



HAL
open science

État des lieux des connaissances des moyens de contraception chez les patientes atteintes de schizophrénie : étude qualitative en pharmacie d'officine du centre ville de Nantes

Alice Planet

► **To cite this version:**

Alice Planet. État des lieux des connaissances des moyens de contraception chez les patientes atteintes de schizophrénie : étude qualitative en pharmacie d'officine du centre ville de Nantes. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04258203

HAL Id: dumas-04258203

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04258203>

Submitted on 25 Oct 2023

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**UNIVERSITE DE NANTES
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

Année 2023

**THÈSE
POUR LE
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

PLANET Alice

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 2023

Etat des lieux des connaissances des moyens de
contraception chez les patientes atteintes de
schizophrénie
Etude qualitative en pharmacie d'officine du centre
ville de Nantes

Présidente : Madame Delphine Carbonnelle, Pr de Physiologie, U.F.R des Sciences pharmaceutiques Nantes, Vice Doyen Pédagogie UFR de Pharmacie

Directrice de thèse : Docteur Anne Sauvaget, Professeur des universités, Praticien Hospitalier en Psychiatrie, CHU de Nantes

Membre du jury :

- Madame Isabelle Cochard : Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire
- Madame Aurélie Lancelot : Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire

Table des matières

Remerciements :	4
Liste des abréviations	5
Liste des figures	6
Liste des tableaux	8
INTRODUCTION	9
PARTIE I : LA SCHIZOPHRÉNIE	10
I. GENERALITES	10
1. Définition	10
2. Épidémiologie.....	10
3. Etiologie	10
4. Facteurs génétiques.....	11
5. Facteurs environnementaux.....	11
II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCHIZOPHRÉNIE : IMPLICATION DES NEUROMÉDIATEURS	11
1. Implication des voies dopaminergiques	11
2. Implication des voies glutamatergiques	13
3. Implication des voies sérotoninergiques	13
III. LES DIFFÉRENTS TYPES DE SCHIZOPHRÉNIE	13
1. La schizophrénie paranoïde	13
2. La schizophrénie hébéphrénique	13
3. La schizophrénie héboïdophrénique	14
4. La schizophrénie dysthymique (trouble schizoaffectif).....	14
5. La schizophrénie catatonique	14
IV. LE DIAGNOSTIC	14
V. LES SYMPTÔMES	15
1. Symptômes positifs	15
2. Symptômes négatifs.....	15
3. La désorganisation et la dissociation de la pensée.....	16
VI. TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE	16
1. Introduction	16
2. Les traitements antipsychotiques	17
3. La psychothérapie	30
PARTIE II : LA CONTRACEPTION FÉMININE	32
I. DÉFINITION CONTRACEPTION	32
II. UN PEU D'HISTOIRE	32
III. QUELQUES RAPPELS PHYSIOLOGIQUES DU CYCLE DE LA REPRODUCTION ET DE L'UTERUS	33
1. Rappels anatomiques de la femme.....	33
2. Le cycle ovarien	35
3. Le cycle utérin	38
4. Le col de l'utérus	40
IV. LES HORMONES SEXUELLES CHEZ LA FEMME	41

1. Rappels sur l'axe hypothalamo-hypophysaire	41
2. Les estrogènes.....	42
3. La progestérone	43
V. LES DIFFÉRENTES MÉTHODES DE CONTRACEPTION.....	45
1. La contraception aux méthodes "naturelles"	45
2. La contraception oestro-progestative orale	47
3. La contraception oestro-progestative non orale	54
4. La contraception progestative orale	56
5. La contraception progestative non orale	57
6. Le dispositif intra-utérin	58
7. Les méthodes barrières	59
8. La contraception d'urgence	61
9. La stérilisation	62
10. L'efficacité des moyens des moyens de contraception.....	62
PARTIE III - ENQUÊTE AUPRÈS DES PATIENTES RÉALISÉE AU SEIN D'UNE PHARMACIE D'OFFICINE DANS LE CENTRE VILLE DE NANTES.....	65
I. OBJECTIFS	65
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	65
1. Elaboration des questionnaires	65
2. Diffusion des questionnaires	65
3. Sélection des patientes	66
III. ENQUÊTE AUPRÈS DES PATIENTES	67
1. Participation et profil des répondantes	67
2. Analyse qualitative des réponses.....	67
IV. DISCUSSION.....	75
V. LIMITES	77
CONCLUSION	79
ANNEXES	80
I. Questionnaire destiné aux patientes.....	80
II. Lettre d'information à destination des patientes	88
BIBLIOGRAPHIE.....	89

Remerciements :

- **A Madame Delphine Carbonnelle** : De me faire l'honneur de juger mon travail et présider ce jury de thèse.
- **Au Dr Anne Sauvaget** : Pour m'avoir accompagné, dirigé, coaché dans ce sujet plutôt fou, pour tes conseils avisés et pour toute la bienveillance dont tu as fait preuve à mon égard et pour mon travail.
- **A Madame Isabelle Cochard** : De m'avoir accueilli dans votre pharmacie et de m'avoir donné le goût du travail de pharmacien d'officine, de m'avoir appris plus de la moitié des choses que je sais aujourd'hui et de m'avoir donné confiance en moi au comptoir. Un grand merci à toute votre équipe qui a toujours cru en moi. Merci de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail.
- **A Madame Aurélie Lancelot** : De m'avoir laissé ma chance d'avoir mon premier CDI en tant qu'adjoindte en pharmacie, pour votre patience et la confiance que vous m'accordez chaque jour. Nous formons une belle équipe. Merci de faire partie de mon jury de thèse, cela devient encore plus concret quand il est jugé par son propre patron.
- **A la corpo et pharma'libre** : Pour ces expériences associatives qui m'ont ouvert l'esprit et fait grandir.
- **A ma famille** : Mon père, ma mère et mon frère Mathieu pour la vie de rêve que vous m'avez offerte, pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises, pour votre soutien (psychologique et financier) et votre aide à toute épreuve, je ne serais pas ici à écrire tout ça si vous n'aviez pas été là.
- **A mes amis d'enfance et de lycée, mes frères, les solides** : Pour toutes ces années d'amitié, à toutes ces galères et ces épreuves, mais surtout à toutes ces années de bonheur que vous m'avez apportées. Vous avez rendu ma vie tellement belle et tellement drôle. On a grandi ensemble et j'espère que l'on vieillira ensemble. Il nous reste encore tellement de belles choses à vivre.
- **A mes amis de fac, les zomb** : Pour tous ces magnifiques moments de joie, de rigolades. On s'est parfois tiré vers le haut et aussi bien souvent tiré vers le bas (2 années de sursis !!) mais je n'en retiens que du positif. Mes meilleures soirées c'est avec vous que je les ai passées, et j'espère qu'il y en aura encore et encore. Vous êtes une belle bande de manches mais je vous aime comme ça. Merci d'être vous tout simplement.
- **A l'amour de ma vie, mon alter ego, Baptiste** : Presque 8 ans que je te (ou tu me) supportes, ce n'est pas rien. Tu m'as toujours soutenu, porté, tiré vers le haut. Merci de constamment me pousser à me dépasser. Tu fais chaque jour de moi quelqu'un de meilleur. Tu me donnes et m'apporte toute la confiance dont j'ai besoin pour avancer. Tu es quelqu'un de merveilleux et quelle chance j'ai eu de croiser un jour ton chemin. Merci d'avoir enchanté ma vie.

Une mention spéciale à mes correcteurs : Maman, Baptiste, Alizée, Sarah, Hugo, Audrey, Kévin

Liste des abréviations

AD : Antidépresseur

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

AP1 : Antipsychotique de première génération

AP2 : Antipsychotique de seconde génération (atypique)

CERNI : Comité d'Éthique de Recherche Non Interventionnelle

DIU : Dispositif intra-utérin

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide γ -aminobutyrique

INED : Institut National d'Étude Démographique

IST : Infections sexuellement transmissibles

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IRSNA : Inhibiteur mixte de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LH : Hormone Lutéinisante

LSD : Diéthyllysergamide

MAMA : Méthode Allaitement Maternel et Aménorrhée

Mg : Milligramme

MST : Maladies Sexuellement Transmissibles

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique

VIH : Virus Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1 - Principales voies dopaminergiques impliquées dans la schizophrénie

Figure 2 - Voies dopaminergiques cérébrales

Figure 3 - Les cinq dimensions de la schizophrénie

Figure 4 - Structure chimique phénothiazine avec radicaux

Figure 5 - Structure chimique phénothiazine neuroleptique (à chaîne linéaire)

Figure 6 - Structure chimique phénothiazine neuroleptique (à chaîne pipéridinées)

Figure 7 - Structure chimique thioxanthène après pharmacomodulation de phénothiazine

Figure 8 - Structure chimique 4-hydroxy pipéridine

Figure 9 - Structure chimique des dérivés butyrophénones apparentés avant pharmacomodulation

Figure 10 - Structure base groupement orthopramide avant pharmacomodulation

Figure 11 - Schéma récapitulatif de la pharmacologie des antipsychotiques

Figure 12 - Structure d'une dibenzodiazépine

Figure 13 - Structure du chef de file des dibenzodiazépines

Figure 14 - Structure chimique diazépine avant pharmacomodulation de l'olanzapine

Figure 15 - Structure chimique de l'olanzapine

Figure 16 - Structure chimique du cycle dibenzothiazépine avant pharmacomodulation (Quetiapine)

Figure 17 - Structure chimique de la quétiapine après pharmacomodulation et ajout d'une chaîne latérale au cycle thiazépine

Figure 18 - Structure chimique du noyau benzisoxazole

Figure 19 - Arbre décisionnel pour la prise en charge de la schizophrénie (HAS)

Figure 20 - Schéma anatomique de l'utérus (CPMA-ULiège - CHU Liège)

Figure 21 - Coupe histologique de l'endomètre (Embroylogy.ch (Université de Berne, Lausanne et Fribourg))

Figure 22 - Les phases de l'ovogenèse (2006-2020)

Figure 23 - Stades successifs du follicule ovarien (santepublique-editions.fr, 2006-2020)

Figure 24 - Phase de desquamation de l'endomètre

Figure 25 - Phase de prolifération précoce et tardive de l'endomètre

Figure 26 - Phase lutéale à partir du 15^e jour (en faible et fort grossissement)

Figure 27 - Schéma récapitulatif cycle menstruel, hormonal et ovarien

Figure 28 - Schéma de l'axe gonadotrope chez la femme

Figure 29 - Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Figure 30 - Schéma récapitulatif du cycle hormonal et ovarien

Figure 31 - Molécule de progestérone

Figure 32 - Synthèse des hormones à partir du cholestérol

Figure 33 - Schéma de l'évolution de la glaire cervicale lors du cycle menstruel

Figure 34 - Synthèse de la molécule d'éthinylestradiol à partir de l'oestrone

Figure 35 - Structure de la spironolactone, drospirénone, et ses principaux métabolites

Figure 36 - Mode d'action des pilules contraceptives

Figure 37 - Répartition de l'âge en % des patientes répondantes

Figure 38 - Répartition de la nationalité (en nombres) des patientes répondantes

Figure 39 - Répartition en % du statut marital des patientes répondantes

Figure 40 - Répartition en % du niveau d'étude des patientes répondantes

Figure 41 - Répartition en % de la situation professionnelle des patientes répondantes

Figure 42 - Répartition en % de la catégorie socioprofessionnelle des patientes répondantes

Figure 43 - Répartition en % des traitements antipsychotiques de seconde génération utilisés par les patientes répondantes

Figure 44 - Répartition en % des autres traitements psychiatriques utilisés par les patientes répondantes

Figure 45 - Répartition en % de la situation sexuelle (première fois) des patientes répondantes

Figure 46 - Répartition en % de la situation sexuelle actuelle des patientes répondantes

Figure 47 - Répartition en % de la situation contraceptive (lors du premier rapport) des patientes répondantes

Figure 48 - Répartition en % de la situation contraceptive (actuelle) des patientes répondantes

Figure 49 - Répartition (en nombres) des méthodes de contraception utilisés par les patientes répondantes

Figure 50 - Répartition en % des patientes répondantes en fonction de l'ancienneté de la prise de contraceptifs

Figure 51 - Histogramme des raisons de l'absence de contraception des femmes répondantes (en chiffres)

Figure 52 - Histogramme des raisons de l'utilisation de la contraception des femmes répondantes

Figure 53 - Répartition en % des professionnels de santé qui ont conseillé les patientes répondantes

Figure 54 - Répartition en % de la satisfaction de la contraception des patientes répondantes

Figure 55 - Répartition en % de l'observance des patientes répondantes

Liste des tableaux

Tableau 1 - Synthèse des indications des neuroleptiques de première génération (HAS 2007)

Tableau 2 - Synthèse des indications des neuroleptiques atypiques (HAS 2007)

Tableau 3 - Synthèse des indications des neuroleptiques à forme retard (HAS 2007)

Tableau 4 - Tableau comparatif des différents progestatifs utilisés en contraception orale

Tableau 5 - Tableau non exhaustif des contraceptifs oestro progestatifs commercialisés

Tableau 6 - Efficacité contraceptive et taux d'abandon de la méthode après un an, aux Etats Unis et en France, adapté de l'OMS (OMS, 2011)

Tableau 7 - Méthodes de contraception (en %) utilisées en France en 2010 selon l'âge des femmes

Tableau 8 - Profil des patientes de la cohorte (critères d'inclusion et de non inclusion)

INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie touchant environ 1% de la population dont les causes sont encore très peu connues et pour laquelle les traitements ne sont pas toujours faciles à mettre en place et à adapter. Ils permettent quand même une nette amélioration de la qualité de vie des patients. Cependant, il reste difficile de prendre en charge et d'accompagner des femmes psychotiques et en âge de procréer notamment lors de grossesse non désirée.

Il existe un certain nombre de méthodes de contraception disponibles sur le marché en France, mais elles ne répondent pas toujours aux besoins et aux modes de vie des patientes, pour lesquelles certaines contraintes liées à leur pathologie rendent la prise ou l'utilisation difficile.

J'ai eu l'idée de traiter ce sujet car lors de mes premières expériences de comptoir, j'ai pu faire face à une patiente atteinte de schizophrénie sortant d'hospitalisation et pour laquelle une prescription de pilule progestative ainsi qu'une contraception d'urgence avait été rédigée. Cette patiente nous avait rappelé les jours suivants la délivrance puisqu'un oubli et surtout une mécompréhension du traitement a eu lieu. Je me suis donc demandé si le traitement contraceptif était vraiment adapté à cette patiente qui semblait en difficulté, et, si le cas était isolé ou se produisait régulièrement.

C'est pourquoi j'ai décidé de traiter ce sujet en réalisant une enquête portant sur une partie de la population de femmes schizophrènes dans une pharmacie du centre-ville de Nantes.

La première partie de ce travail traite de la physiopathologie ainsi que des traitements possibles de la schizophrénie, la deuxième partie porte sur les différentes méthodes de contraception et la dernière partie sera une présentation ainsi qu'une analyse des résultats de l'enquête effectuée au sein de la pharmacie.

PARTIE I : LA SCHIZOPHRÉNIE

I. GENERALITES

1. Définition

“Psychose caractérisée par la désagrégation de la personnalité (et non son dédoublement) et par une perte du contact vital avec la réalité.

Le terme de schizophrénie a été créé par le psychiatre suisse Eugen Bleuler (1857-1939), qui le substitua à celui de démence précoce.” (1)06/06/2023 22:38:00

Définition VIDAL : “Cette psychose provoque une désorganisation du psychisme qui entraîne des hallucinations, des délires, et des modifications du langage et du comportement. Les malades ont fréquemment de graves difficultés de communication avec les autres.” (2)06/06/2023 22:38:00

Le terme schizophrénie provient du grec “schizein” signifiant le fractionnement et de “phrèn” nous rappelant l’esprit, la pensée.

C’est le psychiatre suisse, Eugene Bleuler, qui détermine ce terme pour la première fois en 1911.

2. Épidémiologie

La prévalence mondiale de la maladie se situe autour d’1% soit environ 600 000 personnes en France. L’âge d’apparition est de 15 à 25 ans pour les hommes et de 25 à 35 ans pour les femmes.

Dans certains cas, l’apparition de la schizophrénie peut même se faire chez l’enfant prépubère (forme ultra-précoce). Ces formes ultra-précoces sont considérées comme étant de très mauvais pronostic et dont la sévérité des symptômes et la résistance au traitement sont beaucoup plus importantes.

Il reste important de prendre en charge les comorbidités associées fréquentes telles que l’utilisation de substances comme le tabac, le cannabis, l’alcool etc. (plus de 40% de ces patients ont un trouble lié à l’utilisation de ces substances.)

Une consommation de cannabis débutant avant l’âge de 15 ans, expose le patient au risque de développer 4 à 6 fois plus de maladies.

3. Etiologie

La schizophrénie reste encore aujourd’hui d’origine inconnue mais la maladie serait sous la dépendance de facteurs génétiques, environnementaux et de gènes de susceptibilité qui interagissent entre eux.

Selon une revue scientifique “Thibault et Al. 2003” “il en résulterait, dans la population générale, une distribution gaussienne de la susceptibilité, la pathologie ne se déclenchant que lorsqu’un certain seuil serait dépassé”

Des gènes de susceptibilité ont été identifiés sur la base d’études mais certains de ces résultats restent cependant contredits. Les gènes 8, 6 et 13 seraient les principaux gènes impliqués et ont en commun un rôle dans la transmission glutamatergique.

4. Facteurs génétiques

On sait que la prévalence mondiale de la schizophrénie est d'environ 1%. Or, lorsqu'un parent au premier degré est atteint de schizophrénie, la prévalence passe de 1 à 10% tandis que si les deux parents sont atteints, la probabilité peut monter jusqu'à 40-45%.

En revanche, lorsqu'un des deux vrais jumeaux est atteint, le risque de développer la maladie ne s'élève que de 30 à 50% pour l'autre jumeau, ce qui montre en effet, que si ce risque ne se transforme pas, le facteur génétique seul ne constitue pas une cause suffisante pour déclarer la maladie mentale.

Une étude a été menée visant à étudier la déclaration de la maladie sur des enfants adoptés, qui ont été placés dans deux familles de populations distinctes. Les deux enfants étant adoptés, l'un était issu de deux parents schizophrènes tandis que l'autre étant exempt de toute autre maladie psychiatrique. Les résultats montrent un risque supérieur de schizophrénie chez les enfants descendants de parents schizophrènes par rapport aux enfants adoptés descendants de sujets sains.

5. Facteurs environnementaux

Plusieurs hypothèses sont possibles :

- Infection virale contractée lors de la grossesse
- Complications obstétricales à la naissance
- Milieu urbain dès le jeune âge
- Consommation de cannabis précoce et importante
- Traumatisme crânien dans l'enfance

II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCHIZOPHRÉNIE : IMPLICATION DES NEUROMÉDIATEURS

1. Implication des voies dopaminergiques

- Hypofonctionnement des voies mésocorticales (cortex) impliquant les émotions. Le manque de dopamine donnant des symptômes négatifs comme l'apathie, le manque de motivation.
- Hyperfonctionnement des voies mésolimbiques (système limbique) impliquant les délires, les hallucinations.
 - Dans ces deux voies dopaminergiques, une densité de récepteurs post-synaptiques D2 et pré-synaptiques D3 est importante.

Physiopathologie de la Schizophrénie : Voies dopaminergiques

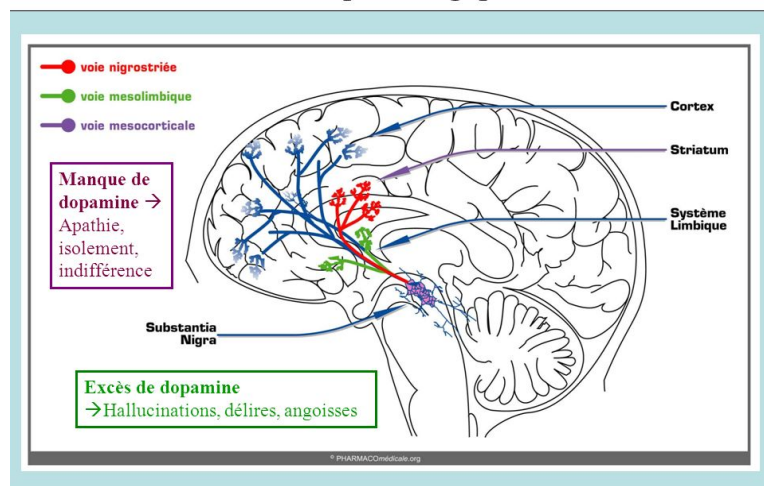


Figure 1 - Principales voies dopaminergiques impliquées dans la schizophrénie (3)

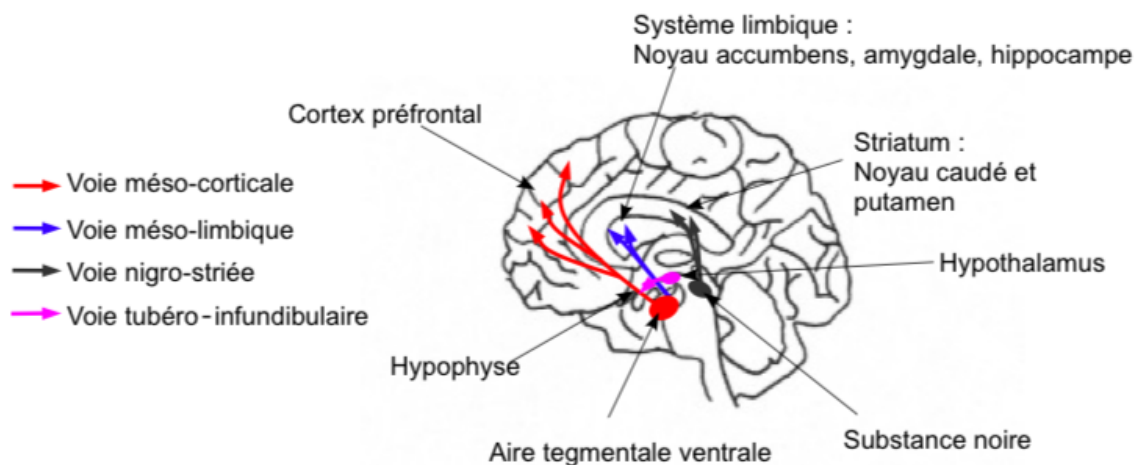


Figure 2 - Voies dopaminergiques cérébrales (4)

La voie nigrostriée dopaminergique (ou se trouve 80% des neurones dopaminergiques) est aussi impliquée, et notamment pour la motricité. L'utilisation de neuroleptiques classiques antagonisant les récepteurs D2 dopaminergiques induisent des tremblements, un syndrome pseudo parkinsonien.

Enfin on retrouve aussi l'implication de la voie tubéro-infundibulaire. La dopamine exerçant un rétrocontrôle inhibiteur sur la production de prolactine, on observe des troubles d'origine endocriniens (comme des troubles menstruels, une stérilité...).

C'est la surstimulation du système limbique que l'on arrive à bien corriger par les neuroleptiques.

2. Implication des voies glutamatergiques (5)

Des études menées sur deux drogues (La kétamine et la phencyclidine) ont posé le questionnement de l'implication du glutamate dans la schizophrénie. L'utilisation de ces deux drogues conduisent à l'observation clinique de symptômes similaires à ceux observés dans la schizophrénie.

Le glutamate pourrait agir sur la réduction de la production de dopamine mésolimbique via le système GABAergique inhibiteur. En réduisant la transmission de glutamate on pourrait donc induire une libération accrue de dopamine.

Des études sont en cours pour montrer l'efficacité de nouvelles molécules agissant sur les récepteurs AMPA et NMDA, pour créer une nouvelle classe de médicaments, qui agirait notamment sur les symptômes négatifs et les troubles cognitifs de la schizophrénie.

3. Implication des voies sérotoninergiques

C'est lorsque l'on a étudié la fixation du LSD au récepteur 5HT2A (qui induisait des symptômes d'hallucinations, de baisse de l'attention, de diminution de la concentration, d'irritabilité, de troubles de la pensée et de la perception) que l'on a mis en relation les symptômes de la psychose schizophrénique. Cela a permis de se rendre compte qu'un mécanisme sérotoninergique était probablement en cause. La fixation au récepteur de la sérotonine est d'ailleurs une stratégie recherchée pour le traitement par neuroleptiques de deuxième génération.

III. LES DIFFÉRENTS TYPES DE SCHIZOPHRÉNIE (6,7)

1. La schizophrénie paranoïde

C'est la plus fréquente des schizophrénies qui répond particulièrement bien aux traitements antipsychotiques. C'est l'activité délirante qui prédomine avec présence d'hallucinations, d'idées de persécution, d'esprit de contestation. Elle se caractérise aussi par beaucoup d'anxiété et de jalousie. L'évolution se fait par poussées avec des interphases de rémission.

2. La schizophrénie hébéphrénique

Elle représente environ 1/5ème des schizophrénies. Ici la maladie débute de façon insidieuse et très précocement (vers l'adolescence) et ce sont les éléments dissociatifs et le retrait social qui prédominent. On y retrouve peu, voire pas de symptômes délirants et il y a de nombreux échecs thérapeutiques. En raison d'un manque de motivation et d'un appauvrissement social et intellectuel, le diagnostic se fait notamment sur un échec soudain dans la vie du patient (scolaire, professionnel). L'évolution est continue.

