA, Dowell M, Pedulla D, McCauley L. « Do the emotional side-effects of hormonal contraceptives come from pharmacologic or psychological mechanisms ? » *Medical Hypotheses* [en ligne] 2004 ; 63 (2) : 268-273. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.02.013>
90. Böttcher B, Radenbach K, Wildt L, Hinney B. « Hormonal contraception and depression: a survey of the present state of knowledge ». *Archives of Gynecology and Obstetrics* [en ligne] 2012 ; 286 (1) : 231-236. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22467147>
91. Poromaa IS, Segebladh B. « Adverse mood symptoms with oral contraceptives ». *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* [en ligne] 2012 ; 91 (4) : 420-427. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01333.x>
92. Hamstra DA, de Kloet ER, de Rover M, Van der Does W. « Oral contraceptives positively affect mood in healthy PMS-free women : A longitudinal study ». *Journal of Psychosomatic Research* [en ligne] 2017 ; 103 : 119-126. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.10.011>
93. Schaffir J, Worly BL, Gur TL. « Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review ». *The European Journal of Contraception and Reproduction Health Care* [en ligne] 2016 ; 21 (5) : 347-355. Disponible sur : <https://doi.org/10.1080/13625187.2016.1217327>

94. « Définition de la santé sexuelle ». OMS [en ligne]. Disponible sur : <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/Life-stages/sexual-and-reproductive-health/news/news/2011/06/sexual-health-throughout-life/definition>
95. Ellen Weigand. « Problème de libido chez la femme : un trouble sexuel fréquent mais mal connu ». *Planète santé* [en ligne] 2017. Disponible sur : <https://www.planetesante.ch/Magazine/Psycho-et-cerveau/Libido/Problemes-de-libido-chez-la-femme-un-trouble-sexuel-frequent-mais-mal-connu>
96. « Libido ». *Futura Santé* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-libido-12444/>
97. F. Cour, S. Droupy, A. Faix, C. Methorst, F. Giuliano. « Anatomie et physiologie de la sexualité ». *Association française d'urologie* [en ligne] 2013. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/anatomie-et-physiologie-de-la-sexualite.html#toc-1>
98. Sabrina Debusquat. "Troubles de la libido sous pilule. Témoignages. » *J'arrête la pilule* [en ligne] 2017. Disponible sur : <https://jarretelapilule.fr/troubles-humeur-pilule/>
99. « Contraception hormonale, libido à zéro » *Alternative santé* [en ligne] 2018. Disponible sur : <https://www.alternativesante.fr/contraception/contraception-hormonale-libido-a-zero>
100. Malmborg A, Persson E, Brynhildsen J, Hammar M. « Hormonal contraception and sexual desire : A questionnaire-based study of young Swedish women ». *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* [en ligne] 2016 ; 21 (2) :158-167. Disponible sur : <https://doi.org/10.3109/13625187.2015.1079609>
101. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, Bancroft J. « A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation ». *Contraception* [en ligne] 2001 ; 64 (1) : 51-58. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535214>
102. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S and coll. « The Female Sexual Function Index (FSFI) : a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function ». *Journal of sex and marital therapy* [en ligne] 2000 ; 26 (2) : 191-208. Disponible sur : <https://doi.org/10.1080/009262300278597>
103. Graham CA, Bancroft J, Doll HA, Greco T, Tanner A. « Does oral contraceptive-induced reduction in free testosterone adversely affect the sexuality or mood of women ? ». *Psychoneuroendocrinology* [en ligne] 2007 ; 32 (3) : 246-55. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17314012>
104. « La pilule est-elle bonne pour la libido ? ». *Top Santé* [en ligne] 2014. Disponible sur : <https://www.topsante.com/couple-et-sexualite/sexualite/desir-plaisir/la-pilule-est-elle-bonne-pour-la-libido-58777>

