

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N°5

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

par

Claire JOUVET

Présentée et soutenue publiquement le 23 mars 2004

**QUELLE PREMIERE CONTRACEPTION ORALE
ESTROPROGESTATIVE CHEZ LA FEMME DE MOINS DE 35 ANS**

Président : Monsieur le Professeur H.J. PHILIPPE

Directeur : Monsieur le Docteur Y. LE NOC

Composition du Jury

Président du jury : Monsieur le Professeur H.J. PHILIPPE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Y. LE NOC

Membres du jury : Monsieur le Professeur M. BOURIN

Monsieur le Professeur J.Y. GROLLEAU

Madame le Docteur F. VINCENT

Invité du jury : Monsieur le Docteur J. COLLET

A Monsieur le Professeur Henri-Jean PHILIPPE,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression d'un profond respect et le témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Yves LE NOC,

Merci d'avoir accepté de m'aider et de me conseiller sur ce travail.

Je vous remercie pour votre contribution et votre disponibilité.

A Monsieur le Professeur Michel BOURIN,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury et de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Jean-Yves GROLLEAU,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury et de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Françoise VINCENT,

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Que tu juges ce travail est pour moi un grand honneur.

A Monsieur le Docteur Jacky COLLET,

Vous m'avez accueillie dans votre service, merci pour votre enseignement.

Soyez assuré de toute mon estime.

LISTE DES ABREVIATIONS

Dr : Docteur

µg : microgramme

mg : milligramme

g : gramme

EE : éthinylestradiol

I. Pearl : indice de Pearl

Ref : référence

TVP : thrombose veineuse profonde

CO : contraceptif oestroprogestatif

IMC : indice de masse corporel

AMM : autorisation de mise sur le marché

SOMMAIRE

Sommaire

INTRODUCTION	p.1
CHAPITRE 1	p.3
I. HISTORIQUE	p.4
A. Découverte des hormones sexuelles.	
1. Les progestatifs	
2. Les estrogènes	
B. Elaboration de la contraception orale	
C. Législation française	
1. Avant 1920	
2. La loi de 1920	
3. Après la guerre 1939-45	
4. La loi Neuwirth de 1967	
5. La loi Veil 1975	
6. La loi 2001	
II. PHYSIOLOGIE	p.10
A. Rappel physiologique.	
1. Le cycle	
2. L'axe hypothalamo-hypophysaire	
a. Hypothalamus	
b. Hypophyse	
3. Régulation du cycle menstruel	
4. Modification des organes et tissus cibles pendant le cycle.	
a. Les organes génitaux	
b. Les seins	
c. Les autres organes	
B. Les stéroïdes ovariens.	
1. Les estrogènes	
a. Nature	
b. Origine	
c. Transport dans le sang	
d. Mode d'action	
e. Dégradation.	
2. La progestérone	

- a. Nature
 - b. Origine
 - c. Transport dans le sang
 - d. Mode d'action.
 - e. Dégradation.
3. Les androgènes.
- a. Nature
 - b. Origine
 - c. Transport dans le sang.
 - d. Mode d'action
 - e. Dégradation

III. LES ESTROGENES ET PROGESTATIFS EN THERAPEUTIQUE p.21

A. Généralités

B. Mode d'action

C. Les différents stéroïdes utilisés.

- 1. Les estrogènes
- 2. Les progestatifs
 - a. Les progestatifs de première génération
 - b. Les progestatifs de deuxième génération
 - c. Les progestatifs de troisième génération
 - d. Autres

D. Modalités d'association

- 1. Méthode combinée
- 2. Méthode séquentielle
- 3. Mode d'administration
- 4. Tableau des pilules estroprogestatives disponibles en France au 12.12.2002

E. Contre indications

- 1. Absolues
- 2. Relatives

CHAPITRE 2 : Les résultats de notre recherche bibliographique p.28

I. EFFICACITE CONTRACEPTIVE p.29

A. Instruments de mesure de l'efficacité contraceptive.

- 1. Indice de Pearl
- 2. Activité ovarienne
 - a. Taille des follicules ovariens
 - b. Biologie