3. La schizophrénie héboïdophrénique

Elle possède une composante psychopathique avec de forts troubles du comportement à visée agressive comme des vols, des violences, de la délinquance ou encore de la toxicomanie. Le délire se fait par épisodes.

4. La schizophrénie dysthymique (trouble schizoaffectif)

Ce sont les symptômes classiques de la schizophrénie associés à des symptômes thymiques tels que des accès maniaques et/ou dépressifs. On peut globalement la comparer aux troubles bipolaires mais elle s'en différencie par la présence d'hallucinations ou d'idées délirantes. On peut donc la traiter par l'association de traitements antipsychotiques et de médicaments régulateurs de l'humeur.

5. La schizophrénie catatonique

C'est la forme la plus grave de schizophrénie puisque le patient alterne des formes de mutisme, de résistance extrême aux instructions, de raideur et d'immobilité posturale avec *a contrario* des phases d'hyperactivité, de comportements étranges tel que l'imitation de mouvements ou de paroles d'un tiers ou des postures inappropriées comme des grimaces pouvant rester figées pendant plusieurs heures. Le plus important dans la thérapeutique est de maintenir une alimentation et une vie sociale correcte. Ces épisodes peuvent durer plus d'un mois sans traitement.

IV. LE DIAGNOSTIC

“Pour qu'un médecin porte avec certitude un diagnostic de schizophrénie, les symptômes doivent être présents de façon quasi permanente pendant une période d'au moins six mois, avec des répercussions négatives sur la vie familiale, sociale, scolaire ou professionnelle.” (8)

La classification de la schizophrénie se fait selon :

- Le DSM-V qui est un critère de diagnostic sur lequel les psychiatres peuvent appuyer leur diagnostic. C'est un outil américain, vieux de plus de trente ans, qui définit chaque trouble mental et qui permet aux médecins du monde entier d'échanger certaines informations sur des patients à l'aide de critères identiques.
- La CIM-10 qui est une classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. C'est une classification proposée et recommandée par l'OMS. Elle est utilisée pour l'enregistrement des causes de morbidité et de mortalité touchant le domaine de la médecine. Les pathologies sont classées à l'aide d'un code alphanumérique, et la lettre F correspond aux troubles mentaux et du comportement (et plus précisément F20 correspondant aux troubles schizoéphréniques).
- Une observation clinique qui s'articule autour de trois axes : Le syndrome dissociatif, le syndrome délirant, et le dysfonctionnement social.

Il n'a pas encore été trouvé de biomarqueurs fiables pour cette maladie selon les scientifiques. Le diagnostic reste très subjectif et difficile.

Les premiers signes évocateurs sont souvent une brutale difficulté scolaire associant un retrait social soudain. Ces symptômes ne sont absolument pas spécifiques de la schizophrénie mais une apparition soudaine de ces signes nécessite une consultation avec un psychiatre afin de poser la question de la maladie, et de prendre en charge rapidement le patient pour prévenir de l'aggravation des symptômes.

Afin d'effectuer un diagnostic différentiel, des examens complémentaires comme un encéphalogramme, une biologie, une imagerie cérébrale, ou d'autres tests sont utiles pour partir plutôt sur des pathologies telles que des troubles de l'humeur, la toxicomanie, des tumeurs cérébrales ou l'épilepsie qui peuvent rappeler quelques symptômes de la schizophrénie. (9)

Les symptômes doivent être présents depuis plus de 6 mois.

V. LES SYMPTÔMES (2,10,11)

Ils se classent en symptômes dits positifs (ou excédentaires), symptômes négatifs (ou déficitaires).

1. Symptômes positifs

Ce sont des symptômes qui associent un excès ou une déformation des fonctions normales. Il s'agit d'hallucinations (psychosensorielles qui sont objectivées dans l'espace ou psychiques), les plus courantes sont auditives mais peuvent aussi être visuelles, olfactives... des interprétations, des fabulations, des illusions (déformation d'un objet réel), et des délires (mégalomanie, persécution, paranoïa).

2. Symptômes négatifs

Ils se traduisent plutôt par un retrait social, un retrait affectif, qui induisent un isolement et une perte d'intérêt. Les patients schizophrènes manquent souvent d'initiative et ont du mal à entreprendre et s'engager dans un projet.

Il existe souvent une dépersonnalisation de l'être qui induit une sensation et impression de dissociation de l'esprit et du corps, ce qui le pousse à des comportements étranges d'auto-contemplation. Cela induit chez le patient une forte anxiété.

Les patients schizophrènes ont souvent une sensibilité et un besoin d'affection très prononcé, mais ils ont beaucoup de mal à l'exprimer et cela se traduit par une discordance entre ce qu'ils ressentent et ce qu'ils traduisent.

Les symptômes négatifs peuvent être associés à un syndrome dépressif ce qui peut retarder le diagnostic de la maladie.

3. La désorganisation et la dissociation de la pensée

Cela peut se matérialiser, au niveau intellectuel, avec des changements rapides de sujets dans une conversation, ou encore l'oubli d'un mot au sein d'une phrase. Cette désorganisation peut aussi causer un comportement étrange et inapproprié (une agitation, une mauvaise hygiène, des pleurs alors que la personne rit). On peut également retrouver une désorganisation affective, se traduisant par une incapacité à avoir des sentiments, ou *a contrario* une poussée de sentiments.

Contrairement à ce que l'on peut penser, les patients dangereux pour la communauté ne sont qu'une minorité. Les patients schizophrènes ont beaucoup plus tendance à être agressif envers eux même. Près de la moitié ont déjà fait une tentative de suicide.

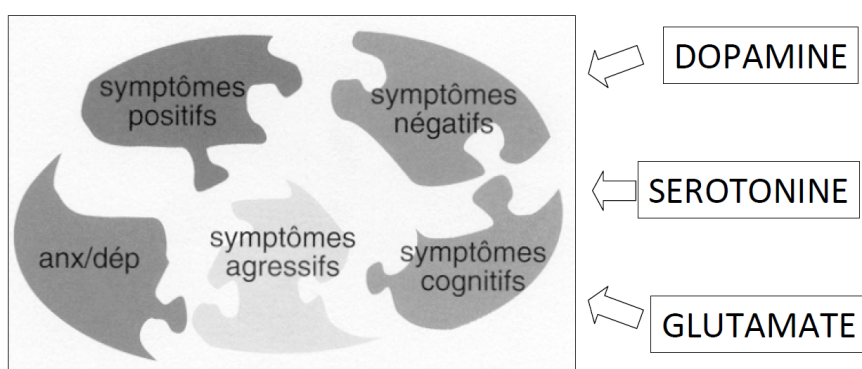


Figure 3 - Les cinq dimensions de la schizophrénie (12)

VI. TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE (3)

1. Introduction

Tous les antipsychotiques ont comme point commun d'être antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 (la dopamine est-elle même impliquée dans le contrôle de la motivation, la sensation de bien-être et de plaisir, l'activité sensorimotrice, l'adaptation de son comportement en réponse à un stimuli environnemental, l'inhibition de sécrétion de prolactine).

Ces molécules ne se fixent pas seulement sur les récepteurs dopaminergiques mais aussi sur des récepteurs adrénergiques, sérotoninergiques, cholinergiques, histaminergiques... Cependant toutes les tentatives qui ont été mises en place, afin de développer de nouveaux antipsychotiques sans activité antagoniste des récepteurs D2 dopaminergiques ont toutes échoué.

Le fait d'agir sur différents récepteurs permet de les différencier sur le point de vue pharmacologique, clinique et donc thérapeutique.

La classification la plus utilisée aujourd'hui, est celle qui différencie les neuroleptiques dit classiques ou de première génération, aux neuroleptiques atypiques dit de seconde génération.

Dans la théorie, la différence entre ces deux classes se fait sur l'apparition ou non d'effets indésirables, comme des symptômes extrapyramidaux (souvent appelé le syndrome pseudo parkinsonien décrivant pour la grande majorité, des mouvements involontaires comme des tremblements de repos lents). En effet, physiologiquement la dopamine freine la production d'acétylcholine, donc lorsque l'on bloque les récepteurs dopaminergiques, on lève ce frein et on observe une libération massive d'acétylcholine, qui est à l'origine de ces tremblements extrapyramidaux.

Un neuroleptique aura idéalement :

- Une action anti déficitaire (en diminuant les symptômes négatifs)
- Une action antiproductive (en diminuant les symptômes positifs)
- Une action sédatrice (en diminuant les angoisses et les agitations)

2. Les traitements antipsychotiques (13,14)

- Les neuroleptiques classiques

Ils agissent donc par blocage des récepteurs D2 post synaptiques. De par leur action antagoniste dopaminergique, ils se montrent très efficaces sur la symptomatologie positive du trouble schizophrénique notamment lorsque les patients présentent des comportements délirants que l'on cherche à contrôler par la sédation . Ils vont cependant entraîner un certain nombre d'effets indésirables d'où leur utilisation préférentielle en seconde intention.

Ils bloquent autant la voie méso-limbique que la voie méso-corticale.

- Phénothiazines (15)

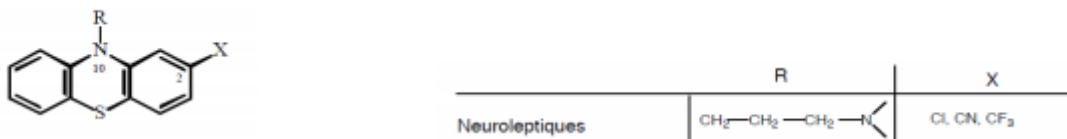


Figure 4 - Structure chimique phénothiazine avec radicaux (16)

Ce sont des antipsychotiques plutôt sédatifs qui vont agir sur les angoisses et les agitations.

Le noyau de base des phénothiazines, substitué en 2 par un composé Cl, CN ou CF₃ et substitué en 10 par une chaîne propyle, donne la structure des phénothiazines neuroleptiques.

On retrouve deux types de chaînes latérales :

- Les linéaires à action sédatrice
- Les pipéridinées à action stimulante

Les chaînes piperazinées ont toutes été supprimées du marché en raison du risque d'effets indésirables cardiaques potentiellement mortels (la dernière étant la Perphénazine (TRILAFAN® retirée du marché en avril 2009)

❖ Les chaînes latérales linéaires aliphatiques

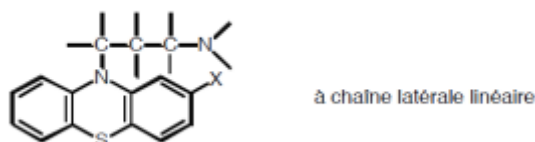


Figure 5 - Structure chimique phénothiazine neuroleptique (à chaîne linéaire) (16)

DCI	PRINCEPS	X	R
Chlorpromazine (chef de file)	LARGACTIL®	-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
Lévomépromazine	NOZINAN®	-OCF ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
Cyamémazine	TERCIAN®	-CN	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
Alimémazine (Antihistaminique a propriétés neuroléptiques et sédatives)	THERALENE®	-H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -N(CH ₃) ₂

❖ Les chaînes latérales piperidinées

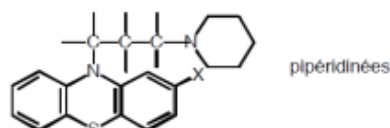
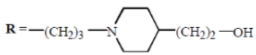
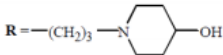


Figure 6 - Structure chimique phénothiazine neuroleptique (à chaîne piperidinées) (16)

DCI	PRINCEPS	X	R
Pipotiazine <i>(Arrêt commercialisation 01/12/2019)</i>	PIPORTIL®	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	
Propériciazine	NEULEPTIL®	-CN	

- Thioxanthènes

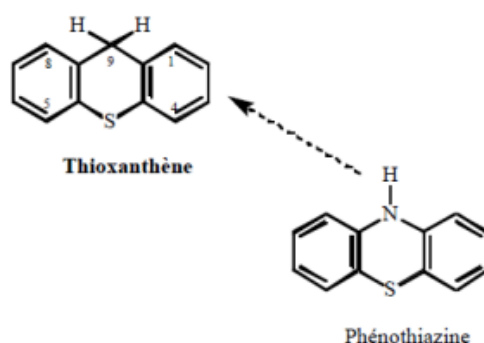
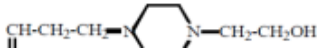
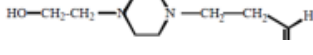


Figure 7 - Structure chimique thioxanthène après pharmacomodulation de phénothiazine (16)

Pour cette famille de molécule, on a remplacé l'azote en position 10 sur le cycle, par un carbone.

DCI	PRINCEPS	X	R
Zuclopenthixol	CLOPIXOL®	-Cl	
Flupenthixol	FLUANXOL®	-CF ₃	

- Les butyrophénones

Ce sont des antipsychotiques plutôt anti-productifs, qui vont agir sur les hallucinations et délires.

Ce sont des molécules toujours substituées en para par un fluor, et par un amine en bout de chaîne qui est engagé dans un cycle pipéridiné ou pipéraziné (mais aujourd'hui toutes les molécules sont retirées du marché).

On retrouvera aussi des dérivés apparentés.

❖ 1ère génération

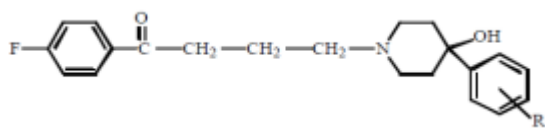


Figure 8 - Structure chimique 4-hydroxy pipéridine avant pharmacomodulation (16)

DCI	PRINCEPS	R
Halopéridol (chef de file)	HALDOL® HALDOL DECANOAS® (Forme retard)	-Cl

❖ 2nde génération

DCI	PRINCEPS	MODULATION DU GROUPEMENT AMINE	INDICATION
Pipampérone	DIPIPERON®		Traitement des états d'agitation et d'agressivité des états psychotiques aiguës et chroniques
Dropéridol (molécule hospitalière uniquement)	DROLEPTAN®		Prévention des nausées et vomissements post-opératoires

❖ Dérivés apparentés (17)

Ici on observe le remplacement du motif phénone du bout de chaîne par un motif biphényle.

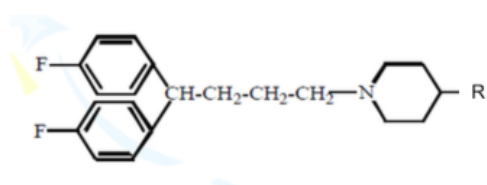


Figure 9 - Structure chimique des dérivés butyrophénones apparentés avant pharmacomodulation (16)

DCI	PRINCEPS	R
Pimozide	ORAP®	

- Les orthopramides

Ce sont des antipsychotiques plutôt anti déficitaires qui vont agir sur les symptômes de repli sur soi, d'autisme ou encore de désorganisation.

Ils sont aussi appelés les "benzamides substitués" ou les "orthoanisamides" de par leurs structures chimiques.

En effet, on retrouve le **cycle benzamide** composé d'un phenyl et d'une fonction amide. Ce cycle est substitué en ortho par un **groupement méthoxy** et la chaîne latérale comprend une fonction amine.

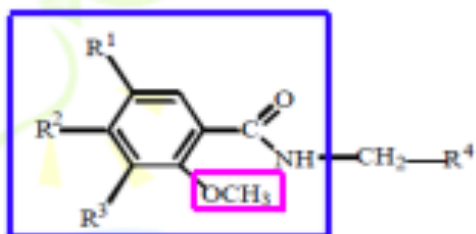
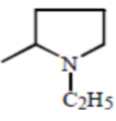
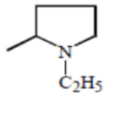
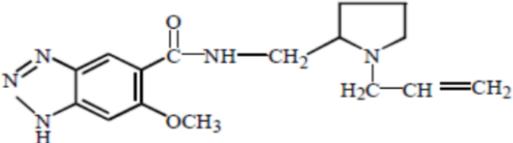


Figure 10 - Structure base groupement orthopramide avant pharmacomodulation (16)

DCI	PRINCEPS	R1	R2	R3	R4	ACTIVITÉ
Tiapride	TIAPRIDAL®	- SO ₂ C H ₃	-H	-H	- CH ₂ N(C 2H ₅) ₂	NEUROL EPTIQUE
Sulpiride	DOGMATIL®	- SO ₂ N H ₂	-H	-H		NEUROL EPTIQUE
Amisulpride	SOLIAN®	- SO ₂ C 2H ₅	-NH ₂	-H		NEUROL EPTIQUE
Metoclopramide	PRIMPERAN®	-Cl	-NH ₂	-H	- CH ₂ N(C 2H ₅) ₂	ANTIEME TIQUE
Alizapride	PLITICAN®					ANTIEME TIQUE

L'alizapride et le métopramide sont des neuroleptiques cachés. L'alizapride a une action centrale très faible qui n'agit pas sur la transmission cholinergique. Il a une action sur la prise en charge des nausées/vomissements par voie orale, et sur les vomissements chimio induits par voie injectable.

DCI (produits)	Indications
Chlorpromazine (Largactil)	- États psychotiques aigus et chroniques
Cyamémazine (Tercian)	- États psychotiques aigus et chroniques
Flupentixol (Fluanxol)	- Traitement des syndromes psychotiques aigus ou chroniques
Fluphénazine (Moditen)	- États psychotiques aigus et chroniques
Halopéridol (Haldol)	- États psychotiques aigus et chroniques
Lévomépromazine (Nozinan)	- États psychotiques aigus et chroniques
Loxapine (Loxapac)	- États psychotiques aigus et chroniques
Pimozide (Orap)	- États psychotiques chroniques
Pipampérone (Dipipéron)	- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques
Pipotiazine (Piportil)	- États psychotiques aigus et chroniques
Propériciazine (Neuleptil)	- États psychotiques aigus et chroniques
Sulpiride (Dogmatil)	- États psychotiques aigus et chroniques
Zuclopenthixol (Clopixol)	- Syndromes paranoïdes schizophréniques - État d'agitation psychomotrice au cours des schizophrénies

Tableau 1 - Synthèse des indications des neuroleptiques de première génération (HAS 2007) (18)

- Les neuroleptiques atypiques

Ce sont les nouveaux antipsychotiques appelés les neuroleptiques atypiques. Leur action diffère des antipsychotiques de première génération qui agissent préférentiellement au niveau du système dopaminergique D2.

Ils vont cibler les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, en complément des récepteurs dopaminergiques, et possèdent une affinité moindre pour ces derniers, ce qui leur confère une tolérance neurologique bien supérieure, et entraîne une diminution des effets indésirables.

De par leur antagonisme sur les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques ils vont augmenter, d'une part la libération de dopamine par inhibition du contrôle négatif sérotoninergique, et d'autre part, le blocage des récepteurs à la dopamine. La résultante entre le blocage des récepteurs D2 bloquant la transmission dopaminergique, et l'effet 5HT₂ favorisant la libération de dopamine, dépend de la force d'inhibition sérotoninergique sur les différentes voies dopaminergiques, ainsi que de la densité en récepteurs 5HT₂.

Dans la voie méso-limbique, l'activité 5HT2 est faible, ce qui implique un blocage prépondérant des récepteurs D2. Cette action est favorable, et recherché sur les symptômes dits positifs de la maladie.

Dans les voies mésocorticale, tubéro infundibulaire, et nigrostriée, l'activité 5HT2 est beaucoup plus puissante, ce qui implique une transmission dopaminergique importante, nécessaire au traitements des symptômes dits négatifs des psychoses. De plus, cela implique une maîtrise des effets secondaires comme mentionnés précédemment.

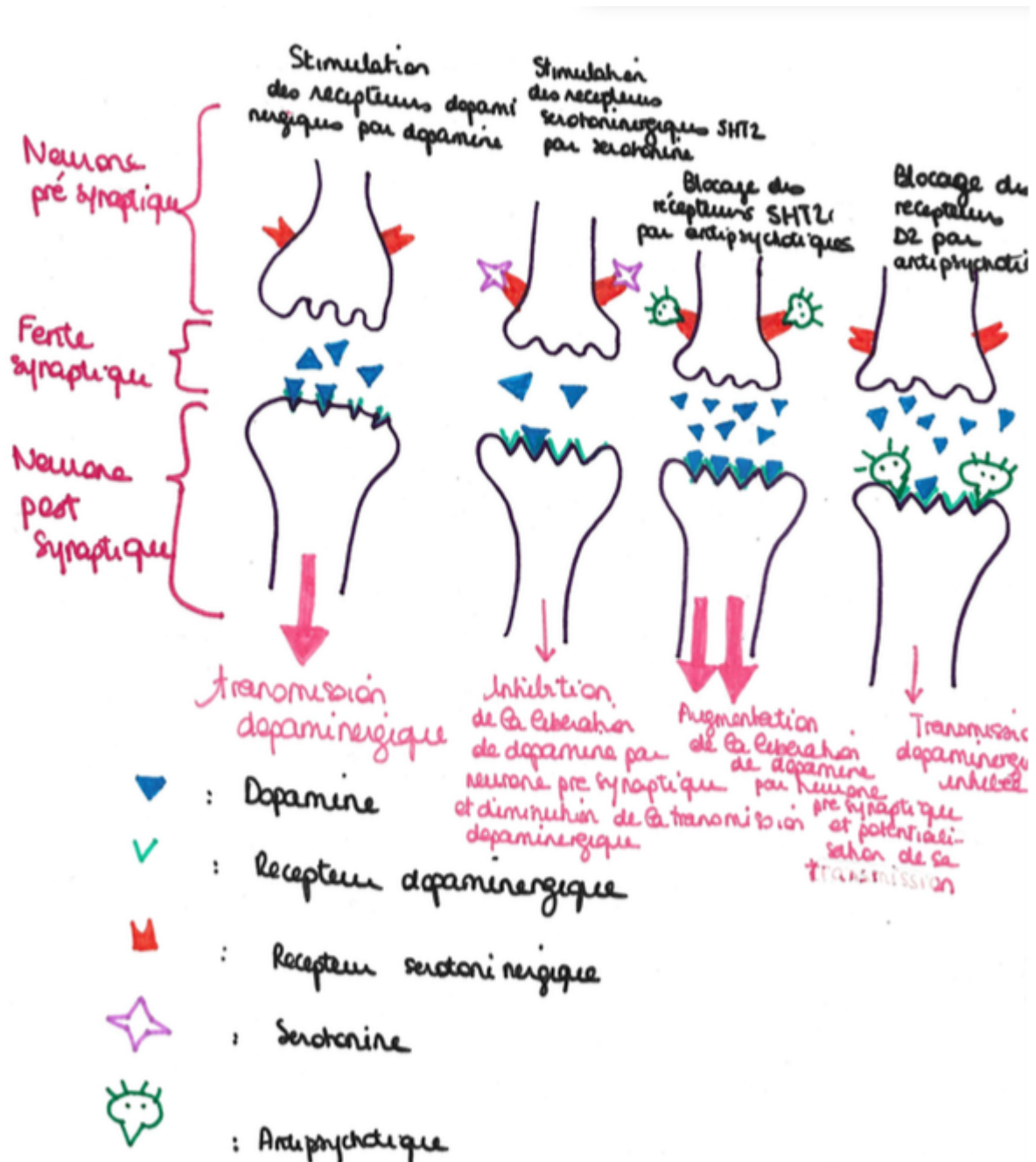
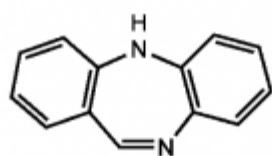


Figure 11 - Schéma récapitulatif de la pharmacologie des antipsychotiques

- Dibenzodiazépines



5H-Dibenzo[b,e][1,4]diazépine

Figure 12 - Structure d'une dibenzodiazépine (19)

Il s'agit d'un motif diazépine composé d'un hétérocycle à 7 atomes dont deux atomes d'azote. Elle est très proche chimiquement de la structure de la Loxapine, qui contient un atome d'oxygène à la place de l'atome d'azote dans le cycle central.

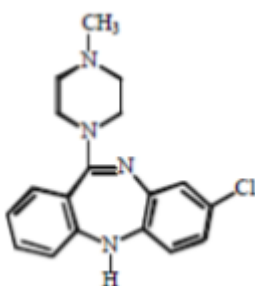


Figure 13 - Structure du chef de file des dibenzodiazépines (clozapine) (16)

DCI	PRINCEPS
Clozapine (chef de file)	LEPONEX®

C'est une molécule qui nécessite une surveillance hématologique poussée car elle provoque une puissante agranulocytose. Les patients doivent faire une prise de sang chaque mois afin de doser les leucocytes et les polynucléaires neutrophiles. Ils doivent également présenter, à l'officine, leur carnet de surveillance.

- Thienobenzodiazépines

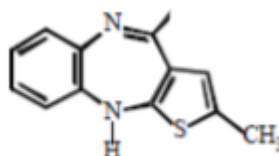


Figure 14 - Structure chimique diazépine avant pharmacomodulation de l'olanzapine (16)

Il s'agit d'un motif diazépine qui est relié à un noyau thiophène et un noyau benzénique. L'Olanzapine est l'unique molécule représentative de cette classe. Elle est très proche chimiquement de la structure de la Clozapine.