105. Lee M, Morgan M, Rapkin A. « Clitoral and vulvar vestibular sensation in women taking 20 mcg ethinyl estradiol combined oral contraceptives: a preliminary study ». *The Journal of sexual medicine* [en ligne] 2011 ; 8 (1) : 213-218. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02074.x>
106. Dr. Mercola. « Le lien entre pilule contraceptive et dépression ». *Mercola* [en ligne] 2016. Disponible sur : <https://french.mercola.com/sites/articles/archive/2016/11/03/pilule-contraceptive-depression.aspx>
107. Warnock JK, Clayton A, Croft H, Segraves R, Biggs FC. « Comparison of androgens in women with hypoactive sexual desire disorder: those on combined oral contraceptives (COCs) vs. those not on COCs ». *The Journal of sexual medicine* [en ligne] 2006 ; 3 (5) : 878-882. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00294.x>
108. Van der Vange N , Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, Haspels AA, Thijssen JH. « Effects of seven low-dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding globulin, total and free testosterone ». *Contraception* [en ligne] 1990 ; 41 (4) : 345-52. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2139843>
109. Panzer C, Wise S, Fantini G et coll. « Impact of oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and androgen levels : a retrospective study in women with sexual dysfunction ». *The journal of sexual medicine* [en ligne] 2006 ; 3 (1) : 104-113. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.00198.x>
110. Wallwiener M, Wallwiener LM, Seeger H et coll. « Effects of sex hormones in oral contraceptives on the female sexual function score : a study in German female medical students ». *Contraception* [en ligne] 2010 ; 82 (2) : 155-159. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.12.022>
111. Wallwiener CW, Wallwiener LM, Seeger H et coll. « Are hormonal components of oral contraceptives associated with impaired female sexual function ? A questionnaire-based online survey of medical students in Germany, Austria, and Switzerland ». *Archives of Gynecology and Obstetrics* [en ligne] 2015 ; 292 (4) : 883-890. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905601>
112. Sabatini R, Cagiano R. « Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives ». *Contraception* [en ligne] 2006 ; 74 (3) : 220-223. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.03.022>
113. Battaglia C, Battaglia B, Mancini F et coll. « Sexual behavior and oral contraception : a pilot study ». *The journal of sexual medicine* [en ligne] 2012 ; 9 (2) : 550-557. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02597.x>
114. Battaglia C, Morotti E, Persico N et coll. « Clitoral vascularization and sexual behavior in young patients treated with drospirenone-ethinyl estradiol or contraceptive vaginal ring : a prospective, randomized, pilot study ». *The journal of sexual medicine* [en ligne] 2014 ; 11 (2) : 471-480. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/jsm.12392>

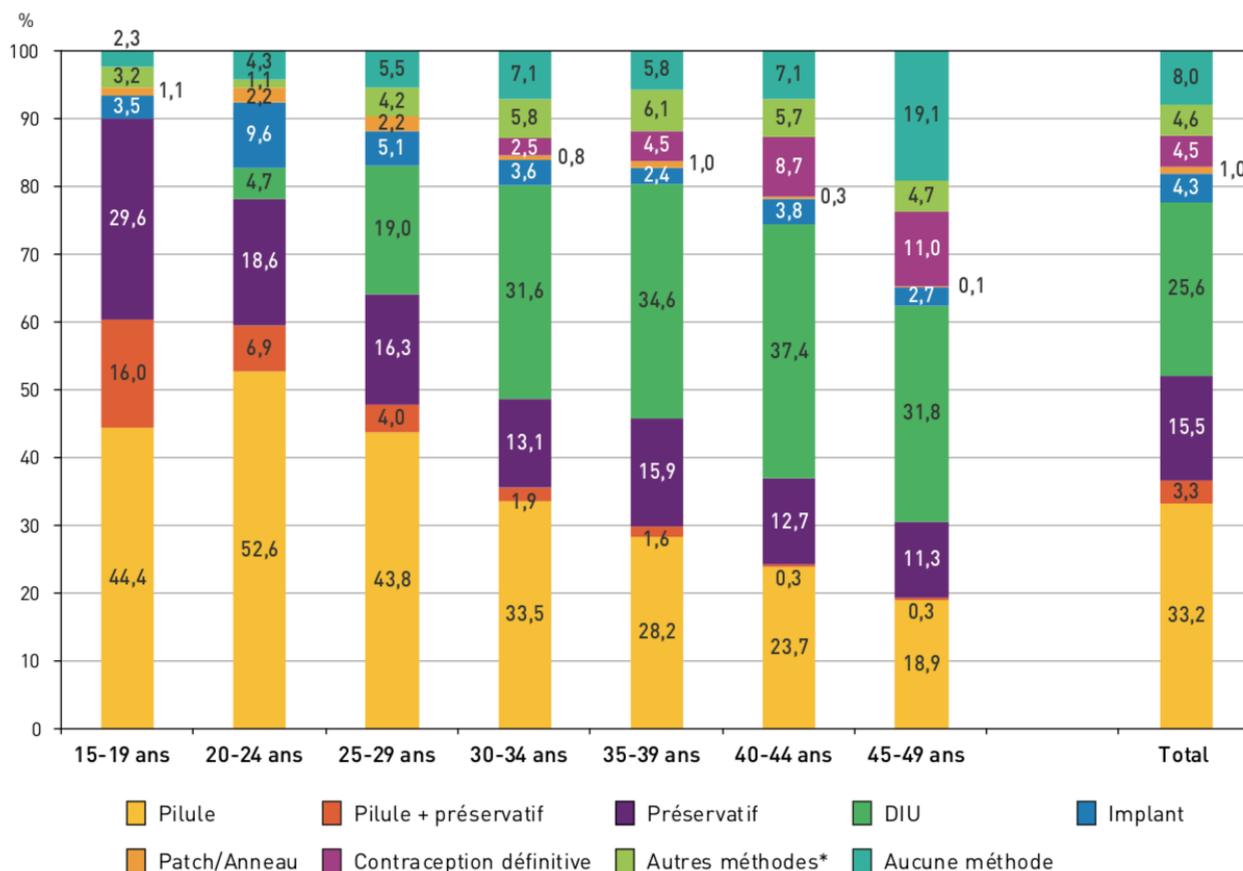
115. Nadler RD, Dahl JF, Gould KG, Collins DC. « Effects of an oral contraceptive on sexual behaviour of chimpanzees (Pan troglodytes) ». *Archives of sexual behavior* [en ligne] 1993 ; 22 (5) : 477-500. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8239977>
116. Schaffir J. « Hormonal contraception and sexual desire : a critical review ». *Journal of sex & marital therapy* [en ligne] 2006 ; 32 (4) : 305-314. Disponible sur : <https://doi.org/10.1080/00926230600666311>
117. Mark KP, Leistner CE, Garcia JR. « Impact of contraceptive type on sexual desire of women and of men partnered to contraceptive users ». *The journal of sexual medicine* [en ligne] 2016 ; 13 (9) : 1359-1368. Disponible sur :
118. Bastianelli C, Farris M, Benagiano G. « Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, quality of life and sexuality. Experience in an Italian family planning center ». *Contraception* [en ligne] 2011 ; 84 (4) : 402-408. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.01.020>
119. Guida M, Di Spiezio Sardo A, Bramante S et coll. « Effects of two types of hormonal contraception-oral versus intravaginal-on the sexual life of women and their partners ». *Human reproduction* [en ligne] 2005 ; 20 (4) : 1100-1106. Disponible sur : <https://doi.org/10.1093/humrep/deh686>
120. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. « The effects of hormonal contraceptives on female sexuality : a review ». *The journal of sexual medicine* [en ligne] 2012 ; 9 (9) : 2213-2223. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02848.x>
121. « Hormones de la pilule ; quels sur effet sur comportement ? ». *Ooreka* [en ligne]. Disponible sur : <https://contraception.ooreka.fr/astuce/voir/192758/hormones-de-la-pilule-quels-effets-sur-comportement>
122. Davis AR, Castaño PM. « Oral contraceptives and libido in women ». *Annual review of sex research* [en ligne] 2004 ; 15 : 297-320. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16913282?dopt=Abstract>
123. Lee JJ, Tan TC, Ang SB. « Female sexual dysfunction with combined oral contraceptive use ». *Singapore medical journal* [en ligne] 2017 ; 58 (6) : 285-288. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28642961>
124. Caruso S, Cianci S, Cariola M. « Improvement of low sexual desire due to antiandrogenic combined oral contraceptives after switching to an oral contraceptive containing 17 $\beta$ -estradiol ». *Journal of women's health* [en ligne] 2017 ; 26 (7) : 728-734. Disponible sur : <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.5801>
125. Pascal Hérard « Stérilet hormonal Mirena : les Françaises dénoncent une omettra sur les effets secondaires ». *TV5 monde* [en ligne] 2017. Disponible sur : <https://information.tv5monde.com/terriennes/sterilet-hormonal-mirena-les-francaises-denoncent-l-omerta-des-effets-secondaires-168229>

