

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUES.

UNIVERCITE SAAD DAHLEB-BLIDA-1-

FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.



LA CONTRACEPTION HORMONALE ET L'ACCIDENT THROMBO-EMBOLIQUE

Thèse de fin d'études.

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie.

Session juillet 2022.

Présentée par :

- **KEBAILI IMENE**
- **GUERROUMI ASMA NIHADE**

Devant :

-Promotrice : Pr. MANSEUR FADILA« Maître de conférence A en gynécologie obstétrique ».

Membres de jurys :

- Pr. HAMIDA FARAH.**
- Pr. OUKIDE SAMIRA.**
- Pr. BENAZIZE OUARDA.**

Remerciement

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

Tout d'abord nous remercions Allah le tout puissant qui nous a fait ouvrir les portes du savoir, qui nous a donné la force et la volonté de poursuivre nos études et d'effectuer ce travail.

*Nous tenons particulièrement à adresser nos remerciements à la directrice de ce mémoire, notre encadreur **Pr MANSEUR FADILA**
« Maître de conférence A en gynécologie obstétrique »,
d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse.*

Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos encouragements, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer. Trouve dans ce travail l'expression de notre respect et de notre gratitude.

*Nous tenons également à remercier **Pr. HAMIDA FARAH** qui a bien voulu honoré ce travail en acceptant de présider le jury.*

*Nous souhaitons exprimer notre gratitude à **Pr. BENAZIZE OUARDA** et pour **-Pr. OUKIDE SAMIRA** avoir examiné et évaluer cette thèse. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour vos précieux conseils et remarques.*

Nous tenons aussi à remercier vivement toutes les femmes qui ont accepté de participer à notre étude.

*Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à notre chef de département **BENAZIZ OUARDA** et à tous nos enseignements pour la richesse et la rigueur de leurs enseignement tout au long de notre étude à la département de pharmacie.*

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

*Aux personnes les plus précieuses de ma vie, à mes très chers parents, aucun
dévouement ne serait jamais suffisant pour vous
remercier et vous exprimer mon grand amour et ma profonde gratitude pour
tout*

*le soutien, la bonté et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. Que
ce*

*travail soit le fruit de vos sacrifices et prières. Que dieu vous procure santé,
bonheur et longue vie.*

*A celui qui n'a cessé de m'encourager, à celui qui serait toujours présent à
mes*

côtés quand j'en aurais besoin, à mon cher mari et ma moitié.

*A mes frères, à ma chère sœur, je vous exprime à travers
ce mémoire mes sentiments de fraternité et d'amour.*

A tous les membres de ma famille, grands et petits.

Je vous dis merci.

NIHAD

DEDICACE

*Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir,
la force d'y croire et la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.*

Je dédie ce modeste travail

A mes très chers parents

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que
je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour
tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de
consentir pour mon instruction et mon bien être.*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur
et longue vie.*

A mon cher mari Ahmed, à ma sœur, à mon frère

*A Mon Fils, Aucune dédicace, ne peut valoir pour exprimer toute ma
tendresse et mon affection vis-à-vis de LUI, mon fils car le fait de savoir
qu'il est là me donner davantage le courage et la volonté de mener à bien
mes travaux.*

*Puisse le bon DIEU daigne le faire grandir dans la sagesse, la bonne santé
et l'intelligence nécessaire.*

A tous ceux qui me sont chères

A tous ceux qui m'aiment

A tous ceux que j'aime

IMENE

Table des matières

Liste des abréviations.....	1
Liste des figures.....	3
Liste des tableaux.....	4
Introduction	5
PARTIE THEORIQUE.....	7
Chapitre I : Rappel du cycle menstruel.....	8
Chapitre II : Mode de contraception.....	11
1. Historique de la contraception.....	11
2. Intérêt d'espace des naissances	15
3. La contraception hormonale de la femme	16
4. Différent type de contraception et son efficacité.....	17
4.1. L'efficacité de la contraception hormonale.....	17
4.1.1. Indice de Pearl	17
4.1.2. La méthode de la life-table (table de survie).....	18
4.2. Les différentes méthodes de contraception	19
4.2.1. Les méthodes naturelles	19
4.2.2. Les méthodes « barrières »	19
4.2.3. Le Dispositif Intra-utérin (DIU)	20
4.2.4. La contraception œstroprogestative	20
4.2.4.1. Mode d'action de la contraception oestroprogestative.....	20
4.2.4.2 indication	21
4.2.4.3- L'efficacité de la contraception oestroprogestative	22
4.2.4.4- Les effets indésirables.....	22
4-2-5- La contraception progestative	24
4-2-5-1- Le mode d'action des progestatifs de synthèse	24
4-2-5-2- L'efficacité	24
4-2-5-3- L'indication des progestatifs.....	25
4-2-5-4- Les effets indésirables.....	25
5- La réversibilité de la contraception.....	26
6- Grossesse non prévue et avortement.....	27
Chapitre III : Le risque de la thrombose.....	28
1. Définition de la thrombose.....	28
2. Physiologie de l'hémostase.....	28
2.1. l'hémostase primair.....	28
2.2. La coagulation.....	28
2.3. La fibrinolyse.....	30
3. Augmentation de risque de la thrombose.....	30
4. Les facteurs de risque.....	31
5. Etude de risque thromboembolique.....	34
5.1. Augmentation du risque de thrombose.....	34
5.1.1. Au niveau hépatique.....	34
5.1.2. Le métabolisme lipidique.....	34
5.1.3. Profile artériel ou veineux.....	35

5.1.4. Durée de traitement	36
5.2. Déclaration concernant les pilules oestroprogestative.....	36
5.2.1. En Europe.....	37
5.2.1.1. L'étude de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) en France.....	39
5.2.2. Dans le monde.....	40
5.2.2.1 Risque par rapport au lévonogestrel.....	41
5.2.2.2 Influence de la durée du traitement.....	41
5.2.2.3 Influence de la molécule d'oestrogène.....	41
5.2.2.4 Influence de la dose de l'EE.....	42
5.2.2.5 Influence de la voie d'administration.....	42
5.2.2.6 Risque de progestérone seul.....	42
5.2.2.7 Risque d'une femme soufre d'une thrombophilie.....	43
5.2.2.8 Le risque d'embolie pulmonaire.....	43
5.2.2.9 Le risque d'ischémique artériel.....	44
5.3. Les pilules retirées du marché.....	45
PARTIE PRATIQUE.....	47
Patientes et Méthodes.....	48
Méthodologie.....	48
1. Population étudiée.....	48
1.1 Critères d'inclusion.....	48
1.2 Critères d'exclusion.....	48
2. Taille de L'échantillon (nombre de patientes enquêtés).....	48
3. Déroulement de l'enquête.....	49
3.1 Le Questionnaire.....	49
3.2 Saisie et traitement des données.....	50
3.3 Analyse des données.....	50
3.3.1 L'Analyse descriptive.....	50
3.3.2 L'Analyse Statistique.....	50
4. RESULTATS.....	50
4.1 L'Analyse descriptive.....	50
4.2 Données sociodémographiques et médicales.....	50
-L'âge.....	50
-Le nombre d'enfants.....	50
-Nom de la pilule utilisée et type de génération.....	52
-L'Usage de la contraception.....	53
-Les effets indésirables de la pilule.....	54
5. Discussion.....	55
RECOMMANDATION.....	59
CONCLUSION.....	63
PERSPEVTIVE.....	64
Annexe	65
Bibliographie.....	72

LISTE DES ABREVIATIONS

AIT : Accident Ischémique Transitoire
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATE : Arterial Thromboembolism
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BMJ : British Medical Journal
CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain
CI : Contre – Indication
COC : Contraceptifs Oraux Combinés
CMUc : Couverture Maladie Universelle Complémentaire
DIU : Dispositif Intra-utérin
EE : Éthinylestradiol
EI : Effet Indésirable
EMA : Agence Européenne du médicament
EP : Embolie Pulmonaire
FDA : Food and Drug Administration
FECOND : Fécondité – contraception – Dysfonctions sexuelles
FR : Facteur de Risque
FSH : Hormone Folliculo-stimulant
GnRH : Gonatotropin-Releasing-Hormone
HAS : Haute Autorité de Santé
HDL : High Density Lipoprotein
HTA : Hypertension Artérielle
IC : Indice de Confiance
IDM : Infarctus du Myocarde
INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
LDL : Low Density Lipoprotein
LH : Hormone Lutéinisante
MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse
NR : Non Remboursé
OP : Oestro-Progestative

PE : Précaution d'Emploi
PG : Progestérone
PGR : Plan de Gestion des Risques
PMSI : Programme Médicalisé de Système d'Information
PRAC : Comité pour l'évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance
PS : Professionnels de Santé
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RA : Risque absolu
RR : Risque Relatif
RRa : Risque Relatif Ajusté
SHBG : Sex Hormone Binding Globulin
SMR : Service Médical Rendu
TA : Thrombose Artérielle
TE : Thromboembolie
TG : Triglycérides
TV : Thrombose Veineuse
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
VTE : VeinousThromboembolism

Liste des figures :

Figure 1 – Hormones hypophysaires et hormones ovariennes

Figure 2- Régulation hormonale du cycle menstruel

Figure 3 – Hormones hypophysaires et hormones ovariennes

Figure 4 : Portrait de Margaret Sanger

Figure 5 : Portrait de Gregory Pincus

Figure 6 : Enovid®

Figure 7: les différentes méthodes contraceptives

Figure 8: Eponge vaginale, ovules et crème en canule

Figure 9 :L'appareil reproducteur féminin

Figure 10 : Présentation du patch contraceptif Evra®.

Figure 11: L'implant contraceptif : le Nexplanon®.

Figure 12 : Différentes étapes de l'hémostase primaire

Figure 13 : Schéma de la cascade de la coagulation

Figure 14: Répartition des contraceptifs

Figure 15: Répartition de la population de l'étude selon l'âge

Figure 16: Répartition des femmes selon le nombre d'enfants

Figure 17: classification des pilules utilisées par génération.

Figure 18: Répartition des femmes selon l'utilisation ou non d'un moyen contraceptif.

Figure 19: Les effets secondaires ressentis par les patientes.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Les molécules aujourd'hui

Tableau 2 : l'indice de Pearl et l'efficacité pratique des contraceptifs.

Tableau3: Situation contraceptive lors de la survenance d'une grossesse non prévue

Tableau 4: Les facteurs de la coagulation

INTRODUCTION

L'accès à la contraception a été un progrès social et médical pour de nombreuses femmes dans le monde. Il existe aujourd'hui une grande diversité des méthodes contraceptives disponibles. Cependant, cette diversité n'est pas toujours mise à profit comme on peut le voir, par exemple en Algérie, plus de 9 millions de femmes en âge de procréer, dont 80% ayant recours à un moyen contraceptif en 2015 contre 7% durant la décennie 1970[1] et tout particulièrement les contraceptifs oestroprogestatifs.

Ces derniers existent sous différentes formes, orale, percutanée ou vaginale, la principale voie d'administration de ces molécules étant la voie orale.

Du fait de la simplicité d'usage et de l'efficacité de la contraception oestroprogestative par voie orale, l'augmentation du risque de thrombose, essentiellement veineuse mais aussi artérielle, connue depuis les années 60 n'est pas toujours prise en compte. Cette augmentation du risque de thrombose veineuse est retrouvée pour tous les types de contraceptions oestroprogestatives.

Au cours de l'année 2013, a eu lieu en France un emballement médiatique à propos de la contraception oestroprogestative. Les médias français ont rapporté un certain nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux et artériels survenus le plus souvent chez des femmes jeunes dans les premiers mois de prise d'un contraceptif oestroprogestatif. Cet emballement a eu un certain nombre de conséquences, il a parfois pu entraîner une modification des habitudes contraceptives chez un certain nombre de femmes. Or, il est absolument nécessaire de rester prudent face à cet événement médiatique car il peut conduire à l'arrêt de la prise de contraceptif par de nombreuses patientes. Cet arrêt brutal de contraception sans avis médical augmente de manière importante le risque de grossesses non désirées, la grossesse et le post-partum étant eux-mêmes des facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) [2].

C'est dans ce contexte que nous sommes intéressées à ce sujet et plus particulièrement au problème de la contraception chez les femmes présentant un risque de MTEV. Le choix du contraceptif dans ce cas est très important, d'autant plus que la grossesse et le post-partum représentent chez ces femmes un risque de MTEV particulièrement élevé.

Les professionnels de santé comme les pharmaciens doivent jouer un rôle majeur de conseil lors de la délivrance de ces médicaments, tant sur les conseils associés à la prise d'un contraceptif que sur les éventuels effets indésirables qui peuvent survenir.

L'information des patientes est essentielle à la prise d'une décision quant au choix de la contraception, en particulier s'il s'agit de patientes à risque thromboembolique veineux. Dans cette optique, nous aborderons dans ce travail, tout d'abord, le mode de la contraception, et la MTEV sera ensuite détaillée afin de mieux comprendre sa physiopathologie et ses facteurs de risque.

Il sera alors possible d'entrer au cœur du sujet, la maladie thromboembolique veineuse associée à la contraception orale oestroprogestative, pour finalement appréhender le rôle du pharmacien dans la prévention et les conseils associés à la prise d'un tel contraceptif.

LA PARTIE

THEORIQUE

Les sécrétions de gonadotrophines et d'hormones ne sont pas simultanées et varient selon la période du cycle (**Figure 1**). La F.S.H. permet au follicule de mûrir et déclenche la production d'estrogènes. Quand le taux d'hormones est haut, l'inhibition de l'axe est levée, ce qui induit un pic de L.H. durant 24 à 48 heures. Ce dernier augmente les concentrations en estrogène et en progestérone, ce qui déclenche l'ovulation au quatorzième jour. Puis les estrogènes et la F.S.H. régressent. Pendant ce temps, le corps jaune prend le relais et produit la progestérone, inhibant l'axe hypothalamo-hypophysaire engendrant une chute des taux de gonadotrophines.

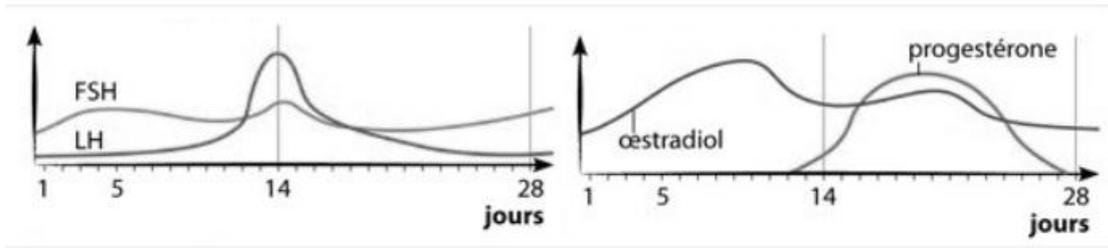


Figure 1 – Hormones hypophysaires et hormones ovariennes

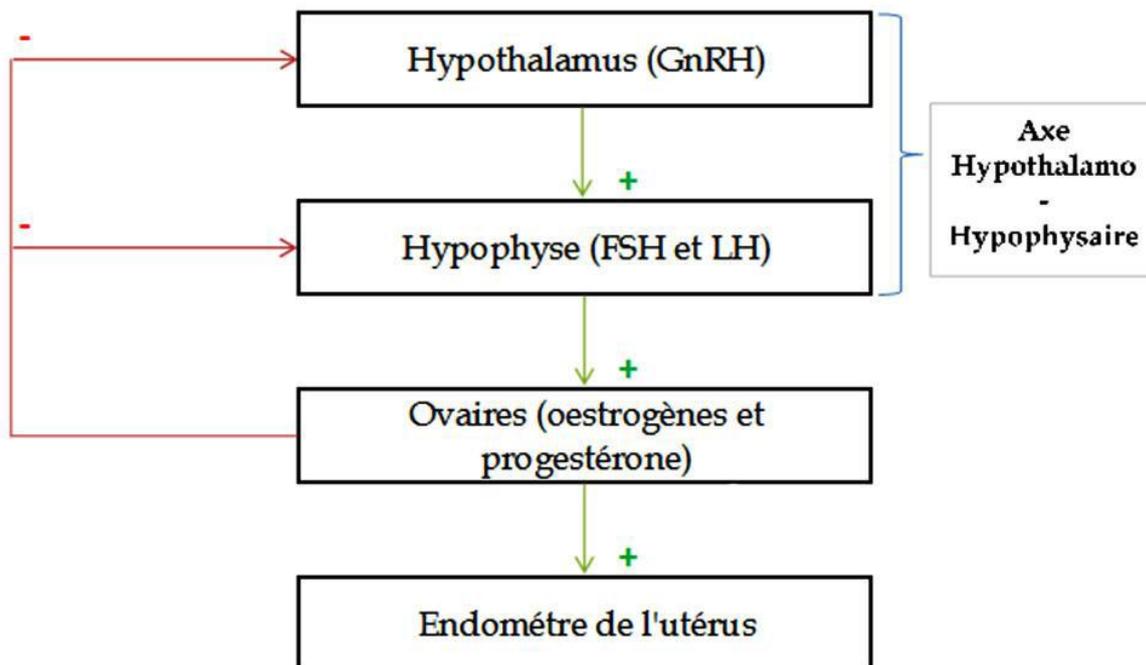


Figure 2- Régulation hormonale du cycle menstruel

Ces variations du taux d'œstrogène et de progestérone, vont être responsables de variations aux niveaux de tous les organes récepteurs (caractères sexuels secondaires, organes génitaux externes, seins et endomètre).

Les menstruations donnent le point de départ d'un cycle. L'ovulation a lieu théoriquement au quatorzième jour. Ce cycle dure au total vingt-huit à trente-deux jours. Après l'ovulation, l'endomètre, correspondant à la muqueuse de l'utérus, commence à s'épaissir et à se vasculariser avec de nombreux capillaires sinusoides. L'objectif est de préparer l'utérus à la nidation. Si aucune fécondation n'a lieu, l'endomètre se détache, dégénère et les capillaires collapent. Les patientes observent un écoulement sanguin, correspondant à une hémorragie externe (**Figure 3**)

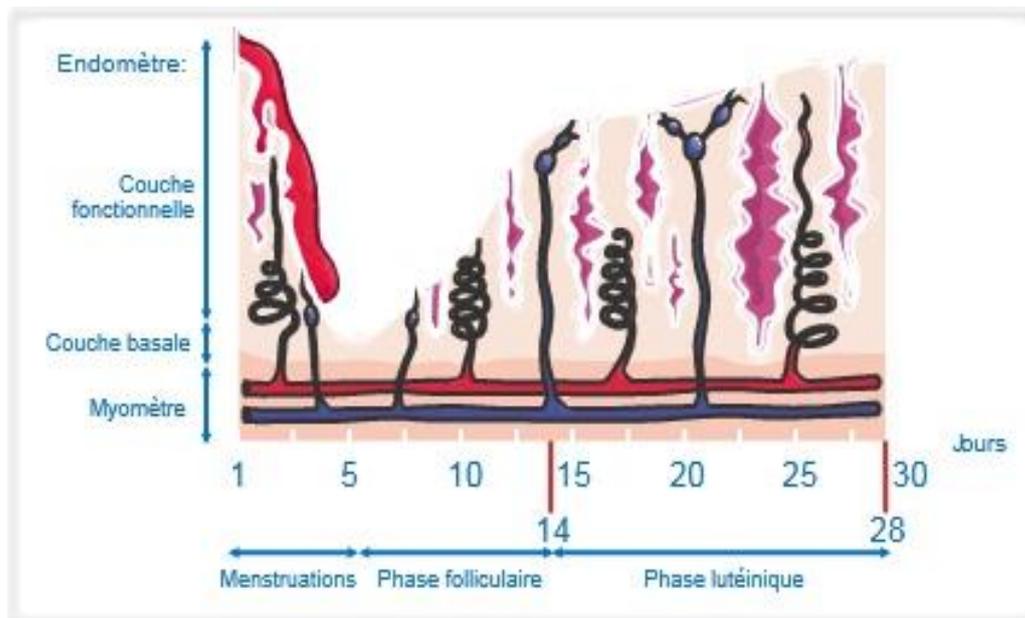


Figure 3 – Hormones hypophysaires et hormones ovariennes

Cycle ovarien se découpe donc en trois phases :

- jour 1 à 10 : phase folliculaire
- jour 11 à 14 : phase ovulatoire
- jour 14 à 28 : phase lutéale

Il y a d'abord la phase menstruelle: l'endomètre (muqueuse interne de l'utérus) est éliminé par des quamation suite à l'absence de fécondation de l'ovule, ce qui provoque les règles.

Puis, la phase folliculaire dure 2 semaines. Le taux d'œstrogène est bas lors des menstruations, il y a donc une diminution du rétrocontrôle et augmentation des sécrétions par l'hypophyse de FSH et LH.

L'augmentation progressive du taux de FSH prédomine et provoque la maturation de 3 à 30 follicules primordiaux, avec des récepteurs LH à leur surface. La stimulation des récepteurs LH va ensuite provoquer l'expression du gène de l'aromatase (enzyme transformant l'androstènediol en œstradiol) dans les follicules, d'où l'augmentation du taux d'œstrogène et l'arrêt des règles.

Cette augmentation du taux d'œstrogène va provoquer deux phénomènes :

- La phase proliférative de l'utérus : l'endomètre s'épaissit, le volume utérin augmente (développement de glandes), le mucus cervical est plus fluide.
- Une diminution du taux de FSH (avant la phase suivante) par rétrocontrôle, un follicule seulement arrive à maturité : follicule « dominant » ou de Graaf, les autres follicules (follicules secondaires) stagnent.

Lorsque l'œstradiol atteint une concentration critique, la GnRH est stimulée, ceci provoque un pic de LH (et dans une moindre mesure de FSH) et déclenche l'ovulation. Vers le 14ème jour du cycle se produit donc la phase ovulatoire: 12h après le pic de LH, 24 à 36 heures après l'arrivée à la concentration critique d'œstradiol.

Le follicule qui était arrivé à maturité expulse l'ovule (rupture de la paroi) qui va progresser dans la trompe pour atteindre l'utérus en 3 à 4 jours. En absence de fécondation, la durée de vie de l'ovule est d'environ 24 heures. A la fin de l'ovulation, les taux de LH, FSH et œstradiol s'effondrent.