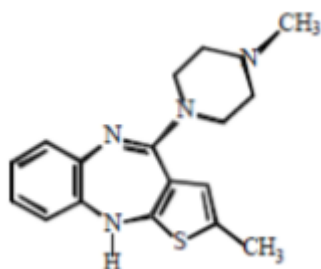


Figure 15 - Structure chimique de l'olanzapine (16)

DCI	PRINCEPS
Olanzapine	ZYPREXA®

- Dibenzothiazépine

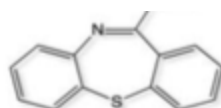


Figure 16 - Structure chimique du cycle dibenzothiazépine avant pharmacomodulation (Quétiapine) (16)

Il s'agit d'un cycle central en 1,4-thiazépine, entouré de deux noyaux benzène. La Quétiapine est la seule molécule qui comporte ce type de squelette pour base. Elle est aussi très utilisée dans les troubles bipolaires aussi bien dans les épisodes dépressifs que maniaques.

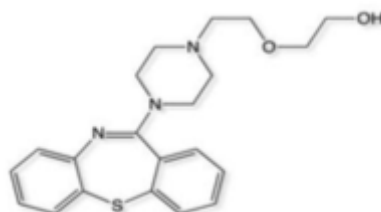


Figure 17 - Structure chimique de la quétiapine après pharmacomodulation et ajout d'une chaîne latérale au cycle thiazépine (16)

DCI	PRINCEPS
Quétiapine	XEROQUEL®

- Benzisoxazole ou apparentés aux butyrophénones

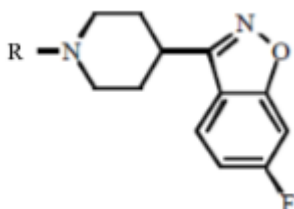


Figure 18 - Structure chimique du noyau benzisoxazole (16)

DCI	PRINCEPS	R
Risperidone	RISPERDAL® RISPERDALCONSTA® (forme injectable)	
Palipéridone	XEPLION®	

DCI (produits)	Indications
Amisulpride (Solian)	- Traitement des psychoses, en particulier troubles schizophréniques aigus ou chroniques caractérisés par des symptômes positifs et/ou des symptômes négatifs, y compris lorsque les symptômes négatifs sont prédominants
Aripiprazole (Abilify)	- Traitement de la schizophrénie
Clozapine (Leponex)	- Patients schizophrènes résistant au traitement et patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger - La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante
Olanzapine (Zyprexa)	- Traitement de la schizophrénie chez les patients ayant initialement répondu au traitement ; l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours
Risperidone (Risperdal)	- Traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques aiguës et chroniques (<i>adulte</i>) - Chez les patients ayant besoin d'un traitement au long cours, la rispéridone a démontré son efficacité

Tableau 2 - Synthèse des indications des neuroleptiques atypiques (HAS 2007) (18)

- Les neuroleptiques retards

Il s'agit de plusieurs neuroleptiques vus précédemment, injectés en intramusculaire, pour lesquels on a effectué une estérification par un acide gras à longue chaîne. En effet, sous l'action des estérases présentent au niveau tissulaire, on aura une libération prolongée et une action progressive.

Cela permet une meilleure observance puisqu'en une injection l'action se prolonge sur 2 à 4 semaines.

Les formes retards ne peuvent pas être utilisées en première intention car il y a un risque de syndrome malin.

DCI (produits)	Indications
Flupentixol (Fluanxol LP)	Traitement des syndromes psychotiques aigus ou chroniques
Fluphénazine (Modecate)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Halopéridol (Haldol Decanoas)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Penfluridol (Semap)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Pipotiazine (Pipartil)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques
Risperidone (Risperdalconsta LP)	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (relais de la voie orale)
Zuclopendixol (Clopixol action prolongée)	Psychose schizophrénique paranoïde avec éléments positifs

Tableau 3 - Synthèse des indications des neuroleptiques à forme retard (HAS 2007) (18)

- Les principaux effets indésirables des neuroleptiques (2,3,5,16,20)

Les molécules se fixant à de nombreux récepteurs, on observe des effets indésirables, qui peuvent survenir suite à la prise d'antipsychotiques, et qui peuvent parfois altérer de façon importante la qualité de vie du patient, et entraîner la diminution voire l'arrêt du traitement. Ces effets sont les suivants :

- Effets neurologiques : Dyskinésie (crises résolutive qui se manifestent par des mouvements involontaires et brutaux mais qui peuvent persister dans le temps, même après l'arrêt de traitement), apathie, somnolence (surtout les phénothiazines), insomnies, convulsions (abaissement du seuil épileptogène par les neuroleptiques), vertiges, confusion...
- Effets métaboliques et endocriniens : Prise de poids (surtout sous olanzapine et clozapine), dyslipidémie, hyperglycémie, hypercholestérolémie (risperidone), aménorrhée, galactorrhée, trouble de la libido, hyperprolactinémie...
- Effets anticholinergiques qui sont surtout observés avec les neuroleptiques de première génération et qui se manifestent par le blocage des récepteurs cholinergiques : sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, mydriase, augmentation tension oculaire...
- Effets cardiovasculaires : Hypertension, tachycardie, allongement de l'espace QT
- Effets hématologiques : Agranulocytose et leucopénie (clozapine) qui sont fréquentes et qui nécessitent une surveillance par NFS tous les mois, augmentation du risque thromboembolique...

- Effets cutanés : photosensibilisation, ictère (surtout sous chlorpromazine) qui peuvent laisser des traces après exposition solaire prolongée.
- Syndrome malin : Effet indésirable très rare mais très grave puisqu'il s'agit d'une évolution mortelle dans 20% des cas. Il est surtout retrouvé avec les neuroleptiques injectés, en début de traitement et chez le sujet plutôt jeune. Le syndrome commence par des sueurs, pâleur, puis une tachycardie, une rigidité musculaire, des troubles cardiovasculaires et respiratoires, puis vient le coma. Afin de contrer ce syndrome très redouté, il existe un antidote (le dantrolène) mais également des agonistes dopaminergiques permettant de déplacer les molécules fixées aux récepteurs. Une importante réhydratation est également mise en place.

3. La psychothérapie

Un des axes essentiels à la prise en charge de la schizophrénie est la psychologie. Il s'agit d'un accompagnement et d'un soutien, d'une équipe souvent pluridisciplinaire et basée sur une relation de confiance.

Les séances sont aussi bien pratiquées en groupe ou individuelles.

On observe également de plus en plus l'apparition de thérapies cognitivo-comportementales dont le but est d'améliorer l'autonomie du patient en le rééduquant de manière comportementale et cognitive.

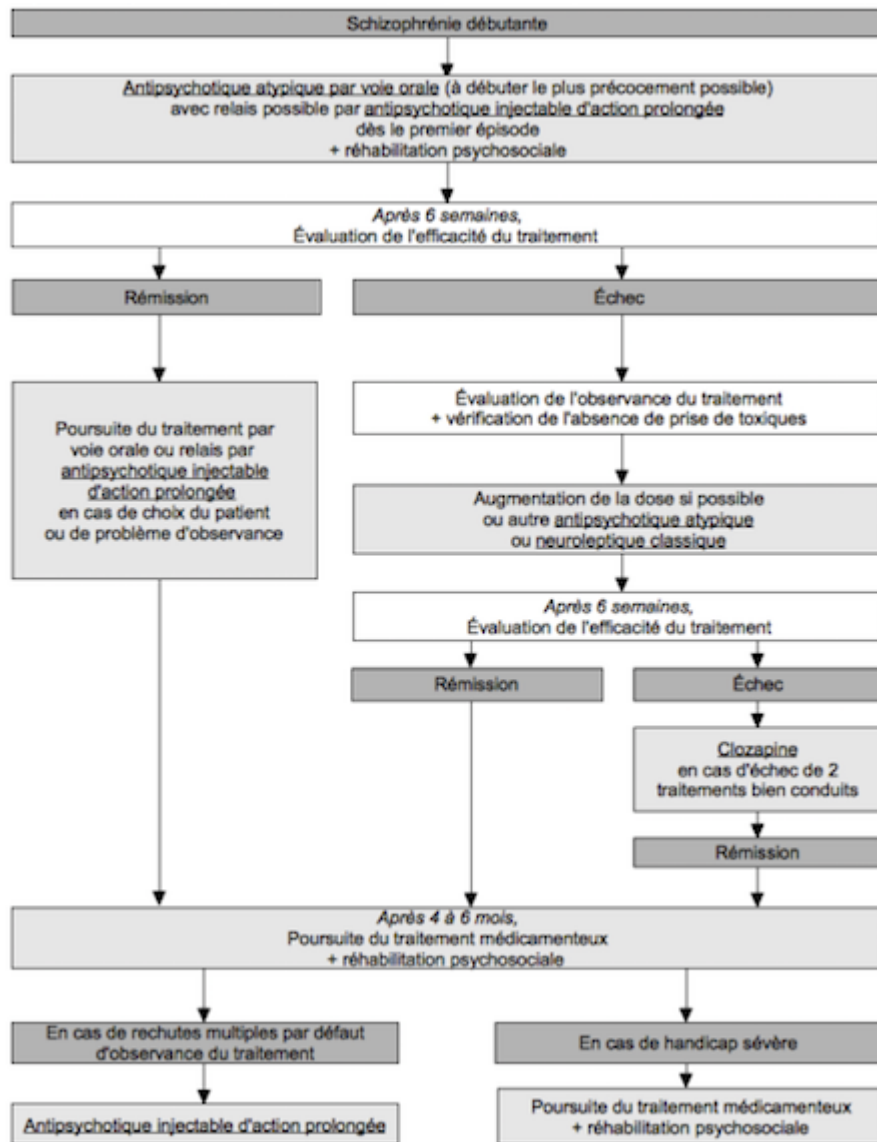


Figure 19 - Arbre décisionnel pour la prise en charge de la schizophrénie (HAS) (21)

PARTIE II : LA CONTRACEPTION FÉMININE

I. DÉFINITION CONTRACEPTION

Selon l'OMS (L'Organisation Mondiale de la Santé), la contraception est définie comme "*Utilisations d'agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures pour diminuer la probabilité de conception ou de l'éviter*" (22)

En d'autres termes, elle permet d'éviter une potentielle grossesse suite à un rapport sexuel.

Selon le dictionnaire Larousse, la définition est la suivante : "*Méthode visant à éviter, de façon réversible et temporaire, la fécondation d'un ovule par un spermatozoïde ou, s'il y a fécondation, la nidation de l'œuf fécondé.*" (23)

Ainsi, selon cette définition, tout ce qui concerne les moyens de stérilisation, ne sont pas considérés comme moyen de contraception, puisque ce sont des méthodes irréversibles.

II. UN PEU D'HISTOIRE

La contraception est une méthode ancestrale utilisée depuis bien longtemps par les Égyptiens il y a 3500 ans de ça, vers 1350 av. JC. En effet, les premières traces de contraception ressemblent étrangement à nos spermicides actuels. Ils utilisaient des suppositoires vaginaux composés de pâte de levain, de miel et d'excrément séchés de crocodile ou d'éléphant. Le pH acide de l'excrément provoque une action spermicide.

Il semblerait qu'ils utilisaient aussi des suppositoires vaginaux à base de poudre de grenade, qui contient de nombreux phytoestrogènes, connus pour inhiber le développement fœtal.

On retrouve également l'utilisation de préservatifs par le biais de membranes intestinales ou de vessies d'animaux.

Dans la littérature, il est aussi mentionné une utilisation ancienne du test de grossesse ou du test de fertilité en insérant une gousse d'ail au fond du vagin. Si la femme avait l'haleine chargée en ail, cela voulait dire qu'elle était fertile puisqu'en effet ce test permettait de vérifier la perméabilité tubaire des trompes de Fallope.

Aujourd'hui, bien d'autres méthodes moins archaïques sont utilisées, la première pilule contraceptive nommée ENOVID apparue sur le marché en 1960, sera commercialisée aux Etats Unis et approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) en 1961. Elle associe un progestatif et un œstrogène : Le mestranol et noretynodrel fortement dosés. On retrouvait 150 microgrammes de mestranol et 10 microgrammes de norethynodrel, ce qui entraînait une très mauvaise tolérance avec une apparition de prise de poids, acné, et problèmes veineux (embolie pulmonaire pour les effets les plus graves).

Plus tard on basculera sur l'utilisation de l'éthynylestradiol suite à des nombreux accidents thromboemboliques, que l'on modulera sur le plan du dosage ainsi que sur l'association ou non à un progestatif.

En France, c'est seulement le 19 décembre 1967 que la loi Neuwirth a été adoptée par le Sénat et l'Assemblée nationale, autorisant l'utilisation de contraceptif. C'est ce député qui fit abroger la loi du 31 juillet 1920 visant à interdire toute contraception mais également toutes informations relatives à cette dernière.

Il faudra attendre la loi du 4 décembre 1974 pour que la contraception entre totalement dans les mœurs, soit libéralisée et soit autorisée au remboursement par la Sécurité Sociale.

L'avortement ne fera pas partie de la loi Neuwirth et restera interdit jusqu'au 17 janvier 1975, date de promulgation de la loi Simone Veil.

III. QUELQUES RAPPELS PHYSIOLOGIQUES DU CYCLE DE LA REPRODUCTION ET DE L'UTERUS

1. Rappels anatomiques de la femme

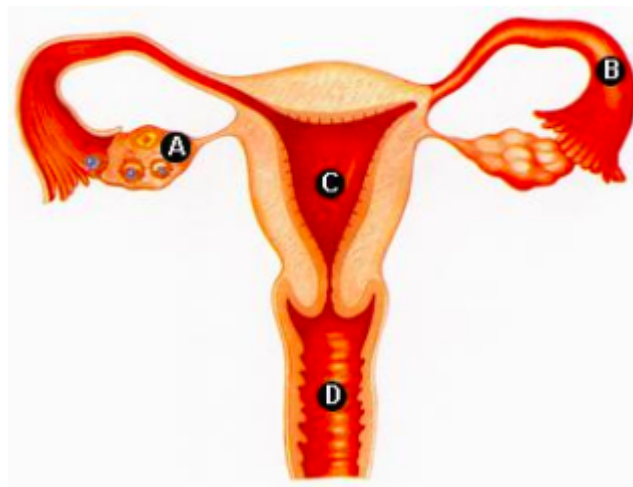


Figure 20 - Schéma anatomique de l'utérus (CPMA-ULiège - CHU Liège) (24)

L'appareil génital féminin va exercer deux fonctions : La production de gamètes (ovocytes) ainsi que la production endocrine d'hormones : la progestérone et les œstrogènes.

Ce schéma représente l'appareil génital féminin avec en (A) l'ovaire, en (B) les trompes de Fallope, en (C) l'utérus et en (D) le vagin.

- ❖ **Les ovaires** sont présents de chaque côté, à l'extrémité des trompes de Fallope, c'est là que sont produits les gamètes, aussi appelés ovocytes provenant de la maturation des follicules. Le stock de follicules ovariens est maximal lors du 5ème mois de grossesse, et ne fera que décroître, jusqu'à la

ménopause. Dans chaque ovaire, la croissance et la maturation du follicule ovarien permet d'aboutir à l'ovulation. Suite à l'expulsion de l'ovocyte, le follicule ovarien "vide" entamera une dégénérescence du corps jaune en absence de fécondation et cela provoquera le déclenchement des menstruations. C'est aussi au niveau des ovaires, que sont sécrétés la progestérone et les œstrogènes.

- ❖ **Les trompes de Fallope** qui s'ouvrent sur l'utérus et aboutissent sur l'ovaire de l'autre côté. Grâce à la présence de cellules ciliées et d'une puissante contraction des trompes, l'ovocyte va pouvoir entamer sa progression vers l'utérus. Les spermatozoïdes vont remonter le long du trajet jusqu'à rencontrer l'ovocyte où une possible fécondation pourra avoir lieu.
- ❖ **L'utérus** est composé du corps et du col. Il est le lieu du développement de l'embryon. La paroi est composée de trois couches, de l'intérieur vers l'extérieur : l'endomètre (la muqueuse), le myomètre (la musculuse) et l'adventice. Sur l'endomètre on repère deux zones : la zone résiduelle qui est permanente et la zone fonctionnelle qui est superficielle et qui desquame lors des périodes de menstruations. La muqueuse de l'endomètre comporte une grande partie de tissu conjonctif abritant les glandes ainsi que des cellules ciliées, des cellules sécrétantes et des cellules basales.

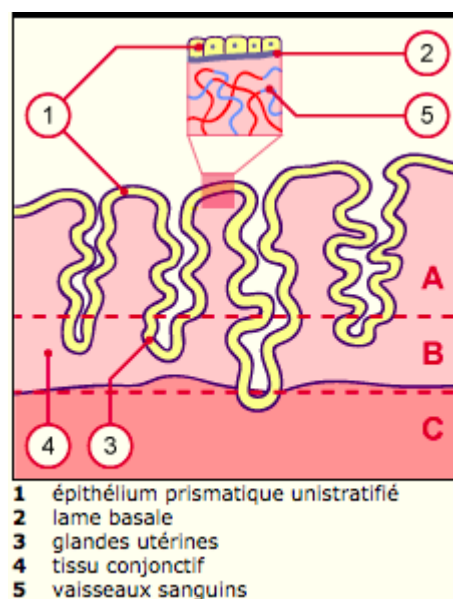


Figure 21 - Coupe histologique de l'endomètre (Embroylogy.ch (Université de Berne, Lausanne et Fribourg)) (24)

- ❖ **Le vagin** est un conduit musculo-muco-membraneux qui se lubrifie lors d'un rapport sexuel, ce qui facilite l'entrée des spermatozoïdes à l'intérieur du col de l'utérus. Il permet aussi l'évacuation des règles.

2. Le cycle ovarien (25)

Il existe plusieurs cycles à l'intérieur du cycle ovarien :

- Le cycle folliculaire
- Le cycle exocrine correspondant à la phase de maturation et d'émission du gamète femelle (reprise de l'ovogenèse)
- Le cycle endocrine correspondant à l'imprégnation hormonale de l'appareil génital, nécessaire à la phase d'ovulation et d'implantation de l'œuf fécondé.

On débute du stade ovogonie, avec des cellules souches diploïdes que l'on ne retrouve que dans l'ovaire fœtal et qui vont aboutir à la production de l'ovocyte I. A partir de la puberté, l'ovocyte I subit deux divisions méiotiques qui conduisent à la formation d'un ovocyte II haploïde.

L'ovocyte est associé de façon étroite à des cellules satellites qui viennent s'organiser progressivement autour de lui, pour former un follicule.

Chaque follicule contient un ovocyte I à $2n$ chromosome qui est bloqué en prophase de la 1ère méiose.

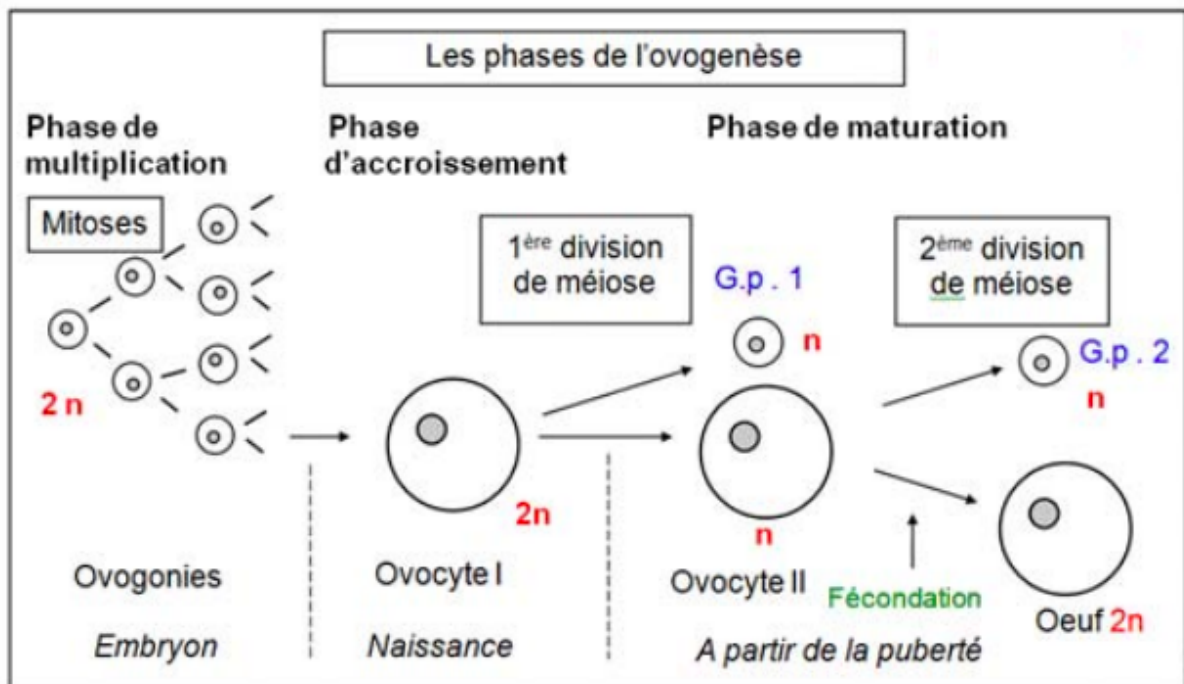


Figure 22 - Les phases de l'ovogenèse (2006-2020) (24)

- Le cycle folliculaire

Le cycle folliculaire est un cycle évolutif dont un seul follicule arrive à maturation, pour permettre l'expulsion d'un ovocyte, qui sera oui ou non fécondé, tandis que les autres vont dégénérer.

Lors de cette maturation le follicule va passer par 5 stades successifs :

- Le follicule primordial
- Le follicule primaire
- Le follicule secondaire

- Le follicule tertiaire
- Le follicule de De Graaf

- ❖ **Le follicule primordial** : Il mesure environ 50 micromètres de diamètre, composé de l'ovocyte I (bloqué en prophase) et d'une couche de cellules épithéliales entourées d'une coque épaisse, qui s'appelle la membrane de Slavjanski.
- ❖ **Le follicule primaire** : Sa taille atteint les 100 micromètres de diamètre, en effet il y a une forte augmentation de la taille de l'ovocyte et les couches concentriques de cellules épithéliales sont maintenant au nombre de 4 à 5 couches.
- ❖ **Le follicule secondaire ou pré antral** : Son diamètre double et passe à 200 micromètres de diamètre. Les cellules folliculeuses sont de plus en plus nombreuses et constituent la granulosa. On estime à 1 million de cellules épithéliales qui se répartissent en une vingtaine de strates autour de l'ovocyte. L'ovocyte, qui continue sa croissance, va s'entourer d'une enveloppe glycoprotéique : c'est la zone pellucide.
- ❖ **Le follicule tertiaire ou antral** : Il atteint la taille de 12mm et les cellules de la granulosa sont au nombre de 5 à 10 millions. A cette étape, apparaissent des lacunes, constituées de liquide folliculaire qui vont fusionner entre elles pour former une seule et même cavité : c'est l'antrum.
- ❖ **Follicule de De Graaf ou préovulatoire** : C'est le stade juste avant l'ovulation, et son diamètre atteint jusqu'à 23mm. L'ovocyte a également atteint sa taille maximale et se retrouve légèrement déformé par la prolifération des cellules folliculaires et par la place que prend le liquide folliculaire qui avoisine les 5ml.
Le follicule mûr est composé de 3 couches : La thèque externe comprenant surtout du tissu conjonctif et de gros vaisseaux, la thèque interne qui est également bien vascularisée et composée des cellules lipidiques qui servent à sécréter les hormones, et la membrane de Slavjanski qui sépare la thèque interne des cellules folliculeuses.
Autour de l'ovocyte s'organise un amas de cellules folliculeuses qui forment une avancée vers l'antrum que l'on nomme le cumulus oophorus.
L'ovocyte I est toujours bloqué en stade de prophase.

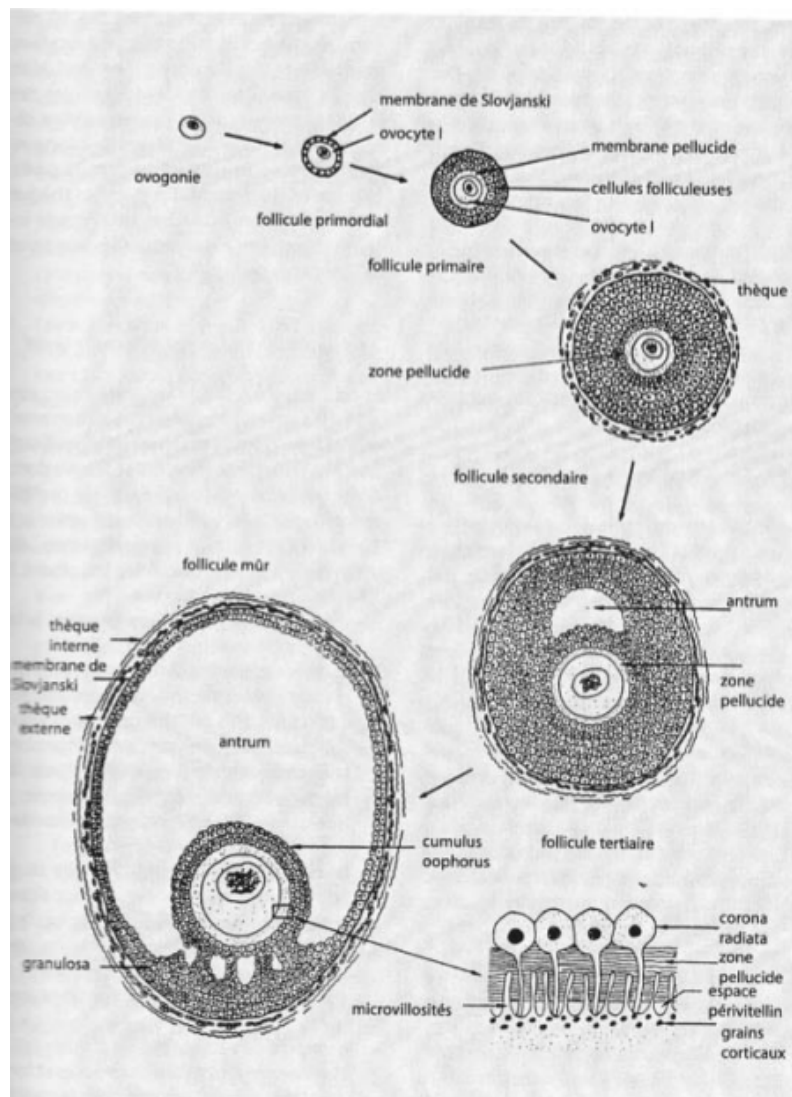


Figure 23 - Stades successifs du follicule ovarien (santepublique-editions.fr, 2006-2020) (25)

- L'ovulation

A partir du 14ème jour du cycle, sous l'influence des œstrogènes, un pic de LH est libéré. Cela provoque l'ovulation et l'expulsion de l'ovocyte mûr.