126. Pascal Hérard « Stérilet hormonal Mirena : les femmes maltraitées par les hormones et la gynécologie ». *TV5 monde* [en ligne] 2017. Disponible sur : <https://information.tv5monde.com/terriennes/sterilet-mirena-les-femmes-maltraitees-par-les-hormones-et-la-gynecologie-175492>
127. Curate Aleknaviciute, Joke H.M Tulen, Yolanda B. De Rijke et coll « The levonorgestrel-releasing intrauterine device potentiates stress reactivity ». *Psychoneuroendocrinology* [en ligne] 2017. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/314138176\\_The\\_levonorgestrel-releasing\\_intrauterine\\_device\\_potentiates\\_stress\\_reactivity](https://www.researchgate.net/publication/314138176_The_levonorgestrel-releasing_intrauterine_device_potentiates_stress_reactivity)
128. Pascal Hérard « Stérilet hormonal Mirena : des milliers de témoignages alertent l'Agence du médicament ». *TV5 monde* [en ligne] 2017. Disponible sur : <https://information.tv5monde.com/terriennes/sterilet-mirena-des%20milliers-de-temoignages-alertent-l-agence-du-medicament-169770>
129. Von Veronika Hackenbroch « Psychisch krank durch Verhütung ? ». *Spiegel* [en ligne] 2017. Disponible sur : <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/bayer-hormonspiralen-mirena-jaydess-kyleena-psychisch-krank-durch-verhuetung-a-1150451.html>
130. David Serfaty. *Contraception*, 4<sup>ème</sup> édition Elsevier Masson, avril 2011: 203-239.
131. Sandrine Danet, Lucile Olier et coll « La santé des femmes en France ». *La documentation française* [en ligne] 2009 ; 47. Disponible sur : [https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sante\\_femmes\\_2009.pdf](https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sante_femmes_2009.pdf)
132. Gronier H, Retombe B, Collier F, Dewailly D, robin G. « Focus on intrauterine contraception in 15 questions and answers ». *Gynécologie obstétrique, Fertilité* 2012 ; 40 (1) : 37-42.
133. « Contraception d'urgence ». *HAS* [en ligne] 2015. Disponible sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
134. « Le DIU ou stérilet au cuivre : pose, fonctionnement, efficacité ». *Le journal des femmes* [en ligne] 2019. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/sexo-gyneco/2120301-diu-cuivre-sterilet-fonctionnement-prix/>
135. Boudineau M, Multon O, Lopes P. « Contraception par dispositif intra-utérin ». *Encycl Médico-Chir.* 2001 ; 7 38-A-09.
136. D Serfaty. « Les dispositifs intra-utérin ». *CNGOF* 2000.
137. « Toutes les contraceptions ». *Le quotidien du pharmacien n°3496* 2019 ; 11. Disponible sur : [www.lequotidiendupharmacien.fr](http://www.lequotidiendupharmacien.fr)
138. « Une sélection de recommandations pratiques relatives à l'utilisation de méthodes contraceptives » *Organisation mondiale de la santé, Genève, Département Santé et Recherche génésique, Santé familiale et communautaire*, 2<sup>ème</sup> édition, 2005.