Durant la phase lutéale(12 à 14 jours), les cellules folliculaires vont laisser place au « corps jaune » (sous contrôle de la LH) qui va sécréter la progestérone, ce qui va provoquer la phase sécrétoire de l'utérus (préparation à la nidation) : le mucus cervical s'épaissit, l'endomètre se vascularisé et s'enrichit en glandes formant la « dentelle utérine ». Elle va également inhiber le développement des follicules par son rétrocontrôle négatif sur l'œstrogène et les gonadotrophines.

En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse, les taux d'œstrogène, de progestérone, de FSH et de LH diminuent : cette diminution provoque la phase menstruelle et le début d'un nouveau cycle.

1-Historique de la contraception :

La contraception est l'emploi de moyens visant à empêcher qu'un rapport sexuel entraîne une grossesse. Elle est définie par l'Organisation mondiale de la santé comme étant « l'utilisation d'agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures pour diminuer la probabilité de conception ou l'éviter ».

La contraception est souvent associée aux femmes, la majorité des solutions proposées (pilule, stérilet...) étant conçues pour elles. Il existe cependant des contraceptions masculines (contraception hormonale, thermique ou chirurgicale) qui restent moins connues.

La contraception est aujourd'hui très largement utilisée dans le monde.

L'ignorance et la méconnaissance du fonctionnement du corps quant à la reproduction sont restées considérables, les grandes lignes des mécanismes physiologiques et génétiques fondamentaux ne sont connues que depuis un peu plus d'un siècle et les détails depuis quelques décennies. Dans un contexte de méconnaissance du cycle menstruel et des mécanismes de l'ovulation, le risque est permanent, les précautions à prendre systématiques. Par la suite, la découverte en 1930 des périodes probables de fécondation par les docteurs Kyusaku Ogino, puis Hermann Knaus a permis à de nombreux couples de combiner abstinence périodique et retrait.

Ces découvertes ont contribué à mettre au point des méthodes contraceptives efficaces et d'aide à la procréation.

L'histoire de la contraception s'est déroulée en deux temps, le premier avant la fin du XVIII^e siècle, quand s'est amorcé le processus de transition démographique¹⁰, et le second avec l'arrivée des méthodes médicales de contraception et leur légalisation (Leridon, Charbit et al., 1987). « La médicalisation de la sexualité et de la vie en général a fortement crû depuis les années 1960 (Aïach, Delanoé, 1998) : en témoignent par exemple le développement des médicaments de confort (Prozac®, psychotropes, etc.), dénommés dans les pays anglo-saxons médicaments de « style de vie » (lifestyledrugs) » rappelle Michel Bozon (2004, p. 18). Ceci a eu pour conséquence une production importante de normes « dans la mesure où elle [la médicalisation] diffuse dans le public une définition purement technique (en apparence) de ce qu'est un bon fonctionnement sexuel, qui a pour conséquence indirecte de renforcer les définitions normatives du féminin et du masculin » (Bozon, 2004, p. 28).

L'invention de la pilule est une vraie révolution pour les couples. Elle marque les femmes qui veulent contrôler leur fécondité en toute légalité.

Dans les années 1920, la progestérone et les estrogènes furent découverts. Des études débutent alors sur ces hormones et on découvre que la progestérone est capable d'empêcher l'ovulation. Cependant ces recherches seront interrompues durant la seconde guerre mondiale et ce n'est qu'après la fin de la guerre que les travaux reprendront.

La contraception orale a vu le jour grâce à la détermination de deux femmes, Margaret Sanger et Katherine Mc Cormick. Elles ont bénéficié de l'aide d'un biologiste, Gregory Pincus et d'un médecin gynécologue, John Rock. [3]

En 1912, Margaret Sanger (**Figure 4**), infirmière américaine, assiste, impuissante, au décès d'une mère de trois enfants qui avait tenté d'avorter seule. De là, naîtra son engagement pour le « Birth control » où contrôle des naissances. C'est ainsi qu'elle se mobilisera pour donner aux femmes le droit de décider de mener une grossesse ou non. Elle veut « rendre aux femmes la maîtrise de leur vie et de leur corps ».



Figure 4 : Portrait de Margaret Sanger [4]

En 1923, elle fondera le premier centre de planning familial à New York, dans lequel elle va conseiller, aider et informer de nombreuses femmes désireuses de palier aux grossesses non désirées. Beaucoup d'autres centres verront le jour aux Etats-Unis dans les années suivantes.

A l'époque, quelques moyens de contraception existaient, tels que les préservatifs, les spermicides ou le diaphragme, mais Margaret Sanger rêve d'inventer un contraceptif oral. Elle se met alors en relation avec un biologiste et chercheur américain, Gregory Pincus (**Figure 5**) afin de lui exposer ses idées. Elle souhaite créer une hormone de synthèse contraceptive. Ce dernier, spécialiste en endocrinologie de la reproduction et créateur de la Fondation Worcester, accepte de se consacrer à cette recherche [4].

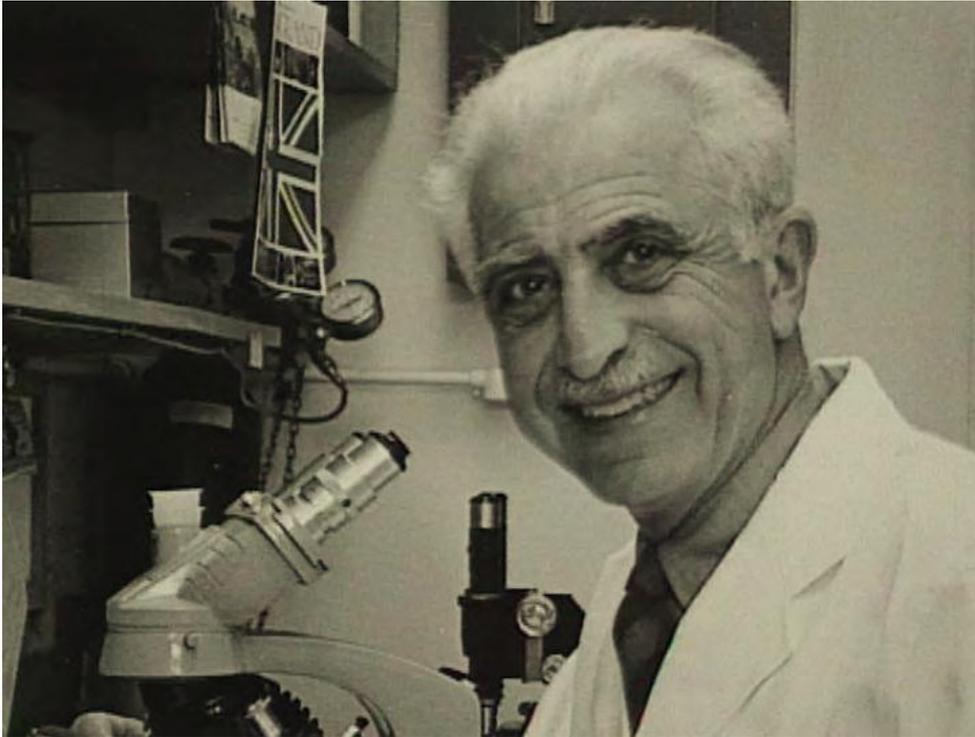


Figure 5 : Portrait de Gregory Pincus [4].

En 1922 apparaît la première contraception hormonale, elle est sous forme injectable, créée par Ludwig Haberlandt (il s'agit d'extraits d'organes purifiés, efficaces sur des lapines mais trop coûteux pour être commercialisés). [5]

En 1951, on observe deux événements majeurs :

- Le premier centre de recherche qui travaille sur les hormones sexuelles (Docteur Gregory Pincus, biologiste, avec l'aide de Margaret Sanger).

Ceci fut possible grâce à l'aide au financement de Katherine Dexter McCormick, militante féministe (les groupes féministes ont financé 2 millions de dollars).

- La synthèse de la noréthistérone (progestatif) à partir de racines d'ignames par Luis E. Miramontes et Carl Djerassi.

L'année suivante, le Docteur John Rock, obstétricien, teste déjà la progestérone sur ses patientes (par injection). Les Docteurs Pincus et Rock s'associent dans la recherche de la pilule (ajout d'œstrogène aux pilules de progestérone existant déjà dans l'indication « troubles gynécologiques »).

En 1953, Franck Colton (chimiste de la compagnie Searle) synthétise la noréthynodrel (progestatif) et c'est en 1954 que naît la première pilule : Enovid® à base d'œstrogène et de progestérone (mestranol 150 µg + noréthynodrel), mais celle-ci utilise de hautes doses d'hormones et présente des effets secondaires importants.[6]

En 1956, les docteurs Pinkus et Rock testent la pilule Enovid® sur 250 femmes de la banlieue pauvre de Porto Rico (la contraception n'y étant pas illégale). La même année, on assiste à la première commercialisation d'Enovid®, en Allemagne fédérale.

En 1957, celle-ci sera autorisée aux Etats Unis dans le traitement des dérèglements hormonaux (c'est dans ce but que le laboratoire Searle avait développé la molécule).

Il faudra attendre le 11 mai 1960 pour la commercialisation d'Enovid® dans un but contraceptif aux Etats Unis, après acceptation de la FDA (Food and Drug Administration). Celle-ci sera réservée aux femmes mariées jusqu'en 1972.

À partir de 1962, d'autres laboratoires commercialisent des pilules de 1ère génération à base d'EE (Éthinylestradiol) et de noréthistérone.

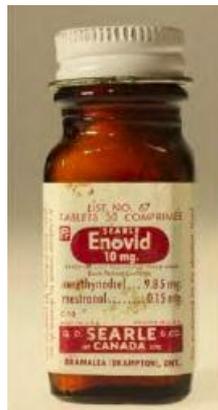


Figure 6 : Enovid® [6]

Entre 1961 et 1967, on observe les premiers cas d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral), d'IDM (Infarctus du Myocarde) et d'EP (Embolie Pulmonaire). Le Docteur Pincus préférera nier l'implication de la pilule dans ces événements thrombotiques.

En 1967, la pilule est commercialisée en France (après de nombreux débats) : loi **Neuwirth** (par le député Neuwirth). C'est la même année qu'on observe les premières études épidémiologiques qui montrent que le risque de TVP (Thrombose Veineuse Profonde) est multiplié par 4 à 6 fois.

En 1970, suite à un audit sénatorial du sénateur **Gaylord Nelson**, la présence d'une notice informant les femmes sur les risques encourus est obligatoire dans les boîtes de pilule (première fois dans l'histoire de la médecine).

Ainsi, au fil des années, la contraception hormonale n'a cessé d'évoluer :

- Diminution des doses d'œstrogène (pour améliorer la tolérance et diminuer le risque de thrombose).

Changement de progestatifs dans le but de diminuer les EI (Effets Indésirables) et d'améliorer l'observance.

- Diminution des doses totales (pilules bi-phasiques ou tri-phasiques).

Tableau 1 : Les molécules aujourd'hui

Génération	Molécules
Première	Noréthistérone
Deuxième (dès 1973)	Lévonorgestrel , norgestrel
Troisième (dès 1984)	Désogestrel , gestodène , norgestimate
Quatrième (depuis 2001)	Chlormadinone, diénogest, nomégestrol, drosprénone

En **1995**, des études épidémiologiques concernant les pilules de 3ème génération et le sur-risque de TVP ont provoqué un mouvement médiatique en Angleterre. De 2012 à 2014, de nombreux événements concernant le risque TE (Thromboembolique) se sont déroulés en France et dans le monde.

2-Intérêt d'espace des naissances

Avant de prévoir une nouvelle grossesse, les couples doivent songer au nombre d'enfants qu'ils ont déjà, à l'effet d'un autre enfant sur le bien-être de leur famille et à l'âge de la mère. Ils doivent réfléchir à l'incidence qu'aurait un enfant de plus sur la santé de tous les membres de la famille, aux revenus dont ils disposent, à leurs capacités d'épargne, et à l'entretien et à l'éducation de tous les enfants. Si le couple désire toujours avoir un autre enfant, il devra réfléchir au moment optimal de la grossesse pour la santé de la mère.

Il est préférable, pour la santé et la survie de la femme et de son enfant, que la mère attende au moins 2 ans après avoir mis son bébé au monde avant d'essayer d'avoir un autre enfant.

Ce message doit être diffusé largement par les prestataires de soins, les conseillers, les parents et les dirigeants de la communauté. Le recours à une méthode de planification familiale moderne facilite l'espace des naissances des enfants du couple.

Il est bon que la femme enceinte (et son partenaire) abordent la question de la planification familiale avec un prestataire de soins de santé avant l'accouchement. Cela peut aider le couple à se préparer à appliquer une méthode de planification familiale, le moment venu, après l'accouchement afin d'espacer la prochaine grossesse ou d'empêcher une grossesse non désirée.

Cette consultation leur offre l'occasion de parler de planification familiale et de choisir une méthode appropriée qui pourra être appliquée immédiatement après l'accouchement, telles que la pose d'un dispositif intra-utérin (stérilet) ou la stérilisation féminine. Pour ces méthodes, tous les conseils et les décisions doivent intervenir avant le début du travail, pas sur la table d'accouchement.

Immédiatement après avoir accouché, les femmes peuvent aussi éviter une autre grossesse pendant une période pouvant atteindre 6 mois si elles nourrissent leur enfant exclusivement au sein et si leurs règles ne reviennent pas. Nourrir l'enfant exclusivement au sein consiste à

alimenter l'enfant au seul lait maternel, sans lui donner d'autres nourritures solides ou liquides (exception faite des vitamines, médicaments et vaccins). Cette pratique a un effet contraceptif de courte durée et contribue à la santé et à la survie des nourrissons et des jeunes enfants ; elle devrait être encouragée et préconisée par les prestataires de soins de santé de tous les niveaux.

La contraception peut s'intégrer dans une stratégie de contrôle des naissances ou de planification familiale, à un niveau individuel ou collectif.

Longtemps cantonnée à la médecine puis à la démographie et à l'histoire, c'est seulement depuis les années 1970 que la régulation des naissances est abordée également d'un point de vue sociologique.

En effet, dans les recherches disponibles, on observe que la contraception en tant que principe de régulation des naissances a d'abord été cantonnée au domaine biologique et médical. Il s'agissait plus d'aborder la contraception d'un point de vue physiologique que d'un point de vue psychologique ou sociologique. Par la suite, la contraception, l'avortement et la sexualité sont sortis du domaine réservé au biologique et au médical pour être étudiés par les psychologues, les psychanalystes et surtout les épidémiologistes. C'est à partir de la seconde moitié du XX^e siècle que l'on ne s'est plus contenté de « répertorier les individus déviants, on comptabilise et qualifie les actes sexuels au travers de grandes enquêtes statistiques » La sociologie s'est intéressée très tardivement à ces questions qui nous paraissent pourtant évidentes aujourd'hui.

3-La contraception hormonale de la femme :

La contraception est l'ensemble des méthodes permettant d'empêcher la survenue d'une grossesse non désirée. C'est une nécessité pour planifier la grossesse et pour essayer de diminuer le nombre d'IVG de l'ordre de 200 000 chaque année.

Dans le monde, plus de 2 femmes sur 3 utilisent un moyen de contraception, le principal étant actuellement la contraception orale. Le choix dépend de nombreux facteurs : culturels, médicaux, périodes de la vie... mais sauf cas particulier, c'est à la femme de choisir.

De plus, la surveillance systématique des femmes prenant une contraception est l'occasion de donner des conseils éducatifs sur la sexualité et les Infections Sexuellement Transmissibles (IST).

4- Différents types de contraception et son efficacité :

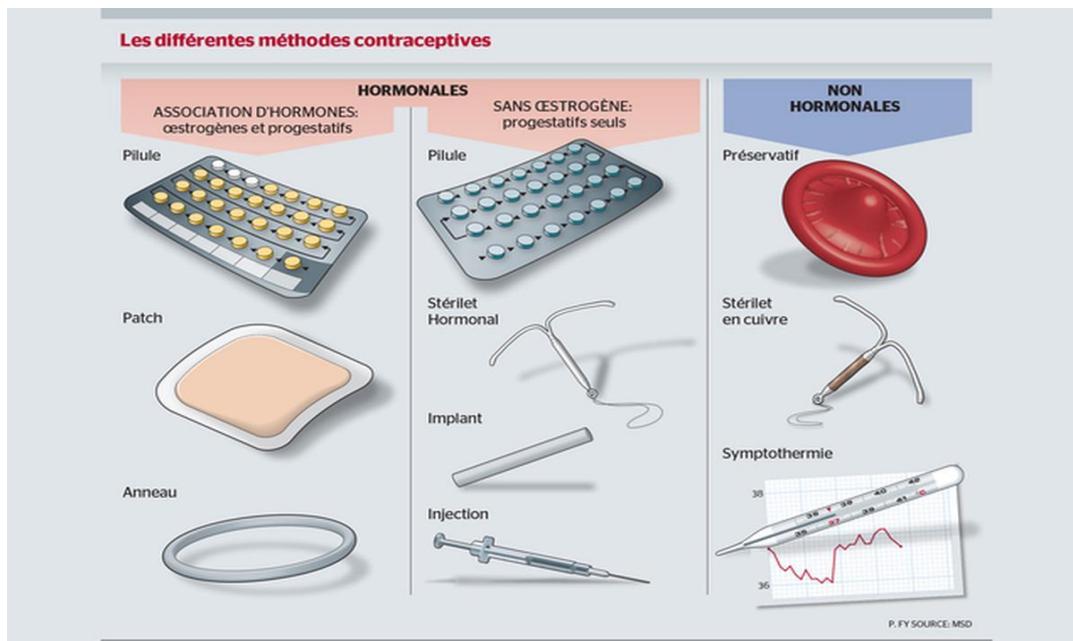


Figure 7: les différentes méthodes contraceptives

4-1- Efficacité des moyens de contraception :

4-1-1- Indice de Pearl :

Il est défini par le rapport du nombre de grossesses accidentelles sur le nombre total de cycles observés par l'ensemble des femmes étudiées rapporté à 1 an.

[Indice de Pearl = nombre de grossesses x 1200/nombre de mois d'utilisation]

Le résultat est exprimé en grossesses pour 100 femmes par an. Ce résultat est compris entre 0 (il n'y a pas eu de grossesses accidentelles chez 100 femmes utilisant la méthode pendant 1 an) et 1200 (toutes les femmes de l'étude ont eu une grossesse accidentelle le 1er mois).

A titre d'exemple, indice de Pearl = 3 signifie que 3 femmes sur 100 utilisant la méthode contraceptive analysée pendant 1 an ont été enceintes dans l'année [7].

Le tableau 2 compare l'efficacité pratique avec l'indice de Pearl des méthodes contraceptives les plus communément utilisées.

Tableau 2 : l'indice de Pearl et l'efficacité pratique des contraceptifs. [7]

Méthode	Indice de Pearl	Efficacité pratique
Œstroprogestatifs (pilule)	0,1	6 à 8
Progestatifs (pilule)	0,5	6 à 8
Dispositif intra-utérin	0,6	0,8
Préservatifs masculins	3	14
Spermicides	6	26
Diaphragme et spermicides	6	20
Capot cervicale	9 à 26	20 à 40
Méthodes naturelles	1 à 9	20
Implants	0,1	0,1

L'efficacité pratique est calculée sur l'ensemble de l'échantillon y compris les couples n'ayant pas respectés la méthode (usage incorrect du préservatif, oubli de la prise de la pilule contraceptive...).

C'est ce qui explique qu'il y ait un écart significatif entre l'indice de Pearl (efficacité théorique) et l'efficacité pratique.

Ainsi, pour les préservatifs masculins, l'indice de Pearl – autrement dit, la proportion de grossesses non désirées n'est que de 3 % en cas d'utilisation parfaite, et peut atteindre 14 % en cas d'utilisation mal maîtrisée ! [7].

4-1-2- La méthode de la life-table (table de survie) :

Cette méthode permet de calculer le taux de grossesse sur une période de temps déterminée. On peut ainsi construire un taux d'échec cumulatif montrant le nombre de femmes tombant accidentellement enceintes pendant un temps donné (habituellement 12 mois).

Les résultats sont exprimés en taux de grossesse pour 100 femmes après n mois-années d'observation [7].

4-2-Les différentes méthodes de contraception:

4-2-1- Les méthodes naturelles :

Ce sont toutes les méthodes qui visent à identifier la période de l'ovulation de manière à s'abstenir d'avoir des rapports sexuels féconds à ce moment-là [8].

Ces méthodes présentent l'avantage d'être totalement gratuites, et de ne pas avoir de contre-indication, mais leur efficacité est très variable,

a- Méthode de la glaire cervicale ou « méthode de Billings » :

Au cours du cycle menstruel, la femme observe des modifications de la consistance de la glaire cervicale ; à l'approche de l'ovulation. Les sécrétions du col de l'utérus se modifient ; elles deviennent plus abondantes, plus fluides, et provoquent un écoulement vaginal caractéristique, il s'agit de la glaire fertile (oestrogénique). Pour apprécier la consistance de la glaire cervicale, la femme doit introduire deux doigts dans le vagin puis les écarter pour déterminer la filance. Les couples doivent éviter tout rapport sexuel en présence de glaire fertile jusqu'au troisième jour après que son apparition a cessé.

b- La méthode des températures :

La température habituelle de la femme s'élève de 0,2 à 0,4°C (par exemple de 36,7°C à 37,1°C) après l'ovulation, ceci est dû à la progestérone. L'ovocyte vit seulement 24 heures, donc les rapports sexuels non protégés qui ont lieu plus de trois jours après l'élévation de température ne peuvent, en principe, pas entraîner de grossesse.

c-L'allaitement maternel :

Avant la naissance et jusqu'à trois à quatre jours après la naissance, les seins présentent un écoulement de colostrum, liquide épais contenant des protéines. Ensuite la sécrétion du lait commence, toujours sous l'effet de la prolactine. Ce qui entretient la sécrétion de prolactine et la production de lait, c'est la succion du mamelon par le nouveau-né. Or, une sécrétion importante de prolactine a aussi pour effet de bloquer l'ovulation. L'ovulation est donc physiologiquement supprimée pendant l'allaitement maternel.

4-2-2- Les méthodes « barrières » :

Ce sont les méthodes qui vont, par une action mécanique empêcher la fécondation. Ils regroupent : les préservatifs masculins et féminins ; les crèmes, ovules et éponges spermicides qui peuvent être utilisés seuls ou associés aux autres méthodes barrières ; les diaphragmes et capes cervicales [7].

Leur principe consiste à empêcher le passage des spermatozoïdes dans l'utérus, et /ou à les détruire dans le vagin [7].