Si ce dernier est fécondé par un spermatozoïde, l'œuf migrera et ira s'implanter sur l'endomètre au niveau de la cavité utérine.

- La phase lutéale

Lorsque l'œuf est implanté dans l'utérus, le follicule de de Graaf s'affaisse, et devient un follicule déhiscent qui se transforme en corps jaune. On observe une transformation des cellules folliculeuses qui vont accroître de volume et s'enrichir en lipides. Le corps jaune va sécréter un pigment caroténoïde nommé la lutéine, qui permet le maintien de la grossesse.

Si l'ovule n'est pas fécondé par un spermatozoïde, on constate une chute du taux d'œstrogène et de progestérone ce qui provoquera les règles et le début d'un nouveau cycle.

3. Le cycle utérin

C'est à partir de la puberté que les cycles menstruels vont débiter. Ils durent environ 28 jours mais ce n'est pas toujours régulier (ils peuvent être plus longs ou plus brefs selon les femmes). Ces cycles se terminent lors de la ménopause.

On considère le premier jour des règles comme le premier jour du cycle menstruel.

Le cycle est divisé en trois périodes concomitantes au cycle ovarien : la phase folliculaire, la phase ovulatoire et la phase lutéale.

❖ Du 1er au 4eme jour : Phase de desquamation

Elle dure de 2 à 8 jours en moyenne. En l'absence d'œuf fécondé, on observe la chute des hormones (grâce à la dégénérescence du corps jaune) et donc le détachement de la muqueuse utérine. Cela provoque un écoulement sanguin dû à la contraction du myomètre et à la rupture des vaisseaux sanguins. Il s'agit de la période de règles.

Il ne restera alors que la zone résiduelle qui persiste, épaisse d'environ 1/2 millimètre.

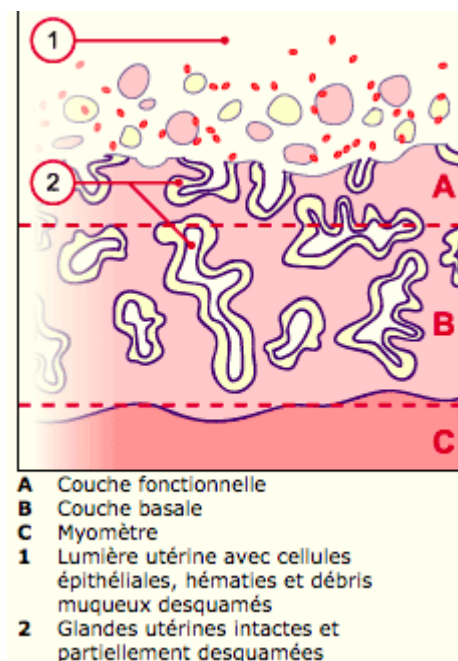


Figure 24 - Phase de desquamation de l'endomètre (26)

❖ Du 5eme au 14eme jour : Phase de régénération et de prolifération

Sous l'influence des œstrogènes sécrétés par les follicules ovariens, la paroi de l'endomètre se reconstruit progressivement. Il y a de nombreuses mitoses dans l'épithélium glandulaire.

Lors de cette phase, un certain nombre de cellules épithéliales devient ciliées et les glandes utérines s'allongent.

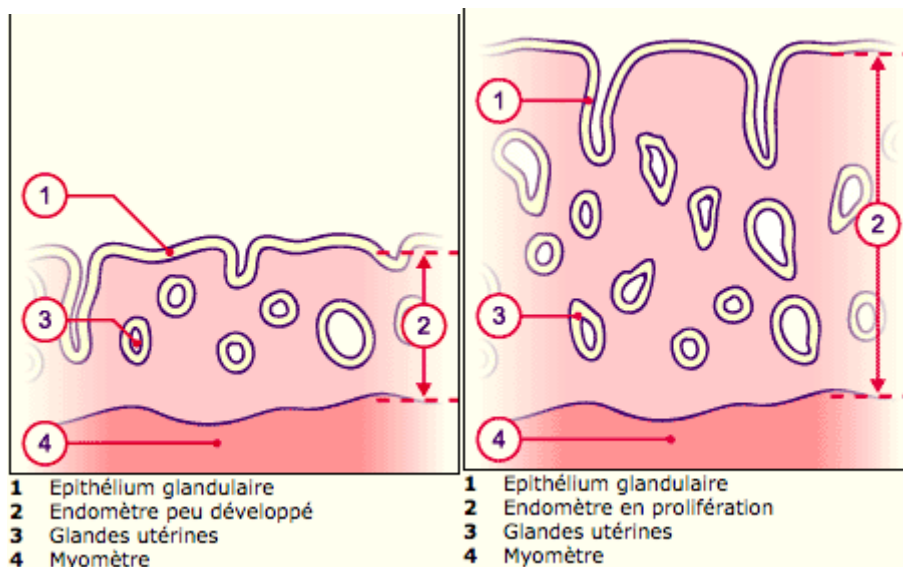


Figure 25 - Phase de prolifération précoce et tardive de l'endomètre (26)

❖ Du 15ème au 28ème jour : Phase lutéale

Sous l'action concomitante de la sécrétion d'œstrogène et de progestérone l'endomètre atteint sa maturité. On observe une phase de transformation glandulaire. La progestérone contrôle le développement des glandes qui s'allongent et deviennent sinueuses. Cette dernière contrôle également le développement de la vascularisation. Les glandes utérines se mettent à sécréter du glycogène qui rend la muqueuse propre à la nidation.

C'est lors de cette phase, plus précisément du 20ème au 23ème jour, que l'on retrouve la "fenêtre d'implantation". C'est la période durant laquelle la réceptivité de l'utérus, à accueillir l'embryon, est maximale.

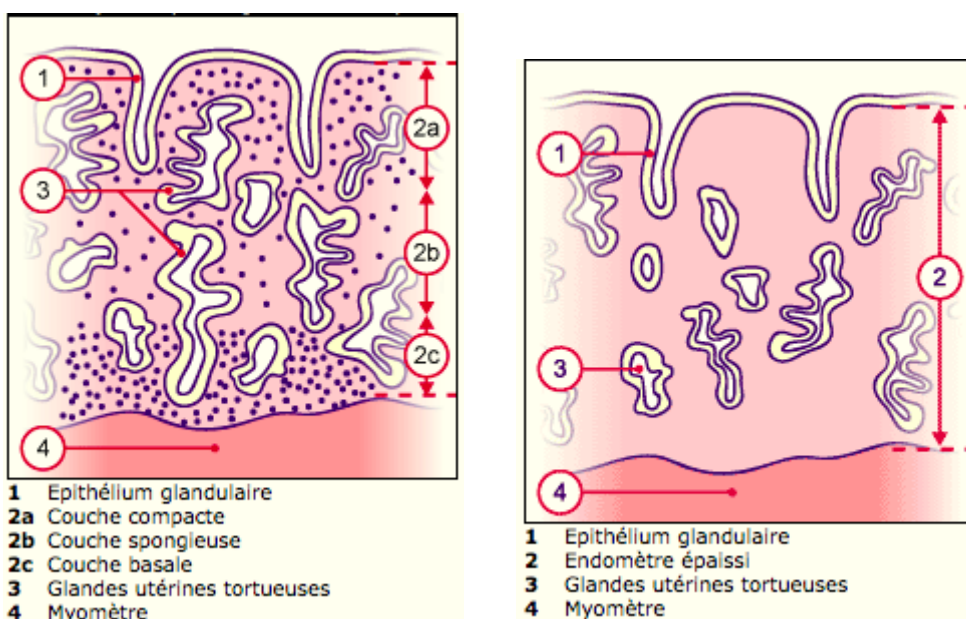


Figure 26 - Phase lutéale à partir du 15e jour (en faible et fort grossissement) (26)

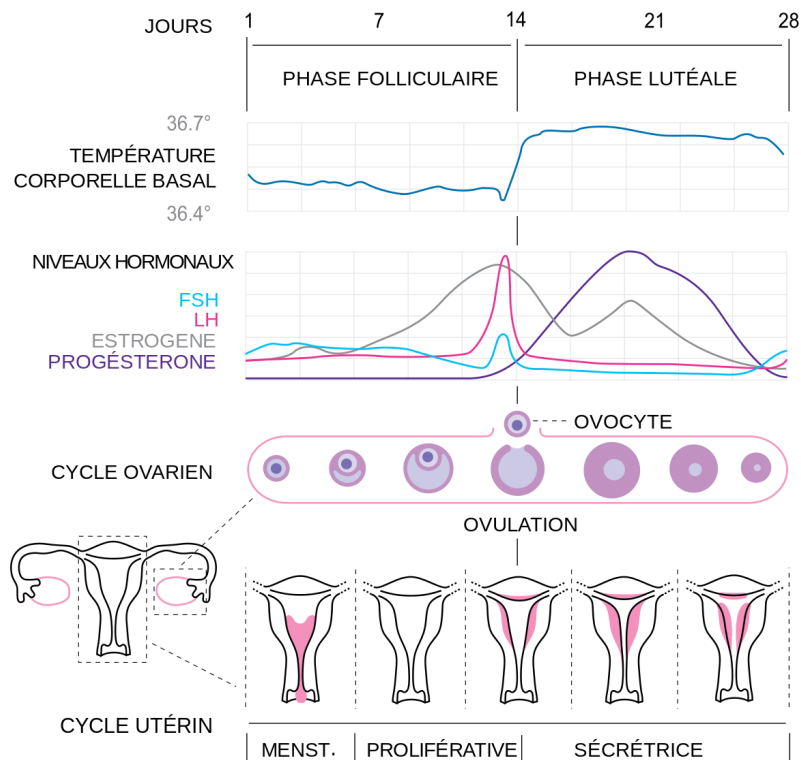


Figure 27 - Schéma récapitulatif cycle menstruel, hormonal et ovarien (27)

4. Le col de l'utérus

Le col de l'utérus est le passage entre le vagin et l'utérus.

On retrouve à l'intérieur du canal du col de l'utérus, un liquide visqueux (hydrogel) composé de protéines, de minéraux et de composés organiques que l'on appelle mucus ou glaire cervicale qui va changer d'aspect lors du cycle menstruel.

Durant les onze premiers jours du cycle, le mucus présent au niveau du col forme un maillage très serré qui laisse passer peu de spermatozoïdes dans la cavité utérine en cas de rapport sexuel. Lorsque l'on se rapproche de la période d'ovulation (du douzième au seizième jour environ), le maillage se relâche, la glaire est plus élastique, moins visqueuse, et le pH devient plus alcalin (de 7 à 8,1). On dit que la glaire cervicale devient filante, ce qui signifie que les spermatozoïdes passent beaucoup plus facilement à l'intérieur de la cavité utérine et le risque de fécondation est beaucoup plus important.

Les sécrétions hormonales ovariennes en œstrogène à partir du onzième jour, permettent un relâchement de la glaire cervicale. Après l'ovulation, c'est la sécrétion de progestérone qui induit le retour au maillage serré du mucus.

Le mucus sert aussi à assurer une barrière mécanique et immunologique contre les germes pathogènes.

IV. LES HORMONES SEXUELLES CHEZ LA FEMME

Plusieurs hormones ont un rôle majeur dans le cycle menstruel. On identifie les hormones hypothalamo-hypophysaire : La GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) ou gonadolibérine, la LH (Luteinizing hormone) ou hormone lutéinisante, et enfin la FSH (Follicle-stimulating hormone) ou hormone folliculo-stimulante. On identifie également les hormones sexuelles : les oestrogènes et la progestérone.

1. Rappels sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

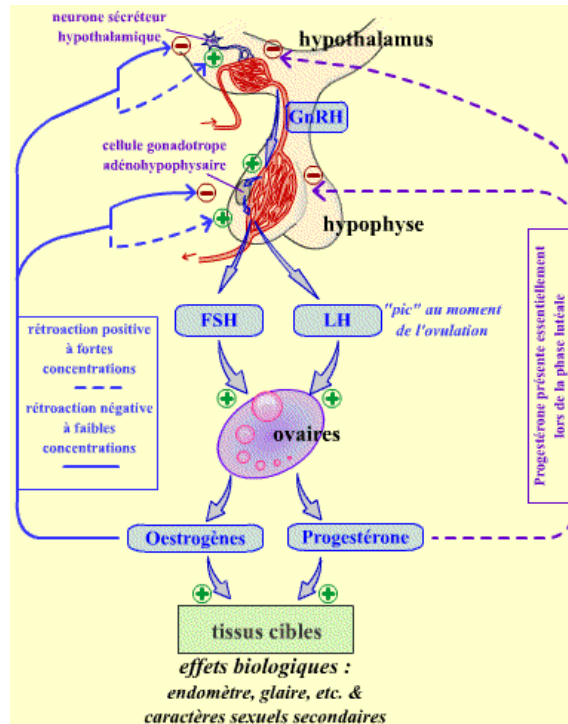


Figure 28 - Schéma de l'axe gonadotrope chez la femme (28)

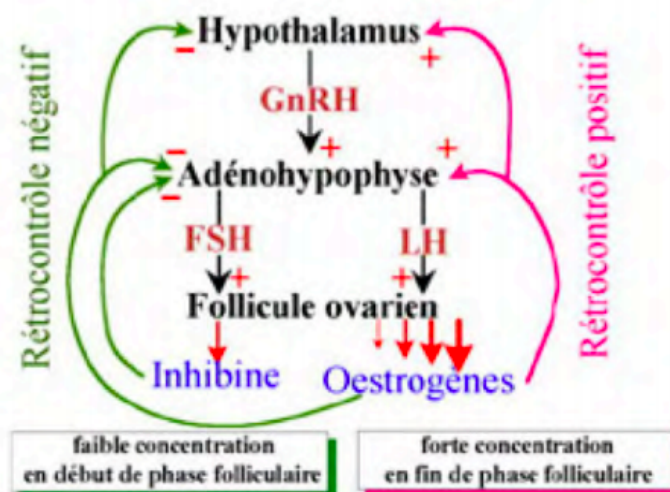


Figure 29 - Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (29)

L'hypothalamus, situé à la base du crâne, sécrète une hormone nommée la GnRH, qui, à son tour, va provoquer la sécrétion de LH et FSH par l'intermédiaire de l'adénohypophyse.

La FSH et la LH vont induire la stimulation du follicule ovarien.

En début de phase folliculaire, on retrouve une faible quantité d'œstrogène qui va agir sur l'adénohypophyse en provoquant un rétrocontrôle négatif ce qui freine la sécrétion de LH et de FSH. *A contrario*, en fin de cycle folliculaire, lorsque les quantités d'œstrogènes deviennent importantes, c'est un rétrocontrôle positif qui s'exerce sur l'adénohypophyse et qui va provoquer la stimulation de la LH et de la FSH.

En milieu de cycle menstruel, vers le 14ème jour, on observe un pic de LH qui permet l'ovulation.

Après cette ovulation, le follicule de De Graaf deviendra le corps jaune, ce qui entraîne la chute de la concentration en œstrogène et l'augmentation de la progestérone.

La progestérone en forte quantité induit un rétrocontrôle négatif sur l'adénohypophyse qui freine la production de LH et FSH, et provoque la dégénérescence du corps jaune, et l'apparition des règles.

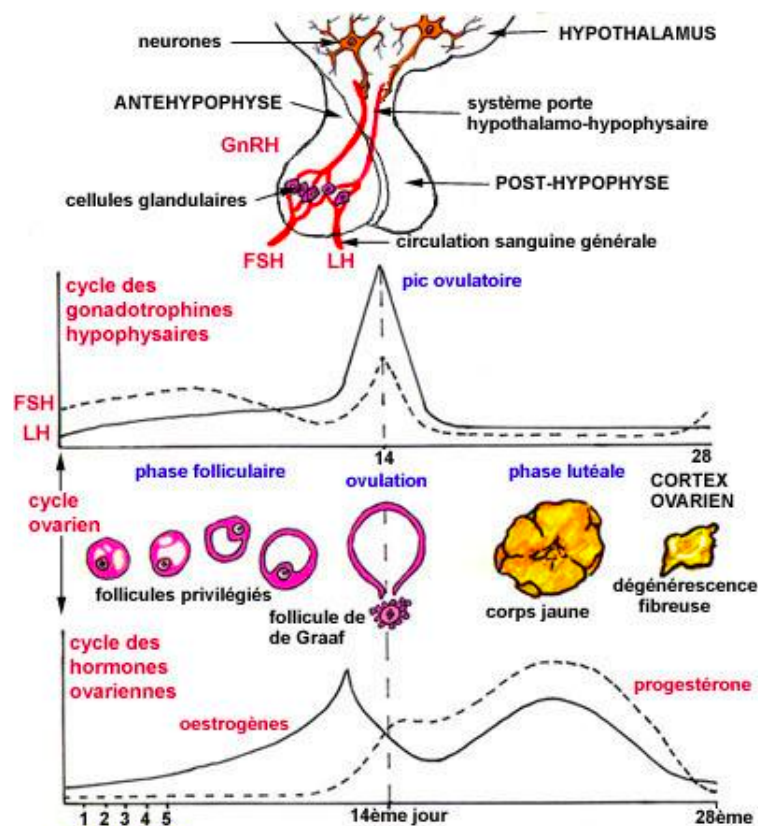


Figure 30 - Schéma récapitulatif du cycle hormonal et ovarien (27)

2. Les estrogènes (30,31) (32)

Parmi les deux hormones sexuelles féminines, on retrouve les estrogènes composés majoritairement d'estradiol, plus particulièrement la 17β estradiol, l'estrone et l'estriol. Elles sont produites principalement au niveau des ovaires et du placenta, mais

également par la glande surrénale, les seins et le tissu adipeux. Elles sont produites à partir des androgènes.

Les œstrogènes sont produits en quantité importante lors de la puberté. En effet, ils participent au développement des caractères secondaires comme la poussée des seins, un développement de la pilosité (pubienne, axillaire...), une croissance osseuse et l'apparition des menstruations.

Ils ont un rôle particulièrement intéressant sur les organes génitaux puisqu'ils vont permettre à la muqueuse utérine et vaginale de se développer ainsi qu'au tractus génital de manière générale.

Ils ont également une fonction majeure dans le développement du système nerveux central, dans le métabolisme osseux (en augmentant la densité minérale osseuse), sur le métabolisme lipidique en diminuant le cholestérol total et les triglycérides (contrairement à l'œstrogène de synthèse ; l'éthinylestradiol, qui lui, a tendance à augmenter le risque de formation de plaque d'athérome en augmentant le cholestérol et les triglycérides).

Les œstrogènes sont impliqués dans le contrôle du cycle menstruel, c'est pourquoi on utilise en thérapeutique des hormones de synthèse en contraception.

La principale hormone de synthèse utilisée en contraception est l'éthinylestradiol, un dérivé stéroïdien provenant de l'œstrogène. On a vu aussi récemment apparaître un œstrogène plus "naturel" dans une pilule contraceptive, qui est le valérate d'œstrogène. L'œstrogène et l'estriol sont deux œstrogènes utilisés en thérapeutique mais surtout dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

3. La progestérone (31,33)

La progestérone est une hormone sécrétée lors de la seconde partie du cycle, après l'ovulation. Elle est sécrétée en quantité plus importante par les cellules du corps jaune mais aussi par le placenta lors d'une grossesse. La progestérone peut aussi être produite par les glandes surrénales.

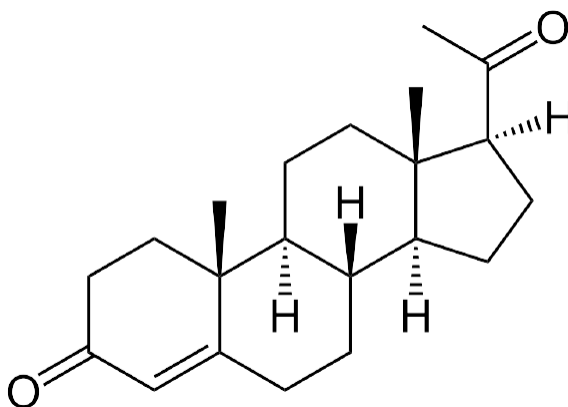


Figure 31 - Molécule de progestérone (33)

Elle est synthétisée à partir du cholestérol, et est l'intermédiaire de synthèse du cortisol, de l'aldostérone, de l'androstènedione, de la testostérone, et par conséquent de l'œstrone et l'œstrogène

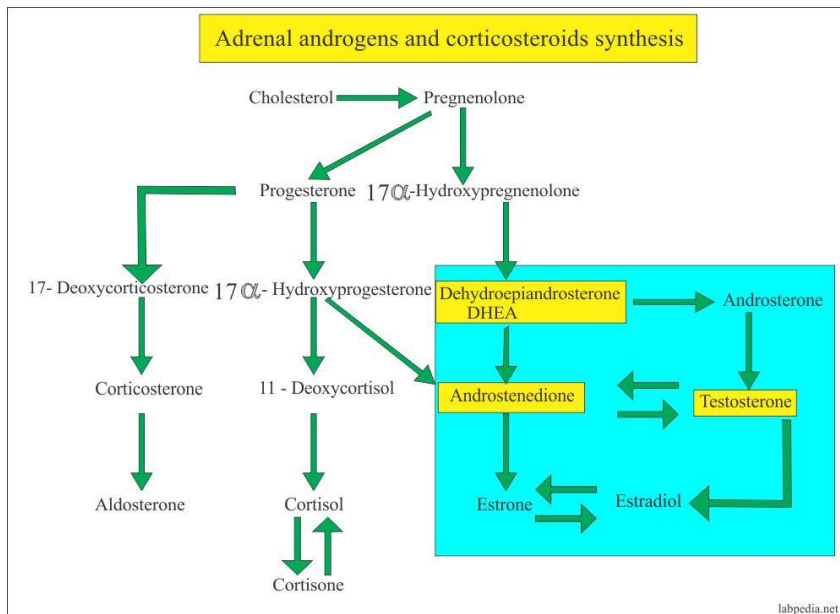


Figure 32 - Synthèse des hormones à partir du cholestérol (34)

Le rôle principal de la progestérone est de favoriser la nidation (en rendant propice l'implantation de l'œuf dans l'utérus) et maintenir la gestation.

En effet, elle va densifier la muqueuse utérine, permettre le développement vasculaire, et induit la formation d'une dentelle utérine (avant de provoquer sa desquamation si l'œuf ne s'implante pas).

Elle a une action contraire aux œstrogènes sur la contractilité du myomètre puisque la progestérone va inhiber les contractions.

L'action sur le col de l'utérus est aussi antagoniste au rôle de l'œstrogène puisque la progestérone va diminuer la quantité de glaire cervicale et cette dernière va se dessécher.

La progestérone a également une action anti androgénique, puisqu'elle empêche la transformation de testostérone en dihydrotestostérone, ce qui permet de lutter contre l'hirsutisme.

Enfin, elle a un tropisme pour le système nerveux central, par une action sur la thermogenèse, lors de la seconde partie du cycle menstruel et pendant toute la phase lutéale en augmentant la température corporelle d'environ 0,5°C. Elle permet également d'activer les récepteurs GABA ce qui provoque une légère action sédative et une amélioration du sommeil en seconde partie de cycle. (33,35)

V. LES DIFFÉRENTES MÉTHODES DE CONTRACEPTION

1. La contraception aux méthodes "naturelles" (36)

- Méthode du calendrier (Ogino)

Pour utiliser cette méthode, il faut avoir une bonne connaissance de son cycle menstruel, et que ce dernier soit bien régulier. La méthode Ogino consiste à ne pas avoir de relations sexuelles lors des jours se rapprochant du pic d'ovulation, donc autour du 14^e jour du cycle. Cette méthode n'est absolument pas fiable car l'ovulation reste un phénomène imprévisible.