139. « Evolution récente de l'utilisation des contraceptifs en France : contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs ». *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)* [en ligne] 2013. Disponible sur <https://ansm.sante.fr>
140. « Choisir sa contraception » *Choisir sa contraception* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/le-preservatif-masculin.htm>
141. « Une sélection de recommandations pratiques relatives à l'utilisation de méthodes contraceptives » *Organisation mondiale de la santé, Genève, Département Santé et Recherche génésique, Santé familiale et communautaire, 2<sup>ème</sup> édition, 2005.*
142. Anaïs Thiébaux "Spermicides : mode d'action, avantages et inconvénients, prix... » *Le journal des femmes* [en ligne] 2018. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/genital-urinaire/2339744-spermicide-definition-prix-mode-action/>
143. Le dictionnaire Vidal. 2013
144. Heikinheimo O, Lähteenmäki P. « Contraception and HIV infection in women ». *Hum Reprod Update* 2009 ; 15 (2) :165-176.
145. Porter JF. « The rhythm method of contraception ». *J Reprod Fertil Suppl* 1975 ; (22) : 91-105.
146. Claire Sergent « La contraception naturelle : quelles alternatives à la pilule ? » *Alternative santé* [en ligne] 2018. Disponible sur : <https://www.alternativesante.fr/contraception/la-contraception-naturelle-queelles-alternatives-a-la-pilule>
147. « Les perturbateurs endocriniens » *Anses* [en ligne] 2017. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens>
148. Cécile Deffontaines « La pilule est un perturbateur endocrinien » *L'OBS* [en ligne] 2017 . Disponible sur : <https://www.nouvelobs.com/sante/20170906.OBS4319/la-pilule-est-un-perturbateur-endocrinien.html>
149. Sabrina Debusquat. « Perturbateur endocrinien : le tabou pilule ? » *J'arrête la pilule* [en ligne] 2017. Disponible sur : <https://jarretelapilule.fr/perturbateurs-endocriniens-pilule-hormones-contraception-pollution-feminisation-infertilite/>

# Annexes

## Annexe 1 : Méthodes de contraception utilisées en France en 2016 par les femmes concernées par la contraception selon leur âge (Santé Publique France 2016)



Champ : femmes de 15-49 ans résidant en France, non enceintes, non stériles, ayant eu une relation sexuelle avec un homme au cours des douze derniers mois et ne souhaitant pas avoir d'enfant.

\* Cette catégorie comprend le diaphragme, la cape et les méthodes dites traditionnelles telles que la symptothermie, la méthode des températures et le retrait.

**Annexe 2 : Evolution de l'utilisation des différentes méthodes de contraception en France entre 2010, 2013 et 2016 chez les femmes de 15 à 49 ans concernées par la contraception (Santé Publique France 2016)**

	2010 <sup>1</sup>	2013 <sup>2</sup>	2016 <sup>3</sup>	Évolution 2010-2016
<b>15-19 ANS</b>				
Pilule	48,3	49,7	44,4	→
Pilule + préservatif	19,1	14,7	16,0	→
Préservatif	25,1	24,7	29,6	→
DIU	0,0	0,2	0,0	→
Implant	0,5	4,1	3,5	↗
Patch/Anneau	0,0	2,2	1,1	↗
Autres méthodes*	1,2	1,7	3,2	→
Aucune méthode	5,8	2,7	2,3	→
<b>20-24 ANS</b>				
Pilule	60,1	54,3	52,6	↘
Pilule + préservatif	11,0	12,9	6,9	→
Préservatif	9,0	13,7	18,6	↗
DIU	1,6	5,2	4,7	↗
Implant	2,9	4,1	9,6	↗
Patch/Anneau	1,9	1,5	2,2	→
Autres méthodes*	2,1	3,7	1,1	→
Aucune méthode	11,4	4,6	4,3	↘
<b>25-29 ANS</b>				
Pilule	53,2	45,7	43,8	↘
Pilule + préservatif	4,3	5,0	4,0	→
Préservatif	7,7	15,9	16,3	↗
DIU	6,9	16,7	19,0	↗
Implant	3,2	5,3	5,1	→
Patch/Anneau	3,2	1,2	2,2	→
Autres méthodes*	5,8	5,4	4,2	→
Aucune méthode	15,7	4,9	5,5	↘
<b>30-44 ANS</b>				
Pilule	37,3	31,8	28,2	↘
Pilule + préservatif	0,9	0,9	1,2	→
Préservatif	10,1	12,4	13,8	↗
DIU	25,6	29,4	34,7	↗
Implant	2,8	3,2	3,3	→
Patch/Anneau	1,1	0,9	0,8	→
Contraception définitive	4,0	3,9	5,4	→
Autres méthodes*	5,1	6,7	5,8	→
Aucune méthode	13,1	10,7	6,7	↘
<b>TOTAL 15-49 ANS</b>				
Pilule	40,8	36,3	33,2	↘
Pilule + préservatif	4,2	4,2	3,3	→
Préservatif	10,8	13,8	15,5	↗
DIU	18,7	22,8	25,6	↗
Implant	2,4	3,5	4,3	↗
Patch/Anneau	1,3	1,2	1,1	→
Autres méthodes*	4,7	6,0	4,6	→
Aucune méthode	13,6	9,1	8,0	↘