- B. Etudes basées sur l'indice de Pearl
 - 1. Etudes comparatives avec un composant fixe
 - a. Comparaison du progestatif
 - b. Comparaison du dosage en éthinylestradiol.
 - c. Comparaison des différentes séquences (mono/bi/triphasique)
 - 2. Etudes comparatives avec deux produits différents (existant en France)
 - 3. Etudes non comparatives
 - 4. Articles à partir de revue de littérature
 - a. Tableau des différents indices de Pearl.
 - b. Articles en fonction des dosages en éthinylestradiol et du progestatif.
 - c. Articles comparant mono/bi/triphasique.
 - 5. Les tableaux

- C. Etudes basées sur l'activité ovarienne.
 - 1. Etudes comparatives avec un composant fixe
 - 2. Etudes comparatives sans composant fixe
 - 3. Etudes non comparatives
 - 4. Revues de la littérature
 - a. Articles selon le dosage en éthinylestradiol
 - b. Articles en fonction du progestatif

- D. Commentaires

II. RISQUES CARDIOVASCULAIRES	p.46
A. Définition des accidents cardiovasculaires	p.46
1. Les thromboses veineuses	
2. L'infarctus du myocarde	
3. Les accidents cérébrovasculaires	
B. Mécanismes supposés des accidents cardiovasculaires de la contraception hormonale estroprogestative	p.48
1. Les effets des estroprogestatifs sur l'hémostase	
2. Les effets des estroprogestatifs sur le métabolisme lipidique	
a. En physiologie	
b. Actions des estrogènes	
c. Actions des progestatifs	
d. Actions de l'association estroprogestative	
3. Effets sur le métabolisme glucidique	
4. Effets sur la tension artérielle	
C. Le risque thromboembolique	p.51
1. Les études de 1995 et 1996	
a. L'étude OMS	
b. L'étude des généralistes britanniques	

- c. L'étude internationale
- d. L'étude hollandaise
- 2. Les conséquences
- 3. Le débat
 - a. Ce qui semble établi
 - α. Les contraceptifs estroprogestatifs augmentent le risque de thrombose
 - β. Le risque de thrombose veineuse est augmenté en cas d'obésité et d'antécédent familial de thrombose veineuse ou d'anomalie héréditaire de l'hémostase
 - γ. Le risque est augmenté en début d'utilisation
 - b. Ce qui reste polémique
 - α. Les problèmes de méthode
 - β. Dosages en éthinylestradiol
 - γ. La polémique sur les progestatifs de troisième génération
 - δ. Acétate de cyprotérone

D. L'infarctus aigu du myocarde p.60

- 1. Augmentation du risque sous pilule estroprogestative
- 2. Risque majoré en cas de facteur de risque
 - a. Tabagisme
 - b. Hypertension artérielle
 - c. Autres facteurs de risque
- 3. Risques liés à la composition des pilules estroprogestatives
 - a. Selon le dosage en éthinylestradiol
 - b. Selon le type de progestatif

E. Les accidents vasculaires cérébraux p.63

- 1. En fonction de la composition des pilules
 - a. Selon le dosage en éthinylestradiol
 - b. Selon le progestatif
- 2. En fonction des facteurs de risque
 - a. Rôle déterminant de l'hypertension artérielle
 - b. Les autres facteurs de risque

III. PILULES ESTROPROGESTATIVES ET CANCER p.66

- A. Pilules estroprogestatives et cancer du sein
- B. Pilules estroprogestatives et cancer de l'ovaire
- C. Pilules estroprogestatives et cancer de l'endomètre
- D. Pilules estroprogestatives et cancer du col de l'utérus