- Méthode des températures

Cette méthode repose sur le repérage de la période d'ovulation par élévation de la température corporelle. En effet, la température au moment de l'ovulation va augmenter légèrement de 0,2 à 0,4°C. Pour repérer ce phénomène, il faut prendre sa température corporelle tous les matins, au réveil, à la même heure et allongé pour une fiabilité plus importante des résultats. Cependant et comme expliqué précédemment, l'ovulation reste un événement incertain dans le temps. De plus, une élévation de température peut être due à d'autres événements extérieurs comme une infection par exemple. Et enfin, la durée de vie d'un spermatozoïde est d'environ 5 jours donc si un rapport sexuel a eu lieu 5 jours avant l'ovulation, il y a un risque de fécondation.

- Méthode de la glaire cervicale

Encore appelé la méthode Billings, elle consiste à observer la consistance de la glaire cervicale en introduisant ses doigts à l'intérieur du vagin. A l'approche de l'ovulation, la glaire cervicale va devenir beaucoup plus abondante, fluide, transparente et élastique.

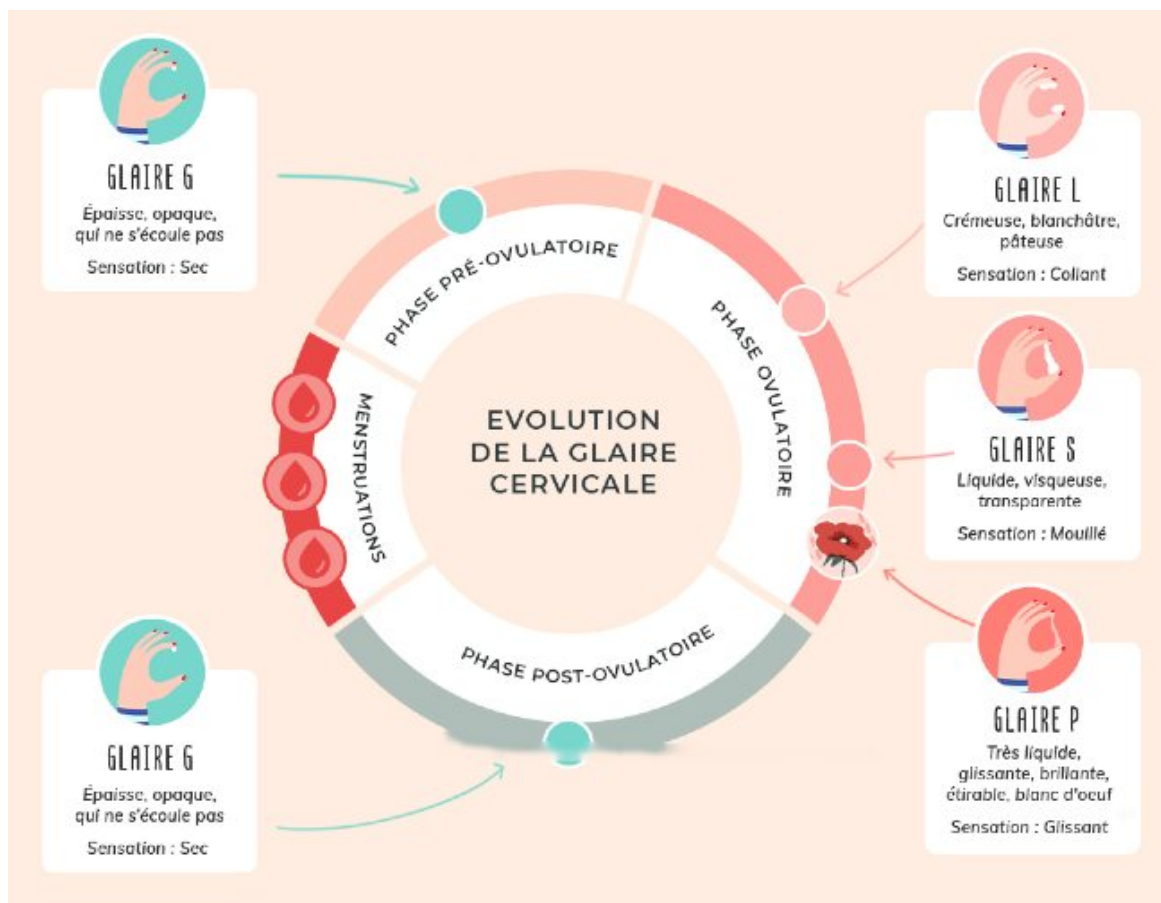


Figure 33 - Schéma de l'évolution de la glaire cervicale lors du cycle menstruel (37)

Cette méthode est également peu fiable car l'aspect de la glaire cervicale peut être modifiée en dehors de la période d'ovulation, par exemple lors d'une infection vaginale.

- **Méthode de symptothermie**

Il s'agit d'une méthode d'auto-observation qui permet de repérer les signaux de fertilité que le corps envoie. C'est une méthode, qui, parmi les méthodes naturelles, a globalement fait ses preuves. En effet des formations existent pour maîtriser au mieux cette pratique.

La symptothermie permet de repérer les périodes de fertilité lors du cycle menstruel, afin d'éviter d'avoir des rapports sexuels à ce moment et d'éviter l'apparition d'une grossesse. Pour cela, il faut combiner plusieurs méthodes vues précédemment : Il faut observer d'une part la température corporelle (méthode des températures), mais aussi l'aspect de la glaire cervicale et le col de l'utérus car ce dernier est plus mou, en position haute, et ouvert lors de l'ovulation.

Cette méthode s'adresse aux personnes rigoureuses, et à l'aise avec leur corps pour toucher et observer leur sexe.

- La méthode du retrait

C'est l'homme qui doit se retirer du vagin de sa partenaire avant d'éjaculer lors du rapport sexuel (à l'entrée ou à l'intérieur du vagin). Cela limite les risques de grossesse.

Cette méthode n'est pas du tout fiable car l'éjaculation est un réflexe qui survient spontanément et cette pratique nécessite une connaissance parfaite de son corps pour maîtriser ce geste.

De plus, des spermatozoïdes sont présents dans le liquide pré-séminal (liquide sécrété avant l'éjaculation).

- Méthode de l'allaitement maternel et l'aménorrhée (38)

Aussi appelé méthode MAMA, c'est une méthode qui est régie par l'allaitement.

Lors de la succion du sein par le bébé, il y a sécrétion de prolactine qui inhibe l'ovulation. Elle s'effectue si et seulement si l'enfant est âgé de moins de 6 mois, si la femme n'a pas eu ses règles depuis son accouchement, et si l'enfant est allaité exclusivement au sein (5 à 6 tétées/jour, espacées de 6h et d'au moins 20 minutes)

C'est une méthode assez efficace, à condition d'être vraiment très rigoureux. C'est souvent la pilule microprogestative qui est proposée post accouchement.

- Le test d'ovulation

Ces tests nécessitent l'utilisation d'un appareil qui permet de détecter le taux d'hormones (LH) fabriquées par l'ovaire dans les urines.

Ce test permet d'optimiser ses chances de grossesse en détectant la période d'ovulation pour planifier les rapports sexuels en conséquence.

C'est une bonne méthode utilisée pour concevoir un enfant mais ce n'est pas un moyen de contraception judicieux car cela peut indiquer des faux négatifs.

Pour conclure, les méthodes dites "naturelles" sont des méthodes qui nécessitent une connaissance parfaite de son corps et de ses cycles. Elles connaissent jusqu'à 25% d'échecs. Effectivement, ces méthodes restent peu fiables car elles se basent sur le cycle hormonal qui peut varier et n'est pas forcément constant.

Leur avantage, c'est qu'elles sont gratuites (sauf le test d'ovulation qui représente un coût assez important), et accessibles à toutes.

La méthode la plus fiable à ce jour, parmi ces dernières, est la symptothermie.

2. La contraception oestro-progestative orale

La majeure partie de la contraception oestro-progestative est composée des pilules qui associent deux hormones féminines : les œstrogènes et la progestérone.

Leur mécanisme d'action repose sur 3 rôles principaux (39) :

- Sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en abaissant la concentration des gonadotrophines, en supprimant le pic d'œstrogène et le pic de LH, qui aboutissent à la suppression du pic d'ovulation.

- Sur l'endomètre en rendant l'utérus impropre à la nidation
 - Sur la glaire cervicale empêchant la migration des spermatozoïdes
- Composition en œstrogène de synthèse (40)

Le principal œstrogène retrouvé dans la contraception féminine est l'éthinylestradiol, dont la première synthèse a été faite en 1938. On obtient cette molécule par une étape d'éthynylation de l'oestrone en présence d'une base forte.

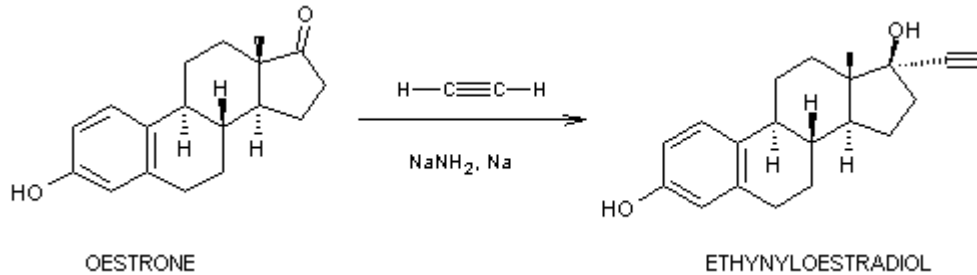


Figure 34 - Synthèse de la molécule d'éthinylestradiol à partir de l'oestrone (41)

Le 17-β estradiol est moins utilisé en contraception puisque des essais ont mentionné que l'hormone naturelle contrôlait moins bien le cycle menstruel et provoquait l'apparition de saignements fréquents. (42)

L'éthinylestradiol a une affinité bien plus importante au niveau des récepteurs aux œstrogènes que l'estradiol.

Pour les formes orales, l'éthinylestradiol est métabolisée par le cytochrome p450 au niveau du foie. La substitution par l'hydrogène au niveau du carbone 17, lui confère une résistance à la dégradation bien plus importante que l'hormone naturelle. C'est pourquoi la prise de pilule contraceptive se fait toutes les 24h.

Un premier pic sérique de concentration est obtenu 2h après la prise orale, puis un second pic est observé par le phénomène du cycle entérohépatique. (43)

Du fait de son importante métabolisation hépatique, cela lui confère un grand nombre d'apparitions d'effets indésirables (39,44,45) :

- Sur le métabolisme lipidique : Il augmente les triglycérides et les HDL et diminue les LDL. Il a donc un profil pro-athérogène.
- Sur le métabolisme glucidique : Il augmente la glycémie, il a donc un effet pro-diabétogène.
- Sur la pression artérielle : L'éthinylestradiol augmente l'angiotensine et donc le risque d'hypertension artérielle.
- Sur le risque thromboembolique : L'œstrogène de synthèse va avoir tendance à augmenter la synthèse du fibrinogène, des facteurs de coagulation VII, IX et X, et de diminuer la synthèse de l'antithrombine III, et la protéine S. De ce fait, cela augmente le risque de thrombose veineuse, de phlébite, d'accidents vasculaires cérébraux.

- Sur le risque cancérigène : On observe dans certaines études que l'utilisation de l'éthinylestradiol seul augmenterait le risque de cancer du sein, c'est pourquoi il est associé aux progestatifs dans la contraception.
- Autres : Mastodynie, nausées, prise de poids, spotting, céphalées...

Depuis peu, on note l'apparition d'un nouvel œstrogène naturel dans les pilules oestroprogestatives, le valérate d'oestradiol (46). Il semblerait entraîner moins d'effets indésirables sur l'hémostase. (47)

- Composition en progestatifs de synthèse (48)

Contrairement aux œstrogènes de synthèse, il existe énormément de progestatifs dans la contraception féminine. Ils sont soit associés aux œstrogènes ou bien seuls. Ils vont se lier aux récepteurs de la progestérone.

Le rôle principal de la progestérone est le maintien de la gestation lors d'une grossesse. C'est l'action lutéomimétique. De plus, les dérivés progestatifs gardent leurs effets :

- Antigonadotropes en inhibant l'axe hypothalamo-hypophysaire et par conséquent, l'inhibition de l'ovulation.
- Anti-œstrogéniques en s'opposant à l'action proliférative des œstrogènes sur l'endomètre.
- Anti-androgéniques en inhibant la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) par la 5 α -reductase.

Tous ces effets nous intéressent particulièrement en contraception. L'efficacité des progestatifs de synthèse est bien plus importante que la progestérone naturelle.

Les progestatifs de synthèse dérivent soit de la progestérone ou de la testostérone.

- Les différentes générations de progestatifs (48,49)

Ils sont classés en 4 générations en fonction de leur date d'apparition sur le marché :

- Progestatifs de 1ere génération : *Noréthistérone*, *Norethynodrel*

Ce sont deux progestatifs qui ont tous les deux été retirés du marché à l'heure actuelle. En effet le norethynodrel entrainait dans la composition de la première pilule mise sur le marché, l'ENOVID®.

La noréthistérone était retrouvée dans la pilule TRIELLA® (50) mais a été retirée du marché en novembre 2016. Aujourd'hui il n'y a aucune contraception qui en est composée mais des traitements contre la ménopause et l'ostéoporose en contiennent.

Ce sont des molécules qui avaient tendance à entraîner des effets secondaires comme de la rétention d'eau, des douleurs mammaires, ainsi que des migraines.

- Progestatifs de 2eme génération : *Levonorgestrel*, *Norgestrel*

Le norgestrel était retrouvé dans une pilule, STEDIRIL®, qui a été retirée du marché en janvier 2016.

Le lévonorgestrel quant à lui, est un isomère actif du norgestrel, qui est un norstéroïde donc dérivé de la progestérone. Il est retrouvé en quantité importante dans la contraception que ce soit orale ou non orale.

Leur action progestative, androgénique, et antigonadotrope est meilleure que les progestatifs de première génération.

Il est également retrouvé dans la contraception d'urgence à haute dose dont on reparlera plus tard.

- Progestatifs de 3eme génération : Désogestrel, gestodène, norgestimate
Ils dérivent également de la testostérone.

Cette classe de progestatifs permet de diminuer l'apparition d'effets indésirables tout en assurant une bonne contraception. En effet, ils entraînent moins de troubles métaboliques mais le risque thrombo-embolique est plus important.

- Progestatifs de 4eme génération : Acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone, acétate de nomégestrol, drospirénone, dienogest

- Dérivés de la 17 α hydroxyprogestérone : Il s'agit de l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone (51). Ces deux molécules sont peu utilisées en termes de contraception malgré une action antigonadotrope relativement puissante. L'acétate de cyprotérone à également une forte action anti androgénique et va se fixer de façon compétitive aux récepteurs de la 5 α dihydrotestostérone. Cette action est particulièrement intéressante au niveau du follicule sébacé, et va induire la diminution de la sécrétion de sébum. Cette molécule est donc principalement utilisée dans le traitement contre l'acné et contre l'excès de pilosité. L'acétate de chlormadinone (52,53) à une forte action lutéomimétique (35 fois plus puissante que la progestérone naturelle), anti oestrogénique, mais un pouvoir antigonadotrope très modeste, et aucune action androgénique. La chlormadinone supprime le pic ovulatoire, et diminue le taux d'oestrogènes et de progestérone. Elle est très peu utilisée en tant que pilule contraceptive mais plutôt pour des troubles gynécologiques dus à une insuffisance lutéale (mastodynies, irrégularités menstruelles, syndrome prémenstruels...)
- Dérivés norpregnane : Il s'agit de l'acétate de nomégestrol (54). Cette molécule est également peu utilisée dans le domaine de la contraception mais plutôt pour les troubles liés à la ménopause ou à l'insuffisance lutéale. Son action est surtout basée sur le fait qu'elle se lie très fortement aux récepteurs à la progestérone (2,5 fois supérieur à la progestérone naturelle). Elle est dépourvue d'action oestrogénique et androgénique. On retrouve l'acétate de nomégestrol dans la pilule estroprogestative ZOELY® .
- Autres dérivés : La drospirénone (55) à une activité progestative proche de la progestérone. C'est une molécule dérivée de la spironolactone ce qui lui confère une action sur les récepteurs minéralocorticoïdes et donc une action antagoniste partielle de l'aldostérone. De ce fait, la drospirénone agirait donc comme la progestérone et limiterait les effets

de l'activation du système rénine angiotensine, et par conséquent, la rétention d'eau et la prise de poids, souvent décrits par les femmes en début de traitement dus principalement à l'éthinylestradiol. On retrouve aussi un effet anti androgénique mais moindre que celui de l'acétate de cyprotérone. A dose de 3mg, la drospirénone devient un inhibiteur de l'ovulation.

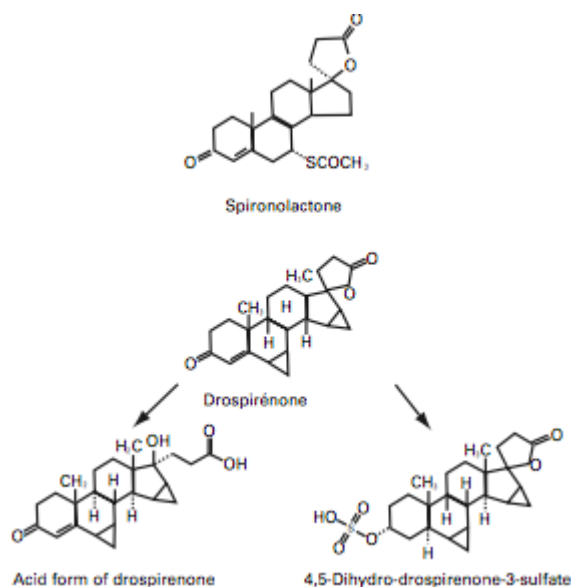


Figure 35 - Structure de la spironolactone, drospirénone, et ses principaux métabolites (56)

Le dienogest agit de façon hybride puisqu'il est dérivé de la progestérone et de la testostérone. Le principal rôle du dienogest est son action anti androgénique mais il se lie également aux récepteurs à la progestérone malgré une faible affinité. Toutefois il exerce un puissant effet progestatif in vivo.

En association avec des oestrogènes, il est indiqué dans la contraception, la ménopause ou bien encore dans le traitement des règles abondantes. Depuis peu, on le retrouve dans l'indication de l'endométriose. En effet, cette molécule va diminuer la production d'oestradiol et réduire les effets trophiques de l'endomètre (57)

	Activité progestomimétique	Activité glucocorticoïde	Activité androgénique	Activité antiandrogénique	Activité antiminéralo-corticoïde /antiestrogénique
Progestérone	+	-	-	(+)	+
Drospirénone	+	-	-	+	+
Lévonorgestrel	+	-	(+)	-	-
Gestodène	+	-	(+)	-	(+)
Norgestimate*	+	-	(+)	-	-
Désogestrel**	+	-	(+)	-	-
Dienogest	+	-	-	+	-
Acétate de cyprotérone	+	(+)	-	+	-

- Sans effet significatif ; + effet significatif, (+) sans effet aux doses thérapeutiques utilisées.
* Métabolites principaux : 3 oxime-lévonorgestrel et lévonorgestrel.
** Métabolite actif : 3-kétodésogestrel.

Tableau 4 - Tableau comparatif des différents progestatifs utilisés en contraception orale (56)

La progestérone est assez bien tolérée, cependant on retrouve quelques effets indésirables :

- Troubles glucidiques et lipidiques : Tout comme les œstrogènes, la progestérone induit l'apparition d'un hyperinsulinisme. Les effets lipidiques sont étroitement liés à leur activité androgénique. Plus le dérivé possède une activité androgénique, plus ce dernier aura un impact sur les troubles lipidiques, ce qui confèrent aux progestatifs de 4eme génération, moins de chance d'apparition de troubles lipidiques. Contrairement aux œstrogènes, la progestérone diminue le HDL-cholestérol ainsi que les triglycérides.
- Troubles artérioveineux : Les progestatifs de 3eme et 4eme génération induisent plus de risques thromboemboliques que ceux de 1ere et 2eme génération.
- Somnolence et vertiges
- Raccourcissement du cycle menstruel, et saignements intercurrents.

- Mode d'action de la pilule oestroprogestative

Une pilule oestroprogestative est dite normodosée lorsqu'elle contient 50µg d'éthinylestradiol et minidosée si elle n'en contient que 40µg ou moins.

On retrouve :

- Les monophasiques : Le dosage d'oestrogène et de progestatifs est le même tout au long de la plaquette
- Les biphasiques : Le dosage d'oestrogène et de progestatif varie selon deux paliers au cours du cycle
- Les triphasiques : Le dosage d'oestrogène et de progestatif varie selon 3 paliers au cours du cycle. Il se crée 3 phases au total.
- Les séquentielles : L'oestrogène et/ou le progestatif se répartissent à des doses variables dans le cycle. Le début de la plaquette est composé d'oestrogène seul et les comprimés suivant sont une association oestroprogestative.

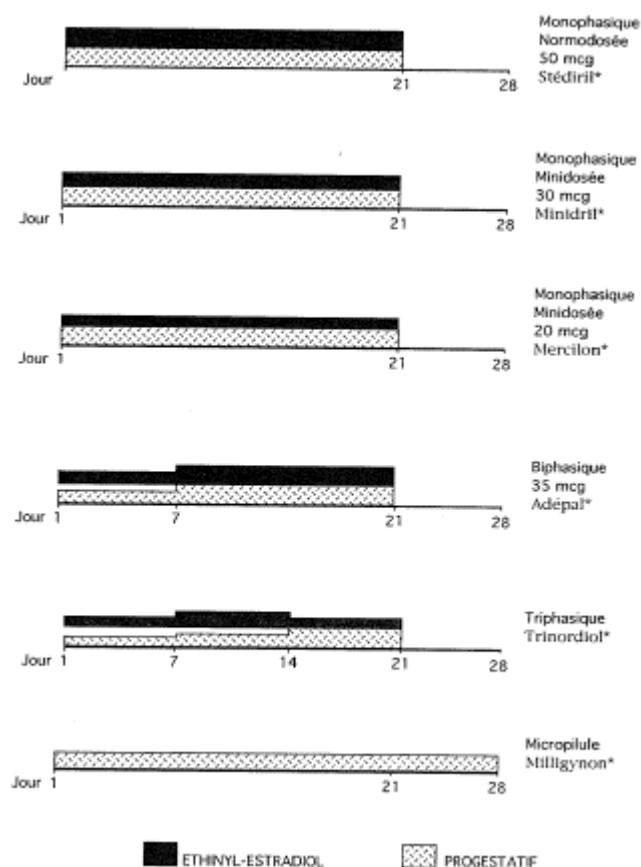


Figure 36 - Mode d'action des pilules contraceptives (39)

Ces différentes associations et combinaisons permettent à l'endomètre d'être stimulé de façon différente tout au long du cycle menstruel, et d'éviter l'apparition de certains effets indésirables.

Concernant l'oubli de prise :

- Si l'oubli survient dans les 12h suivant la prise, il faudra simplement prendre le comprimé qui a été oublié et continuer la plaquette, et surtout la prise habituelle. Par exemple si la femme prend son comprimé à 21h, et qu'elle l'a oublié, elle pourra le prendre jusqu'à 9h et ainsi prendre de nouveau son comprimé à 21h.
- Si l'oubli survient après les 12h de délai, il faudra prendre le plus rapidement possible le comprimé oublié, et continuer la plaquette. Néanmoins, dans ce cas, si un rapport sexuel a lieu, ou a eu lieu dans les 5 jours précédents, il y a risque de fécondation, il faudra donc envisager la prise d'une pilule du lendemain, et se protéger pendant les 7 jours suivants à l'aide d'un moyen mécanique tel que le préservatif.
- Si l'oubli survient lors de la dernière semaine de la plaquette, il ne faudra pas faire de semaine d'arrêt, et enchaîner sur une nouvelle plaquette.

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités
C1G	EE (35 µg)	Noréthistérone	Triella®
C2G	EE (20, 30 ou 40 µg)	Lévonorgestrel	Adepal®, Amarance®, Daily Gé®, Evanecia®, Lee'loo®, Lovavulo®, Ludeal Gé®, Minidril®, Optidril®, Optiova®, Pacilia®, Trinordiol®, Zikiale®
	EE (50 µg)	Norgestrel	Stediril®
C3G	EE (20 ou 30 µg)	Désogestrel	Desobel®, Varnoline Continu® et EE/désogestrel Biogaran®
	EE (15, 20, 30 ou 40 µg)	Gestodène	Carlin®, Efezia® et EE/gestodène Arrow®, Biogaran®, Ranbaxy®, Ratiopharm®, Sandoz®, Winthrop®
	EE(35 µg)	Norgestimate	–
			Cycleane®, Mercilon®, Varnoline® Harmonet®, Meliane®, Melodia®, Minesse®, Minulet®, Moneva®, Optinesse®, Phaeva®, Triminulet® et neuf génériques * Cilest®, Effiprev®, Triafem®, Triclest®

* : Edenelle®, Felixita®, Sylviane®, Perleane® et EE/gestodène Actavis®, Biogaran®, EG®, Teva®, Zydus®.