La contraception définitive n'étant utilisée qu'après 30 ans, elle est présentée uniquement dans la classe concernée.

Un test x2 simple a été effectué : les cellules vertes indiquent que l'évolution entre deux périodes est significative ( $p < 0,05$ ).

1. Enquête Fecond 2010

2. Enquête Fecond 2013

3. Enquête Baromètre santé 2016.

\* Cette catégorie comprend le diaphragme, la cape et les méthodes dites traditionnelles telles que la symptothermie, la méthode des températures et le retrait.

## LES DIFFÉRENTES MÉTHODES CONTRACEPTIVES

LA MÉTHODE	PRIX <sup>1</sup>	COMMENT L'OBTENIR ?
 <p><b>DIU (Dispositif Intra-Utérin)</b> Il en existe deux types : au cuivre ou lévonorgestrel. Le DIU (auparavant appelé « stérilet ») est placé dans l'utérus par un médecin ou une sage-femme. La pose dure quelques minutes. Il peut être enlevé par le médecin ou la sage-femme dès que la femme le désire. Il est efficace de 4 à 10 ans, selon le modèle. Il a une longue durée d'action et permet d'avoir l'esprit tranquille.</p>	<p>DIU au cuivre : 30,50 €. DIU hormonal : entre 101,13 et 111,87 €. Remboursé à 65 %. Gratuit :  <ul style="list-style-type: none"> <li>pour les mineures : en pharmacie<sup>2</sup> et sans condition d'âge dans les CPEF<sup>3</sup> ;</li> <li>pour les non-assurées sociales : dans les CPEF<sup>3</sup>.</li> </ul> </p>	<p>Prescrit, posé et retiré par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>
 <p><b>PILULE CONTRACEPTIVE</b> Un comprimé à prendre quotidiennement et à heure régulière pendant 21 jours ou 28 jours, selon le type de pilule. Il en existe deux types : les pilules combinées œstroprogestatives qui contiennent deux hormones et les pilules progestatives qui n'en contiennent qu'une. Les pilules œstroprogestatives sont classées selon la génération du progestatif. Le type de génération privilégié sera envisagé avec le professionnel de santé consulté.</p>	<p>De 1,28 à 1,60 €/mois pour les pilules remboursées à 65 % (c'est-à-dire les pilules de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> générations). Les autres sont à tarification libre. Gratuites :  <ul style="list-style-type: none"> <li>pour les mineures : en pharmacie<sup>2</sup> et sans condition d'âge dans les CPEF<sup>3</sup> ;</li> <li>pour les non-assurées sociales : dans les CPEF<sup>3</sup>.</li> </ul> </p>	<p>Prescrite par un médecin ou une sage-femme. Elle peut être renouvelée par une infirmière pour 6 mois maximum. Délivrée sur ordonnance en pharmacie. Le pharmacien peut renouveler la délivrance pour 6 mois maximum.</p>
 <p><b>PATCH CONTRACEPTIF</b> Un patch à coller soi-même sur la peau une fois par semaine et à renouveler chaque semaine, pendant 3 semaines. Durant la 4<sup>e</sup> semaine, on ne met pas de patch, mais on est tout de même protégé. L'arrêt provoque l'apparition des règles. Le patch est une méthode œstroprogestative car il contient deux types d'hormones : un œstroprogestatif et un progestatif. Son opportunité sera envisagée avec le professionnel de santé consulté.</p>	<p>Environ 13 €/mois. Non remboursé.</p>	<p>Prescrit par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>
 <p><b>IMPLANT CONTRACEPTIF</b> Un bâtonnet cylindrique de 4 cm de long et de 2 mm de large inséré sous la peau du bras, sous anesthésie locale. La pose dure quelques minutes. Il peut être retiré par un médecin ou une sage-femme dès que la femme le désire. L'implant peut être laissé en place pendant 3 ans. L'implant est une méthode contraceptive hormonale.</p>	<p>105,32 €. Remboursé à 65 %. Gratuit :  <ul style="list-style-type: none"> <li>pour les mineures : en pharmacie<sup>2</sup> et sans condition d'âge dans les CPEF<sup>3</sup> ;</li> <li>pour les non-assurées sociales : dans les CPEF<sup>3</sup>.</li> </ul> </p>	<p>Prescrit, posé et retiré par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>

<sup>1</sup> Prix publics indicatifs pratiqués en métropole en 2016. <sup>2</sup> Pour les mineures d'au moins 15 ans assurées sociales ou ayants droit. <sup>3</sup> Centres de planification et d'éducation familiale.