L'efficacité de ces méthodes est très variable, liée à une bonne compréhension et à une utilisation régulière [9].

- Le préservatif masculin
- Le préservatif féminin
- Les spermicides : Ils sont disponibles en vente libre dans les officines algériennes. Les spermicides sont des substances qui, comme leur nom l'indique, inactivent ou détruisent les spermatozoïdes [7]. (Voir figure 16).



Figure 8: Eponge vaginale, ovules et crème en canule [7].

- Le diaphragme :
Un moyen de contraception non disponible en Algérie
- La cape cervicale :
Encore une méthode barrière non disponible en Algérie.

4-2-3- Le Dispositif Intra-utérin (DIU) :

Il existe plusieurs types de dispositifs intra-utérins dont la forme et la taille sont adaptées à celle de l'utérus. Deux classes de DIU sont disponibles sur le marché algérien:

- Les DIU au cuivre.
- Les DIU délivrant un progestatif (Mirena).

4-2-4- La contraception œstroprogestative :

Pour empêcher l'ovulation, les doses d'hormones ingérées sont 20 à 50 fois plus élevées que celles fabriquées par les ovaires ! Les hormones contraceptives sont de véritables perturbateurs endocriniens qui interfèrent sur le fonctionnement de toutes les glandes endocrines. La contraception hormonale estroprogestative en bloquant la production d'oestrogène et de progestérone naturelle des ovaires, opère ainsi une véritable castration chimique ovarienne que la médecine appelle "mise au repos des ovaires".

4-2-4-1-Mode d'action de la contraception oestroprogestative

Ces pilules contiennent un estrogène et un progestatif de synthèse. Ces derniers auront une action similaire aux hormones naturelles présentes chez la femme. Elles vont agir sur l'axe

hypothalamo-hypophysaire, sur l'endomètre et sur la glaire cervicale. L'effet principal réside en une inhibition de l'ovulation liée tout d'abord aux œstrogènes qui vont inhiber le pic de FSH et donc ralentir la croissance folliculaire, mais également liée aux progestatifs qui eux, vont inhiber le pic de LH pré-ovulatoire. Sous l'action du progestatif, il y aura modification du mucus cervical, qui va s'épaissir et empêchera les spermatozoïdes de remonter, l'endomètre va également être modifiée et deviendra impropre à la nidation. Elle pourrait agir à quatre niveaux (**Voir figure7**) : utérus

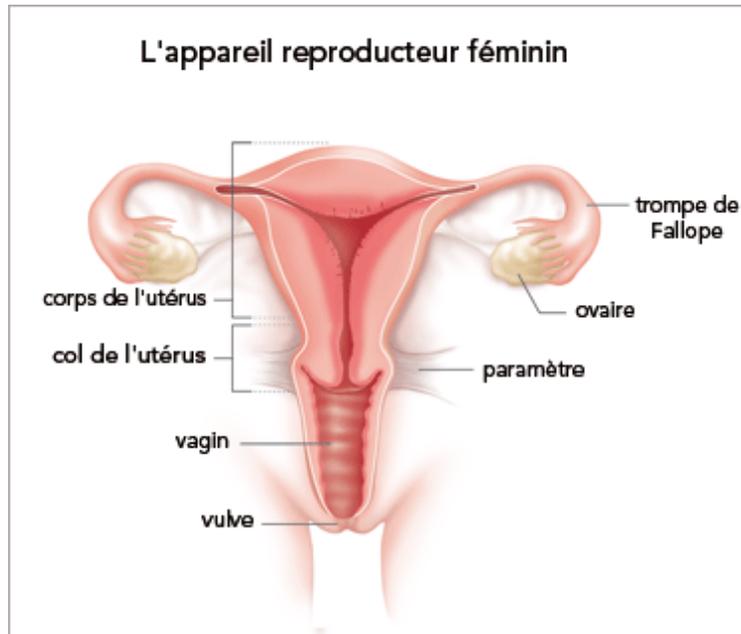


Figure 9 : L'appareil reproducteur féminin

1°) au niveau des ovaires: provoquant un effet anti-ovulatoire mais cet effet n'est pas toujours total chez un certain nombre d'utilisatrices de la contraception estroprogestative, une étude suggère une incidence d'ovulation de 18 à 28 % quand les femmes prennent correctement la pilule [10].

2°) au niveau de la glaire cervicale : la progestérone rendrait le mucus hostile à la migration des spermatozoïdes, l'efficacité de cette barrière serait de l'ordre de 25 %, la glaire est rare, plus épaisse.

3°) au niveau des trompes de Fallope: les hormones provoquent un ralentissement du péristaltisme des trompes, ce qui pourrait conduire à une grossesse extra-utérine, cette éventualité est reconnue par certaines firmes pharmaceutiques.

4°) au niveau de la muqueuse de l'utérus : les hormones exogènes ont un impact sur le développement cyclique de l'épaisseur de l'endomètre or celle-ci est en relation avec le succès de l'implantation de l'embryon humain. Avec une épaisseur de l'endomètre égale ou inférieure à 7 mm, aucune grossesse n'était détectée dans un programme d'induction de l'ovulation ; avec une épaisseur égale ou inférieure à 8 mm on obtient 97 % de grossesses anormales ou des avortements spontanés [11].

La diminution de flux sanguin des règles chez les femmes qui prennent la pilule est due à cette diminution de l'épaisseur de l'endomètre.

4-2-4-2- indication

La contraception oestroprogestative est prescrite en première intention chez une femme. Il existe différents types de pilules combinées, classées en fonction du dosage en œstrogènes (normo-dosées ou minidosées), en fonction du progestatif utilisé (1ère, 2ème, 3ème, 4ème

génération) et en fonction de la composition (mono-bi ou tri phasique). L'indication première de ces pilules est la contraception mais beaucoup d'entre elles sont également utilisées pour le traitement de l'acné.

Les pilules combinées se présentent sous la forme de plaquettes contenant 21, 24, 26 ou 28 comprimés. Selon les plaquettes, on trouvera une fenêtre thérapeutique de 7, 4 ou 2 jours, durant laquelle des hémorragies de privation apparaissent et correspondent à des règles artificielles. Lors de l'utilisation des pilules oestro-progestatives, on observe des pertes menstruelles régulières et un cycle régulier.

4.2.4.3- L'efficacité de la contraception oestroprogestative

L'efficacité des différents contraceptifs oestroprogestatifs est la même, il n'y a pas de différence entre les générations de pilules. Toutes les pilules de 1ère et 2ème générations sont remboursées, tandis que celle de 3ème et 4ème ne le sont pas toutes. Les pilules de 3ème génération ont été commercialisées avec, comme argument principal, la diminution d'effets indésirables retrouvés avec les pilules déjà existantes tels que nausées, prise de poids, mastodynies, acné, dysménorrhées, aménorrhées et meno-métrorragies ; or actuellement aucune étude ne le prouve. La seule certitude aujourd'hui est que le risque thromboembolique veineux est moindre avec les pilules de 1ère et 2ème génération par rapport à celle de 3ème et 4ème.

4.2.4.4- Les effets indésirables:

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patientes sont responsables de mauvaise observance, voire d'arrêt de prise de pilule.

-Une prise de poids sera fréquente, liée d'une part à l'estrogène qui induit une rétention hydro-sodée et un hyperinsulinisme, mais également au progestatif de par son effet anabolisant.

Cette prise de poids est moins fréquente avec les pilules minidosées et les pilules à faible activité androgénique. Des métrorragies ou spotting peuvent apparaître surtout en début de prise, dues à l'atrophie endométriale et ce, d'autant plus, avec les pilules faiblement dosées. A l'inverse, on peut retrouver des aménorrhées qui restent cependant exceptionnelles. Il est fréquent que des douleurs pelviennes surviennent. On peut, en cas d'hyperoestrogénie souffrir de mastodynies, de troubles digestifs à type de nausées et de mucorrhées.

-Des céphalées peuvent faire suite à la prise d'une contraception estroprogestative et sont à prendre en considération, car elles peuvent être annonciatrices d'accident vasculaire cérébral. Chez les femmes prédisposées, on signale des troubles veineux, des jambes lourdes, surtout lors de la prise d'une pilule fortement dosée en estrogènes.

-Des modifications psychologiques ou sexuelles sont décrites telles que des variations d'humeur ou des altérations de la libido.

Enfin, lors d'utilisation de progestatifs à fort effet androgénique, de l'acné peut apparaître. L'estrogène augmente la synthèse de l'angiotensinogène et stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone ; il favorise donc l'apparition d'une HTA majorée par les progestatifs.

- Cancer : la prise d'oestroprogestatif augmente l'incidence du cancer du sein et du cancer du col de l'utérus. Après une prise d'une durée supérieure à 5 ans d'une contraception orale, le risque de développer un cancer du col de l'utérus augmente.

-Thrombose embolique : concernant les accidents cardiovasculaires, on distingue les accidents thromboemboliques veineux (phlébites, embolie pulmonaire) des accidents artériels (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). Ce risque est faible chez les femmes « saines », mais augmente rapidement chez les personnes dites « à risque », porteuses de facteurs de risques cardiovasculaires.

Les estrogènes sont responsables d'une augmentation de la synthèse des facteurs de la coagulation (I, II, VII, IX et X, fibrinogène) provoquant donc une hypercoagulabilité. On observe également une hyperfibrinolyse par diminution du PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor). Il est donc envisagé que ces deux phénomènes se compensent chez la majorité des femmes. Cependant, chez les femmes porteuses d'anomalies de l'hémostase, le risque de thrombose veineuse est augmenté, car il y a un déséquilibre qui se crée entre les phénomènes de coagulation et de fibrinolyse, favorisant ainsi la thrombose. Ce risque est lié à une forte dose d'éthinylestradiol, mais également au progestatif, car il majore le climat estrogénique responsable des thromboses. Les progestatifs de 3ème génération ont un risque plus élevé que ceux de 2ème génération. On retrouve majoritairement une augmentation du risque de thrombose veineuse des membres inférieurs et une augmentation du risque d'embolie pulmonaire.

-S'agissant des accidents thromboemboliques veineux, parmi les femmes de 15 à 44 ans on observe 5 à 10 cas pour 100 000 femmes par an, et ce risque est multiplié par 4 à 5 chez une femme sous pilule œstroprogestative⁹. On sait également que ce risque est maximal durant les premiers mois d'utilisation de la pilule et particulièrement présent chez les femmes avec une thrombophilie familiale dépistable à l'interrogatoire. Il est admis que ce risque est directement imputable au dosage en éthinylestradiol. Pour un même progestatif, le risque d'évènements thromboemboliques veineux diminue lorsque l'on diminue les doses d'éthinylestradiol de 50 à 20µg. Cependant, la nature du progestatif majore ou non ce risque, puisque, d'après l'agence européenne du médicament, on observe une augmentation de ce risque avec les pilules de 3ème et 4ème génération par rapport à celle de 1ère ou 2ème.

-Concernant le risque d'infarctus du myocarde, on constate également qu'il est lié à la dose d'éthinylestradiol élevée dans certaines pilules, notamment 50µg. Les études montrent que ce risque est significatif chez une femme de plus de 35 ans, fumeuse et sous pilule œstroprogestative.

-Concernant le risque d'AVC, les études ont montré qu'il est influencé par le dosage en éthinylestradiol, l'HTA et le tabagisme, mais pas nécessairement en lien avec la nature du progestatif. [12], [13], [14]

Nous détaillerons précisément tous ces risques dans la deuxième partie.

Parmi les contraceptifs œstroprogestatif on distingue:

a- Contraception œstroprogestative orale COEP « la pilule » :

Les pilules œstroprogestatives sont des contraceptifs oraux combinés constitués d'un progestatif et d'un estrogène. Ce sont les contraceptifs les plus prescrits en l'absence d'antécédents contre indiquant.

b- Contraception œstroprogestative Non orale :

Il existe une alternative à la prise quotidienne de la pilule œstroprogestative, c'est l'anneau vaginal contraceptif et le dispositif transdermique contraceptif (patch).

1- Le dispositif transdermique contraceptif (patch) :

Une seule spécialité contraceptive œstroprogestative transdermique (Patch) est actuellement disponible sur le marché mondial: EVRA® [15] .non commercialisée en Algérie.

Il mesure 4,5 cm sur 4,5 cm (**Voir figure 17**) et contient 6mg de Norelgestromine (principal métabolite du Norgestrel ; progestatif de deuxième génération) ; Il délivre en moyenne 20µg

d'œstrogène et 150 µg de progestatif par jour [16].

Le mécanisme d'Action est identique à celui d'une pilule œstroprogestative.



Figure 10 : Présentation du patch contraceptif Evra®.

2-L'anneau vaginal contraceptif :

Un seul anneau contraceptif œstroprogestatif est actuellement disponible sur le marché mondial: Nuvaring ® [15], non disponible en Algérie.

4-2-5- La contraception progestative :

L'histoire de ces progestatifs, nous fait distinguer les progestatifs de première Génération (Norethisterone), de deuxième génération (Levonorgestrel, Norgestrel, Norgestimate, Norethisterone), de troisième génération (Desogestrel, Gestodene) et de quatrième génération (Drospirenone, Normegestrol, Dienogest).

Les progestatifs de synthèse peuvent être androgéniques [17] aussi bien que Progesteroniques mais aussi estrogéniques ou anti-estrogéniques. Les progestatifs de dernière génération sont moins androgéniques, ce qui a permis de diminuer les doses d'éthinylestradiol dans certaines spécialités.

La forme pharmaceutique de ces progestatifs, peut être le comprimé, l'ampoule injectable, le stérilet avec un progestatif de synthèse, l'implant, le patch (Eva), l'anneau vaginale (Nuvaring).

4-2-5-1-Le mode d'action des progestatifs de synthèse

Grace a leur dose élevée, 10 à 100 fois supérieure à la dose de la progestérone naturelle, les progestatifs de synthèse augmentent la viscosité de la glaire cervicale, ce qui rend plus difficile la pénétration des spermatozoïdes et ils ralentissent la progression dans les trompes.

4-2-5-2-L'efficacité :

L'efficacité des pilules à base de progestatif de synthèse s'aligne sur celle de la contraception œstroprogestative ; l'implant a un indice de Pearl de 0,5% et les progestatifs injectables à base de medroxyprogestérone acétate un indice de Pearl de 0,3 à 3% [18] ,[19] . Cependant, le progestatif Microval, abusivement dénommé, faiblement dose doit être pris tous les jours à la même heure car une variation de plus de 3 heures diminue son efficacité.

4-2-5-3-L'indication des progestatifs

Ici il nous faut distinguer les progestatifs de synthèse [20] dont l'indication est uniquement la contraception [21], des progestatifs [22] dont l'indication n'est plus la contraception mais uniquement, les symptômes douloureux de l'endométriose, des fibromes, les irrégularités menstruelles, l'insuffisance lutéale ou progestative qui se situe après l'ovulation, les règles douloureuses... et le syndrome prémenstruel [23]

Comme pour la pilule oestroprogestative, les indications des progestatifs ne sont pas toujours respectées : certains médecins prescriront inadéquatement un progestatif de synthèse pour gérer à la fois une contraception et une des affections gynécologiques, ils font d'une pierre deux coups ! contraception de longue durée à base de progestatif de synthèse sont occasionnées par un changement structurel qui compromet une micro vascularisation de l'endomètre et l'intégrité de son épithélium. Cet épithélium fragilisé amènera à des saignements utérins anormaux. [24]

4-2-5-4-Les effets indésirables

Irrégularité des cycles, arrêt des règles, saignements entre les règles, (ces nombreuses irrégularités menstruelles obligent parfois à administrer en sus des estrogènes à bon nombre d'utilisatrices!) oedèmes périodiques, douleur ou tension des seins. Modification de l'appétit, modification de l'humeur, dépression, baisse de la libido, maux de tête, vertiges, nervosité, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, acné, chute de cheveux, pousse anormale des poils, urticaire.

Avec l'implant contraceptif on peut avoir comme effets indésirables : des taux de grossesses extra-utérines importants(11%) des complications infectieuses ou des thromboses veineuses superficielles au site de la pose de l'implant, des lésions nerveuses souvent avec des séquelles, lors d'un retrait de l'implant, échec de localisation ou migration, difficultés de pose, déformations, expulsions [25]..

Une surveillance médicale et des analyses sont nécessaires avant et pendant la contraception orale. Cette surveillance sera renforcée en cas d'antécédent d'infection des trompes ou de grossesse extra-utérine. (Source Vidal, spécialité Microval, à base de 0,03 mg de Lévonorgestrel)

Parmi les contraceptifs progestatifs on distingue

a- La Contraception progestative orale :

La contraception orale progestative comprend les pilules microprogestatives et les pilules macroprogestatives.

1-Les pilules microprogestatives contraceptives :

Elles sont constituées d'un progestatif de synthèse à faible dose, l'effet contraceptif est obtenu par utilisation de faibles doses en continu de progestatifs seuls. C'est classiquement une méthode contraceptive de deuxième intention en cas de contre indication cardiovasculaire ou métabolique à la contraception œstroprogestative.

2- Les pilules macroprogestatives :

Contrairement à la contraception microprogestative, la contraception macroprogestative repose sur l'administration de fortes doses de progestatifs de synthèse.

b- La Contraception progestative Non orale :

1. Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel :

Nous l'avons développé dans la partie Dispositif Intra-utérin hormonal .

2. L'implant contraceptif :

Une seule spécialité contraceptive progestative sous cutané est actuellement disponible Nexplanon® sur le marché mondial .Elle est disponible en Algérie.

Il constitue l'un des contraceptifs les plus sûres avec un indice de Pearl 0,1.

C'est un bâtonnet, 4cm de long et 2mm de diamètre. Composé d'un noyau et d'une membrane (**voir figure 18**).

Le noyau contient des cristaux d'étonogestrel ; le métabolite actif du désogestrel (progestatif de 3ème génération), la membrane est formée d'éthylène d'acétate de vinyle permettant la libération contrôlée des 68 mg d'étonogestrel : Avec une libération quotidienne comprise entre 25 et 70µg/J.



Figure 11: L'implant contraceptif : le Nexplanon®.

3. La contraception hormonale progestative injectable :

Une seule spécialité contraceptive injectable est actuellement disponible sur le marché mondial : Dépo-provéra® qui contient de l'Acétate de médroxy progestérone (150 mg). Un

dérivé de la 17 -hydroxyprogestérone. Non disponible en Algérie.

La première injection a lieu entre le premier et le cinquième jour du cycle 150 mg d'Acétate de médroxyprogestérone sont réinjectés tous les trois mois en intramusculaire(IM) .

5. La réversibilité de la contraception :

Différentes recherches ont été menées sur ce retour à la fertilité après l'arrêt de méthodes de contraception. Qu'il s'agisse de recherches sur des utilisatrices de contraceptifs oraux, d'injectables ou d'implants, elles sont toutes parvenues à la conclusion d'une possible altération temporaire de la fécondité dans les premiers mois suivant l'arrêt des méthodes. Mais cela n'est jamais irréversible. Certaines femmes retrouveraient immédiatement leur

fécondité, tandis que pour d'autres, un temps d'attente est nécessaire (environ trois cycles après l'arrêt de la contraception, le temps pour l'organisme de retrouver son mécanisme normal). Mais à plus de 99 %, elles retrouveraient leur fertilité.

L'idée reçue concernant le lien entre contraception et stérilité est une réalité. Elle contribue, autant que d'autres facteurs, au faible taux de prévalence contraceptive dans les pays à faible revenu.

6- Grossesse non prévue et avortement :

L'analyse des causes d'une interruption volontaire de grossesse (IVG) fait apparaître des taux d'échecs non négligeables de la contraception.

Les données de l'enquête COCON permettent d'éclairer le paradoxe contraceptif français, à savoir la relative stabilité du recours à l'IVG dans un contexte de diffusion massive des méthodes médicalisées de contraception, dont l'efficacité est très élevée, sans comparaison avec celle des méthodes dites naturelles.

On a ainsi montré que les échecs de contraception restent fréquents : aujourd'hui encore une grossesse sur trois est qualifiée de « non prévue » (contre près d'une sur deux en 1975), qui donnera lieu, dans 60% des cas, à une IVG [26].

Deux grossesses non prévues sur trois surviennent chez des femmes qui déclarent utiliser une contraception au moment de la survenue de ladite grossesse.

Cette couverture contraceptive reposait dans près de la moitié des cas sur une méthode de contraception médicalisée présentant une efficacité théorique très élevée (pilule ou stérilet) ce qui ne manque pas d'interroger.

Tableau3: Situation contraceptive lors de la survenance d'une grossesse non prévue [26]

Situation contraceptive	Ensemble des grossesses non prévues	Grossesses non prévues ayant donné lieu à une IVG
Pas de contraception	34.5	28.1
Pilule	20.9	23.1
Stérilet	8.7	7.0
Préservatif	11.8	19.3
Méthode naturelle	21.8	19.1
Autre méthode	2.0	3.4
Total	100 %	100 %

Ces données traduisent les difficultés que les femmes rencontrent dans la gestion quotidienne de leur pratique contraceptive, difficultés qui se traduisent par des écarts fréquents d'observance ainsi que par des arrêts ou changements contraceptifs.

L'étude des trajectoires contraceptives des femmes ayant recours à une IVG montre que la moitié d'entre elles avaient changé de contraception dans les 6 mois précédant l'échec [27].

1. Définition de la thrombose :

Une thrombose, c'est un caillot appelé aussi thrombusse formant dans un vaisseau sanguin et l'obstruant. Le caillot peut se former dans une veine ou dans une artère. On parle alors respectivement de thrombose veineuse (ou phlébite) et de thrombose artérielle.

2. Physiologie d'hémostase :

Trois phénomènes interviennent afin de maintenir la bonne circulation du sang et d'éviter une rupture vasculaire : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

2.1. L'hémostase primaire :

Suite à une vasoconstriction, les plaquettes adhèrent et s'agrègent ; c'est la formation du clou plaquettaire (thrombus blanc).