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités
Autres COEP	EE (30 µg)	Chlormadinone	Belara®
	EE (20 ou 30 µg)	Drospirénone	Belanette®, Convuline®, Drospibel®, Jasmine®, Jasminelle®, Jasminelle Continu®, Rimendia®, Yaz®, EE/drospirénone Biogaran® et Biogaran Continu®
	Estradiol (1,5 mg)	Nomégestrol	Zoely®
	Valérate d'estradiol (3/2/1 mg)	DiénoGEST	Qlaira®

Tableau 5 - Tableau non exhaustif des contraceptifs oestro progestatifs commercialisés (58)

3. La contraception oestro-progestative non orale

En contraception oestro-progestative non orale nous allons retrouver le patch, et l'anneau vaginal.

- Le patch (59)

Le patch est un dispositif cutané efficace pendant 4 semaines. Il se place sur des zones grasses comme le ventre, le bras ou le bas du dos. Il ne se place jamais sur le sein.

On le pose pendant 3 semaines et on le retire la dernière semaine. Il n'y a donc plus de diffusion hormonale et cela déclenche les règles.

Il délivre en continue une association de progestatifs et d'œstrogènes équivalent à une pilule minidosée à 20 µg en œstrogène. (60)

Si le patch est placé le premier jour du cycle, il est efficace immédiatement, sinon il faudrait patienter 7 jours et utiliser une autre méthode de contraception mécanique.

Si le patch se décolle, il faut en remettre un le plus rapidement possible. Dans le cas où le décollement excède 24h, il faudra utiliser une méthode de contraception mécanique pendant 7 jours et avoir recours à une contraception d'urgence si un rapport a eu lieu.

C'est un mode de contraception efficace, très pratique pour les femmes oubliant régulièrement une pilule par exemple.

Malgré ces avantages, le patch contraceptif n'est pas remboursé.

Le seul patch commercialisé est le patch EVRA®

Il a les mêmes contre-indications que la contraception oestroprogestative orale.

- L'anneau vaginal (61)

L'anneau vaginal est un anneau flexible en plastique poreux délivrant de façon continue une association d'oestrogène et de progestatifs. Il délivre une quantité équivalente à celle d'une pilule microdosée à 15µg. (62)

Il s'insère au fond du vagin et grâce à la chaleur et l'humidité du milieu, il libère ses hormones dans le sang. Son action est de bloquer l'ovulation.

On le place durant 3 semaines, et on le retire lors de la 4ème semaine, c'est à ce moment qu'apparaissent les règles.

La première fois, on doit le placer le premier jour des règles, il est efficace immédiatement. Si jamais l'anneau n'est pas placé le premier jour du cycle, il faudra donc utiliser un moyen mécanique de contraception pendant 7 jours.

Si l'anneau est expulsé, il doit être nettoyé et replacé dans les 3h suivant l'expulsion. Sinon il faudra replacer un nouvel anneau vaginal, et se protéger à l'aide d'un moyen de contraception mécanique durant 7 jours. Si un rapport a eu lieu dans les 5 jours précédant l'expulsion de plus de 3h, une pilule du lendemain sera envisagée.

C'est un moyen de contraception efficace et bien toléré.

C'est également un mode d'utilisation très pratique pour les femmes qui ne sont pas très assidues.

Les effets indésirables sont les mêmes qu'une pilule oestroprogestative et les contre-indications thromboemboliques sont similaires à une pilule oestroprogestative de 3ème génération.

Ce moyen de contraception est rarement prescrit en première intention en raison de sa manipulation délicate.

- Contre-indication de la contraception oestro-progestative (63)

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Accident thromboembolique veineux ou artériel (présence actuelle ou antécédent)
- Hypertension artérielle non contrôlée
- Diabète avec complications vasculaires, dyslipidémie
- Tabagisme après 35 ans
- Migraines avec aura
- Tumeurs oestrogéno-dépendantes
- Tumeurs hépatiques évolutives ou anciennes
- Hépatopathies sévères
- 3 semaine post partum
- Allaitement

4. La contraception progestative orale (64,65)

Ce paragraphe sera très court puisque quasiment tout a été exposé dans le chapitre "Contraception oestroprogestative orale" dans la sous partie « composition en progestatifs de synthèse ».

Ces pilules ne contiennent qu'un progestatif et agissent de manière à modifier la consistance de la glaire cervicale pour empêcher le passage des spermatozoïdes. Il y aura également une modification de la muqueuse de l'endomètre rendant impropre la nidation, ainsi qu'une modification de la mobilité tubulaire de l'utérus pour diminuer la progression des spermatozoïdes à l'intérieur des trompes.

Contrairement aux pilules oestroprogestatives, toutes les pilules progestatives ne bloquent pas l'ovulation.

Ces pilules sont surtout indiquées pour les femmes dont la prise d'oestrogène est contre-indiquée, et pour le post partum car elles n'interfèrent pas avec l'allaitement. La prise pourra être débutée à partir du 21^e jour après l'accouchement.

Les progestatifs macrodosés, n'ont pas l'AMM de la contraception. On utilise donc leur fonction antigonadotrope afin de supprimer l'ovulation. On agit sur une fenêtre thérapeutique, pour un cycle de 28 jours, en l'utilisant du 5^e au 25^eme jour.

Parmi ces progestatifs macrodosés on retrouve les dérivés norpregnane, norstéroïdes et les dérivés de 17 α hydroxyprogestérone qui sont surtout utilisés dans les pathologies hormonodépendantes.

Les progestatifs microdosés sont eux, assez répandus dans le domaine de la contraception. Ils se prennent tous les jours, à heure régulière, et sans interruption. Actuellement on retrouve les pilules contenant du Lévonorgestrel dosé à 30 μ g (seule pilule commercialisée sous le nom de MICROVAL®) qui agissent en épaississant la glaire cervicale et empêchant le passage des spermatozoïdes à l'intérieur de l'utérus, et les pilules contenant du désogestrel dosé à 75 μ g (CERAZETTE®, OPTIMIZETTE®...) agissant également en épaississant la glaire cervicale et en inhibant l'ovulation.

La prise sans interruption peut provoquer des saignements irréguliers voire un arrêt complet des saignements.

L'efficacité de ces pilules est légèrement inférieure aux pilules oestroprogestatives et les effets indésirables sont plus nombreux : Spotting, acné, prise de poids, mastodynie, kystes ovariens.

- Mode d'action de la pilule progestative

Comme dit précédemment, elles sont toutes monophasiques, elles contiennent donc la même dose de progestatifs répartie uniformément dans chaque comprimé.

Concernant l'oubli de prise :

- Si l'oubli concerne la pilule au lévonorgestrel, le retard de prise ne doit pas être supérieur à 3h.
- Si l'oubli concerne la pilule au désogestrel, tout comme la pilule oestroprogestative, le retard de prise ne doit pas dépasser 12h.
- Si l'oubli survient après les 3h ou 12h de délai, il faudra prendre le plus rapidement possible le comprimé oublié, et continuer la plaquette. Néanmoins, dans ce cas, si un rapport sexuel a lieu, ou a eu lieu dans les 5 jours précédents, il y a risque de fécondation, il faudra donc envisager la prise d'une pilule du lendemain, et se protéger pendant les 7 jours suivants à l'aide d'un moyen mécanique tel que le préservatif.

5. La contraception progestative non orale

- L'implant contraceptif (66)

La seule spécialité disponible sur le marché est le NEXPLANON®, contenant un progestatif : L'étonogestrel dosé à 68 mg. C'est un bâtonnet flexible de 4cm de long que le médecin ou la sage-femme, vient insérer sous la face interne du bras, avec ou sans anesthésie locale. Il agit en bloquant l'ovulation et en épaississant la glaire cervicale.

L'implant est actif 3 ans et est remboursé par la sécurité sociale.

Si la patiente ne prend pas de contraception : L'implant doit être posé la première fois, entre le 1er et le 5ème jour des règles. Dans ce cas-là, la contraception prend effet immédiatement.

Si l'implant est posé après cette période, une méthode de contraception barrière devra être envisagée pendant au moins 7 jours.

Si un rapport a eu lieu, lors des 5 jours précédents, une potentielle grossesse devra être exclue avant de poser le dispositif.

Si la patiente prend actuellement une contraception, le relais se fait le lendemain de la dernière prise orale de contraceptif, le jour de l'injection du contraceptif ou le lendemain du retrait du patch, de l'anneau ou du dispositif intra utérin.

Si l'implant est posé après cette période, une méthode de contraception barrière devra être envisagée pendant au moins 7 jours.

L'implant est une méthode de substitution intéressante, lorsque les femmes se trouvent en difficulté d'observance des comprimés oraux, ou lorsqu'il y a une contre-indication à une contraception oestroprogestative.

- L'injection (67)

La seule spécialité disponible sur le marché est le DEPO-PROVERA®. L'injection contient un progestatif fortement dosé, l'acétate de medroxyprogesterone.

L'injection dure 3 mois. Elle se fait entre le 1er et le 5ème jour du cycle par un médecin, une sage-femme ou une infirmière.

Après un accouchement, un délai de 7 jours devra être observé pour effectuer une injection.

Au vu de son grand nombre d'apparition d'effets indésirables, son utilisation n'est pas conseillée à long terme. On utilise cette méthode de contraception si aucune autre méthode disponible n'est envisageable.

- Contre-indication de la contraception progestative (63)

Elles sont moins nombreuses que les contre-indications liées à la prise d'un contraceptif oestroprogestatif

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Accident thromboembolique veineux ou artériel
- Cancer du sein ou de l'utérus (tumeurs sensibles au progestatifs)
- Hémorragies génitales non expliquées
- Pathologies hépatiques sévères

6. Le dispositif intra-utérin (64,68,69)

Aussi appelé le stérilet, le dispositif intra-utérin (DIU) est un dispositif en forme de T qui est composé d'une partie verticale rigide et d'une partie horizontale souple, pouvant s'ouvrir et se fermer pour s'insérer au fond du vagin. La partie verticale est prolongée d'un fil, permettant de vérifier son bon positionnement, et surtout, son retrait.

Il existe deux types de stérilet : Les stérilets aux hormones, et les stérilets au cuivre.

- Le stérilet aux hormones est composé de lévonorgestrel. Il agit en épaississant la glaire cervicale et en amincissant la muqueuse de l'endomètre. La muqueuse étant modifiée, l'implantation du fœtus est rendue impossible. La libération progressive de progestatif entraîne une action sur les règles en les diminuant, voire en les supprimant.
 - Il existe trois spécialités sur le marché, le JAYDESS®, le KYLEENA®, le MIRENA®. Leur durée d'efficacité est différente pour chacun, 3 ans pour le premier, et 5 ans pour les deux derniers.
- Le stérilet au cuivre agit en créant une inflammation locale au niveau de l'endomètre afin d'empêcher la nidation, en induisant un milieu chimiquement défavorable à la survie des spermatozoïdes et en inactivant leur progression.
 - Il existe une grande quantité de DIU, ils diffèrent par la surface de cuivre, leur forme, et leur taille. Certains dispositifs contiennent des noyaux d'argent qui permettent de diminuer la fragmentation du filament de cuivre et augmenter leur longévité, mais l'HAS a rendu un rapport mentionnant que l'argent n'apporte pas de réel intérêt, et

d'amélioration par rapport aux DIU au cuivre seul. (70) Ils sont placés pour une durée de 5 à 10 ans.

Les stérilets peuvent être posés à n'importe quel moment du cycle mais il est préférable de le faire suite à la période de menstruation puisque que le col est accessible plus facilement.

Il faut bien s'assurer qu'aucune grossesse est en cours au moment de la pose car il y a plus de risque de faire une grossesse extra utérine sous stérilet.

Le dispositif intra-utérin est un moyen de contraception pris en charge par l'assurance maladie. Il ne présente aucun risque d'oubli, et peut être posé chez une femme n'ayant jamais eu d'enfants contrairement aux croyances des françaises. Il ne protège cependant pas des IST (Infections Sexuellement Transmissibles), et il faut faire attention quant à la manipulation des tampons hygiéniques ou des cups menstruelles qui peuvent décoller le stérilet.

7. Les méthodes barrières (71)

- Le préservatif masculin et féminin (72,73)

Qu'il soit masculin ou féminin, le préservatif est actuellement le seul moyen de contraception efficace contre les IST.

Le préservatif externe est soit en latex ou en polyuréthane pour les patients allergiques au latex et pour qui ce dernier est donc contre indiqué. Pour le préservatif interne il peut aussi être en nitrile lubrifié.

- Pour les hommes, le dispositif se place lorsque le pénis est en érection et se déroule jusqu'à la base. Il permet de retenir le sperme et le liquide séminal. C'est un dispositif à usage unique.
- Pour les femmes, il est composé, aux extrémités, de deux anneaux souples qui s'insèrent au fond du vagin ou de l'anus. La partie avec l'anneau fermé s'insère au fond pour assurer le maintien en place du dispositif, et la partie ouverte recouvre les lèvres ou la partie externe de l'anus. Tout comme le dispositif masculin, il empêche la fécondation et le risque de transmission d'IST.
 - Le préservatif interne peut être placé jusqu'à 8h avant le rapport sexuel, et il est plus résistant que le préservatif masculin.
 - Lors du retrait du préservatif interne, il faut tourner le dispositif puis tirer dessus afin de le retirer, sinon il y a un risque que le sperme coule sur les parties intimes. C'est également un dispositif à usage unique.

Les préservatifs sont des dispositifs très accessibles, on peut les trouver gratuitement dans les centres de planification familial ou dans les associations luttant contre le VIH (Virus Immunodéficience Humaine). Depuis 2018, ils sont également remboursés, deux marques sont disponibles sur le marché EDEN® et SORTEZ

COUVERTS®. Cela permet de renforcer l'accès aux soins et la lutte contre les MST (Maladies Sexuellement Transmissibles).

- Les spermicides (74)

Ils existent sous plusieurs formes : crèmes, gels, ovules, éponges et tampons. Ils sont composés de chlorure de benzalkonium qui a pour action de détruire et stopper les spermatozoïdes.

Ils sont à placer avant un rapport sexuel (au moins 5 min avant pour un ovule), et leur durée d'action peut durer de 4 à 10h (sauf pour les éponges dont l'action est plus longue et peut aller jusqu'à 24h). Pour deux rapports sexuels consécutifs, il est important de renouveler l'application.

Il ne faut pas prendre de bain ou avoir recours à l'utilisation de savons qui pourraient détruire les composants et rendre inactif le dispositif.

Ils sont délivrés en pharmacie sans ordonnance et ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie.

Ils ne protègent pas des MST.

- Le diaphragme

C'est une petite cupule en latex ou en silicone bordée d'un anneau métallique qui se dépose sur l'utérus avant un rapport sexuel. Il peut être posé jusqu'à 2h avant le rapport et doit rester en place 6h après. Il faut qu'il soit posé au moins 20 minutes avant pour qu'il soit efficace.

Le dispositif crée une barrière physique et empêche le passage des spermatozoïdes. Il est nécessaire d'utiliser un spermicide en complément.

Les diaphragmes ne sont dispensés que sur présentation d'une prescription médicale.

Il ne protège pas des IST.

- La cape cervicale

C'est un petit capuchon très fin en silicone ou en latex qui se place sur le col de l'utérus. Il y a une petite encoche qui facilite le retrait.

Il s'agit du même principe que le diaphragme, il agit en bloquant le passage des spermatozoïdes.

Elle doit être placée au maximum 2h avant le rapport et rester en place au minimum 6h après.

C'est un moyen de contraception qui doit être prescrit par un médecin ou une sage-femme et n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

Il est vivement conseillé d'associer un spermicide et un gel lubrifiant pour une utilisation optimale.

La cape cervicale ne protège pas non plus des IST.

Que ce soit le diaphragme ou la cape cervicale, ce sont deux dispositifs réutilisables. Ils sont à proscrire dans le cas de prolapsus d'organes.

Le diaphragme est souvent davantage conseillé que la cape pour les femmes multipares.

8. La contraception d'urgence (64,75,76)

La contraception d'urgence est une méthode à utiliser lorsqu'il y a eu rapport non protégé ou mal protégé et de façon exceptionnelle. Elle permet d'éviter le recours à une IVG (Interruption Volontaire de Grossesse). La pilule du lendemain est le plus souvent utilisée lors d'un accident avec le préservatif ou suite à un oubli de contraception orale.

Il existe deux classes de contraception d'urgence par voie orale différentes, et disponibles sur le marché. Ce sont deux méthodes prises en charge par la Sécurité Sociale et accessibles aux mineurs de façon totalement gratuite et anonyme.

- Le lévonorgestrel

Il est commercialisé sous le nom de NORLEVO® (77)

C'est un progestatif de synthèse comme vu précédemment, qui agit de façon similaire à la progestérone. C'est un comprimé en prise unique dosé à 1,5 mg. La prise doit se faire le plus rapidement possible après un rapport mal ou non protégé et ce dans les 72h post coït (95% d'efficacité dans les 24 premières heures puis 58% d'efficacité de la 48ème heure à la 72ème). Le mode d'action du lévonorgestrel est de retarder ou bloquer l'ovulation par suppression du pic hormonal de LH. Il doit donc être administré avant l'augmentation de la LH au cours du cycle sinon l'effet contraceptif d'urgence sera supprimé. Pour les femmes sous traitement inducteur enzymatique depuis plus de 4 semaines, il est recommandé de prendre 2 comprimés de lévonorgestrel ou d'avoir recours à une autre contraception d'urgence. Il n'est pas nécessaire de stopper la contraception hormonale régulière mais une protection mécanique devra être utilisée pendant 7 à 10 jours.

- L'acétate d'ulipristal

Il est commercialisé sous le nom d'ELLAONE®. Il s'agit d'un modulateur sélectif du récepteur à la progestérone qui va donc principalement affecter le développement folliculaire et retarder ou inhiber le pic de LH et donc l'ovulation. La prise doit se faire le plus rapidement possible après un rapport mal ou non protégé et ce dans les 120h post coït. Puisque l'acétate d'ulipristal va antagoniser l'action de la pilule quotidienne et diminuer fortement son activité, il est recommandé de stopper temporairement la contraception quotidienne, ou bien, d'avoir recours à une protection mécanique pendant 7 à 10 jours. Pour les femmes sous traitement inducteur enzymatique depuis plus de 4 semaines, il est recommandé d'utiliser une autre méthode de contraception d'urgence comme le DIU au cuivre.

Que ce soit pour le lévonorgestrel ou l'acétate d'ulipristal, s'il y a vomissements dans les 3h ou diarrhées abondantes, la prise d'un deuxième comprimé devra être envisagée.

Des effets indésirables assez fréquents peuvent apparaître comme des nausées, des maux de tête, des saignements ou encore de fortes douleurs abdominales mais disparaissent rapidement.

Si les règles suivantes ont un retard de 5 à 7 jours, et en cas de doute, un test de grossesse devra être réalisé.

Elles ne protègent pas des IST.

- Le dispositif intra-utérin au cuivre (78)

Il empêche la fécondation par effet toxique sur les spermatozoïdes, et empêche l'implantation de l'œuf fécondé par inflammation de la muqueuse utérine. Le dispositif doit être posé dans les 5 jours suivant le rapport à risque. C'est la méthode la plus sûre après un rapport mal ou non protégé.

9. La stérilisation (79,80)

Il s'agit d'un acte chirurgical réalisé sous anesthésie générale et par coelioscopie. Il existe trois méthodes :

- La ligature des trompes
- L'électrocoagulation
- Pose d'un anneau ou d'un clip au niveau de la trompe

Depuis 2007, il existe également la pose de micro-implants souples qui se disposent à l'intérieur des trompes et qui créent à terme, du tissu cicatriciel rendant impossible le passage des spermatozoïdes. C'est une intervention sans anesthésie générale.

Ce sont des méthodes de stérilisation définitive, qui nécessitent donc concertation et réflexion.

Il suffit simplement d'être majeur pour avoir recours à la stérilisation, le fait d'être nullipare ne contre indique pas l'intervention.

Suite à une ligature des trompes, la qualité de vie sexuelle et hormonale est conservée.

10. L'efficacité des moyens de contraception

En 2010, selon un rapport de l'INED (Institut National d'Étude Démographique), l'âge moyen du premier rapport sexuel est de 17,4 ans et selon l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), en 2020, l'âge moyen de la première grossesse est de 30,8 ans.

C'est pourquoi il est nécessaire pour les femmes d'avoir recours à une contraception efficace.

L'efficacité se base sur l'indice de Pearl qui mesure la fiabilité d'une méthode de contraception utilisée de façon optimale. Selon sa définition, "c'est le nombre de grossesses observées pour 100 femmes utilisant la méthode contraception pendant 1 an".

On compare ensuite cette efficacité théorique à l'efficacité pratique permettant d'intégrer également les couples, n'ayant pas utilisé de façon optimale la méthode de contraception en cause, (oubli de prise, préservatif qui se casse...) et permettant de comparer le risque de grossesse au moyen de contraception lui-même, puisqu'il prend en compte son biais de praticité dans la vie courante. (81)

Méthode	Taux de grossesse (%) au cours de la première année d'utilisation			Taux d'abandon (%) de la méthode après 1 an d'utilisation	
	Utilisation courante		Utilisation correcte et régulière (Trussel)	États-Unis (Trussel)	France (Moreau)
	États-Unis (Trussel)	France (Moreau)			
Implant contraceptif	0,05		0,05	16	
Vasectomie	0,15		0,1	0	
DIU au lévonorgestrel	0,2	1,1 ¹	0,2	20	15 ¹
Stérilisation féminine	0,5		0,5	0	
DIU au cuivre	0,8	1,1 ¹	0,6	22	15 ¹
Injectable progestatif (Depoprovera)	6		0,3	44	
Pilule combinée oestroprogestative et pilule progestative seule	9	2,4	0,3	32	30
Patch contraceptif	9		0,3	32	
Anneau vaginal	9		0,3	32	
Diaphragme	12 ²		6 ²		
Préservatif masculin	15	3,3	2	47	53
Préservatif féminin	21		5	51	
Retrait	22	10	4	57	45
Éponge ³	24, 12 ⁴	22 ⁵	20, 9 ⁶	64	62 ⁵
Méthode de connaissance de l'ovulation (méthode naturelle)	25	8	0,4 – 5 ⁷	49	48
Spermicides	29	22 ⁵	18	58	62 ⁵
Cape cervicale	32, 16 ⁸		26, 9 ⁹		
Aucune méthode	85		85		

Tableau 6 - Efficacité contraceptive et taux d'abandon de la méthode après un an, aux Etats Unis et en France, adapté de l'OMS (OMS, 2011)

Données extraites de « État des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée », HAS 2013 (82)

Méthode contraceptive	Âge en années								
	15-17	18-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	TOTAL 15-49
Pilule	37,3	55,2	63,3	61,1	49,9	40,3	35,9	25,0	44,7
Pilule + préservatif	14,5	23,0	11,7	4,7	1,9	0,8	0,5	1,3	4,6
Autre méthode hormonale	0,3	0,9	5,1	6,9	6,4	3,9	3,0	1,3	4,0
DIU	0,0	0,0	1,8	7,5	19,5	29,0	32,8	36,8	20,7
Préservatif	44,7	16,5	10,9	8,3	11,0	12,4	10,7	10,5	12,1
Autre	2,4	2,2	4,3	8,2	6,0	7,9	6,5	7,7	6,6
Stérilisation*	0,0	0,0	0,2	0,0	1,1	3,1	8,5	12,2	4,2
Aucune	0,9	2,3	2,7	3,3	4,3	2,4	2,0	5,1	3,1
TOTAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tableau 7 - Méthodes de contraception (en %) utilisées en France en 2010 selon l'âge des femmes (83)

Source : Enquête Fécond (Bajos 2012)

Champ : Femmes de 15 à 49 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports sexuels et ne voulant pas d'enfants.

* Stérilisation contraceptive de la femme ou de son partenaire masculin.

PARTIE III - ENQUÊTE AUPRÈS DES PATIENTES RÉALISÉE AU SEIN D'UNE PHARMACIE D'OFFICINE DANS LE CENTRE VILLE DE NANTES

I. OBJECTIFS

L'objectif principal de cette enquête est de faire l'état des lieux de la contraception chez une population de femmes atteintes de schizophrénie et soignée en pharmacie de ville.

Il s'agit donc de faire un bilan sur :

- Les contraceptifs utilisés par ces femmes
- La satisfaction de ce moyen de contraception ou non
- L'observance accordée à ce moyen de contraception

Par la suite il s'agit de proposer une conduite à tenir pour la prise en charge de ces patientes afin de permettre une meilleure qualité de vie.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Elaboration des questionnaires

Le questionnaire réalisé à d'abord été soumis au Comité d'Ethique de Recherche Non interventionnelle (CERNI) de l'Université de Nantes qui après plusieurs lectures et rectifications a validé le projet.

Le questionnaire a été réalisé en deux parties :

- une première partie permettant de définir le profil des répondantes
- une deuxième partie axée sur le trouble schizophrénique et sur la contraception permettant de recueillir les données afin de répondre aux objectifs cités précédemment

Le questionnaire est totalement anonyme et toutes les données seront détruites suite à la soutenance de ma thèse.

2. Diffusion des questionnaires

L'enquête s'est déroulée du 9 janvier au 27 avril 2023 dans une officine de centre-ville (pharmacie sur l'Île de Nantes). Le questionnaire a été créé sur un google form, il y avait 21 items avec soit des questions à choix multiples ou à réponses libres. La durée du questionnaire était d'environ 5 minutes. La prise de contact s'est faite d'abord par téléphone. Les patientes avaient plusieurs choix pour répondre au questionnaire : elle pouvait soit répondre en direct avec moi par téléphone, soit physiquement présente dans un espace de confidentialité, ou chez elle après diffusion du questionnaire par mail. Il était également possible de remplir le questionnaire sur une version papier et me le rendre en main propre mais cette option n'a pas été choisie.