LA MÉTHODE	PRIX <sup>1</sup>	COMMENT L'OBTENIR ?
 <p><b>ANNEAU VAGINAL</b> Un anneau souple à placer soi-même dans le vagin, simplement, comme un tampon. On le laisse en place pendant 3 semaines. Au début de la 4<sup>e</sup> semaine, on enlève l'anneau soi-même, ce qui provoque l'apparition des règles. On est protégé même pendant la période d'arrêt. Il permet de bénéficier d'une contraception efficace sans y penser pendant 3 semaines. L'anneau vaginal est une méthode œstroprogestative car il contient deux types d'hormones : un œstroprogestatif et un progestatif. Son opportunité sera envisagée avec le professionnel de santé consulté.</p>	<p>Environ 16 €/mois. Non remboursé.</p>	<p>Prescrit par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>
 <p><b>DIAPHRAGME ET CAPE CERVICALE</b> Le diaphragme est une coupelle en silicone que l'on place soi-même dans le vagin. Il s'utilise associé à un produit spermicide. Cela empêche le passage des spermatozoïdes. La cape est un dôme très fin, en silicone, qui vient recouvrir le col de l'utérus. Le diaphragme ou la cape cervicale peut être posé(e) au moment du rapport sexuel, mais aussi plusieurs heures avant. Il est important de le/la garder pendant 8 heures après le rapport. Il/elle est réutilisable.</p>	<p>Environ 61 €. Diaphragme remboursé sur la base de 3,14 €. Cape cervicale non remboursée.</p>	<p>Prescrits par un médecin ou une sage-femme qui vous apprend à le/la poser. Délivrés sur ordonnance en pharmacie. Le diaphragme peut être obtenu dans les CPEF<sup>3</sup>. Les spermicides qui accompagnent l'utilisation du diaphragme s'achètent en pharmacie sans ordonnance.</p>
 <p><b>PRÉSERVATIF MASCULIN</b> En latex ou en polyuréthane, il se déroule sur le pénis en érection avant la pénétration et retient le sperme. Avant la fin de l'érection, il faut se retirer en retenant le préservatif à la base du pénis, puis faire un nœud et le jeter à la poubelle. Le préservatif doit être changé à chaque rapport sexuel. Un gel lubrifiant peut être associé à l'utilisation du préservatif. Avec le préservatif féminin, c'est le seul moyen de contraception qui protège également du VIH et de la plupart des autres infections sexuellement transmissibles (IST).</p>	<p>À partir de 54 cts le préservatif. Non remboursé. Gratuit dans les CPEF<sup>2</sup> et les CeGIDD<sup>3</sup>.</p>	<p>Sans ordonnance en pharmacie, en grande surface, distributeurs automatiques et sur internet.</p>
 <p><b>PRÉSERVATIF FÉMININ</b> Gaine en nitrile ou en polyuréthane munie d'un anneau souple aux deux extrémités qui se place dans le vagin. Il peut être mis en place plusieurs heures avant le rapport sexuel. Le préservatif doit être changé à chaque rapport sexuel. Avec le préservatif masculin, c'est le seul moyen de contraception qui protège du VIH et de la plupart des autres infections sexuellement transmissibles (IST).</p>	<p>Environ 8,30 € la boîte de 3 préservatifs. Non remboursé. Gratuit dans les CPEF<sup>2</sup> et les CeGIDD<sup>3</sup>.</p>	<p>Sans ordonnance en pharmacie et sur internet.</p>

LA MÉTHODE	PRIX <sup>1</sup>	COMMENT L'OBTENIR ?
 <p><b>SPERMICIDES</b> Les spermicides se présentent sous forme de gel et d'ovule qui se placent dans le vagin quelques minutes avant chaque rapport et détruisent les spermatozoïdes. Une contraception de dépannage.</p>	<p>Environ 5 à 20 € selon le type, pour plusieurs doses. Non remboursés.</p>	<p>Sans ordonnance en pharmacie.</p>
 <p><b>PROGESTATIFS INJECTABLES</b> Un progestatif de synthèse (médroxyprogestérone) est injecté par piqûre intramusculaire tous les trois mois. Pendant 12 semaines, le produit assure une contraception constante. Les injections doivent être faites à intervalles réguliers par un médecin, une infirmière ou une sage-femme. Les progestatifs injectables sont une méthode contraceptive hormonale.</p>	<p>Chaque dose coûte 3,4 €. Remboursés à 65 %.</p>	<p>Sur ordonnance en pharmacie.</p>
 <p><b>LES MÉTHODES DE STÉRILISATION À VISÉE CONTRACEPTIVE</b> Ces méthodes peuvent être envisagées chez des personnes majeures, hommes ou femmes. Elles provoquent une stérilité considérée comme définitive. L'intervention doit résulter d'une décision personnelle et se déroule dans un établissement de santé. Pour plus d'information, consultez le site <a href="http://www.choisirsacontraception.fr">www.choisirsacontraception.fr</a> ou <a href="http://www.sante.gouv.fr">www.sante.gouv.fr</a> rubrique « Contraception » (voir le livret d'information <i>Stérilisation à visée contraceptive</i>).</p>	<p>Remboursées à 80 %.</p>	<p>L'intervention ne peut être réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• qu'après une première consultation médicale d'information ;</li> <li>• à l'issue d'un délai de réflexion de 4 mois après cette première consultation ;</li> <li>• et après confirmation écrite par la personne concernée de sa volonté de subir une intervention.</li> </ul>