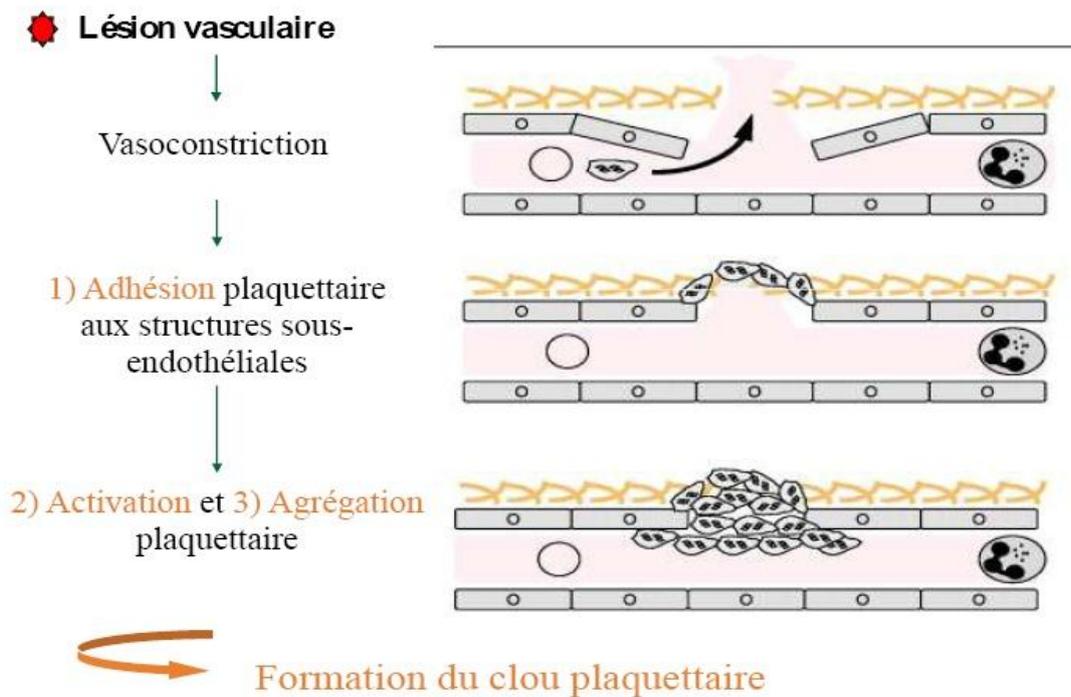


Figure 12 : Différentes étapes de l'hémostase primaire [28]

2.2. La coagulation :

Elle aboutit à la formation d'un réseau de fibrine insoluble, suite à une chaîne de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de coagulation plasmatiques ; c'est la formation du caillot sanguin (thrombus rouge).

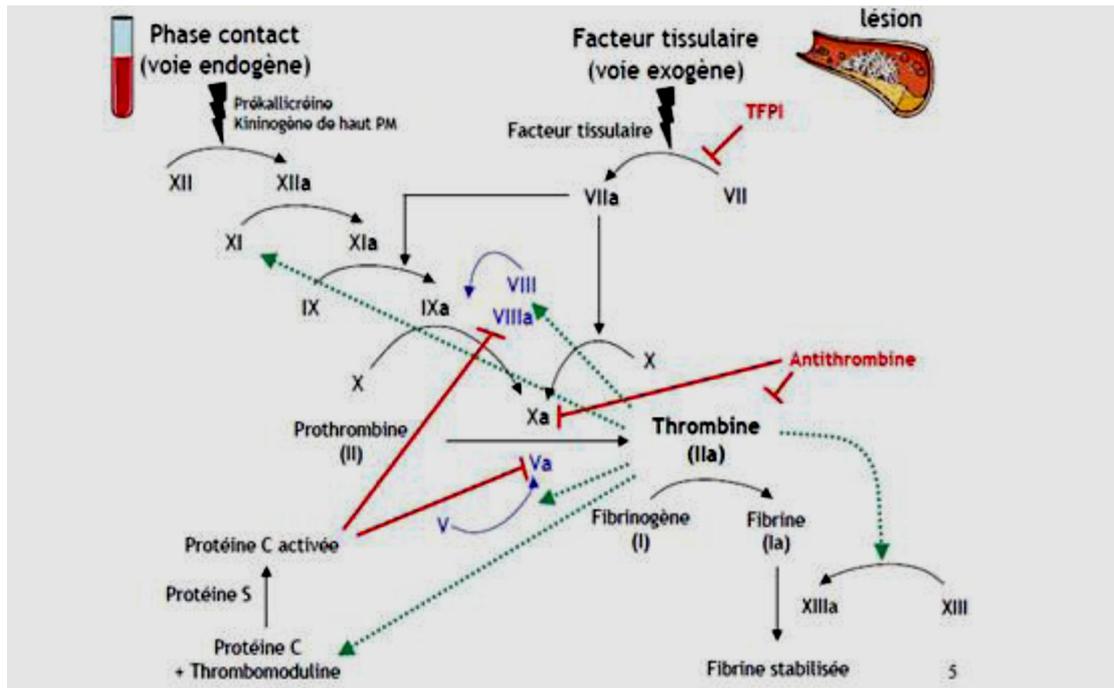


Figure 13 : Schéma de la cascade de la coagulation [29]

Les étapes de la coagulation sont les suivantes :

L'initiation : elle débute par l'entrée en contact du facteur tissulaire avec le sang et aboutit à la transformation de la prothrombine (II) en thrombine(IIa) en quantité minimale. Cette transformation a lieu sous l'action du complexe prothrombinase(Xa/Va), suite à l'activation du facteur X, via le contact entre le facteur tissulaire et le facteur VIIa.

L'amplification : la thrombine provoque une activation de plaquettes, une activation de facteur V, VIII et IX, favorisant plus encore la formation de complexe prothrombinase, et donc une rétroaction positive sur la transformation de la prothrombine en thrombine, provoquant une génération explosive de thrombine.

-L'extinction : c'est la fin de la cascade de la coagulation par action des facteurs inhibiteurs (principalement l'antithrombine). [30]

Tableau 4: Les facteurs de la coagulation

Facteurs pro-coagulants	Facteurs inhibiteurs de la coagulation
<p>Facteur tissulaire : Facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) : synthèse au niveau hépatique en présence de vitamine K. Facteurs V et VIII : cofacteurs d'activation. Phospholipides des surfaces cellulaires qui permettent l'association des complexes fibrinogènes.</p>	<p>Antithrombine : inhibe principalement la thrombine et le facteur Stuart (X) Système de la protéine C : la protéine C activée, en présence de la protéine S, inhibe les deux cofacteurs Va et VIIIa TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) : inhibe le complexe Xa-VIIa-facteur tissulaire Antitrypsine : inhibe principalement le facteur XIa Macroglobuline : inhibe principalement la thrombine Système réticulo-endothélial et foie : détruisent et éliminent les facteurs activés de coagulation.</p>

2.3. La fibrinolyse :

C'est la destruction du caillot :

- Le plasminogène, inactif dans le plasma, est activé par des activateurs : t-PA (tissue-PlasminogenActivator) et urokinase principalement.

- Cela mène à la formation de plasmine, une enzyme protéolytique qui détruit la fibrine.

- La plasmine est ensuite neutralisée :

- l'2-antiplasmine, une glycoprotéine, forme avec la plasmine un complexe inactif
- le TAFI (Thrombin-ActivatableFibrinolysisInhibitor), une enzyme, inhibe la liaison plasminogène-fibrine
- le PAI-1 (PlasminogenActivatorInhibitor) inhibe le t-Pa et l'urokinase. [31]

Il existe un équilibre finement régulé entre tous les acteurs : facteurs procoagulants, inhibiteurs, système fibrinolytique. La perte de cet équilibre peut provoquer une thrombose ou une hémorragie au niveau veineux surtout. Le foie intervient dans la production des facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse (excepté le facteur VIII et le t-Pa) ainsi que dans la synthèse des inhibiteurs de la coagulation (excepté le TFPI). [32]

3. Augmentation de risque de la thrombose:

L'augmentation du risque cardio-vasculaire concerne à la fois les événements veineux et les événements artériels. Le risque artériel se traduit par des infarctus du myocarde, des AVC ischémiques, et des artériopathies des membres inférieurs ; le risque veineux se traduit par des TV (Thrombose Veineuse) des membres inférieurs, des embolies pulmonaires, des TV cérébrales et des TV superficielles, la thrombose des autres vaisseaux est rare. [33]

Le risque n'est pas strictement dépendant de la dose d'œstrogène mais plutôt du « climat œstrogénique », il est donc fonction de :

- l'œstrogène utilisé ainsi que son dosage
- le type de progestatif associé
- la durée d'utilisation
- la voie d'administration.

En effet, le risque augmente avec la dose d'œstrogène, mais diminue avec l'activité anti-œstrogénique du progestatif associé.

On cherche actuellement à diminuer la dose d'EE : les doses minimales sont de 15 µg ; en dessous, le contrôle du cycle est difficile et on prend le risque d'augmenter les saignements intermenstruels. On peut également se demander si une diminution en dessous de cette dose serait associée à une réduction du risque de thrombose.

Le risque est plus élevé la première année (« effet starter »), et on observe un retour au risque initial après 4 semaines d'arrêt de traitement. En revanche, le risque disparaît 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement. Il est toutefois important de souligner que le risque peut être qualifié de faible et qu'il reste moins élevé que celui encouru lors d'une grossesse. [34]

4. Les facteurs de risques :

De nombreuses études montrent l'importance de la prise en compte des facteurs de risque lors de la prescription d'un contraceptif hormonal : la prise en compte des FR et des contre-indications est primordiale (ainsi que leur réévaluation régulière en cours de traitement).

Le prescripteur se doit :

- D'effectuer un interrogatoire sur les antécédents de la patiente et de sa famille ;
- D'identifier un tabagisme ;
- D'effectuer un examen clinique (détection d'une éventuelle HTA) ;
- D'effectuer un bilan biologique : cholestérol, TG, glycémie (entre 3 et 6 mois après le début du traitement puis à renouveler tous les 5 ans) ;
- D'informer la patiente et choisir avec elle la contraception adaptée.

Le risque de thrombose est favorisé par :

- Un âge supérieur à 35 ans ;
- L'obésité (IMC > 30 kg/m²) ;
- Des troubles cardiovasculaires : fibrillation atriale, arythmie, coronaropathie, valvulopathie ;
- Des trajets d'une durée supérieure à 4 heures ;
- Certaines maladies : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome urémique ;
- Certains médicaments : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, ...

Le risque de TV (Thrombose Veineuse) est particulièrement augmenté par :

- Le tabagisme ;
- Une immobilisation prolongée (supérieure à une durée de 3 jours) ;

- Une intervention chirurgicale : il est conseillé d'utiliser une contraception non hormonale 4 semaines avant une intervention ou une immobilisation et 2 semaines après un retour à une mobilité complète.
- Des antécédents familiaux ou personnels de TV : une recherche de thrombophilie n'est effectuée que si la personne a un antécédent personnel ou familial concernant un parent du 1er degré avant 50 ans. [35]
- Une prédisposition génétique ou acquise (thrombophilie) :
 - Déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S (inférieur ou égal à 50%)
 - Résistance à la protéine C activée ou mutation du facteur V de Leiden (il s'agit de la mutation du facteur V qui provoque la formation d'un facteur appelé facteur V Leiden, ce facteur V Leiden est résistant à la protéine C)
 - Hyperhomocystéinémie et le syndrome des antiphospholipides .
 - Mutation du gène de la prothrombine.
- Un post partumprécoce .

Le risque de TA (Thrombose Artérielle) est particulièrement augmenté par :

- Le tabagisme
- L'HTA (il s'agit d'une CI si celle-ci est supérieure à 160/100 mmHg et d'un FR si celle-ci est supérieure à 140/90 mmHg)

Il convient d'être vigilant à la prise de médicaments vasoconstricteurs, de dérivés de l'ergot de seigle ou de drogues.

- Le diabète (CI s'il y a présence de complications vasculaires)
- Une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie
 - Des antécédents familiaux ou personnels d'IDM, AVC, AIT (Accident Ischémique Transitoire), angor (parents du 1er degré avant 50 ans)
 - Des antécédents de migraine avec aura
 - La présence du syndrome des anti phospholipides : thrombophilie acquise
 - Le foramen ovale (anomalie de la cloison entre les deux oreillettes) ou ASIA (Anévrisme du Septum Inter-Auriculaire). [36]

Le médecin doit prévenir la patiente du risque (par exemple, par le biais d'un document écrit, précisant les risques, et les signes pouvant évoquer une phlébite ou une EP) et que celui-ci est plus élevé si celle-ci a des FR, fait de longs trajets, ou a accouché récemment. Il avait été évoqué après les événements médiatiques sur ce risque, que le médecin prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance qu'il a bien informé la patiente des risques, mais cette idée n'a pas abouti suite à la réticence des médecins. [37]

Ce risque de thrombose conduit donc à certaines CI de la contraception OP :

- Présence ou antécédents personnels ou familiaux de TV ;
- Présence ou antécédents personnels ou familiaux de TA ou signes précurseurs comme l'angor ou un AIT ;
- Présence ou antécédents personnels ou familiaux de troubles vasculaires cérébraux ;
- Présence d'un FR sérieux ou de plusieurs FR de thrombose .

Les facteurs suivants sont considérés comme sérieux :

- Dyslipidémie sévère (LDL > 2,20 g/L ou TG > 2,00 g/L) ;
- Diabète avec symptômes vasculaires, hypertension sévère, dyslipoprotéinémie sévère ou tabagisme (plus de 15 cigarettes par jour) après 35 ans ;
- Prédisposition génétique ou acquise aux TV ou TA ;
- Présence ou antécédents de pancréatite, associée à une hypertriglycémie sévère ;
- Migraines avec antécédents d'aura. [38] ;

5. Etude de risque thromboembolique :

Les études sont nombreuses, s'étalant des années 90 à nos jours, mais avec des méthodologies différentes, la principale difficulté résidant dans la prise en compte plus ou moins exhaustive des FR (nombreux, parfois difficile à quantifier).

Les EI de la contraception hormonale sont recueillis dans le système de pharmacovigilance par l'intermédiaire des centres régionaux de pharmacovigilance, suite à des notifications spontanées (par les PS, un laboratoire ou un patient), mais environ 10 % des cas seulement sont déclarés.

Les analyses suivantes utilisent une requête portant sur les risques de thrombose artérielle ou veineuse, chez des femmes de moins de 50 ans, exposées à une COC.

5.1. Augmentation du risque de thrombose :

5.1.1. Au niveau hépatique :

L'œstrogène présent dans les contraceptifs peut s'accumuler dans les hépatocytes et les cellules endothéliales et ainsi modifier la synthèse, principalement hépatique, de facteurs intervenant dans la coagulation. Ces modifications dépendent de l'équilibre entre l'activité de l'œstrogène et l'activité androgénique ainsi que l'activité anti-œstrogénique du progestatif.

L'équilibre œstrogène/progestatif serait corrélé à :

- La capacité de synthèse des facteurs de coagulation
- Une anomalie du métabolisme glucido-lipidique

5.1.2. Le métabolisme lipidique :

Les lipides sanguins sont les triglycérides et cholestérol. Ils sont d'origine endogène ou exogène et leur synthèse a lieu au niveau du foie. Leur transport est effectué par les apoprotéines (partie protéique des lipoprotéines, qui sont des complexes de lipides et de protéines permettant le transport des lipides dans le sang).

Leurs rôles sont les suivants :

- Cholestérol : rôle dans la formation des membranes cellulaires, dans la synthèse des hormones stéroïdiennes et des sels biliaires.

- TG (Triglycérides) : source d'acides gras et réserve d'énergie au niveau des tissus adipeux, utilisable par les muscles.

Les lipoprotéines sont les suivantes (en fonction de la densité) :

- HDL (High DensityLipoproteins) : liaison du cholestérol avec l'apoprotéine A et formation du HDL-cholestérol : transport du cholestérol des tissus vers le foie et les reins pour qu'il soit catabolisé et éliminé. Il s'agit du « bon cholestérol ».

- LDL (LowDensityLipoproteins) : liaison du cholestérol avec l'apoprotéine B et formation du LDL-cholestérol : transport du cholestérol vers les tissus (formation des plaques athéromateuses par pénétration du cholestérol sous l'intima des vaisseaux). Il s'agit du « mauvais cholestérol ».
- IDL (IntermediatelowDensityLipoproteins) : transport des TG et du cholestérol.

- VLDL (VeryLowDensityLipoproteins) : contient des TG endogènes essentiellement et du cholestérol (une augmentation du taux de VLDL est associée à une augmentation du taux de TG).

- Les chylomicrons (les moins denses) : fixent principalement les TG alimentaires (de l'intestin vers les tissus). [40]

En ce qui concerne le métabolisme lipidique, les œstrogènes permettent un bénéfice vasculaire, l'effet des progestatifs est inverse ; les perturbations du métabolisme lipidique sont donc liées à l'effet androgénique des molécules et concerne principalement les norstéroïdes.

Le profil lipidique est peu modifié par les microprogestatifs, les pregnanes et les progestatifs de 3ème génération, moins androgéniques. [42]

L'effet des androgènes est opposé à celui des œstrogènes :

- Ils diminuent le taux de HDL-cholestérol et augmentent le taux de LDL-cholestérol.
- Ils diminuent le taux de TG et le taux des VLDL.
- Ils pourraient s'opposer à l'effet favorable des œstrogènes sur l'oxydation des LDL.

La chlormadinone n'a pratiquement pas d'effet sur le métabolisme lipidique et glucidique ainsi que les facteurs de coagulation. La cyprotérone, la drospirénone et le diénogest sont également bien tolérés au plan métabolique. [41] [39]

Les progestatifs administrés seuls ont des effets mineurs sur la glycorégulation. Les norstéroïdes diminuent légèrement la tolérance au glucose et provoquent une hyperinsulinémie, avec une légère augmentation de l'insulinorésistance (ceci est surtout vrai pour les premières générations). Celle-ci ne contre-indique cependant pas l'utilisation des OP chez des patientes diabétiques bien équilibrées (de plus, l'effet est réversible à l'arrêt du traitement).

5.1.3. Profil artériel ou veineux

En ce qui concerne la 2ème génération et la cyprotérone seule il y avait 50% de thromboses veineuses et 50% de tension artériel ; en revanche, le profil des 3ème de 4ème génération est « plus veineux » (70%, excepté la diénogest mais le nombre de cas est très faible). Le profil est également plus « veineux » pour l'acétate de cyprotérone associée (63%) et la progestérone seule (56%).

L'âge moyen des femmes exposées était de $33,5 \pm 9,5$ ans, l'âge est plus élevé pour les thromboses artérielles que pour les thromboses veineuses. Les femmes sont plus jeunes en ce qui concerne la 3ème et la 4ème génération par rapport à la 2ème génération ($29,4 \pm 8,7$ ans pour la

4ème génération, $32 \pm 9,0$ ans pour la 3ème génération vs $34,7 \text{ ans} \pm 9,8$ ans pour la 2ème génération). En revanche, l'âge est plus élevé pour la progestérone seule : $38,5 \pm 7,6$ ans.

- **Facteurs concernant les thromboses veineuses** : les facteurs les plus fréquents sont :

- Age supérieur à 40 ans ;
- Thrombophilie diagnostiquée après l'événement ;
- Obésité ;
- Antécédent familial de thromboses veineuses ;
- Voyage de plus de 5 heures .

- **Facteurs concernant les thromboses artérielles** : les facteurs principaux sont le tabac et l'âge. La présence de migraine avec aura (qui est une contre-indication à l'utilisation d'un COC) a été fréquemment identifiée.

5.1.4. Durée de traitement :

Elle est documentée dans 324 cas, mais la durée de traitement est certainement biaisée par le fait qu'on ne connaisse pas la contraception précédente. Il y a 48 cas pour lesquels l'événement est certainement survenu durant la première exposition à la contraception hormonale (35 TV et 13 TA), dont 28 durant la 1ère année de traitement. Un seul cas de durée de traitement supérieure à 1 an chez une femme souffrant de thrombophilie (mutation du gène de la prothrombine) a été observé (femme de 45 ans sous progestérone seule, suite à une chirurgie).

5.2. Déclaration concernant les pilules œstroprogestatifs:

Le risque thromboembolique est connu depuis les années 60, et le sur-risque des COC de 3ème et 4ème génération est connu depuis les années 90.

Entre 1985 et janvier 2013, 15 cas de décès par TV ont été inclus : 1 pour la 1ère génération, 7 pour la 2ème, 5 pour la 3ème, 2 pour la 4ème. Deux cas ont été notifiés en janvier 2013 suite au débat médiatique, mais le nombre de cas reste faible, il est donc difficile d'établir des tendances. Les principales causes de décès sont l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse cérébrale. La présence d'au moins un **FR** est retrouvée dans **14 cas sur 15 (93,6%)**.

En dehors des cas de décès, **567 déclarations** de thrombose veineuse ont été répertoriées : 46% concernant la 2ème génération, 43% concernant la 3ème génération et 11% concernant la 4ème génération. Il s'agit principalement de cas de thrombose veineuse profonde ou superficielle et des cas d'embolie pulmonaire.