3. Sélection des patientes

Grâce au logiciel de la pharmacie, j'ai sélectionné toutes les patientes concernées par la prise de traitement antipsychotique de seconde génération (AP2) entre le 1er janvier 2022 et le 31 décembre 2022.

- Critères d'inclusion

Pour sélectionner les patientes et répondre au mieux à ma problématique j'ai trié les patientes grâce à des critères d'inclusion et de non-inclusion. Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patiente de sexe féminin
- Patiente âgée de plus de 18 ans inclus et de moins de 49 ans inclus
- Patiente sous traitement antipsychotique de seconde génération quel que soit le dosage ou la forme galénique (soit amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone)
- Patientes atteintes du trouble schizophrénique

- Critères de non inclusion

Les critères de non-inclusion et excluant la possibilité de répondre au questionnaire sont les suivants :

- Patient de sexe masculin
- Patiente âgée de moins de 18 ans et de plus de 49 ans
- Patiente sous traitement antipsychotique de seconde génération mais atteinte d'une autre psychose que la schizophrénie (Dépression, bipolarité...)
- Patiente sous traitement antipsychotique autre que les neuroleptiques atypiques
- Grossesse
- Allaitement

III. ENQUÊTE AUPRÈS DES PATIENTES

1. Participation et profil des répondantes

PATIENTES CONCERNÉES PAR LA PRISE D'AP2	PATIENTES CONCERNÉES PAR LA PRISE D'AP2 ET ATTEINTE DE SCHIZOPHRÉNIE	PATIENTES CONCERNÉES PAR LA PRISE D'AP2 ET ATTEINTE D'AUTRES PSYCHOSES (DÉPRESSION, SPT, BIPOLARITE..)	PATIENTES NE RENTRANT PAS DANS LES CRITÈRES D'INCLUSION	ABSENCE OU REFUS DE RÉPONSES	PATIENTES CONCERNÉES PAR LA PRISE D'AP2, ATTEINTES DE SCHIZOPHRÉNIE ET RENTRANT DANS LES CRITÈRES D'INCLUSION
89	50	30	16	9	34

Tableau 8 - Profil des patientes de la cohorte (critères d'inclusion et de non-inclusion)

Au total j'ai pu sélectionner sur le logiciel Smart RX de la pharmacie, 89 patientes sous traitement antipsychotique de seconde génération mais seulement 50 atteintes de schizophrénie. 16 patientes ne rentraient pas dans les critères d'inclusion puisque l'âge ne correspondait pas et 30 ne rentraient pas non plus dans les critères d'inclusion puisqu'elles étaient atteintes d'une autre pathologie. 9 patientes n'ont pas voulu me répondre ou n'ont pas pris connaissance du questionnaire. Finalement, j'ai pu récupérer 34 réponses entrant dans les critères.

2. Analyse qualitative des réponses

- L'âge

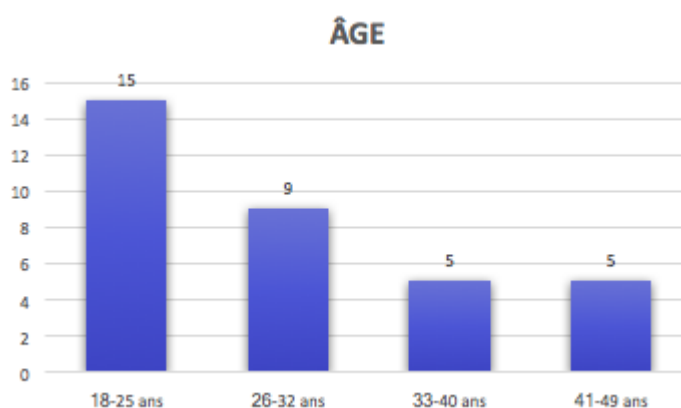


Figure 37 - Répartition de l'âge en % des patientes répondantes

L'âge moyen des répondantes est de 33,8 ans [min 19; max 49].

- La nationalité

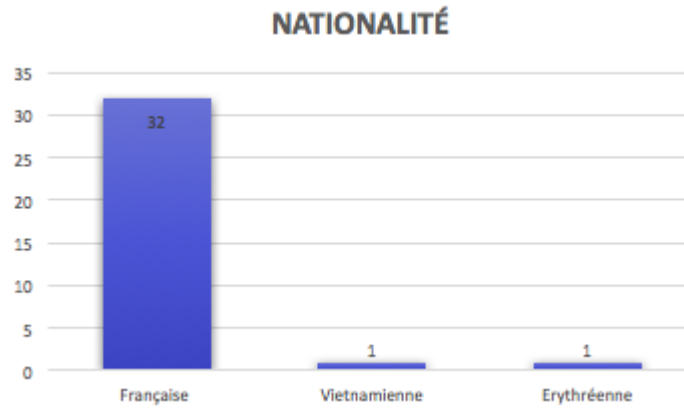


Figure 38 - Répartition de la nationalité (en nombres) des patientes répondantes

Sur les 34 répondantes 32 patientes sont de nationalité française, 1 de nationalité vietnamienne et une Erythréenne avec qui la communication a été assez compliquée.

- Statut marital et statut professionnel

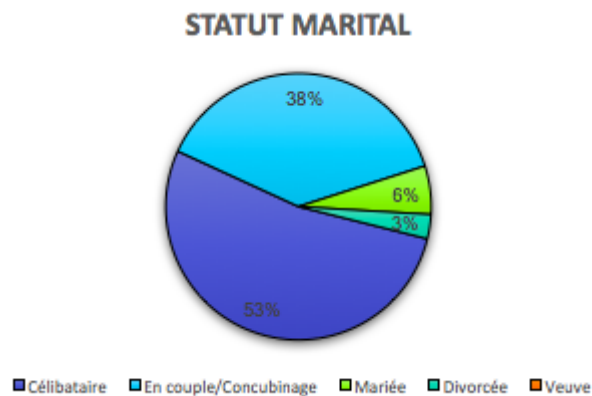


Figure 39 - Répartition en % du statut marital des patientes répondantes

Sur les 34 patientes répondantes, 19 sont célibataires (dont une divorcée), 15 vivent en couple ou sont en concubinage (dont 2 mariés).

NIVEAU D'ÉTUDES

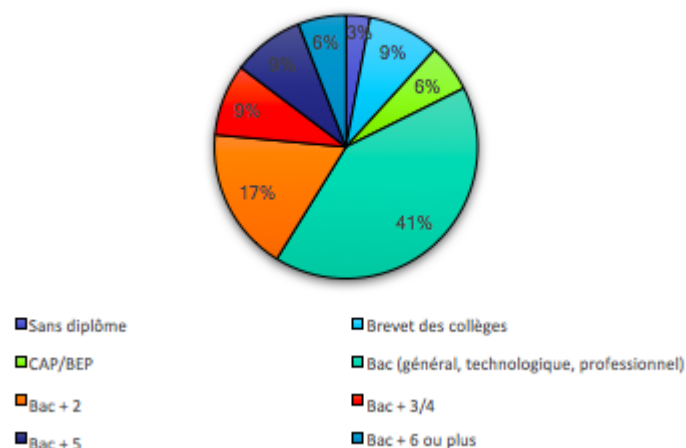


Figure 40 - Répartition en % du niveau d'étude des patientes répondantes

Pour le niveau d'étude, nous avons pris en compte le dernier diplôme officiel validé. Sur les 34 réponses, plus de la moitié des patientes ont un niveau infra-bac ou Bac. Le reste a validé des études supérieures.

EMPLOI

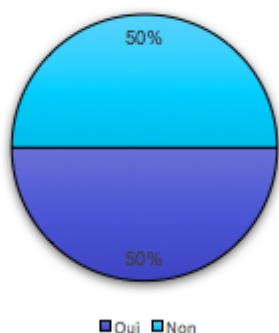


Figure 41 - Répartition en % de la situation professionnelle des patientes répondantes

Parmi les 34 réponses, 50% sont sans emploi et 50% perçoivent un salaire.

CATEGORIE SOCIO-PROFESSIONNELLE

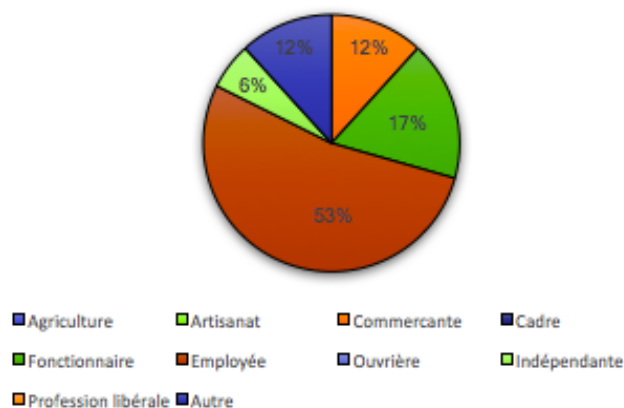


Figure 42 - Répartition en % de la catégorie socioprofessionnelle des patientes répondantes

Sur les 23 réponses, 9 d'entre elles ont un statut d'employé, 3 sont fonctionnaires, 2 commerçantes, 2 ont répondu "autre" et 1 est indépendante.

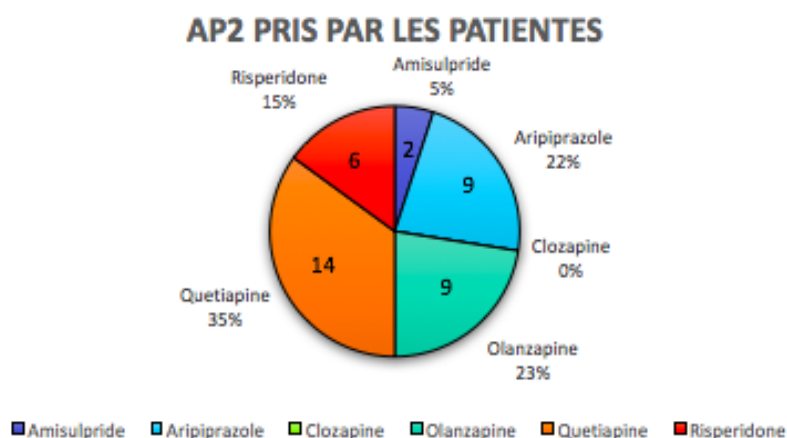


Figure 43 - Répartition en % des traitements antipsychotiques de seconde génération utilisés par les patientes répondantes

Parmi les antipsychotiques de deuxième génération disponibles sur le marché, on observe une distribution plutôt uniforme de ces derniers dans cette enquête. 14 sont sous quétiapine, 9 sous olanzapine, 9 sous aripiprazole, 6 prennent de la rispéridone et 2 sont traitées par amisulpride.

Il y a une patiente traitée par clozapine dans la pharmacie mais exclue de l'enquête car la patiente à plus de 49 ans. Ce traitement est peu utilisé car c'est d'une part un traitement de seconde intention, et d'autre part compliqué à mettre en place au vu de ses nombreuses contraintes de délivrance.

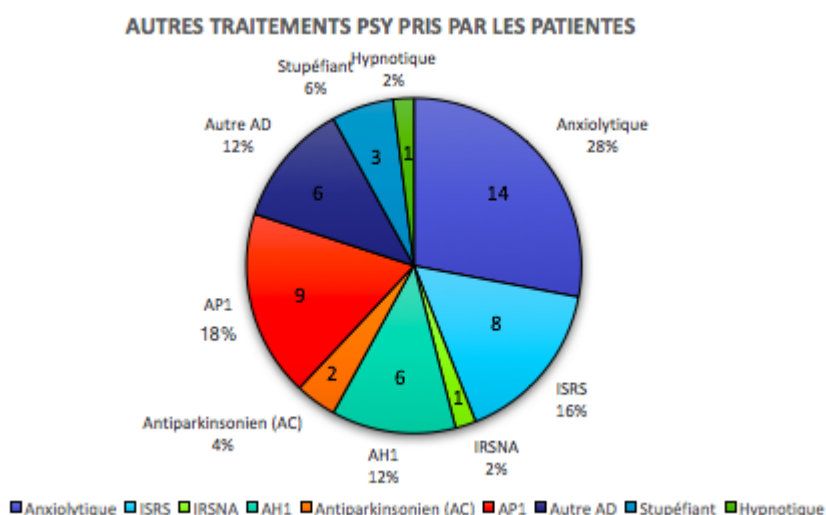


Figure 44 - Répartition en % des autres traitements psychiatriques utilisés par les patientes répondantes

Pour les schizophrènes présentant des symptômes d'anxiété, de dépression et de trouble de l'humeur, il est logique de retrouver un certain nombre de traitements de la sphère psychiatrique prescrits en complément du traitement antipsychotique.

- Vie sexuelle

RELATION SEXUELLE AVEC UN PARTENAIRE DU SEXE OPPOSÉ

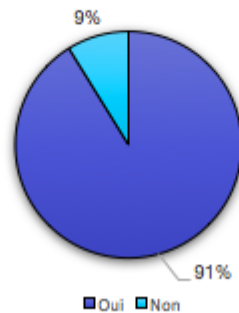


Figure 45 - Répartition en % de la situation sexuelle (première fois) des patientes répondantes

Sur les 34 réponses de l'enquête, 31 ont déjà eu une relation sexuelle avec un partenaire de sexe opposé, tandis que 3 n'ont pas encore eu de vie sexuelle active.

RELATION SEXUELLE AVEC UN PARTENAIRE DU SEXE OPPOSÉ AU COURS DES 6 DERNIERS MOIS

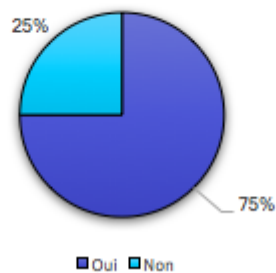


Figure 46 - Répartition en % de la situation sexuelle actuelle des patientes répondantes

Sur les 34 patientes répondantes, $\frac{3}{4}$ des femmes ont actuellement une vie sexuelle active.

RECOURS A UNE METHODE DE CONTRACEPTION LORS DE LA 1ERE RELATION SEXUELLE

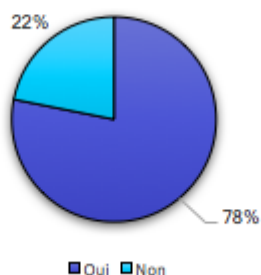


Figure 47 - Répartition en % de la situation contraceptive (lors du premier rapport) des patientes répondantes

Dans leur vie, 25 patientes répondantes sur 31 ont eu recours à une méthode de contraception lors du premier rapport sexuel.

- Contraception

RECOURS ACTUEL A UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION

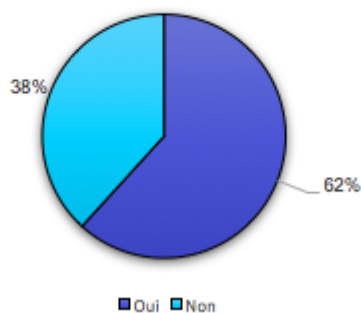


Figure 48 - Répartition en % de la situation contraceptive (actuelle) des patientes répondantes

Le nombre de femmes utilisant actuellement une contraception est de 25 femmes sur 31.

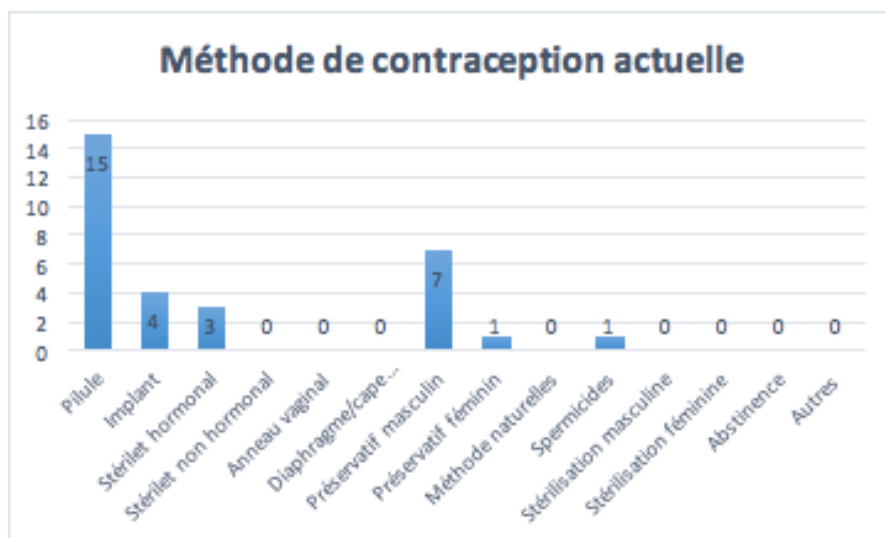


Figure 49 - Répartition (en nombres) des méthodes de contraception utilisés par les patientes répondantes

Parmi les 25 réponses, 15 utilisent la pilule contraceptive (oestroprogestative ou progestative seule), 7 utilisent le préservatif masculin, 4 ont un implant, 3 un stérilet, 1 le préservatif féminin et 1 utilise des spermicides.

ANCIENNETE D'UTILISATION DE LA CONTRACEPTION

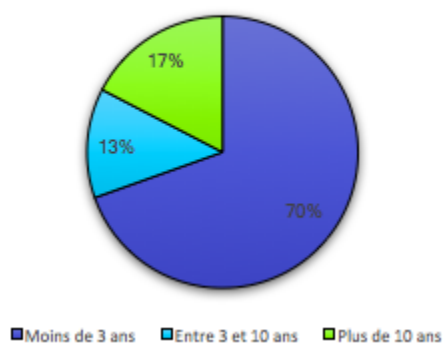


Figure 50 - Répartition en % des patientes répondantes en fonction de l'ancienneté de la prise de contraceptifs

Concernant l'ancienneté de l'utilisation de leur contraception, j'ai pris en compte la date de la dernière contraception active. En effet, il pouvait parfois y avoir parfois une autre contraception utilisée auparavant, mais cela ne concernait que peu de sujets. Sur les 21 sujets interrogés, $\frac{2}{3}$ des femmes utilisent cette contraception depuis un temps assez limité.

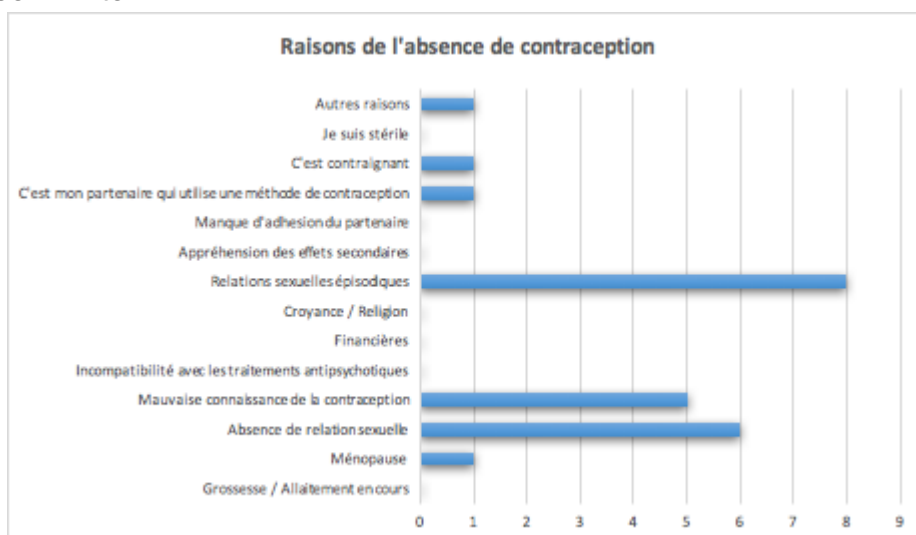


Figure 51 - Histogramme des raisons de l'absence de contraception des femmes répondantes (en chiffres)

Parmi les 13 réponses, la raison principale de la non utilisation d'une contraception sont les épisodes sexuels épisodiques mais on observe également une méconnaissance du domaine de la contraception.

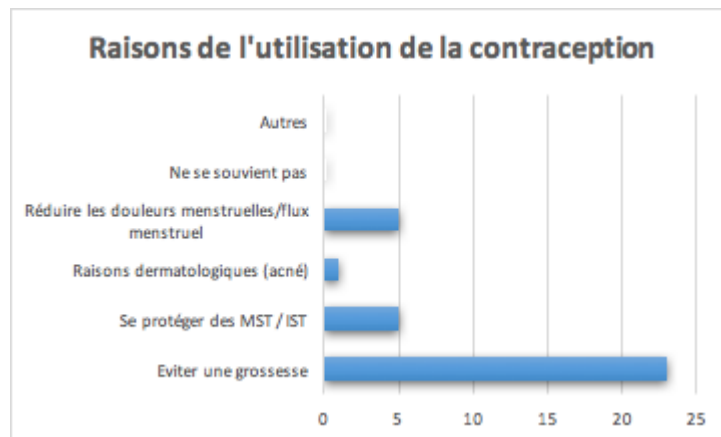


Figure 52 - Histogramme des raisons de l'utilisation de la contraception des femmes répondantes

Parmi les 24 réponses, la raison principale de l'utilisation de la contraception est d'éviter une grossesse.

PROFESSIONNEL DE SANTÉ CONSEILLANT LA CONTRACEPTION

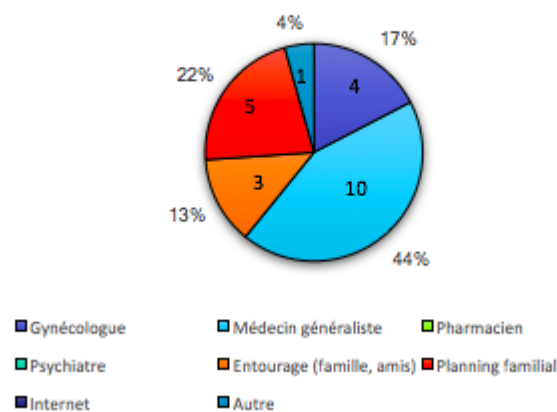


Figure 53 - Répartition en % des professionnels de santé qui ont conseillé les patientes répondantes

Sur les 23 réponses, 10 ont été conseillées par un gynécologue, 5 suivies par le planning familial et seulement 4 par une gynécologue et il s'agissait surtout des femmes les plus âgées de la cohorte. 3 d'entre elles n'ont été conseillées par aucun professionnel de santé mais par leurs proches.

SATISFACTION DE LA MÉTHODE DE CONTRACEPTION

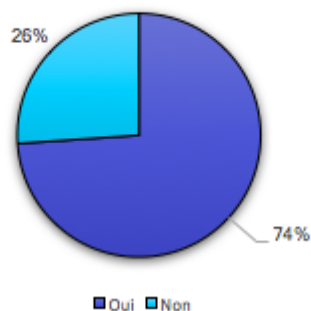


Figure 54 - Répartition en % de la satisfaction de la contraception des patientes répondantes

Sur les 23 réponses on peut voir que les $\frac{3}{4}$ des femmes semblent satisfaites de leur contraception.

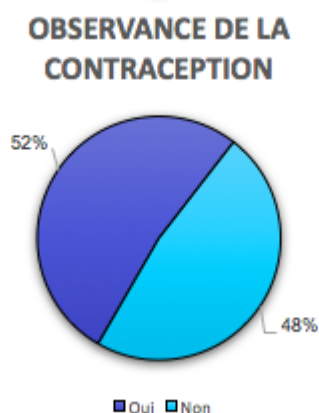


Figure 55 - Répartition en % de l'observance des patientes répondantes

Au sujet de l'observance de la prise du médicament contraceptif, on peut voir que sur les 23 patientes répondantes, environ la moitié semble ne pas être très observante sur cette méthode de contraception, les patientes étant sous stérilet et implant ont également répondu.

IV. DISCUSSION

L'enquête réalisée nous a donc permis d'avoir des résultats sur 34 femmes dont la nationalité est majoritairement française. Elles ont pour $\frac{3}{4}$ d'entre elles été diagnostiquées schizophrènes quand elles avaient entre 15 et 25 ans.

On voit sur notre population répondante que plus de la moitié des profils sont célibataires. Cette analyse rejoint les conclusions d'une recherche publiée dans une revue en 2009 (*Thornicroft et Al., 2004*) (84) évoquant la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie, où l'on remarque que la majorité des profils sont célibataires et que la proportion est plus importante que dans la population générale.

Concernant le statut professionnel, on remarque que la moitié de notre cohorte ne possède pas d'emploi et que le niveau d'étude n'est pas très élevé.

En effet, il est également rapporté que plus de 80% des patients atteints de schizophrénie sont sans emploi, et qu'il s'agit de la 8e cause d'incapacité en France. Les symptômes négatifs, dépressifs, et le fonctionnement cognitif altéré pourraient rendre le travail difficile et inenvisageable.