<sup>1</sup> Prix publics indicatifs pratiqués en métropole en 2016.

Certaines méthodes peuvent présenter des contre-indications médicales qui seront évoquées par le professionnel de santé consulté.



Il existe aussi plusieurs méthodes « naturelles » de contraception telles que le retrait ou l'abstinence périodique (méthodes Ogino, Billings et méthode des températures). Contraignantes, ces méthodes sont peu fiables.

**Quelle que soit la méthode que vous choisissez, n'oubliez pas que le préservatif (masculin ou féminin) est le seul contraceptif qui protège du VIH et de la plupart des autres IST. Il peut également être associé à un autre mode de contraception : c'est ce qu'on appelle la « double protection ».**

## Annexe 4 : Brochure d'information 2013 « Choisir sa contraception »

<p>La mienne est dans mon bras</p> 	<p>La mienne est au cuivre</p> 	<p>La mienne est en latex</p> 	<p>La mienne est sans ordonnance</p> 	<p>La mienne dure 3 ans</p> 
<p>La mienne n'est pas contraignante</p> 	<p>La mienne est hebdomadaire</p> 	<p>La mienne est en comprimés</p> 	<p>La mienne est sur ma peau</p> 	<p>La mienne est discrète</p> 
<p>La mienne est définitive</p> 	<p>La mienne est pratique</p> 	<p><b>→ CHOISIR SA CONTRACEPTION</b></p>		

Découvrez tous les modes de contraception et trouvez celui qui vous convient le plus.

## LA MEILLEURE CONTRACEPTION, C'EST CELLE QUE L'ON CHOISIT.

Ces dernières années, les méthodes contraceptives se sont beaucoup diversifiées. Vous avez peut-être entendu parler d'implant, de préservatif féminin, de patch, ou encore d'anneau contraceptif... Aujourd'hui, chaque femme, chaque couple, a la possibilité de choisir la contraception qui lui convient.

Et ça, c'est le plus important. **Parce qu'utiliser une méthode adaptée, c'est avoir la garantie d'une contraception plus efficace** : parce qu'elle ne vous posera pas de problème, qu'elle sera adaptée à votre situation médicale et affective (que vous soyez en couple ou non), à votre mode de vie, à votre personnalité, qu'elle sera facile à utiliser, etc.

Vous trouverez dans ce document une présentation des différentes méthodes contraceptives. Ainsi informés, vous pourrez dialoguer avec un professionnel de santé qui vous aidera à choisir la contraception qui vous convient le mieux. Vous trouverez également les informations pratiques pour savoir où, comment et à quel prix vous la procurer.

LE DISPOSITIF INTRA-UTÉRIN  
 LA PILULE  
 LE PATCH  
 L'IMPLANT CONTRACEPTIF  
 L'ANNEAU VAGINAL  
 LE DIAPHRAGME  
 LA CAPSULE CERVICALE  
 LE PRÉSÉRATIF MASCULIN  
 LE PRÉSÉRATIF FÉMININ  
 LES SPERMICIDES  
 LES PROGESTATIFS INJECTABLES  
 LA STÉRILISATION  
 LES MÉTHODES NATURELLES




## Annexe 5 : Les hormones du désir féminin (La nutrition 2017)

Substance	Joue sur	Effet	
Dopamine	Excitation, désir	Positif	La dopamine pourrait intervenir dans l'envie de prolonger un rapport sexuel
Sérotonine	Excitation, désir	positif et négatif	Facilite les contractions de l'utérus pendant l'orgasme mais peut aussi empêcher de parvenir à l'orgasme
Noradrénaline	Excitation	Positif	Augmente la fréquence cardiaque et l'excitation
Oestrogènes	Excitation, désir	Positif	Un déficit en oestrogènes est associé à une atrophie vaginale et un manque de lubrification
Monoxyde d'azote	Afflux de sang dans le clitoris	Positif	Des niveaux suffisant d'oestrogènes et testostérone semblent nécessaires pour que l'oxyde nitrique puisse provoquer une vasocongestion
Ocytocine	Réceptivité, orgasme	Positif	Augmente les contractions du périnée pendant l'orgasme
Progestérone	Réceptivité, désir	Positif	La progestérone peut être efficace pour les femmes qui souffrent de sécheresse vaginale
Prolactine	Excitation, désir	Négatif	La prolactine intervient dans l'extinction de la tension sexuelle après l'orgasme. un taux trop élevé est associé à une baisse du désir. Hormone de la "satiété" sexuelle
Testostérone	Désir, initiation de l'acte sexuel	Positif	Certaines études associent un déficit en testostérone à une baisse du désir
Peptide intestinal vasoactif	Flux sanguin	Positif	Augmente l'afflux de sang dans le clitoris