Il y a eu **52 déclarations** de Tension artériel : 25 concernant la 2ème génération, 23 concernant la 3ème génération et 4 concernant la 4ème génération. Il s'agit principalement d'AVC (40%) et d'IDM (35%). Entre le 4 janvier et le 31 janvier 2013, il y a eu 36 déclarations supplémentaires (31 thrombose veineuse et 5 Tension artériel), il y a toujours une recrudescence des déclarations

après médiatisation. Ces nouvelles déclarations concernent principalement la 3ème et la 4ème génération. Les FR ne sont pas analysables de façon fiable car le nombre de cas est faible et ils n'ont été rapportés que dans moins d'un tiers des cas. [43]

Contraceptifs

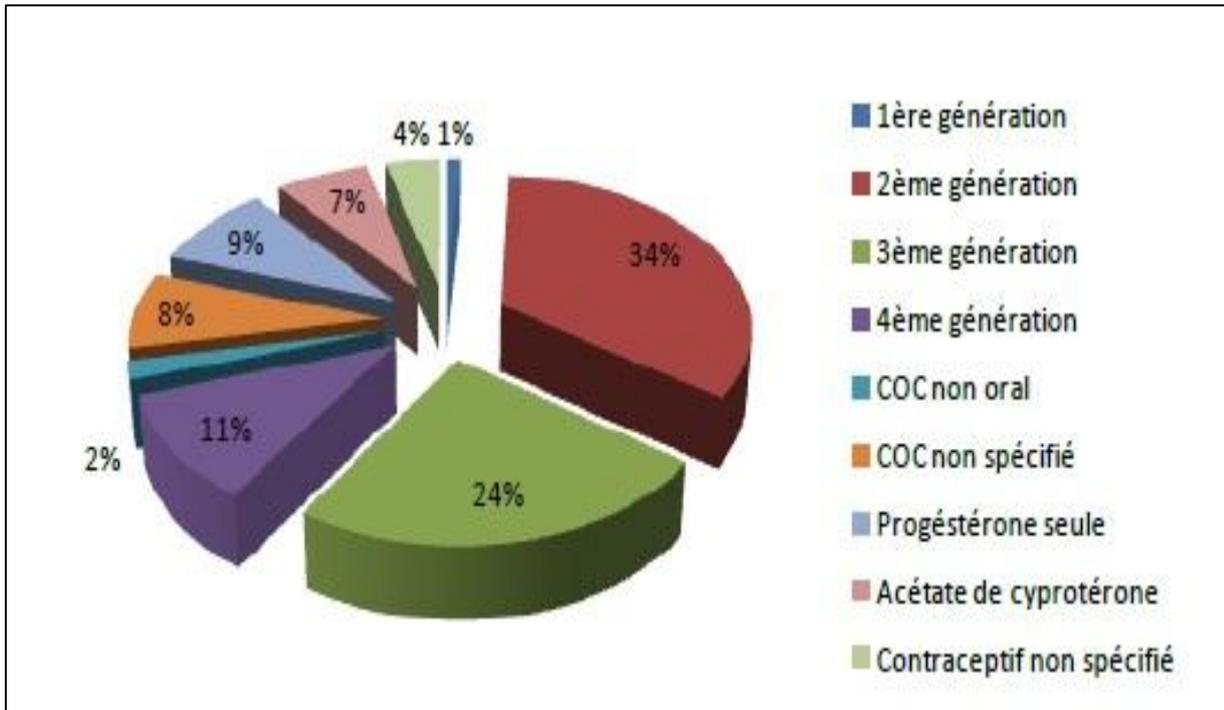


Figure 14: Répartition des contraceptifs

Les pilules de 2ème et 3ème génération étaient donc les plus utilisées, 80% des contraceptifs étaient des COC.

5.2.1. En Europe :

En 1995, un mouvement médiatique provoque un vent de panique en Angleterre (« pill scare ») suite à trois publications rapportant un risque de thrombose. On a ensuite observé dans les années 2000 un recul du recours à la pilule. [44]

En 2001, le risque de thrombose des COC de 3ème génération est réévalué, les recommandations de l'EMA (Agence Européenne pour l'Évaluation du Médicament) indiquent de prendre en compte le risque TE lors de l'initiation d'une contraception, le sur-risque doit être mentionné dans l'AMM. [45]

En 2009, une étude Danoise est publiée, sur les COC contenant de la drospirénone ; celle-ci provoque une réflexion de l'EMA (Agence Européenne du Médicament).

En mai 2011, le risque thrombogène des contraceptifs oraux à base de drospirénone est réévalué, le sur-risque lié à la drospirénone est équivalent à celui des progestatifs de 3ème génération. Le rapport bénéfice/risque reste positif mais le RCP est mis à jour.

Le 22 janvier 2013, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) lance une procédure d'arbitrage Européenne . Le but est que les pilules de 1ère et 2ème génération soient indiquées en première intention, que les données de pharmacovigilance soient rendues publiques et qu'il soit plus facile pour les PS de déclarer un EI. La France et le Royaume-Uni sont en charge du dossier. [46]

En juillet 2013, l'ensemble des données disponibles (exposition, pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie) a fait l'objet d'une analyse. Les résultats de celle-ci ont été présentés par le PRAC(Comité pour l'évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) et ont à nouveau été examinés en octobre 2013.

L'ensemble des membres du comité partagent les conclusions scientifiques suivantes :

- Le rapport bénéfice/risque de chaque COC est favorable.
- L'efficacité est identique pour chaque COC, les données scientifiques disponibles n'apportent pas la preuve d'une différence en termes de tolérance.
- Le risque TE, bien que faible, est supérieur chez les femmes utilisatrices de COC, les COC contenant du norgestimate ont un risque équivalent à celui des contraceptifs contenant du lévonorgestrel (risque de base).
- Le sur-risque concernant les COC à base de gestodène, désogestrel, drospirénone par rapport au lévonorgestrel en termes d'événement TE veineux et de décès au niveau européen a été reconnu.
- Il y a un manque d'études pour : diénogest, chlormadinone, nomégestrol.
- Les différences de risque de TE veineuse lié au progestatif sont insuffisamment connues des PS et des femmes et les FR insuffisamment pris en compte.

Le PRAC propose alors de modifier l'AMM des médicaments concernés (indications, CI, PE). Par contre, la position de réserver la prescription des pilules de 3ème génération en seconde intention n'a pas été suivie par une majorité des pays européens.

Le point d'information du 25 novembre 2013 présente la position finale du CHMP (Comités Médicaments à Usage Humain) de l'EMA; le comité confirme le retour du PRAC, des modifications et recommandations sont mises en place.

- Une modification des AMM est effectuée, en particulier, une mise à jour des incidences de TV en fonction des données épidémiologiques les plus récentes.
- Des documents éducationnels et d'information à destination des femmes et des PS, établis au niveau européen, vont être adaptés au plan national.
- Des documents éducationnels et d'information à destination des femmes et des PS, établis au niveau européen, vont être adaptés au plan national.

- Des études épidémiologiques complémentaires doivent être réalisées pour les contraceptifs OP pour lesquels il n'existe pas de données ou des données insuffisantes concernant leur risque TE. [47]

- Pour les initiations de traitement et les femmes avec un risque de TE veineuse, il est recommandé de prescrire un COC avec un faible risque documenté de TE veineuse (lévonorgestrel, norethistérone, norgestimate). Les autres molécules sont donc à prescrire uniquement en continuité de traitement et chez des femmes pour lesquelles la tolérance le nécessite.

- Des mesures d'accompagnement sont mises en place : lettres aux PS, carte patiente, documents d'aide à la prescription, « questions-réponses ». [48]

- Une étude de sécurité après commercialisation est imposée, afin de mieux caractériser le risque d'événements TE dus à la chlormadinone. Le rapport final de cette étude doit être soumis avant décembre 2018.

5.2.1.1. L'étude de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) en France:

L'étude de la caisse nationale de l'assurance maladie a été faite en France, afin d'étudier les risques absolus et relatifs d'événements graves liés à l'utilisation de pilule de première, deuxième et troisième génération. Elle étudie également les risques liés aux types de progestatifs et aux dosages en éthinylestradiol. Cette étude a vu le jour grâce à la collaboration de la caisse d'assurance maladie et de l'ANSM qui, en regroupant leurs informations, ont pu rédiger ce rapport.

En 2013, la ministre de la santé demande à l'ANSM une étude portant sur les risques d'événements graves liés à ces pilules. L'ANSM va, à son tour, confier ce rapport à l'assurance maladie. Cette demande de la ministre de la santé est justifiée par l'augmentation depuis 2009 de l'utilisation des pilules de troisième et quatrième génération. Ainsi, on compte 50,8% d'utilisatrices de pilules de première et deuxième génération et 49,1% de troisième et quatrième génération alors qu'avant 2008, 60% des pilules utilisées étaient des pilules de première ou deuxième génération. Cette tendance est observée malgré les recommandations de la HAS qui a établi que les pilules de troisième et quatrième génération augmentaient le risque d'événements thromboemboliques veineux. De plus, la HAS considère que les pilules de troisième et quatrième génération n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux pilules de première et deuxième génération.

Cette étude porte sur des femmes de 15 à 49 ans résidant en France et ayant eu au moins, un contraceptif oral combiné, remboursé par l'assurance maladie entre le 1 juillet 2010 et le 31 décembre 2011.

Les résultats de cette étude de cohorte ont été extraits à partir des données du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) et du PMSI, qui comprend des

informations sur l'ensemble des hospitalisations sur le territoire français. L'objectif de cette étude est de déterminer pour les COC de première, deuxième et troisième génération, les risques relatifs et absolus d'événements graves, comme une embolie pulmonaire (EP), un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un infarctus du myocarde (IDM). Cette étude a pris en compte le type de progestatif et le dosage en éthinylestradiol. Les femmes ayant des antécédents de cancers, d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels ont été exclues. Les critères de jugement étaient : le taux de cas d'EP, le taux d'AVC ischémique, le taux d'IDM et un critère composite associant les 3. Les résultats de l'étude CNAMTS ont été rendus après 4 mois de recherches.

L'étude a porté sur 4 343 692 femmes âgées de 28 ans en moyenne dont 69,2% étaient sous COC de 1ère / 2ème génération, 27,2% sous un COC de 3ème génération remboursé et 3,6% avait eu alternativement des COC de 1ère/2ème génération et 3ème génération. On remarque qu'il existe une différence de pourcentages entre l'utilisation des contraceptifs oraux combinés par les femmes incluses dans l'étude, et l'utilisation des COC de manière globale.

Cette différence s'explique par le fait que les COC non remboursés de troisième et quatrième génération ne sont pas pris en compte dans cette étude.

Concernant les femmes sous COC de 3ème génération, il s'agit de femmes plus jeunes âgées majoritairement de 15 à 19 ans, plus favorisées économiquement (moins de CMU complémentaire), moins à risque cardiovasculaire (diabète, HTA traitée, marqueur de tabagisme), moins souvent dans les suites d'une grossesse et plus souvent suivies par un gynécologue. [56]

5.2.2. Dans le monde:

D'autres pays ont également réévalué le rapport bénéfice/risque des COC au regard du risque de TV (États-Unis, Canada, Danemark) ; tous les avis sont concordants : le rapport bénéfice/risque reste positif.

La FDA a finalisé en avril 2012 la réévaluation du risque de TV associé aux COC contenant de la drospirénone. La FDA a refusé, en 2013, la demande du groupe de consommateurs « Public Citizen » de retirer du marché les pilules de 3ème génération. La FDA considère donc que le rapport bénéfice/risque des pilules de 3ème et 4ème génération reste positif. [50]

En décembre 2011, l'agence canadienne a rappelé que même s'il existe un sur-risque, le risque absolu de TV reste très faible chez les femmes prenant un COC contenant de la drospirénone.

L'agence canadienne recommande aux PS d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque individuel avant de prescrire ces COC.

En Allemagne, un formulaire de consentement est proposé aux femmes.

[49].

De nombreuses études épidémiologiques ont été effectuées depuis la mise sur le marché de la contraception hormonale et l'acétate de cyprotérone. Les résultats suivants concernent les thromboses veineuses et s'appuient sur plusieurs études et méta-analyses :

- Une étude de cohorte danoise (Lidegaard, BMJ) : entre 1995 à 2009, plus de 8 millions de femmes de 15 à 49 ans sans historique de maladie thromboembolique ont été suivies. [51]
- Une étude cas-contrôle néerlandaise (Hylckama, BMJ) : entre 1999 et 2004, 1524 patientes ont été incluses (femmes de moins de 50 ans non enceintes, à plus de 4 semaines post-partum, sans DIU). [52]
- Une méta-analyse concernant le risque de thrombose avec différents COC, publiée dans le BMJ en septembre 2013. Elle est basée sur 26 études (publications avec au moins 10 événements). [53]
- Une méta-analyse parue dans le « Best Practice & Research Clinical » : recherche systématique dans la base de données Medline, d'articles qui incluent des femmes qui utilisent les pilules de 3ème génération, et le développement de nouveaux progestatifs, publiés en anglais et reportant les risque de TE veineuse parmi les utilisatrices de contraception hormonale. [54]

5.2.2.1 Risque par rapport au lévonorgestrel:

Les études permettent de tirer les conclusions suivantes :

- Le risque est doublé avec la 3ème génération par rapport à la 2ème : le RR est de 1,7 (IC95% : 1,4 – 2,0). [54]
- Il n'y a pas de différence entre désogestrel, gestodène acétate de cyprotérone ou drospirénone, alors que norgestimate a montré un risque similaire au lévonorgestrel. D'après l'étude danoise, les RRA du désogestrel et du gestodène sont les suivants : 2,2 (IC95% : 1,7 – 3,0) pour désogestrel, 2,1 (IC95% : 1,6 – 2,8) pour le gestodène, 2,1 (IC95% : 1,6 – 2,8) pour la drospirénone.

Les pilules de 3ème génération, drospirénone et l'acétate de cyprotérone montrent plus de résistance à la protéine C activée et de déficit en protéine S, ainsi qu'une augmentation du taux de SHBG. [54]

5.2.2.2. Influence de la durée du traitement :

L'ensemble des études confirment un risque plus élevé les premiers mois.

5.2.2.3. Influence de la molécule d'œstrogène:

En ce qui concerne l'œstrogène naturelle, il n'y a pas de données cliniques sur le risque de TE veineuse actuellement, deux essais contrôlés et randomisés (cf. glossaire) suggèrent qu'elle serait moins délétère qu'une pilule de 2ème génération, en utilisant les marqueurs représentant du

risque de TE veineuse, mais ceci doit être confirmé par, en outre, des données biologiques. De plus, l'impact de ces nouvelles préparations doit être évalué sur le risque thrombotique. [54]

5.2.2.4. Influence de la dose de l'EE :

Le risque serait positivement corrélé à la dose d'EE : il a été montré que réduire les doses d'EE de 100 à 50 µg et de 50 à 30 µg était associé à une diminution du risque thrombotique. Mais les données comparant le risque de thrombose avec 20 ou 30 µg restent peu concluantes. Deux grandes études ont récemment suggéré que réduire la dose de 30 à 20 µg pourrait être associé à une diminution du risque thrombotique, spécialement pour les utilisateurs de pilules de 3ème génération. Néanmoins, d'autres données sont nécessaires pour confirmer cela. [54]

Le plus grand risque a été trouvé avec du lévonorgestrel associé à des doses d'EE de 50 µg : la prescription de cette association en cas de spottings avec des doses plus faibles d'EE expose donc à un risque sérieux de TV. [55]

Ainsi, le risque le plus bas est obtenu avec les associations suivantes :

- lévonorgestrel + 20 ou 30 µg d'EE : il n'y a pas de différence alors qu'on observe une différence avec le désogestrel à 20 ou 30 µg par exemple, ceci peut être expliqué par des effets inhibiteurs plus ou moins puissant du progestatif sur les effets procoagulants de l'EE.

5.2.2.5. Influence de la voie d'administration :

La voie parentérale semble plus thrombotique que la voie orale ; par rapport aux contraceptifs utilisant la même dose de progestatif par voie orale, les risques relatifs sont les suivants : 1,5 (IC95% : 1,2 – 1,8) pour le patch et 1,7 (IC95% : 1,3 – 2,3) pour l'anneau vaginal. Une étude randomisée comparant l'impact de l'EE par voie orale et vaginale sur les variables hémostatiques et les protéines du foie sensible à l'œstrogène montre une même diminution d'activité du système d'inhibition de la coagulation, une même modification du taux de SHBG et plus de résistance à la protéine C activée. [54]

5.2.2.6. Risque de la progestérone seule:

Les progestatifs microdosés pourraient être inertes par rapport au risque TE veineuse : des études récentes ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de TE veineuse par rapport aux non utilisateurs (RR = 1,45 (IC95% : 0,92 – 2,26)).

Mais la progestérone est aussi présente dans d'autres contraceptifs, présentant différentes voies d'administration et différents types de molécules ; leur risque de TE veineuse a été peu étudié. Deux études ont rapporté que le risque de TE veineuse avec l'acétate de médroxyprogestérone injectable est augmenté : RR de 3,2 (IC95% : 1,8 – 2,7) par rapport aux non-utilisatrices ; ceci peut être associé à ses effets glucocorticoïdes délétères. Le DIU au lévonorgestrel a été étudié dans 2 études et le risque semble faible : RR de 0,6 (IC95% : 0,4 – 0,8). [54] L'étude danoise étudie le risque de l'implant au lévonorgestrel, mais celle-ci comporte peu de cas (5 cas parmi 29

497 personnes – années) et ne peut donc conclure que l'étonorgestrel n'est pas associé avec un risque de thrombose (RR = 1,4 (IC95% : 0,58 – 3,38)).

5.2.2.7. Risque d'une femme souffrant d'une thrombophilie:

En 1994, Vanderbroucke et al. a comparé les risques de TE veineuse chez des femmes avec et sans thrombophilie. Cette étude montre que le risque est 30 fois plus élevé chez les femmes utilisatrices de COC avec une thrombophilie que chez les femmes non utilisatrices sans thrombophilie.

Plus récemment, Wu et al. a présenté une méta-analyse sur risque de TE veineuse chez des femmes utilisant des COC avec différentes thrombophilies.

-Le risque peut être classé de la façon suivante :

- Pilule micro-progestative et diu au lévonorgestrel ;
- Pilule de 2^{ème} génération ;
- Pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération, Diane 35®, patch et anneau vaginal (risque multiplié par 2 par rapport aux pilules de 2^{ème} génération) .

Les méthodologies sont très différentes d'une étude à l'autre, le risque relatif de thrombose veineuse par rapport aux non-utilisatrices est très variable (le risque serait multiplié par un facteur allant de 3,5 à 5).

5.2.2.8. Le risque d'embolie pulmonaire:

Sur la période observée, 991 femmes de l'étude avaient eu une embolie pulmonaire. Le risque absolu est de 33 pour 100 000 personnes-années. Après ajustement sur l'âge, le niveau social, les antécédents médicaux, la présence d'acte de gynécologie et le dosage en éthinyloestradiol, le risque relatif (RRa) d'EP des COC de 3^{ème} génération par rapport à celle de 2^{ème} génération était de 2,04. On peut donc aisément dire que les COC de troisième génération sont associés à un risque 2 fois plus élevé d'embolie pulmonaire que les COC de première ou deuxième génération. Concernant le dosage en éthinyloestradiol, les résultats montrent que le risque d'EP est significativement inférieur pour des dosages de 20µg dont le RRa est de 0,73 par rapport à un dosage de 30/40µg. De plus, il est montré que le désogestrel et le gestodène ont un risque d'EP bien supérieur au lévonorgestrel (référence lévonorgestrel = 1), ainsi le risque est de 2,14 pour le désogestrel et de 1,56 pour le gestodène. On peut donc dire qu'un dosage de 20µg d'éthinyloestradiol réduit le risque d'EP de 26% par rapport à un dosage de 30/40µg.

Concernant l'analyse par progestatif et dosage en éthinyloestradiol, on constate que deux associations ont un risque significativement inférieur d'EP.

Sachant que la référence est lévonorgestrel et EE à 30/40, l'association noréthistérone et EE à 35µg a un RRa de 0,41 et l'association lévonorgestrel et EE à 20µg a un RRa de 0,74. Dans cette

étude, trois associations ont été mises en évidence avec un RRA très supérieur à la référence, il s'agit de l'association norgestrel et EE à 50µg avec un RRA=1,81, l'association desogestrel et EE à 20µg avec un RRA=1,53 et l'association desogestrel et EE à 30/40µg avec un RRA=2,19.

Enfin, après ajustement des variables, on retrouve également un sur risque d'EP chez les femmes bénéficiant de la CMU complémentaire (1,5 fois). En effet, cette population de femme est défavorisée socialement et donc moins suivies médicalement. De plus, il existe également un sur risque d'EP chez les femmes les plus âgées (45-49 ans), avec un risque 4 fois supérieur à celui des 15-19 ans. En effet, dans cette population de femmes, il est plus fréquent de retrouver des facteurs de risques cliniques pouvant favoriser la survenue d'un tel événement, tout d'abord l'âge en lui-même est un facteur de risque puisqu'au-delà de 40 ans il est considéré comme un facteur de risque clinique. On peut également retrouver dans cette population, la prise de traitements concomitants ou des antécédents personnels qui peuvent participer à ce sur risque.

5.2.2.9. Le risque ischémique artériel:

Concernant le risque ischémique artériel, on distingue les cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et d'infarctus du myocarde.

S'agissant de l'AVC ischémique, durant la période observée, on retrouve 500 cas de femmes hospitalisées pour un AVC, soit un risque absolu de 17 pour 100 000 personnes-années. L'analyse par dosage d'œstrogènes montre que le risque des dosages à 20µg n'était pas significativement inférieur à celui du dosage à 30/40µg puisque le RRA est de 0,93 (IC 95% : 0,70 à 1,21).

S'agissant de l'IDM on dénombre 226 cas de femmes hospitalisées pour un IDM, soit un risque absolu de 8 pour 100 000 personnes-années. Concernant le dosage en éthinylestradiol, pour un dosage de 20µg le risque d'IDM était significativement inférieur par rapport aux dosages à 30/40µg puisque le RRA est de 0,61 (IC 95% : 0,36 à 0,98).

Concernant l'analyse par progestatif et dosage en éthinylestradiol, une association montre un RRA significativement supérieur par rapport à la référence lévonorgestrel et EE à 30/40µg, il s'agit de l'association norgestrel et EE à 50µg dont le RRA est de 2,62 (IC 95% : 1,52 à 4,17) pour l'AVC et 3,01 (IC 95% : 2,06 à 4,25) pour l'IDM.

Enfin, après ajustement des variables, comme pour le risque d'embolie pulmonaire, on constate que le risque d'AVC est multiplié par 22 et celui d'IDM par 81 entre le groupe des 15-19 ans et celui des 45-49 ans. De plus, les femmes bénéficiant de la CMU avaient 1,5 fois plus de risque d'AVC et 2,4 fois plus de risque d'IDM. Ces résultats sont liés aux mêmes paramètres que pour l'embolie pulmonaire, à savoir la présence de facteurs de risques cliniques plus fréquents chez les femmes de plus de 45 ans et la défavorisation sociale pour les femmes bénéficiant de la CMU.

En conclusion, on sait que le risque d'accident thromboembolique veineux existe dans la population générale et augmente avec l'âge, chez toutes les femmes, qu'elles soient ou non,

utilisatrices d'un contraceptif oral combiné. Ce risque est plus important chez les femmes utilisatrices d'un contraceptif oral combiné et, en particulier, quand celui-ci est de troisième ou de quatrième génération. Ce risque peut exceptionnellement se compliquer d'évolution fatale en cas d'embolie pulmonaire. [57]

5.3. Les pilules retirées du marché:

*Diane 35®

Diane 35® est sur le marché depuis 1987, les mises en garde concernant le risque TE veineux et artériel ont été introduites dans le RCP dès octobre 1997 et actualisées selon le schéma commun des œstrogénostatifs en 1998 et 2011. [58]

En 2013, Diane 35® est autorisée dans 135 pays et commercialisée dans 116 pays. Dans la majorité d'entre eux, l'indication est "acné" ou "maladie androgéno-dépendante", mais, dans certains cas, l'indication "contraception orale" est également associée.