Au sujet des traitements, dans cette enquête, nous avons décidé de limiter l'étude à l'utilisation des neuroleptiques atypiques chez des patientes atteintes de schizophrénie. En premier lieu, il s'agit de la première intention des recommandations de la HAS. De plus, comme vu précédemment, cette classe de médicaments agissant sur le trouble psychiatrique provoque moins d'effets indésirables comme les symptômes extrapyramidaux, et serait globalement plus

efficace que les neuroleptiques de première génération (symptômes négatifs et dépressifs des schizophrénies résistantes). (84)

Malgré une meilleure tolérance et efficacité, la classe des neuroleptiques atypiques reste moins prescrite que les neuroleptiques classiques. (85)

De plus, on observe également une prise concomitante de traitements psychiatriques, qui sont les suivants :

- Anxiolytiques (Alprazolam, bromazépam, diazépam, lorazépam, oxazépam) qui permettent aux patientes de mieux traiter les épisodes d'anxiété ou d'excitation, et qui permettent une action majorée du neuroleptique ;
- Antipsychotiques de première génération : les AP2 souvent utilisés en monothérapie mais peuvent aussi être associés aux AP1 en cas d'échec seul ;
- Antidépresseurs : La prévalence des troubles dépressifs chez un patient atteint de schizophrénie avoisine les 25%, il est donc judicieux de traiter le symptôme dépressif avec ce type de traitement. Selon une étude réalisée dans un CHU en Algérie, on note une amélioration sur la symptomatologie négative et la qualité de vie chez des patients traités par antidépresseurs (86) ;
- Antihistaminique H1 : utilisés pour leurs composantes hypnotiques et sédatives, ils sont plutôt utilisés pour le traitement de l'insomnie ;
- Hypnotiques (zopiclone, zolpidem) : également utilisé pour les insomnies ;
- Stupéfiants (méthadone et buprénorphine) dans l'étude Epidemiologic Catchment Area (ECA, Regier et al., 1990), la prévalence de la schizophrénie chez des patients toxicomanes est de 11% (87) ;
- Antiparkinsonien (LEPTICUR® et PARKINANE®) pour les tremblements induits par les traitements neuroleptiques, effet indésirable fréquent et altérant la qualité de vie.

Pour ce qui est de la vie sexuelle des patientes, je suis partie de l'hypothèse que les patientes présentant une psychose chronique avaient une vie et fonctionnalité sexuelle altérée, or, en ville, on peut voir que la vie sexuelle des patientes atteintes de schizophrénie est active. Environ 90% des patientes de notre enquête ont déjà eu une relation sexuelle dyadique (en supposant que les réponses négatives concernent les jeunes patientes de la cohorte ainsi que notre patiente en transition de genre) et $\frac{3}{4}$ de ces dernières ont, à l'heure actuelle, toujours des relations sexuelles.

En effet, en étudiant la littérature, il a été démontré que les patients peuvent éprouver plus de difficultés dans le domaine du désir sexuel, de l'excitation sexuelle et de l'orgasme que la population générale. MacDonald et coll. (2003) ont démontré que les dysfonctions sexuelles étaient présentes chez 82% des hommes et 96% des femmes atteintes de schizophrénie (88).

Ajouté à cela, il est également démontré, qu'elles auraient moins d'activité sexuelle, et que les rapports seraient moins satisfaisants. Les dysfonctions sexuelles liées aux symptômes cliniques de la maladie comme la faible estime de soi et l'anhédonie ne jouent pas en leur faveur et rend l'interprétation difficile.

Il pourrait également s'agir de perturbations sexuelles dues aux traitements médicamenteux qui influent sur l'augmentation de prolactine.

Concernant la prise de contraception, on observe qu' $\frac{1}{3}$ des femmes en utilisent actuellement, depuis peu de temps, et que parmi les 25 femmes en utilisant, il s'agit majoritairement de la pilule contraceptive. Il y a en effet 31 réponses dans cet item puisque certaines femmes utilisent deux ou plusieurs méthodes de contraception de façon simultanée (une pilule contraceptive et un préservatif masculin par exemple).

En étudiant et en regroupant le peu de données disponibles dans la littérature, concernant la prise de contraception chez des femmes atteintes de psychoses (et non seulement des femmes schizophrènes), et traitées en structure hospitalière (et non en officine), on observe en première intention l'utilisation du préservatif et en second lieu la pilule contraceptive. Les dispositifs médicaux tels que le stérilet ou l'implant sont peu utilisés. Il semble donc qu'il y ait une cohérence de résultats entre la ville et l'hôpital puisqu'il s'agit également de deux méthodes de contraception les plus utilisées ici dans cette enquête.

Au vu des résultats, il semblerait que les cliniciens parlent peu de sexualité avec les patientes souffrant de troubles psychotiques, ce qui pourrait expliquer que de nombreuses femmes rapportent une faible connaissance des différentes méthodes de contraception disponibles sur le marché et une mauvaise observance du traitement. En effet, au vu des résultats, on observe que le gynécologue n'est que très peu prescripteur alors que le médecin généraliste prend une place prépondérante. Il semble nécessaire de sensibiliser les médecins prescripteurs et par leur biais, les patientes, afin d'obtenir une meilleure prise en charge. Une orientation vers des dispositifs médicaux comme le stérilet, l'implant ou encore l'injection permettrait d'obtenir de meilleurs résultats d'observance et de qualité de vie. En outre, le rôle du pharmacien vis-à-vis de ses patientes n'est également pas très satisfaisant puisqu'aucune d'entre elles n'ont rapporté de conseils de ce professionnel de santé se rapportant à la contraception. Il semble donc qu'il reste un énorme travail à mettre en place puisque nous sommes le professionnel de santé spécialiste du médicament.

V. LIMITES

J'ai déterminé plusieurs freins et limites concernant l'enquête réalisée qui sont les suivants :

- C'est une étude qualitative et non quantitative, nous ne pouvons donc pas tirer de conclusions statistiquement mesurables. Il s'agit simplement de faire quelques comparaisons sur l'analyse de la littérature mais aucune conclusion ne peut en être tirée.
- Cette étude est limitée dans la mesure où seul un nombre assez restreint de patientes ont été interrogées.

- J'ai sélectionné une population prenant un traitement sur un temps limité (du 1er janvier 2022 jusqu'au 31 décembre 2022) ce qui limite la cohorte.
- J'aurais pu étendre l'enquête à d'autres pharmacies d'officine de centre-ville de Nantes mais cela demandait de mobiliser beaucoup de temps à l'équipe en place pour la sélection des patientes. L'enquête aurait aussi pu être élargie à des pharmacies de milieu rural ou élargir à d'autres villes que la ville de Nantes.
- J'aurais pu également étendre la cohorte en sélectionnant des patientes sous antipsychotique (quel que soit la classe) plutôt que ceux de seconde génération seulement.
- Il s'agit d'un questionnaire à caractère sensible, sur des données touchant des sujets très personnels (comme leur maladie ou la sexualité) auxquels les patientes n'ont parfois pas voulu se soumettre.
- Il était parfois impossible de les joindre car le numéro de téléphone que j'avais avait changé.
- La population concernée est une population sensible, dont la perception, l'appréciation, la compréhension, et la mémoire peuvent parfois être altérée, ce qui a pu biaiser certaines réponses.

CONCLUSION

La problématique de la prise de contraception chez des femmes atteintes de schizophrénie a été traitée.

Les données de la littérature étant très faibles, il s'agissait donc d'élargir ces dernières en effectuant un état des lieux de cette population en ville.

Nous avons pu donc conclure que la prise en charge globale ne semble pas très satisfaisante. Les patientes rapportent un manque d'observance alors que des alternatives ne nécessitant pas de régularité de prise existent. C'est pourquoi, il reste un lourd travail à faire sur la prise en charge de ces patientes entre les différents professionnels du corps médical et le rôle du pharmacien d'officine semble essentiel à la bonne présentation et compréhension du traitement.

Les enquêtes et données pourraient être élargies à d'autres officines (de ville, et de campagnes) et à d'autres villes afin de faire évoluer cet état des lieux.

ANNEXES

I. Questionnaire destiné aux patientes

Il s'agit de la version google form mais le questionnaire pouvait également être imprimé et rempli directement à la main.

Âge

- 18 - 25 ans
- 26 - 32 ans
- 33 - 40 ans
- 41 - 49 ans

Nationalité

Votre réponse _____

Statut marital :

- Célibataire
- En couple / Concubinage
- Marié
- Divorcé
- Veuf

Niveau d'études :

- Sans diplôme
- Brevet des collèges
- CAP/BEP
- Bac (général, professionnel, technologique)
- Bac +2
- Bac +3/4 (licence, maîtrise)
- Bac +5 (master)
- Bac +6/ou plus (doctorat, thèse)

Avez-vous un emploi ?

- Oui
- Non

Si oui, quel est votre catégorie socio professionnelle ?

- Agriculture
- Artisanat
- Commerçant(e)
- Cadre
- Fonctionnaire
- Employé(e)
- Ouvrier(e)
- Indépendant(e)
- Profession libérale
- Autre

Année de diagnostic de votre trouble schizophrénique
ou début d'apparition des symptômes

Votre réponse _____

Quels traitements vous sont prescrits vis à vis de votre trouble psychiatrique ?

Votre réponse _____

Prenez vous d'autres traitements (hors contraceptif)?

Oui

Non

Si oui, lesquels ?

Votre réponse _____

Avez vous déjà eu une relation sexuelle avec un(e) partenaire du sexe opposé(e) ?

Oui

Non

Si oui, avez vous au cours des 6 derniers mois, eu une relation sexuelle avec un(e) partenaire du sexe opposé(e)?

Oui

Non

Lors de votre première relation sexuelle, avez-vous eu recours à une méthode de contraception ?

Oui

Non

Actuellement, avez-vous recours à une méthode de contraception ?

Oui

Non

Quelle est votre méthode de contraception ? *Plusieurs réponses sont possibles*

- Pilule
- Implant
- Stérilet hormonal
- Stérile non hormonal (Au cuivre)
- Anneau vaginal
- Diaphragme / Cape cervicale / Eponge
- Préservatif masculin
- Préservatif féminin
- Méthodes naturelles (retrait, ovulation, température...)
- Spermicides
- Stérilisation masculine
- Stérilisation féminine
- Abstinence
- Autre (précisez)

Si oui, depuis combien de temps l'utilisez vous ?

Votre réponse _____

Si non, quelles sont les raisons de l'absence de contraception ?

- Grossesse/ Allaitement en cours
- Ménopause
- Absence de relation sexuelle
- Mauvaise connaissance de la contraception
- Incompatibilité avec les traitements antipsychotiques
- Financières
- Croyance / Religion
- Relations sexuelles épisodiques
- Appréhension des effets secondaires
- Manque d'adhésion du partenaire
- C'est mon partenaire qui utilise une méthode de contraception
- C'est contraignant
- Je suis stérile
- Autres raisons

Pour quelles raisons utilisez vous ce moyen de contraception ?

- Éviter une grossesse
- Se protéger de maladies sexuellement transmissibles (MST/IST)
- Raison dermatologique (acné)
- Réduire les douleurs menstruelles/flux menstruel
- Ne se souvient pas
- Autre

Qui vous a conseillé d'utiliser votre méthode de contraception ?

- Gynécologue
- Médecin généraliste
- Pharmacien
- Psychiatre
- Entourage (famille, amis)
- Planning familial
- Internet
- Autre

Etes-vous satisfaite de votre moyen de contraception ?

- Oui
- Non

Etes-vous bien observante sur votre méthode de contraception ? (Pas d'oubli, heure fixe...)

- Oui
- Non

II. Lettre d'information à destination des patientes

DOCUMENT D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

TITRE DU PROJET : Questionnaire sur la prise de contraceptifs chez les femmes atteintes de schizophrénie traitées par antipsychotiques atypiques (de seconde génération)

LIEU DE LA RECHERCHE : Pharmacie de la République à Nantes

BUT DU PROJET : Faire un état de lieu de la prise de contraceptif chez les femmes traitées par antipsychotiques de seconde génération

Si vous acceptez de participer à ce questionnaire, vous participerez à ma thèse de doctorat en pharmacie afin d'obtenir quelques données sur mon sujet portant sur la contraception des femmes atteintes de schizophrénie. Il était important pour moi de traiter ce sujet afin de voir si les femmes ayant recours à un traitement psychiatrique étaient suffisamment informées sur la prise de contraceptifs.

Si vous avez été choisie c'est que j'ai à l'avance sélectionné votre profil, puisque vous prenez un des médicaments concernés. Il s'agira de répondre à quelques questions soit en direct avec moi à la pharmacie ou chez vous sur papier ou sur un document informatique. Votre questionnaire sera bien évidemment anonymisé puisqu'il n'y a aucun moyen de retrouver votre dossier avec la tranche d'âge indiquée. Tous les documents concernant les données recueillies seront détruits à la suite de ma soutenance. Ils sont en attendant conservés sur un espace sécurisé (drive accessible uniquement par mot de passe et adresse mail).

La durée du questionnaire est d'environ 5/10 minutes.

VOS DROITS : Votre contribution à cette recherche est basée sur le volontariat, aucune indemnité n'est prévue. Vous pouvez décider de participer ou de refus à ce questionnaire. Vous pourrez vous retirer de cette participation quand vous le souhaitez. Aucun jugement de valeur n'est porté à votre égard et cela n'impactera en rien la relation future au sein de la pharmacie.

CONFIDENTIALITE : Les données obtenues seront traitées avec la confidentialité la plus entière. Je suis la seule participante à avoir accès à ces données. Il n'y a aucun moyen d'accéder à vos données avec vos initiales et la tranche d'âge indiquée. Les données extraites seront gardées dans un espace sécurisé.

Vous pouvez à tout moment me demander la destruction de vos données. Les données de toutes les patientes seront supprimées en fin d'étude.

BENEFICES DE L'ETUDE : Le bénéfice de cette étude est de refaire le point sur la prise en charge de votre contraception bien souvent mise de côté au profit de la prise en charge du psychiatre. Il s'agira de vous proposer différentes méthodes et de vous orienter vers le bon professionnel de santé.

DIFFUSION : Les résultats ne seront que diffusés sur ma thèse en version papier et informatique mais tout sera anonyme. Il s'agira de retranscrire les résultats de toutes les participantes sous forme de diagramme.

INTERROGATIONS : Vous pouvez à tout moment me contacter à la pharmacie ou sur la boîte mail sécurisée pour la moindre interrogation. (Mail supprimé pour manuscrit)

BIBLIOGRAPHIE

1. Définition mot schizophrénie, LAROUSSE MEDICAL. In.
2. Schizophrénie et autres psychoses, VIDAL, Août 2018.
3. Antipsychotiques : Les points essentiels, PHARMACOLOGIEmédicale.org, Collège National de Pharmacologie Médical, Mai 2018.
4. Thèse exercice en pharmacie, MELIN Lucie, Place de l'étude pharmacogénétique des cytochromes CYP2D6 et CYP2C19 dans la prise en charge du patient psychotique : Revue de la littérature, décembre 2018.
5. Chapitre 3 : Les neuroleptiques, Faculté de pharmacie de Monastir, cours de pharmacothérapie, 2014/2015. In.
6. Les différents types de schizophrénies, Les schizophrénies.fr - Article (forum), auto-support, entraide et informations.
7. Cours Schizophrénie, CHU Rouffach, Pole 8-9, 2016.
8. Le diagnostic de la schizophrénie, VIDAL, Août 2018.
9. Diagnostics différentiels, Ma-schizophrénie.com.
10. La schizophrénie au féminin, thèse pour le diplôme de docteur en médecine qualification en psychiatrie, Sophie GRIMAUULT, Faculté de médecine d'Angers, 2007.
11. Schizophrénie, Intervenir au plus tôt pour limiter la sévérité des troubles, INSERM, Mars 2020.
12. Les antipsychotiques (neuroleptiques), Chapitre 5, Pharmacologie du système nerveux, Psychopharmacologie essentielle, Stephen M. STAHL, Flammarion 2002. In.
13. Pharmacologie des traitements psychiatriques, risque foetal et néonatal, Dr Anne CHIFFOLEAU, Centre Régional de Pharmacovigilance, CEIP, septembre 2006.
14. Les neuroleptiques, faculté de médecine de Poitiers, Professeur Senon, 2002/2003.
15. Phénothiazine, Antipsychotiques, Neurologie et Psychiatrie, PHARMACOMédicale.org, Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, 2018.
16. Traitement des psychoses - UE2 EC1 SNC, Mr LANG et Mme Piessard, Faculté de Pharmacie de Nantes, 2017.
17. ORAP (Pimozide), Réseau PIC, 2015.
18. Schizophrénies, Guide - Affection de longue durée, HAS, Juin 2007.
19. Dibenzodiazépine, Définition, Académie nationale de Pharmacie, janvier 2016. In.
20. Schizophrénie, grossesse et neuroleptiques, thèse pour le diplôme de doctorat en médecine, faculté de médecine de Grenoble, ROCHE Philippe, Grenoble, 2005.
21. Schizophrénie, Prise en charge, arbre décisionnel, VIDAL Recos, janvier 2023 [Internet].
22. OMS, « Thème de santé/ Contraception » Définition 2020.
23. Larousse, définition contraception.

24. La reproduction humaine, l'appareil génital féminin, CHU de Liège (CPMA-ULiège).
25. L'ovogenèse, Chapitre 3 cours Emrbyologie, Sante publique éditions. Santé publique édition;
26. Rôle et anatomie fonctionnels de l'endomètre, Module 6 Implantation, Embryologie humaine, Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse) - Embryology.ch.
27. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français. Schéma récapitulatif du cycle menstruel, hormonal, ovarien : CNGOF. 2012.
28. L'axe gonadotrope chez la femme, SVTR, mon petit cahier de sciences naturelles, 2006.
29. Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire : Georges HENNEN, Endocrinologie, Bruxelles, Editions De Boeck Université, Série Claude Bernard (2001).
30. Oestrogène, Page WIKIPEDIA, 15 avril 2023.
31. Hormones féminines et le cycle menstruel, VIDAL, 2020.
32. Type d'oestrogène, News Medical, Dr Ananya Mandal, Avril 2019.
33. Métabolisme de la progésterone, Université Médecine Sorbonne.
34. Androstenedione (AD), DHEA- S (Dehydroepiandrosterone sulphate), DHEA (dehydroepiandrosterone), Labpedia.net.
35. Ménopause, Troisième partie, Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Paris, 2014.
36. Les méthodes de contraception naturelle, pharmaciengiphar.com, MARS 2018.
37. Evolution de la glaire cervicale sur la période du cycle menstruel, Methode Billings, EMANCIPEES, Lyon.
38. Méthode MAMA, allaitement maternel et aménorrhée, Académie pour le Développement de l'Education, Projet LINKAGES, Washington, Mai 2020.
39. Contraception hormonale, Médecine Sorbonne Université.
40. Ethinylestradiol : Fiche médicament, VIDAL, 2013.
41. Oestroprogestatifs, synthèse des hormones, Académie de Montpellier, Gerard Gomez.
42. Estradiol VS Ethinylestradiol, quelle différence ? F. Trémollières, Toulouse, 2011.
43. Ethinylestradiol, FICHE WIKIPEDIA, 2020.
44. Contraception et diabète, La lettre du gynécologue, n°232, 1998.
45. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire, HAS, 2013, MAJ 2019.
46. Valérate d'estradiol, ANSM, 2006.
47. Comparaison de l'ethinylestradiol et le valérate d'oestradiol sur les paramètres de l'hémostase (PUBMED, 1989).
48. Pharmacorama, Progésterone et Progestatifs, Dr Pierre ALLAIN.
49. Gynandco, différentes générations de pilules et ses différences, Dr Marie Mawet, 2016.
50. Fiche médicament TRIELLA pilule, VIDAL, MAJ 2020.
51. Acétate de cyprotérone 50mg, Résumé caractéristique du produit, Base de données publique des médicaments, 2021. In.

52. Acétate de chlormadinone, Résumé des caractéristiques du produit, BASE DE DONNEES PUBLIQUE DES MEDICAMENTS. 2021.
53. Acétate de chlormadinone, VIDAL, 2013. In.
54. Acétate de nomegestrol (LUTENYL), Base de données publiques des médicaments, 2021.
55. La drospirénone, un progestatif à activité antagoniste des minéralocorticoïdes, La lettre du gynécologue, n°296, Novembre 2004.
56. Pugeat M. La drospirénone, un progestatif à activité antagoniste des minéralocorticoïdes, La Lettre du Gynécologie n°296, Fédération d'Endocrinologie du Pôle Est, Hospices Civils de Lyon, BRON, 2004. 2004.
57. Diénogest, VIDAL, 2013.
58. HAS. Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1ere ou 2e génération, Bon usage du médicament, HAS. 2012 nov.
59. Le patch contraceptif, Assurance maladie, AMELI.fr.
60. Le dispositif transdermique estroprogestatif (patch), VIDAL, Septembre 2020.
61. L'anneau vaginal à hormones oestroprogestatives, AMELI, Janvier 2021.
62. L'anneau intravaginal contraceptif, VIDAL, Septembre 2020. In.
63. Contraception hormonale orale : dispensation en officine, HAS, juillet 2019.
64. Le pilules de 3eme et 4eme génération : Progrès ou danger ? Le rôle du pharmacien dans leur délivrance, Emilie JODAR, Toulouse, 2014.
65. Progestatifs et anti-androgènes. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français, extrait des mises à jour en gynécologie et obstétriques. Tome XX, Paris, 1996.
66. Nexplanon 68mg, implant pour usage cutané, Résumé caractéristiques du produit, Base de données publique des médicaments, ANSM, Juillet 2021.
67. DEPO PROVERA 150mg/3ml, suspension injectable (intramusculaire profonde) - Résumé des caractéristiques du produit, Base de données publique des médicaments, Octobre 2021.
68. La contraception par stérilet ou dispositif intra-utérin (DIU), AMELI, Novembre 2019.
69. Tableau résumé des contraceptifs, Association Nationale de Formation Médicale Continue, Strasbourg.
70. Rapport de la HAS sur le NT380, dispositif intra-utérin au Cuivre, HAS, novembre 2005.
71. Les contraceptifs barrières, AMELI.fr, Mars 2020.
72. Dossier : tout sur les préservatifs, SIDA INFO SERVICE.org, mars 2020.
73. Le préservatif interne pour se protéger contre les IST, QuestionSexualité_.
74. La contraception - Spermicides, CNGOF, Dr B.Guigues, 2016.
75. La contraception d'urgence, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Tome XXIII, E. AUBENY, Paris 1999.
76. Usage de l'acétate d'ulipristal ou du lévonorgestrel pour la contraception orale d'urgence, Stéphane Gilbert, INESS, Québec 2020.
77. NORLEVO 1,5mg comprimés, Résumé des Caractéristiques du produit, Bae de données publique des médicaments, ANSM 2021.
78. Comprendre la contraception d'urgence, L'assurance maladie AMELI, Mars 2021.

79. Stérilisation à visée contraceptive chez l'homme et chez la femme, Assurance maladie, AMELI.fr, novembre 2019.
80. Stérilisation à visée contraceptive, Livret d'information, Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports, DGS, novembre 2007.
81. L'efficacité des moyens contraceptifs, l'Assurance maladie, AMELI, novembre 2019.
82. Etat des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée, HAS, 2013.
83. HAS. Méthodes contraceptives: Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles, Mars 2013, modification Novembre 2017. 2013.
84. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis, Dr Stefan Leutch, Caroline Corves, Dieter Arbter, Prof Rolf Engel, Chunbo Li, Prof John M Davis, THE LANCET, 5 Décembre 2008.
85. Practices evolution on psychotropic drugs prescriptions: atypical antipsychotic drugs position, Volume 24, issue 1, JOURNAL DE PHARMACIE CLINIQUE, Janvier février mars 2005.
86. Efficacité des antidépresseurs dans la comorbidité schizophrénie et dépression, A. Rahoui et Al., FRENCH JOURNAL OF PSYCHIATRY, Décembre 2019.
87. Traitements de substitution aux opiacés : particularités de la prise en charge des patients avec schizophrénie, JF Bouton et Al, EUROPEAN PSYCHIATRY, Avril 2020.
88. Désir et pratiques sexuelles chez les femmes souffrant de psychose, Philippe Huguelet et Al., REVUE MEDICALE SUISSE, Sept 2015.

PLANET ALICE

Etat des lieux des connaissances des moyens de contraception chez les patientes atteintes de schizophrénie
Etude qualitative en pharmacie d'officine du centre-ville de Nantes

Résumé de la thèse :

Faire un état des lieux de la contraception chez des femmes atteintes de schizophrénie en réalisant une enquête au sein d'une pharmacie du centre-ville de Nantes.
La première partie traite de la maladie dans son ensemble (symptômes, prise en charge, traitement...), la seconde est axée sur la contraception, et la dernière partie décrit l'enquête réalisée ainsi que son analyse.

MOTS CLÉS

SCHIZOPHRÉNIE, CONTRACEPTION, FEMME, ENQUÊTE, PHARMACIE

JURY

PRÉSIDENTE : Madame Delphine Carbonnelle, Pr de Physiologie, U.F.R des Sciences pharmaceutiques Nantes, Vice Doyen Pédagogie, UFR de Pharmacie

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Anne Sauvaget, Professeur des universités, Praticien Hospitalier en Psychiatrie, CHU de Nantes

ASSESEURS :

Madame Isabelle Cochard : Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire

Madame Aurélie Lancelot : Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire

Adresse de l'auteur : 10 bis rue Francis Merlant 44000 Nantes