## Annexe 6 : Efficacité des méthodes contraceptives (OMS 2011)

Méthode de planification familiale	Taux de grossesses de la première année		Taux de grossesses sur 12 mois
	Utilisation correcte et régulière	Telle qu'utilisée couramment	Telle qu'utilisée couramment
Implants	0,05	0,05	
Vasectomie	0,1	0,15	
DIU au lévonorgestrel	0,2	0,2	
Stérilisation féminine	0,5	0,5	
DIU au cuivre	0,6	0,8	2
MAMA (pendant 6 mois)	0,9	2	
Injectables mensuels	0,05	3	
Injectables progestatifs	0,3	3	2
Contraceptifs oraux combinés	0,3	8	7
Pilules progestatives	0,3	8	
Patch combiné	0,3	8	
Anneau vaginal combiné	0,3	8	
Préservatifs masculins	2	15	10
Méthode d'ovulation	3		
Méthodes des Deux Jours	4		
Méthode des Jours Fixes	5		
Diaphragmes avec spermicides	6	16	
Préservatifs féminins	5	21	
Autres méthodes de connaissance de la fécondité		25	24
Retrait	4	27	21
Spermicides	18	29	
Capes cervicales	26*, 9**	32*, 16**	
Pas de méthode	85	85	85

\* Taux de grossesses pour les femmes qui ont accouché.

\*\* Taux de grossesse pour les femmes qui n'ont jamais accouché.

Clé :

0-0,9	1-9	10-25	26-32
Très efficace	Efficace	Modérément efficace	Moins efficace



## SERMENT DES APOTHICAIRES

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.





**Julie Subra**

le

Thèse pour l'obtention du DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE 2019 - n° 43

**Discipline** : Pharmacie

**Les contraceptifs hormonaux et leurs influences sur les troubles psychologiques (dépression, trouble de l'humeur, anxiété) et trouble de la libido**

**Résumé**

Les méthodes contraceptives remontent à plus de 4000 ans. Une meilleure compréhension du cycle menstruel de la femme et la synthèse d'hormones stéroïdiennes ont permis la production de méthodes contraceptives hormonales fiables et simple d'utilisation. On retrouve parmi elles des formes très variées telles que : la pilule, l'implant, le stérilet, le patch, l'anneau vaginal et les injections. Après l'éclatement du scandale des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, les femmes ont pris conscience du risque des hormones de synthèse sur leur santé mentale et physique. Aujourd'hui de plus en plus de femmes se plaignent d'effets secondaires psychologiques suite à la prise d'une contraception hormonale. De nombreuses femmes témoignent avoir une baisse de libido, d'être plus émotive et moins bien dans leur peau depuis la prise de ce type de contraception. Malgré toutes ces plaintes, très peu de professionnels de santé les prennent en considération. Suite à plusieurs études, il a pourtant été prouvé que les hormones de synthèse avait une influence négative sur la libido des femmes et qu'elles pouvaient favoriser la dépression chez les femmes de nature fragile. Aujourd'hui, de plus en plus de femmes souhaitent se tourner vers une contraception dénuée d'hormones tel que le dispositif intra-utérin au cuivre, le retour à l'utilisation des préservatifs ou la mise en oeuvre des méthodes naturelles.

**Mots clés**

Désir sexuel, anxiété, dépression, hormones de synthèse, contraception, pilule, cycle menstruel

**Hormonal contraceptives and their influences on psychological disorders (depression, mood disorder, anxiety) and libido disorders**

**Summary**

Contraceptive methods date back more than 4000 years. A better understanding of the woman's menstrual cycle and the synthesis of steroid hormones have enabled the production of reliable and easy-to-use hormonal contraceptive methods. We find among them very varied forms such as : pill, implant, IUD, patch, vaginal ring and injections. After the outbreak scandal of generation pills 3rd and 4th, women became aware of synthetic hormones risk on their mental and physical health. Today, more and more women are complaining of psychological side effects after taking hormonal contraception. Many women report having a lower libido, being more emotional and less comfortable in their skin since taking this type of contraception. Despite all these complaints, very few health professionals take them into consideration. Several studies have shown that synthetic hormones have a negative influence on women's libido and can promote depression to fragile nature women. Today, more and more women want to turn to hormone-free contraception such as copper intrauterine device, condom or natural methods.

**Key-words**

Sexual desire, anxiety, depression, synthetic hormones, contraception, pill, menstrual cycle