En raison de son indication particulière dans l'acné, d'un usage possible hors AMM, et de son AMM antérieure à 2005, l'ANSM a initié l'analyse du bénéfice/risque de cette spécialité en janvier 2013. Cette réévaluation a été effectuée dans sa seule indication autorisée « Traitement de l'acné chez la femme », précisant que :

- L'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement.
- Le risque TE est multiplié par 4.
- Il existe des alternatives pour le traitement de l'acné.

Le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable dans le traitement de l'acné et l'ANSM décide d'engager une procédure de suspension d'AMM (à la date du 21 mai 2013). [59]

En mai 2013, le PRAC :

- Considère que le rapport bénéfice/risque reste positif, mais uniquement dans des indications restreintes de l'acné et sous réserve de modifications des conditions d'utilisation de ces produits.
- Considère comme modérée l'efficacité dans le traitement de l'acné.
- Propose de restreindre l'utilisation à une population cible.
- Recommande la mise en place d'un PGR (plan de gestion des risques) ainsi qu'une communication renforcée à l'attention des femmes et des professionnels de santé.

Les ventes ont baissé de 75 % entre décembre 2012 et mars 2013 : il s'agit d'une diminution considérable.

L'arbitrage de la Commission européenne, rendu le 25 juillet 2013, a conclu à un rapport bénéfice/risque favorable, mais l'indication a été restreinte : elle est limitée au traitement de deuxième intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie et/ou d'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer (après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique). Il a également été précisé que ces spécialités ont une action

contraceptive et qu'elles ne doivent donc pas être prescrites en même temps qu'un autre contraceptif hormonal. Les informations concernant le risque TE associé à l'utilisation de Diane 35® et de ses génériques ont été renforcées dans l'AMM.

De plus, un PGR a été demandé aux laboratoires concernés, incluant la mise en place de mesures de minimisation du risque et d'études d'utilisation du médicament. Par ailleurs, Diane 35® et ses génériques font dorénavant l'objet d'une surveillance renforcée.

Suite à cette décision européenne, l'ANSM a donc levé la suspension des AMM : certaines spécialités ont été remises sur le marché français depuis janvier 2014. [60]

En décembre 2014, une lettre aux PS informe de la mise à disposition de documents visant à minimiser le risque TE : document d'aide à la prescription et carte patiente (qui sera intégrée dans chaque boîte des spécialités concernées) ; ces documents sont validés par les autorités françaises et européennes dans le cadre du PGR. [61]

LAPARTIE PRATIQUE

➤ Patientes et Méthodes

Il s'agit d'une étude épidémiologique de nature descriptive transversale réalisée sur un échantillon aléatoire des femmes.

Objectif principale :

Evaluer l'incidence de l'accident thromboembolique chez l'utilisation des contraceptifs hormonaux dans la wilaya de TIPAZA. Les données collectées portaient sur une période de un mois allant du 10 Avril au 12Mai 2022.

Objectifs secondaire :

-Chercher la prévalence de l'utilisation de la contraception hormonale.
-Recueillir des données détaillées sur les effets indésirables résultants de l'utilisation de pilules contraceptives par les femmes étudiées.

METHODOLOGIE :

1. Population étudiée/ lieu :

Elle est constituée de 100 femmes volontaires choisies aléatoirement, appartenant à des groupes socioculturels différents, venant consulter dans la PMI de Bourkika et PMI de Cherchell, résidant dans la wilaya de Tipaza, sélectionnées à partir des critères d'inclusion et d'exclusion.

1.1. Critères d'inclusion :

Toute femme en âge de procréer, utilisant un moyen de contraception actuellement (afin de cerner la prévalence d'utilisation de la pilule) , ainsi Toute femme en âge de procréer n'utilisant pas un moyen de contraception actuellement mais ayant utilisé la pilule auparavant (dans le but d'étudier l'historique d'usage et leurs connaissances de ce moyen de contraception et comprendre les raisons de son abandon), habitant la région de Tipaza et acceptant de participer à l'étude en étant d'accord pour fournir les renseignements nécessaires.

1.2. Critères d'exclusion :

Toute Femme n'étant pas en en âge de procréer, toute femmes en âge de procréer n'utilisant pas un moyen de contraception actuellement et n'ayant jamais expérimenté la pilule.

2. Taille de L'échantillon (nombre de patientes enquêtés) :

Aucun effectif représentatif n'a été calculé faute de données épidémiologiques permettant de le déterminer. Le recueil s'est fait de façon aléatoire sur les membres de la population étudiée, l'objectif était de récupérer un minimum de 100 questionnaires exploitables.

3. Déroulement de l'enquête :

Après validation du questionnaire de la part de Médecin Chef de service « Professeur MENSEUR », après l'explication du déroulement de l'étude et ses objectifs ; une réponse positive a été obtenue.

On a suivi la méthode face à face au patientes qui assiste pour acquérir la pilule contraceptif, cette méthode présente l'avantage de recueillir les réactions et les commentaires par les femmes interrogées et de s'assurer de la compréhension des questions.

Les femmes ont étaient informées sur les objectifs de cette enquête en insistant sur le caractère anonyme et la confidentialité absolue des données, elles répondaient aux questions dans un deuxième temps et a la fin on leur a laissé la parole en cas où elles auraient des questions ou des commentaires.

La durée de poser le questionnaire s'étendait de 5 à 10 min, les femmes étaient libres de répondre ou non au questionnaire. Quelques femmes n'avaient pas répondu par manque de temps. Au total 100 questionnaires ont été recueillis.

3.1. Le Questionnaire :

Afin d'interroger un grand nombre de patientes, Le questionnaire semblait être l'outil le plus adapté et le plus efficace pour recueillir les données sur un sujet aussi intime qu'est la contraception. Le questionnaire est Une méthode qui permet de garantir l'anonymat des femmes qui pouvaient ainsi s'exprimer plus librement.

Afin de pouvoir répondre aux objectifs fixés, le contenu du questionnaire (**annexe I**) portait sur 2 axes principaux :

-La première partie (I) : concernait les informations permettant de décrire le profil des femmes questionnées : Age, le nombre d'enfants, type de contraception en cours.

- La deuxième partie(II) : étudiait l'utilisation de la pilule (changement de pilule, effets secondaires rencontrés avec la pilule, prescription et délivrance de la pilule, échec, satisfaction ...).

Le questionnaire est composé de réponses fermées, une seule question ouverte permettait aux femmes de s'exprimer librement si elles ont des questions ou des remarques concernant la contraception orale.

Un item « Autre » a été parfois inséré afin que la patiente puisse ajouter une éventuelle réponse à laquelle nous n'aurions pas pensé.

3.2. Saisie et traitement des données :

Après 1 mois de recueil, les données ont tout d'abord été saisies dans le logiciel Microsoft. puis des graphes ont été réalisés à l'aide du même logiciel.

Nous avons réalisé une double saisie des données pour exclure les erreurs, ainsi les deux enquêtrices ont complété séparément la base de données puis une comparaison des masques de saisie a été effectuée. Si une erreur ressortait de la confrontation entre les deux bases nous nous retournions vers les données sources (questionnaires).

3.3. Analyse des données :

3.3.1 L'Analyse descriptive :

Dans un premier temps, une analyse descriptive a été réalisée, Les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et leurs écart-types ; quant aux variables qualitatives, elles ont été décrites avec des pourcentages, le tout réalisé à l'aide du logiciel Microsoft office Excel, Version 2007.

3.3.2 L'Analyse Statistique :

Une Analyse statistique a été réalisée afin d'identifier les variables pouvant influencer les réponses des enquêtées à l'aide des tests statistiques.

4. RESULTATS :

Dans un premier temps, une analyse descriptive a été réalisée, suivie d'une Analyse statistique afin d'identifier les variables pouvant influencer les réponses des enquêtées.

4.1. L'Analyse descriptive :

Les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et leurs écart-types ; quand aux variables qualitatives, elles ont été décrites avec des pourcentages, le tout réalisé à l'aide du logiciel Microsoft office Excel, Version 2007.

4.2. Données sociodémographiques et médicales

-L'âge :

La moyenne d'âge de l'ensemble des femmes de l'étude est de **32.33** ans.

Les âges extrêmes oscillent de **22 ans** pour la plus jeune à **55 ans** pour la plus âgée.

10%(n=10) des femmes interrogées ont entre 20 et 25 ans ;

21%(n=21) ont entre 25 et 30 ans ;

21% (n=21) ont entre 30 et 35 ans ;

27% (n=2) ont entre 35 et 40 ;

15% (n=15) ont entre 40 et 45 ;

et enfin les plus âgées représentent **6 % (n=6)** des femmes ont plus de 45 ans.

La répartition des patientes selon l'âge est illustrée par le graphe suivant :

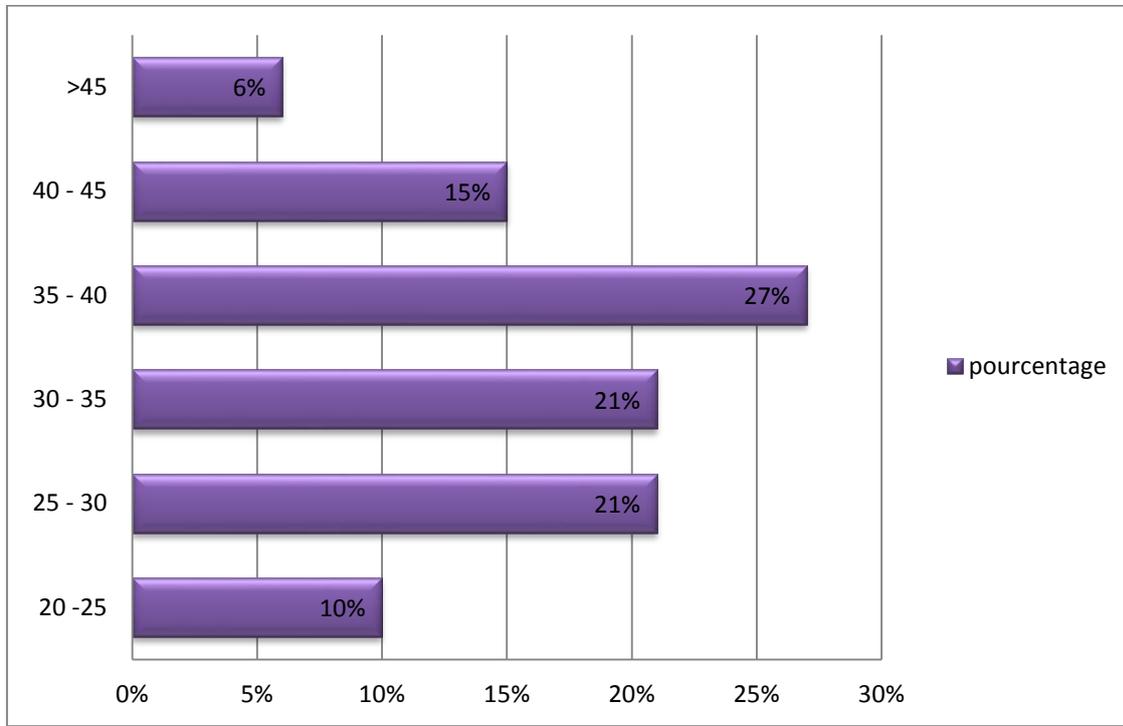


Figure 15: Répartition de la population de l'étude selon l'âge

-Le nombre d'enfants :

Le nombre moyen d'enfants par femme est **2.76**. Le maximum est de 6 enfants par femme, le minimum est de 1.

Parmi les 100 femmes enquêtées :

16% (n=16) ont un seul enfant ;

34% (n=34) ont 2 enfants ;

23% (n=23) ont 3 enfants ;

16% (n=16) ont 4 enfants ;

Les autres ont 5,6 avec un faible pourcentage (moins de 8%).

La figure suivante résume la répartition des femmes selon le nombre d'enfants :

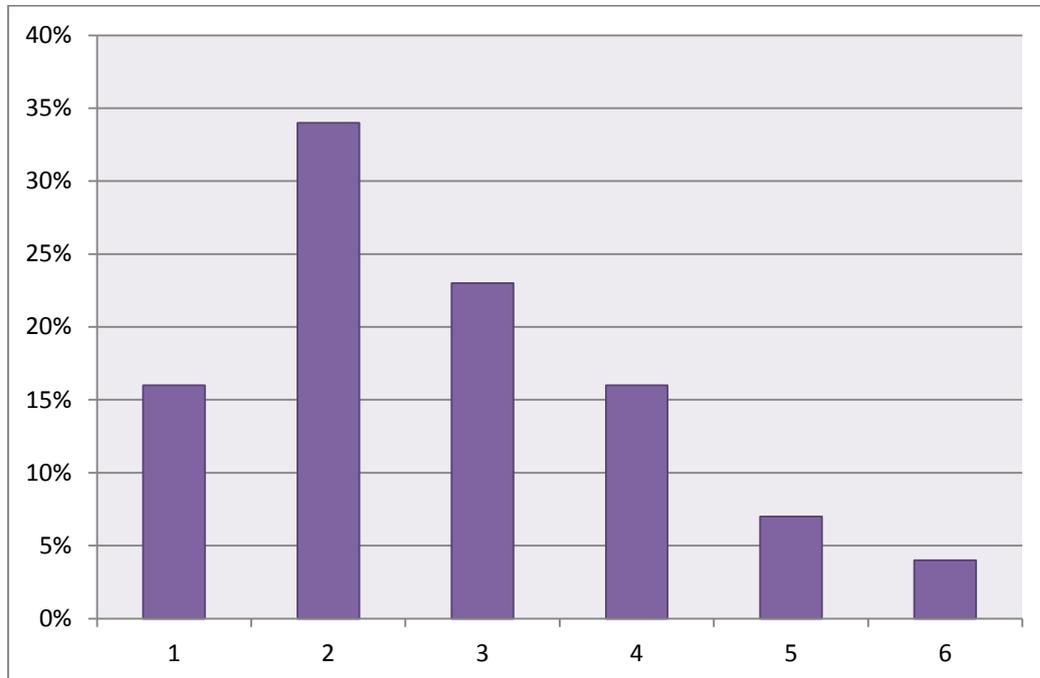


Figure 16: Répartition des femmes selon le nombre d'enfants

-Nom de la pilule utilisée et type de génération :

A partir des noms des pilules donnés par les femmes enquêtées, nous les avons réparties par types de pilule utilisée.

Parmi les femmes interrogées utilisant la pilule comme moyen de contraception au moment de l'enquête ($n=91$), **66% ($n=60$)** prennent une contraception œstroprogestative combinée (COC). Elles sont **34% ($n=31$)** à avoir une contraception microprogestative.

La figure suivante représente une classification par génération des pilules utilisées par les femmes interrogées :

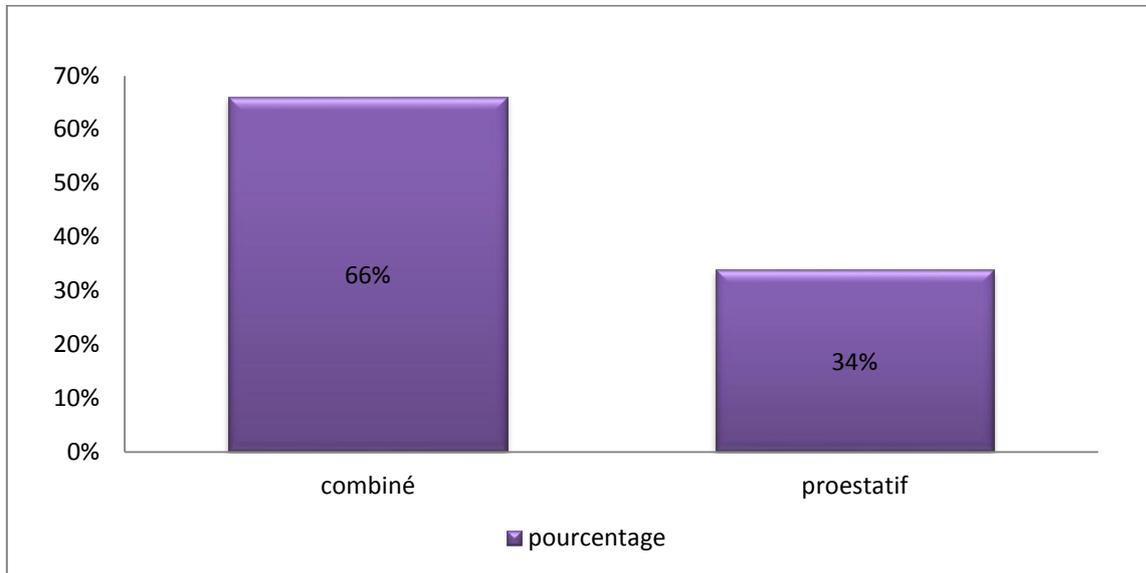


Figure 17: classification des pilules utilisées par génération.

-L'Usage de la contraception :

91% (n=91) des femmes interrogées utilisent actuellement un moyen de contraception hormonal (pilule) contre **9% (n=9)** n'utilisant aucun moyen contraceptif.

La figure suivante représente la répartition des patientes selon la pratique de la Contraception (utilisation de la pilule):

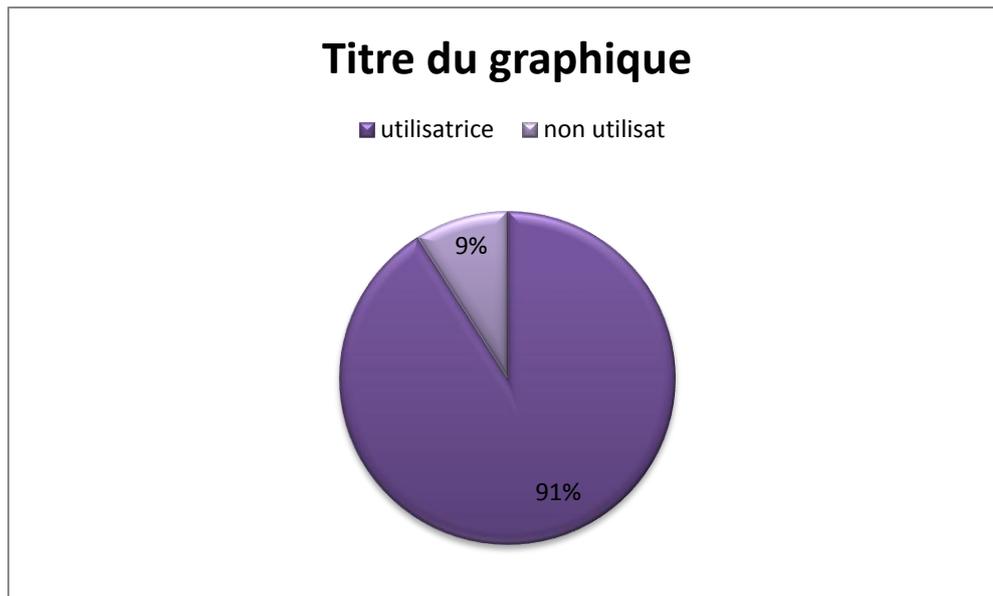


Figure 18: Répartition des femmes selon l'utilisation ou non d'un moyen contraceptif.

-Les effets indésirables de la pilule :

Pour l'ensemble des femmes qui utilisent la pilule comme moyen de contraception actuel (n=91), **70%** d'entre elles déclarent subir des effets secondaires ou maladie lié à la pilule. Contre **30%** disant n'avoir subi aucun effet secondaire lié à la pilule.

Parmi les femmes ayant déclaré subir des effets secondaires à la pilule, plusieurs réponses sont possible :

2% d'entre elles souffrent de troubles de l'humeur (anxiété, stress...).

La prise de poids et l'hyperlipidémie sont des effets indésirables ressentis par **13%** d'entre elles.

D'autres problèmes tels que les céphalées, migraine **11 %**, les varices **3%**, diabète **9%**, **HTA 25%** et seulement **1% (n=1)** qui ont subit un AVC suite à une HTA (Thrombose) chez une femme âgée de 46 ans qui a utilisée une pilule contraceptif de 3ème génération (COC oestroprogestatif), pendant 4 ans

La figure suivante montre les différents effets secondaires et maladies ressentis par les femmes :

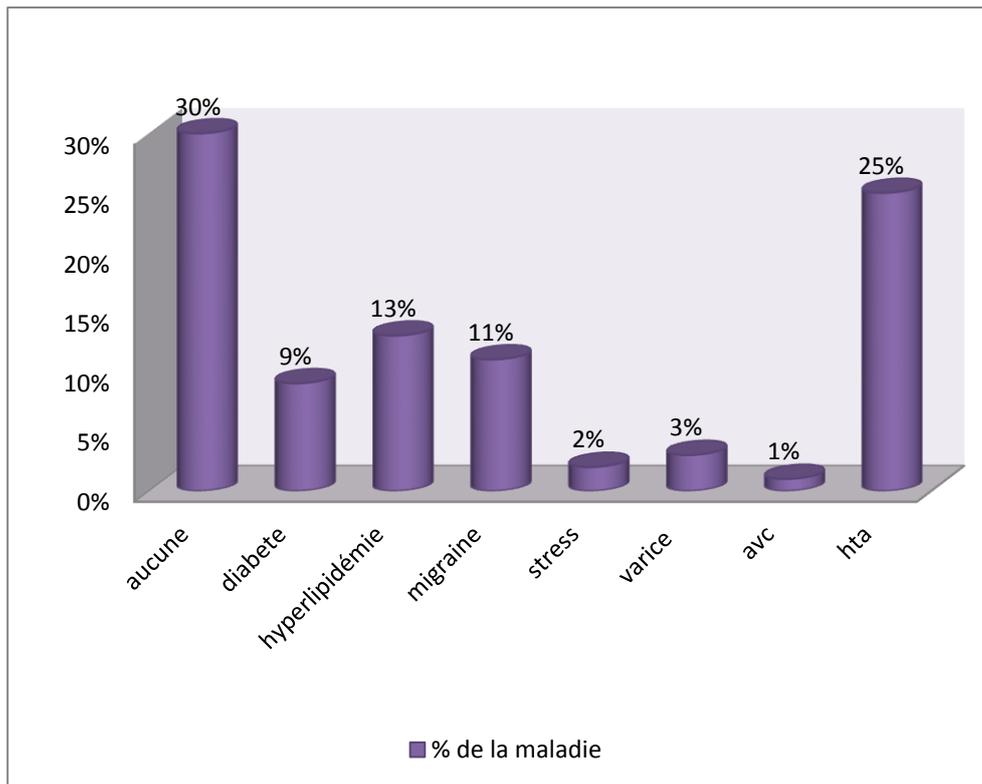


Figure 19: Les effets secondaires ressentis par les patientes.

5. Discussion :

Cette partie a pour objectif de faire un état des lieux sur l'usage des contraceptifs oraux ainsi que l'état des connaissances des femmes utilisatrices de ce moyen de contraception ; Toutes ces informations sont nécessaires si l'on veut, en tant que pharmacien, orienter au mieux les conseils lors de la délivrance.

➤ Données sociodémographiques et médicales.

Age :

L'ensemble de la population interrogée est relativement hétérogène point de vue âge.

La population de l'échantillon est âgée en moyenne **32,33**ans,

Notre enquête révèle que l'âge n'influe pas sur les connaissances des femmes en matière de contraception orale. La proportion de femmes ayant recours à la pilule est la plus importante entre 25 et 40 ans puis elle baisse progressivement avec l'âge jusqu'à 50 ans.

-D'après l'enquête FECOND sur l'utilisation des méthodes contraceptives selon l'âge, réalisée en 2010 par l'INSERM, la proportion de femmes ayant recours à la pilule est la plus importante entre 18 et 19 ans (associée au préservatif dans un certain nombre de cas) puis elle baisse progressivement avec l'âge jusqu'à 49 ans [62], ce qui n'est pas retrouvé dans notre étude, cette

tranche d'âge n'appartient pas aux femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux dans notre population étudiés.

Le nombre d'enfant :

Dans notre étude le nombre moyen d'enfant est de **2,76**; dont une majorité des femmes ayant un ou deux enfants. Le maximum est de 6 enfants.

Les femmes ayant un nombre d'enfant élevé ont tendance à utiliser les méthodes contraceptives modernes (pilule, implant...).

L'Usage de la contraception :

Sur l'ensemble des femmes interrogées, **91%** d'entre elles utilisaient un moyen de contraception hormonale au moment de l'enquête, la pilule étant le moyen contraceptif le plus utilisé. **9%** suivie des méthodes naturelles.

-Les résultats de notre étude se rapprochent des résultats obtenus par une enquête similaire de **CAUSSÉ Camille [63]** où la pilule était le moyen contraceptif le plus utilisé avec un pourcentage de **81%**, et un faible pourcentage des femmes qui utilisent le patch et l'anneau vaginal, notre enquête ne révèle aucune femme utilisant ces moyens vu leur indisponibilité sur le marché algérien.

Ces résultats s'expliquent le fait que la pilule soit un moyen contraceptif efficace et simple à utiliser dont l'activité pharmacologique est rapidement réversible ce qui en fait le moyen contraceptif le plus utilisé par les femmes.

Type de pilule :

Notre enquête a révélé un nombre important de femmes exposées à la contraception orale combinée avec un pourcentage de **66%** des femmes utilisatrices de la pilule hormonal, et **34%** sont utilisatrices de la contraception orale progestative. Ces contraceptifs hormonaux sont de 2^{ème} et de 3^{ème} génération. Celles de première génération étant non commercialisées en Algérie.

Accident thromboembolique :

Le taux de risque de l'accident thromboembolique reste faible ou presque nulle avec un pourcentage de **1%** parmi les patientes qui utilisent la pilule et surtout les pilules de 3^{ème} et de 4^{ème} génération qui contiennent les deux hormones COC (oestroprogestative).

-Une étude a montré qu'en raison du nombre important des femmes exposées aux pilules de troisième et quatrième génération, 1167 événements thromboemboliques veineux en moyenne pourraient être évités chaque année si toutes les femmes utilisaient des pilules de première et de deuxième génération. [64]

Malheureusement au vue des résultats de notre étude, ce risque ne semble pas être pris en considération, d'ailleurs aucune femme ne connaît le type de génération de sa pilule, elles ignoraient même l'existence d'une classification par génération des pilules.

Ailleurs dans le monde, le constat est autre, la tendance est à privilégier les pilules de première et seconde génération comme le démontre l'étude de **CAUSSÉ Camille [63]**, ou les pilules de deuxième génération sont majoritairement utilisées par les femmes (**69%**), alors que les pilules de troisième génération et de quatrième génération représentent respectivement **10% et 9%**, et l'étude de **LAMANDE Tiphaine [65]** ou une nette prescription des pilules de deuxième génération s'affichait : (**64,4%**) des femmes étaient concernées, alors que les pilules de troisième génération ne sont utilisées que par **18,6%**, et celle de première génération par **0,6%** des femmes utilisatrices de pilules.

Enfin, on remarque un nombre considérable des femmes prenant des pilules progestatives pures ceci s'explique par le fait qu'il s'agisse d'une bonne alternative pour les femmes ayant des contre-indications à l'utilisation de COC (sauf dans le cas d'accidents thromboemboliques veineux évolutifs). [66]

Effets indésirables de la pilule :

Dans notre étude la majorité des femmes ont déclaré avoir rencontré des gênes liées à la pilule (**70%**). Le problème des troubles de l'humeur (stress, tristesse...), l'hyperlipidémie, et l'HTA sont les plus souvent cités par les femmes sous pilule. Ces symptômes sont accompagnés fréquemment de maux de tête et de troubles des règles.

-Dans autre enquête similaire de **M.N. Laveissière et C. Péliissier [67]** le problème de la prise de poids reste le plus fréquent chez les femmes sous pilule et ce dans toutes les tranches d'âge (il atteint **48 %** avant l'âge de 24 ans), les autres effets reste faibles.

En conclusion :

Ce travail a montré que très peu d'accidents thrombotiques sous pilules surviennent chez des femmes n'ayant pas de facteurs de risque associés.

Cette étude a aussi montré que les thromboses emboliques sont moins fréquentes que les autres effets indésirables et que cet accident thromboemboliques apparaissent chez des femmes ayant d'autres facteurs de risque.

Ce travail a également permis de distinguer les principaux facteurs de risques impliqués dans la survenue de ces événements indésirables. Pour les thromboses, il s'agit de l'âge de la patiente et de ses antécédents ; Ces facteurs de risques sont donc normalement présents chez les femmes avant les accidents thrombotiques.

Les contraceptions EP ont représenté et représentent encore à l'heure actuelle une avancée majeure pour la vie des femmes.

Leur principal risque sur le plan statistique est le risque thromboembolique qui reste cependant faible.

Quelques évaluations ont été réalisées et ont montré que ces risques devraient pouvoir être évités en tous les cas, si les facteurs de risque étaient systématiquement bien pris en considération.

Ainsi, la prévention auprès des médecins et l'éducation des médecins et des femmes représentent des Etapes majeurs dans la prescription d'une contraception hormonale.

Pour chaque prescription, il est nécessaire de mettre dans un plateau de la balance le risque thromboemboliques et dans l'autre plateau, l'efficacité, la tolérance et les effets non contraceptifs de la pilule EP.

Les facteurs de risque ont une influence dans la survenue des accidents thromboemboliques et la détection de ces derniers restes primordiaux pour limiter les risques encourus.

RECOMMANDATION

Rôle du pharmacien dans la sensibilisation au danger de la pilule contraceptive hormonale :

La plupart des moyens de contraception sont disponibles en pharmacie, sur ordonnance ou en libre accès, remboursés ou non.

Le pharmacien détient une place privilégiée et dispose d'atouts pour intervenir dans la prévention et l'information auprès des patients. C'est en effet un professionnel de santé facile d'accès, et de plus en plus disponible. Leur proximité facilite le contact avec le public et chaque jour 4 millions de personnes franchissent les portes des officines.

La pilule reste aujourd'hui encore la méthode de contraception la plus utilisée en France : de ce fait son utilisation peut parfois être banalisée, faisant oublier son statut de médicament. Le rôle du pharmacien lors de sa dispensation est alors primordial, notamment afin de rappeler qu'elle présente, comme tout médicament, des contre-indications, des précautions d'emploi et des effets indésirables.

3-1-1- La délivrance :

C'est particulièrement au moment de la première délivrance de contraceptifs oraux que les conseils du pharmacien sont indispensables. Cependant, le pharmacien doit à chaque fois qu'il délivre un moyen de contraception s'assurer que l'utilisatrice connaît bien son utilisation.

Lors de la première délivrance, il est utile de rappeler que pour que la contraception soit efficace immédiatement, la plaquette doit être débutée le premier jour des règles. Si l'utilisatrice désire commencer la contraception à n'importe quel moment du cycle, il lui faut alors utiliser une méthode complémentaire (préservatif) durant les 7 premiers jours. Une fois la plaquette commencée, il est important de respecter la prise quotidienne toujours au même moment de la journée. Le schéma d'administration de la pilule contraceptive peut être contraignant et ne convient pas toujours au mode de vie de l'utilisatrice. Alors, lorsque ces oublis deviennent trop fréquents, c'est aussi le rôle du pharmacien de rappeler à la patiente qu'il existe de nombreux autres moyens de contraceptions disponibles. C'est d'ailleurs concernant ces oublis que le pharmacien d'officine est très souvent interrogé spontanément par les patientes.

3-1-2- Le rappel des contre-indications :

Bien que les pilules de 3ème et 4ème génération ne soient aujourd'hui plus remboursées, leur délivrance n'est pas anodine et doit être accompagnée des mêmes conseils que les autres pilules contraceptives.

L'interrogatoire sur les antécédents familiaux, personnels et les facteurs de risque cardiovasculaires doit être d'autant plus rigoureux et complet que ces pilules exposent à un risque accru d'accidents thromboemboliques.

Les contre-indications et précautions d'emploi des pilules OP doivent être rappelées afin de sensibiliser l'utilisatrice.

3-1-3- L'analyse des interactions médicamenteuses :

Le pharmacien est aussi amené à détecter les éventuelles interactions avec des médicaments délivrés avec ou sans ordonnance. Ces interactions peuvent être repérées au moyen de l'historique de délivrance de l'officine ou du dossier pharmaceutique. Parfois aucun de ces deux outils n'est disponible, et le pharmacien doit savoir poser les bonnes questions.

La concentration sanguine des hormones contraceptives peut être augmentée ou diminuée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments, selon qu'ils produisent une induction ou une inhibition enzymatique. Ces interactions amplifient les variations pharmacocinétiques inter et intra individuelles déjà importantes des contraceptifs oraux.

Les contraceptifs oraux peuvent aussi à leur tour modifier le métabolisme d'autres médicaments, altérant l'efficacité ou les effets secondaires de ceux-ci.

3-1-4- Médicaments pouvant diminuer la biodisponibilité des contraceptifs oraux :

Les inducteurs enzymatiques sont nombreux. Parmi eux, on retrouve certains anticonvulsivants, antifongiques, antibiotiques et anti-rétroviraux.

Ils induisent en particulier le CYP 3A4 qui est majoritaire chez l'homme et qui catalyse une hydroxylation de l'EE. Le métabolisme de l'œstrogène est accéléré diminuant alors sa bioactivité.

Certains antibiotiques sont inducteurs enzymatiques tandis que d'autres interfèrent avec le cycle entéro-hépatique des contraceptifs oraux. Ils modifient la flore intestinale qui est normalement responsable de l'hydrolyse des stéroïdes conjugués afin qu'ils puissent être réabsorbés pour prolonger leur demi-vie. Les antibiotiques empêchent donc la dé-conjugaison des stéroïdes, augmentent leur excrétion fécale et diminuent leur efficacité.

3-1-5- Influence des œstroprogestatifs sur l'action d'autres médicaments :

Un grand nombre de médicaments sont des substrats des CYP 2D6 et 2C19, dont l'activité peut être modifiée par la prise régulière d'EE. Ainsi, l'EE pourrait ralentir la dégradation hépatique de certains médicaments, augmenter ainsi leur demi-vie plasmatique, leur activité mais aussi leur toxicité.

On peut ainsi noter une légère diminution de l'élimination de certaines benzodiazépines, de la théophylline, de la caféine et de la prednisolone chez les utilisatrices de pilules OP. Au contraire, l'élimination de certains antalgiques, tels que l'aspirine et le paracétamol, augmente. Cependant, ces modifications restent modérées et ne justifient à priori aucune attitude systématique.

En revanche, l'influence des œstroprogestatifs sur d'autres médicaments nécessite une surveillance et une éventuelle adaptation des doses. C'est le cas de l'insuline, de certains antidiabétiques oraux, de la ciclosporine et du flunarizine (Sibélium®).

3-1-6-Conduite à tenir en cas d'oubli :

Au total, près de 6 millions de femmes prennent la pilule quotidiennement et seule une minorité la prend correctement. Deux tiers des utilisatrices (66%) sont concernés par des oublis fréquents de pilule.

Les femmes sont insuffisamment informées sur la conduite à tenir en cas d'oubli de pilule ou de retard à la reprise d'une plaquette.

Afin d'apporter une réponse adaptée et un conseil de qualité face à ce type de problème, le pharmacien doit recueillir auprès de la patiente le maximum d'informations, dans un espace de confidentialité si possible. Les recommandations à ce sujet sont complexes et la conduite à tenir diffère selon le type de pilule, le nombre de comprimés oubliés, le moment du cycle auquel a lieu l'oubli...

Il est donc important que l'équipe officinale mette à jour régulièrement ses connaissances en matière de contraception.

Bien entendu le rôle de prévention du pharmacien est primordial dans cette situation. Aussi, des cartes « que faire en cas d'oubli » sont disponibles dans les officines et peuvent être distribuées au moment de la délivrance d'une pilule contraceptive.

3-2- Conseils à l'officine :

La pilule est efficace si elle est prise régulièrement et, comme tous les médicaments, elle présente des contre-indications, des précautions d'emploi et des effets indésirables. Le rôle du pharmacien lors de la dispensation de la pilule est donc important. C'est l'occasion de détecter d'éventuelles :

interactions médicamenteuses, notamment avec des médicaments disponibles sans ordonnance, et contre-indications telles qu'on vient de l'évoquer pour les antécédents personnels et/ou familiaux de MTEV.

Le pharmacien rappellera également à la patiente :

- les modalités d'instauration de la contraception orale pour une première délivrance.
- les modalités de prise, l'importance de l'observance et la conduite à tenir en cas d'oubli, afin de limiter les échecs de contraception.
- que la seule méthode efficace pour se protéger des infections sexuellement transmissibles (IST) est le préservatif (masculin ou féminin) qui doit être utilisé systématiquement, en plus de la pilule, tant qu'il n'existe pas de partenaire régulier et qu'un dépistage n'a pas été effectué.

Il informera également la patiente sur la survenue d'éventuels effets indésirables pouvant être graves et, si besoin, sur d'autres méthodes de contraception, en particulier si les contraceptifs oraux ne sont pas adaptés au mode de vie de la patiente ou si les oublis sont trop fréquents.

Il pourra parfois orienter, si nécessaire, la patiente vers le médecin généraliste traitant, le gynécologue ou un autre professionnel de santé.

Enfin, le pharmacien pourra rappeler que la consommation de tabac est fortement déconseillée avec la prise d'un contraceptif hormonal. La contraception œstroprogestative est d'ailleurs contre-indiquée chez les femmes de plus de 35 ans fumant plus de 15 cigarettes par jour. Dans cette situation, il est nécessaire d'orienter la patiente vers son médecin pour changer de contraceptif s'il n'est pas adapté. Le pharmacien peut également rappeler à la patiente les risques encourus et les avantages de l'arrêt du tabac.

Il est souhaitable que l'équipe officinale se forme et mette à jour régulièrement ses connaissances en matière de santé sexuelle et de contraceptif car, les connaissances et les recommandations dans ce domaine évoluent constamment.

Notons que les contraceptifs oraux œstroprogestatifs ne doivent pas être utilisés, en principe, durant l'allaitement et sont contre-indiqués durant les 3 premières semaines du *post-partum*.

Les contraceptifs microprogestatifs sont utilisables en cas d'allaitement et ce dès la 3ème semaine après l'accouchement. Cette utilisation est possible en raison de leur efficacité et de leur innocuité vis-à-vis de l'allaitement et du nouveau-né .

Les effets indésirables liés à la contraception orale peuvent gêner son utilisation au long cours et entraîner, pour certains d'entre eux, une inquiétude chez la patiente. Le pharmacien, souvent premier interlocuteur pour évaluer la gravité de ces symptômes, doit savoir rassurer et éventuellement orienter la patiente vers une consultation médicale.

CONCLUSION

Bien que l'on ait observé récemment une modification des habitudes contraceptives des femmes dans le monde, la contraception orale oestroprogestative reste à l'heure actuelle le moyen de contraception le plus utilisé. Lors de la première consultation pour la mise en place d'une contraception, il est important de ne pas réduire le choix des méthodes seulement à la pilule oestroprogestative, de respecter les recommandations et de réaliser un dépistage très soigneux des divers facteurs de risque de MTEV. Cet entretien préalable est absolument nécessaire pour trouver la méthode contraceptive qui convient le mieux à la patiente en fonction des risques personnels ou familiaux. La mise en place d'une contraception efficace a pour objectif principal de ne pas augmenter le nombre de grossesses non désirées et donc de ne pas augmenter les risques de MTEV qui leur sont associés. Le risque de MTEV est d'ailleurs plus élevé en cas de grossesse et de post-partum qu'en cas de prise d'un contraceptif de 3ème ou 4ème génération. Il est donc important de ne pas arrêter brutalement la prise d'un contraceptif de 3ème ou 4ème génération sans avis et sans suivi médical. Il est préférable de discuter avec son médecin de la possibilité de changer de méthode contraceptive et d'établir, parmi toutes les méthodes possibles, quel contraceptif sera le plus adapté.

Suite au scandale médiatique, concernant les risques de maladie thromboembolique sous pilule, l'interdiction des pilules de 3ème et 4ème génération ne semble pas raisonnable compte tenu de leur tolérance clinique parfois supérieure aux contraceptifs de 2ème génération ayant un climat plus androgénique.

Actuellement, les possibilités en matière de choix de méthode contraceptive sont relativement étendues. Cependant, à ce jour, aucun moyen contraceptif n'est infaillible et une mauvaise observance constitue la principale cause d'échec de la contraception. Afin d'améliorer cette observance, d'autres méthodes ont été développées (stérilets, anneaux, patches, implants) l'objectif est d'obtenir une contraception de longue durée, réversible et sans effets indésirables. L'avenir de la contraception hormonale pourrait reposer sur le développement de travaux de recherche dans le but d'identifier de nouvelles cibles contraceptives.

Dans ce contexte de méfiance croissante à l'égard des médicaments, le professionnel de santé a plus que jamais un rôle indispensable à jouer dans l'information et la prévention auprès des utilisatrices.

PERSPECTIVE

La contraception idéale du futur devra être une contraception tout aussi efficace et tout aussi bien tolérée, avec les mêmes bénéfices que les pilules EP mais avec un risque vasculaire si possible encore plus faible.

Développement d'une pilule de 5^{ème} génération basée sur l'utilisation de l'œstrogèneestétrol, il s'agit d'un œstrogène naturel produit par le fœtus humain. L'estétrol, autre œstrogène produit uniquement pendant la grossesse par le fœtus, aurait un faible impact sur le foie et les seins. Il est en cours d'évaluation, en association à un progestatif comme le levonorgestrel ou l'étonogestrel, pour une potentielle pilule du futur.

**Nous espérons que ce mémoire pourra être un outil utile
pour promouvoir le bon usage de la
contraception orale !**

ANNEXES

Questionnaire sur «LA CONTRACEPTION ORALE » POUR LA PATIENTE

Partie I: Données sociodémographiques et médicales

I. 1. quel Age avez vous

I.2. Combien d'enfants avez-vous :

I.3. Utilisez-vous une contraception Actuellement?

-Oui / Non

Si NON, pourquoi ?

-Grossesse

-Désir de grossesse

-Autre

Si Oui, quelle contraception utilisez-vous ?

-Pilule

- Préservatif

-Stérilet Méthodes naturelles (Retrait, Calcul)

-Implant

- Autres

précisez :.....

Pour les patientes qui utilisent un autre moyen de contraception que la pilule

I.4. Avez-vous déjà pris la pilule auparavant ?

-Oui / Non

Si Non, Raison de non choix de la pilule ?

-Peur d'Effets secondaires Moins Efficace

-Peur d'oubli Autre, préciser

-Raisons médicale (Maladie)

Si Oui, raison de changement de la pilule ?

-Effets secondaires

-Moins Efficace

-Problème d'observance(Oubli)

-Raisons médicale (Maladie)

Partie II: Utilisation de la pilule évaluation de la conformité de CO

Les questions de la partie II sont dirigées vers les patientes qui utilisent La pilule comme un moyen de contraception

II.1. Quelle est le nom de votre pilule:

Elle est de :

-Première Génération Troisième Génération

-Deuxième Génération Quatrième Génération

-Je ne sais pas

II.2. Est-ce il y'a eu un changement de la pilule :

Oui / Non

Si oui cause du changement :

précisez :.....

II.3./Ressentez-vous des gênes liées à votre Pilule actuelle?

- Troubles digestives (Nausées, Vomissement...)
- Céphalées migraineuses ou non
- Prise du poids
- Nerfs

II.4 .Lors de la prescription de votre pilule avez-vous bénéficié de conseil d'utilisation:

-OUI / NON

II.5.Lors de la délivrance de votre pilule avez-vous bénéficié de conseil d'utilisation:

-OUI / NON

II.8.Souffrez vous d'une des maladies suivantes :

- Hypertension Artérielle
- Diabète
- Troubles du bilan lipidique
- Présence ou ATCD de thrombose veineuse (phlébite, embolie pulmonaire...)
- Présence ou ATCD de thrombose artériel (AVC, infarctus...)
- Problème de la coagulation sanguine.
- Migraine

Savez- vous si l'un de vos parents souffre d'une des maladies suivantes ?

- Problème veineux (phlébite, embolie pulmonaire)
- Problème artériel (AVC, infarctus de myocarde...)
- Problème de la coagulation du sang.

QUESTIONS POSEES AU COMPTOIR

Certaines questions peuvent être posées au comptoir lors de la délivrance d'un contraceptif et le pharmacien se doit d'y apporter au mieux des réponses et d'informer les femmes sur les risques et l'ensemble des méthodes de contraception à leur disposition. Cette partie a pour but d'apporter des éléments de réponses à des questions fréquemment posées au comptoir.

Comment savoir si je prends une pilule de 3e ou de 4e génération ?

La « génération » de pilule dépend du progestatif.

La patiente peut :

- Vérifier la composition sur la boîte.

- Demander directement à son pharmacien ou son prescripteur.

Quels sont les FR dont il faut tenir compte si l'on prend la pilule ?

Il s'agit de l'âge (supérieur à 35 ans), l'obésité, les antécédents personnels ou familiaux d'accidents Thromboembolique, une intervention chirurgicale ou une immobilisation prolongée. Le risque est également majoré en cas de présence de facteurs génétiques favorisant les thromboses veineuses (thrombophilie).

Le risque de thrombose artérielle est quant à lui augmenté en présence d'un ou de plusieurs FR connus d'athérosclérose (tabac, HTA, diabète et hypercholestérolémie).

Dois-je arrêter la pilule de 3ème génération ou 4ème génération ?

Non, l'arrêt n'est pas recommandé, notamment si la femme supporte bien cette pilule. De plus, le risque est plus élevé au cours de la 1ère année de traitement. Le pharmacien doit inciter la patiente à s'orienter vers son médecin traitant, son gynécologue ou une sage-femme, voire le planning familial, pour faire le point sur son traitement et en changer si besoin est.

Tout arrêt d'une contraception sans remplacement par un autre moyen expose à un risque de grossesse non désirée.

J'ai arrêté la pilule. Puis-je la reprendre ?

La patiente peut reprendre la pilule dans les conditions indiquées sur la notice. Le pharmacien doit néanmoins l'inciter à se protéger entre-temps, notamment en conseillant un autre moyen de contraception non hormonal. S'il s'agit d'une pilule de 3ème ou 4ème génération, la patiente peut se tourner vers le prescripteur pour faire le point et reprendre ou non cette pilule.

Les autres voies d'administration comportent-elles des risques ?

Les autres moyens de contraception hormonaux peuvent comporter des risques. C'est le cas du patch et de l'anneau vaginal. Si la patiente prend une pilule de 3ème génération, le changement de sa contraception pour un patch ou un anneau vaginal n'est pas forcément la bonne alternative. Par contre, l'implant ne contient qu'un progestatif, et ne présente donc pas les risques semblables à ceux des pilules de 3ème et 4ème génération.

Pourquoi ne pas utiliser uniquement des pilules progestatives ou des DIU ?

Certaines femmes présentent une intolérance ou des contre-indications à l'utilisation de ces modes de contraception, il faut un large choix de méthodes contraceptives pour que chaque femme puisse bénéficier d'une contraception adaptée, respectant ses FR, ses besoins et ses souhaits.

Quel est exactement le risque de thrombose des contraceptifs (facteur par rapport à une personne qui ne prend pas de contraceptif hormonal) ?

Le risque est environ multiplié par 2 par la prise de pilule de 1ère ou 2ème génération et par 4 avec les pilules de 3ème et 4ème génération.

Quels sont les risques des pilules de 3ème et 4ème génération ?

Les complications vasculaires des pilules sont connues et rares. Parmi celles-ci, les TV (phlébite, embolie pulmonaire) sont plus fréquentes (risque environ multiplié par 4) avec les pilules de 3ème et 4ème génération qu'avec celles de 1ère et 2ème génération (risque environ multiplié par 2).

Il existe également un risque de TA (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) quelle que soit la génération de la pilule utilisée.

Il appartient au médecin ou sage-femme de rechercher, lors de la consultation, les FR comme des problèmes vasculaires préexistants et un tabagisme, les contre-indications, et les besoins de surveillance particulière.

Mon médecin m'a récemment prescrit une pilule de 2ème génération, quels sont les risques de ces pilules ?

Les complications vasculaires des pilules sont connues et rares.

Il existe un risque de TA (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) quelle que soit la génération de la pilule utilisée.

Le risque de TV (phlébite, EP) est en moyenne deux fois moindre qu'avec les pilules de 3ème et 4ème génération, mais ce risque existe quand même.

Parmi les pilules de 2ème génération, quelles sont celles qui présentent le moins de risque ?

Une récente étude, réalisée par l'assurance maladie, montre que les pilules oestroprogestatifs qui ont les plus faibles dosages en œstrogène (20 µg) semblent associées à un moindre risque d'embolie pulmonaire et d'infarctus du myocarde.

Les femmes doivent aussi savoir que les pilules les plus faiblement dosées en œstrogènes peuvent avoir des effets indésirables de type de saignements intermenstruels notamment, qui ne sont pas graves et qui sont expliqués sur les notices de ces produits.

Qu'est-ce qu'une thrombose veineuse ?

C'est la formation d'un caillot (thrombus) dans une veine. Elle est qualifiée de profonde quand elle se rapporte à une veine profonde.

La gravité d'une TV des membres inférieurs est liée au fait que le caillot peut se détacher de la paroi de la veine (le caillot s'appelle alors un embolie). Ce caillot peut alors être entraîné dans la circulation sanguine puis se bloquer au niveau de l'artère pulmonaire et être responsable d'une EP. L'EP est une urgence vitale car elle peut, lorsqu'elle est sévère, entraîner la mort par asphyxie (arrêt cardio-respiratoire).

La suspicion d'une TVP ou d'une EP nécessite une consultation médicale urgente et la réalisation d'examen complémentaires pour affirmer ou infirmer le diagnostic.

Qu'est-ce qu'une thrombose artérielle ?

La TA est provoqué par la formation d'un caillot dans une artère qui occasionne une diminution ou un arrêt de l'alimentation en sang d'un tissu, d'un organe ou d'un membre irrigués par cette artère. Cette situation provoque en particulier des complications de type syndrome coronariens aigus et AVC.

Quels sont les signes cliniques évocateurs d'EP ?

L'EP constitue une urgence (peut aller jusqu'à un arrêt cardio-respiratoire), les symptômes se manifestent de façon soudaine.

Celle-ci se manifeste par une douleur brutale au thorax, une dyspnée (essoufflement ou respiration rapide), une tachycardie, une toux pouvant s'accompagner d'expectorations sanglantes.

Quels sont les signes cliniques évocateurs d'AVC ?

L'AVC est soudain et se manifeste de la façon suivante : déformation de la bouche, troubles de la parole ou de la compréhension, anomalie de la vision (perte soudaine ou vision trouble), confusion soudaine, maux de tête ou migraine intense, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un seul côté du corps. Il s'agit d'une urgence médicale.

Il y a également possibilité d'AIT (« mini AVC ») qui est un déficit neurologique régressant rapidement (moins de 1 heure) et non visible à l'imagerie.

Il est également possible d'observer des thromboses au niveau d'autres artères, notamment au niveau des membres inférieurs.

Quel est le risque de TV avec les COC contenant de l'oestradiol ?

De nouveaux COC ont été récemment commercialisés avec de l'œstradiol à la place de l'EE. Il n'existe actuellement pas suffisamment de données pour conclure sur le risque de TV avec ces associations. Les mises en garde et PE concernant le risque de thrombose s'appliquent de la même manière qu'avec les autres COC.

Qu'en est-il des pilules comportant un progestatif seul comme Cerazette® (désogestrel) ou Microval® (lévonorgestrel)?

Les données montrant un sur-risque thromboembolique veineux ou artériel ne concernent que COC.

Les pilules comportant un progestatif seul ne font pas partie des pilules entraînant ce sur-risque.

Existe-t-il des tests à réaliser pour vérifier si je peux continuer à prendre ma pilule de 3^{ème} et 4^{ème} génération sans risque ?

Avant toute prescription, le médecin doit, lors d'un interrogatoire exhaustif, rechercher les risques et tout élément facteurs de CI.

Il est recommandé qu'un bilan biologique soit systématiquement réalisé au moment de la mise en route de la contraception afin d'établir : détermination du cholestérol total, des TG, de la glycémie à jeun. Ce bilan doit être renouvelé tous les cinq ans.

BIBLIORAPHIES

- [1] : Actualité N°22 Santé MAG, (2013). Société Algérienne de la fertilité et de la contraception.2013, p.15
- [2] Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Revue des Maladies Respiratoires* 2012;29:254–66. doi:10.1016/j.rmr.2011.12.001.Thèse: Contraception Orale OEstroprogestative et Risque Thromboembolique Veineux, Soutenue publiquement le 24 Novembre 2014 Par Melle Camille Bourey.
- [3]. DHONT Marc. History of oral contraception. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* [en ligne]. Décembre 2010, Vol. 15, Suppl 2, p. 12-1. Thèse: Les Différents Contraceptifs Oraux : Leur prescription, Leur Utilisation, Leur Risques d'utilisation, Evolution des connaissances et Conséquences en terme de Prescription et d'utilisation, Soutenue le 23 Mars 2015 par Madame Elisa BOUTET.
- [4]. Médarus, Portrait de médecins, Gregory Pincus et Margaret Sanger [en ligne] .Thèse: Les Différents Contraceptifs Oraux : Leur prescription, Leur Utilisation, Leur Risques d'utilisation, Evolution des connaissances et Conséquences en terme de Prescription et d'utilisation, Soutenue le 23 Mars 2015 par Madame Elisa BOUTET.
- [5]. COVA A. – *Féminismes et néo-malthusianismes sous la IIIème République : « La liberté de la maternité »* – Paris : L'Harmattan, 2011, 293 p., p.137.
- [6]. Université de Case Western Reserve à Cleavland. Oral contraceptive pill [en ligne], 2010 Thèse: Les Différents Contraceptifs Oraux : Leur prescription, Leur Utilisation, Leur Risques d'utilisation, Evolution des connaissances et Conséquences en terme de Prescription et d'utilisation, Soutenue le 23 Mars 2015 par Madame Elisa BOUTET.
- [7]. ANSM. Réévaluation du rapport bénéfice/risque de Diane 35. 2013.
- [8]. ANSM. Pour la sécurité des patientes, l'ANSM engage une procédure de suspension de l'AMM de Diane 35 et de ses génériques. *Communiqué*. 2013. 93
- [9] : Dr ChafikaMazouni, Dr Jean-Pierre Menard, Pr Marc Gamberre, (2010). Le livret de l'externe, Gynécologie Obstétrique. Edition Tsunami.2002, p849-857
- [10]- Fertility, Sterility 2003; 80, 39-4
- [11]-Shoham, 1991, FertilSteril
- [12]-.SERFATY David et al. Contraception Paris, Edition Elsevier Masson, 2011, 543 pages, Abrégés de Médecine, 4ème édition.
- [13]-. MONASSIER Laurent. Module E04 : Pharmacologie clinique, Chapitre 15 . bases pharmacologiques du maniement de contraceptifs et des antagonistes des estrogènes et de la progestérone. Université de médecine de Strasbourg [en ligne]. Janvier 2013.
- [14]-. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français. Item 27 : Contraception, support de cours (version PDF) [en ligne]. Année 2010-2011.

- [15]: ANNE SIBUET, (2009). La contraception de la bonne connaissance par le pharmacien au bon usage par le patient.thèse pour l'obtention du titre docteur en pharmacie.Université JOSEPH FOURIER. Faculté de pharmacie de GRENOBLE.2009.
- [16]: bis SERFATY D,2008. comment l'utilisation des contraceptifs a -t-elle évolué en France en 2007?. 2008
- [17]- Un progestatif de 1ere génération égale un de 2eme génération.
- [18]- The medical letter 21-1-1993
- [19]- Contraception technology 18 Editions New-York ardent media
- [20]- Comme Gerazette a base de Desogestrel ou Microvala base de Levonorgestrel,
- [21]- En France ils n'ont pas obtenu l'autorisation sur le marché pour cette indication ! La pilule contraceptive Pr. H. Joyeux Ed. Du Rocher p : 103
- [22]- Comme, Luteran, Orgametril
- [23]- Ce point d'exclamation ce justifie pleinement, car une analyse de Minerva (2002 ; 31 (7) 370-1) était arrivée à la conclusion que les progestatifs de synthèse ne sont pas indiqués pour le syndrome prémenstruel.
- [24]- Trends Endocrinol. Metab. 2008 July 19 (5) 167-74
- [25]-Precrire ; 2014 363:p22
- [26]: N. Bajos, C.Moreau, H. Léridon, M. Ferrand « pourquoi le nombre d'avortements n'a-t-il pas baissé en France .
- [27]: Données fournies par l'enquête COCON
- [28]- Dupont A. Physiologie de l'hémostase primaire 2013.
- [29]- Benjamin, R. Physiologie de la coagulation. [En ligne] 2013. [Citation : 15 décembre 2014.] diderot.fr/M1/UE8/cours/2012/UE8b/Richard-Courscoag_2013.pdf. - 84 -

- [30]-Chassot, PG ; Marcucci ,C. Coagulation, anticoagulation et hémostasie. *Précis d'anesthésie cardiaque*. [En ligne] [Citation : 12 Avril 2015.] Disponible sur : <http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/Chapitre8/voicellul.html>.
- [31]-Allain, P. Fibrinolyse. *Pharmacorama*. [En ligne] Août 2008. [Citation : 27 Avril 215.] Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa6.php>.
- [32]-Ditisheim, S ;Goossens, N ; Hadengue, A et al. Coagulation et cirrhose : un nouveau regard. *Revue Médicale Suisse*. [En ligne] 2012. [Citation : 21 Decembre 2014.]
- [33]- ANSM. Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques. *Lettre aux professionnels de santé*. 2014.
- [34]-Jamin, C. Les pilules de "seconde génération" : sont elles la réponse aux risque vasculaires ? *Conférence*. Metz : s.n., 2014. Gynecole.
- [35]- Becker, M ; ElAdssi, H ; Petitpain, N et al. Etude thrombose grave, Contraception Hormonale et Acétate de Cyprotérone. Nancy : s.n., 2013.
- [36]- ANSM. Contraceptifs Oraux Combinés. *Document d'aide à la prescription*. 2014.
- [37]- ANSM. Questions – Réponses pilule contraceptive. *Questions/Reponses*. 2013.
- [38]- ANSM. Questions – Réponses pilule contraceptive. *Questions/Reponses*. 2013.
- [39]. Bureau, G. Contraception orale et thrombose. [En ligne] 2014. [Citation : 18 juillet 2014.] Disponible sur <http://soumission.sfh.cyim.com/data/ModuleMiseEnLigne/Generation/Html/Web/evenements/8/programmes/20/sessions/518.html>.
- [40]. Gervais, R; Talbert, M; Willoquet, G. *Guide Pharmaco Clinique*. s.l. :Wolterskluwer, 2013.
- [41]. Biron, P ; Brugere, S ; Chabbert-Buffet, N et al. Thrombose et contraception estroprogestative : mise au point d'un groupe de travail pluridisciplinaire. *Elsevier*. 01 Mai 2013.
- [42]. Graesslin, O; Quereux, C. Mise au point sur la contraception. 2005, Vol. 34.
- [43]. ANSM. Quelles sont les données sur le risque thrombotique issues de la base nationale de pharmacovigilance ? *ANSM*. [En ligne] [Citation : 2 Decembre 2014.]
- [44]. Bouchard, P, et al. *Contraception orale et risque vasculaire* .s.l. : Académie Nationale de Médecine, 2013.
- [45]. ANSM. Contraceptifs oestroprogestatifs de 3ème génération et risque thromboembolique veineux. *ANSM*. [En ligne] 28 Septembre 2001. [Citation : 20 Novembre 2014.] Disponible sur :
- [46]. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Pilules de 3ème et 4ème générations : Marisol Touraine réaffirme l'importance de la contraception dans les meilleures conditions de sécurité. *Communiqué de presse*. 2013.
- [47]. ANSM. Contraceptifs hormonaux combinés (pilules, anneau vaginal et patch) : Position finale du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) - Point d'information. *ANSM*. [En ligne] 25 novembre 2013. [Citation : 25 novembre 2014.] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Contraceptifs-hormonaux-combines-pilules-anneau-vaginal-et-patch-Position-finale-du-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP-Point-d-information>
- [48]. ANSM. L'utilisation des contraceptifs depuis 1 an et les actions mises en place. 2014.

- [49]. Bajos, N; Bohet, A; Panjo, H et al. La crise de la pilule en France : Vers un nouveau modèle contraceptif ? [éd.] INED. *Population & Sociétés*. mai 2014, Mai 2014, 511.
- [50]. Bouchard, P, et al. *Contraception orale et risque vasculaire* .s.l. : Académie Nationale de Médecine, 2013.
- [51]. Lidegaard, Ø ; Løkkegaard, E ; Svendsen, A et al. Hormonal contraception en risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*.2009, 339.
- [52]. Helmerhorst, F ;Hylckama, V ; Vandenbroucke, J et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose end progestogentype : results of the MEGA case-control study. *BMJ*.2009, 339.
- [53]. De Bastos, M; Dekkers, O; Helmerhorst, F et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis : systematic review and network meta-analysis. *BMJ*.12 Septembre 2013.
- [54]. Canonico, M, et al. Hormormonal contraceptives and venous thromboembolism : An epidemiological update. *Best practice & Research Clinical*. 2013, Vol. 27.
- [55]. De Bastos, M; Dekkers, O; Helmerhorst, F et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis : systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 12 Septembre 2013.
- [56]. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Risque d'EP, d'AVC ischémique et d'IDM chez les femmes sous contraceptifs oral combiné en France : une étude de cohorte sur 4 millions de femmes de 15 à 49 ans à partir des données du SNIIRAM et du PMSI. Juin 2013, (consulté en 07/2014)
- [57]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux COC en France entre 2000 et 2011, rapport de mars 2013 (version PDF) [en ligne]. Mars 2013 (consulté en 08/2014)
- [58]. ANSM. Réévaluation du rapport bénéfice/risque de Diane 35. 2013.
- [59]. ANSM. Pour la sécurité des patientes, l'ANSM engage une procédure de suspension de l'AMM de Diane 35 et de ses génériques. *Communiqué*. 2013. 93
- [60]. ANSM. Diane 35 et ses génériques. ANSM. [En ligne] [Citation : 27 Novembre 2014.] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/%28offset%29/0>.
- [61]. ANSM. Diane 35 et ses génériques (acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg) : mise à disposition de documents visant à minimiser le risque thromboembolique. *Lettre aux professionnels de santé*. 2014.
- [62] : Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C,(2012). La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? *Population et Sociétés*. 2012, n°492.
- [63] : CAUSSÉ Camille, (2015). Connaissances et perceptions de la contraception orale : enquête auprès de 200 jeunes femmes en MIDI-PYRÉNÉES. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université TOULOUSE II PAUL SABATIER, faculté des sciences pharmaceutiques.2015
- [64] : Tricotel A, Raguideau F, Collin C, Zureik M, (2014). Estimate of Venous Thromboembolism and Related-Deaths Attributable to the Use of Combined Oral Contraceptives in France. 2014, p. 9: 1-9.
- [65] : LAMANDE Tiphaine, (2013). l'information detenue par les patientes leur

permet-elle de gerer correctement un oubli de pilule?. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine.Université de NANTES, faculté de médecine.2013.

[66] : Bouchard P, Spira A, Ville Y, Conard J, Sitruk-Ware R, (2013). Contraception orale et risque vasculaire. Rapport Académie Nationale de Médecine .2013, p.1-16.

[67] : M.N. Laveissière, C. Pélissier, M.G. Lê ,(2002). Oral contraception in France in 2001: results of an opinion poll survey conducted on 3609 women between 15 and 45.2002, p.221-222

NOM ET PRENOM 1 :KEBAILI Imene
Adresse Mail : imenkebaili93@gmail.com

NOM ET PRENOM 2 :GUERROUMI Asma Nihad
Adresse Mail :nina19963110@gmail.com

Résumé :

Le risque d'accident thromboembolique se caractérise par la formation d'un caillot de sang dans un vaisseau. On parle de phlébite quand c'est la veine qui est touchée, et d'embolie quand il s'agit du poumon. La maladie est multifactorielle, ce qui rend le risque parfois compliqué à évaluer.

Cette thèse a pour but d'apporter des réponses par rapport à l'utilisation de la contraception hormonale et le risque thromboembolique.

Nous avons mené une étude épidémiologique sur 100 femmes volontaires choisies aléatoirement, appartenant à des groupes socioculturels différents, venant consulter dans la PMI, dans le but d'évaluer l'incidence de l'accident thromboembolique avec l'utilisation des contraceptifs hormonaux. L'âge moyen des femmes était de 32,33 ans, les plupart utilisent une contraception orale combinée.

Ce travail a montré que très peu d'accidents thrombotiques sous pilules surviennent chez des femmes n'ayant pas de facteurs de risque associés.

Mots clés: accident thromboembolique, contraception hormonale, femme, pilules.

Abstract:

The risk of thromboembolic accident is characterized by the formation of a blood clot in a vessel. We speak of phlebitis when the vein is affected, and of embolism when it comes to the lung. The disease is multifactorial, which makes the risk sometimes complicated to assess. This thesis aims to provide answers regarding the use of hormonal contraception and the risk of thromboembolism.

We conducted an epidemiological study on 100 randomly selected volunteer women, belonging to different socio-cultural groups, coming to consult in the PMI, with the aim of evaluating the incidence of thromboembolic accident with the use of hormonal contraceptives. The average age of women was 32.33 years, most use combined oral contraception.

This work has shown that very few thrombotic accidents under pills occur in women with no associated risk factors.

Key words: thromboembolic accident, hormonal contraception, women, pills.

ملخص:

يتميز خطر الإصابة بحادث الانصمام التخثري بتكوين جلطة دموية في وريد. نتحدث عن التهاب الوريد عندما يتأثر هذا الأخير و عن الانسداد عندما يتعلق الأمر بالرئة، المرض متعدد العوامل مما يجعل تقييم الخطر معقدا في بعض الأحيان. تهدف هذه الأطروحة إلى تقديم إجابات بخصوص استخدام موانع الحمل الهرمونية و خطر الإصابة بالجلطة الدموية . أجرينا دراسة وبائية على 100 امرأة متطوعة تم اختيارهن عشوائيا، ينتمين إلى مجموعات اجتماعية وثقافية مختلفة، بهدف تقييم وقوع حادث الانصمام التخثري باستخدام موانع الحمل الهرمونية. كان متوسط عمر النساء 32.33 سنة، ومعظمهن يستخدمن وسائل منع الحمل الفموية المركبة. أظهر هذا العمل أن عددا قليلا من حوادث الجلطات تحت تأثير الحبوب الهرمونية تحدث عند النساء مع عدم وجود عوامل خطر مرتبطة.

الكلمات المفتاحية : الانصمام التخثري، موانع الحمل الهرمونية، امرأة، حبوب منع الحمل .