IV. TOLERANCE CLINIQUE p.69

- A. Saignements intermenstruels

- B. Aménorrhée sous pilules estroprogestatives
- C. Poids
- D. Autres

CHAPITRE 3 : Discussion	p.72
I. Qualité de la revue de la littérature	p.73
A. Notions générales	p.73
1. Présentation des résultats	
2. Différents types d'études et d'articles	
a. Différents types d'études	
b. Différents types d'articles	
3. Niveau de preuve et force de recommandation	
B. Adaptation à notre revue de la littérature	p.76
1. Efficacité contraceptive	
2. Risques cardiovasculaires	
a. Mécanismes supposés des accidents cardiovasculaires de la contraception hormonale estroprogestative	
b. Le risque thromboembolique	
c. L'infarctus aigu du myocarde	
d. Les accidents vasculaires cérébraux	
3. Pilules estroprogestatives et cancer	
a. Cancer du sein	
b. Cancer de l'ovaire	
c. Cancer de l'endomètre	
d. Cancer du col de l'utérus	
e. Au total	
4. Tolérance clinique	
II. Guide pratique	p.87
1. Efficacité contraceptive	
2. Pilules estroprogestatives et tabac	
3. Pilules estroprogestatives et hypertension artérielle	
4. Pilules estroprogestatives et hyperlipidémie	
5. Pilules estroprogestatives et migraine	
6. Pilules estroprogestatives et surpoids	
7. Pilules estroprogestatives et acné	
8. Pilules mono/bi/triphasiques	
III. Pilules estroprogestatives et remboursement	p.90

CONCLUSION

p.92

BIBLIOGRAPHIE

p.95

ANNEXES

Annexe 1 : Législation française sur la contraception

Annexe 2 : Le cycle

Annexe 3 : Régulation du cycle menstruel

Annexe 4 : Les différences stéroïdes utilisés dans les pilules estroprogestatives

Annexe 5 : Les pilules estroprogestatives existant en France au 12.12.2002

Annexe 6 : Schéma de la coagulation

Annexe 7 : Grille d'analyse des articles

Annexe 8 : Avantages non contraceptifs des CO

INTRODUCTION

En 1992 quatre millions de femmes en France utilisaient une contraception orale estroprogestative. Le médecin généraliste est souvent consulté pour une demande d'une première contraception orale estroprogestative. Il s'agit le plus souvent de femmes jeunes, sans antécédent, sans contre-indication aux estroprogestatifs.

Il existe en France une grande panoplie de pilules estroprogestatives.

Nous avons donc cherché à travers une revue de la littérature à répondre à la question : « quelle première contraception orale estroprogestative chez la femme de moins de 35 ans sans contre-indication ? ».

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation des banques de données : MEDLINE, COCHRANE.

La littérature grise (celle non indexée dans les catalogues officiels) a été recherchée par consultation des sites internet de l'ANAES, de L'AFFSAPS, de l'UNAFORMEC et par consultation de la revue Prescrire.

Nous avons sélectionné tous les articles publiés entre janvier 1990 et décembre 2002, à l'exception des lettres et des éditoriaux, concernant les pilules estroprogestatives disponibles en France.

CHAPITRE 1

I. HISTORIQUE [1,2,3,4]

A. DECOUVERTE DES HORMONES SEXUELLES.

1. Les progestatifs.

* Découverte physiologique :

Dès 1897 Beard suspecte le rôle du corps jaune dans le maintien de la grossesse et dans le blocage de l'ovulation.

En 1919 Haberlandt démontre à partir d'expériences sur des lapines, l'activité de stérilisation temporaire des composés extraits du corps jaune, et en 1937 Makepeace montre que la progestérone bloque l'ovulation.

* Les premières fabrications :

En 1932 Allen réussit à isoler des cristaux de progestérone dans des ovaires de truies. La préparation de progestérone se fera alors à partir d'ovaires de truies mais c'est un processus très coûteux.

En 1939 Klein et Parker découvrent la testostérone, Inhoffen l'utilisera pour synthétiser l'éthistérone ou 17- α -éthynyl-testostérone, molécule progestative active par voie orale.

* Production à partir de diosgénine :

En 1940 Marker réussit la synthèse de progestérone à partir de diosgénine, substance présente en grande quantité dans une plante mexicaine et il crée son laboratoire de production au Mexique.

Un peu plus tard dans ce même laboratoire, toujours à partir de diosgénine, Rosenkranz réussit la synthèse de testostérone.

A partir de la testostérone, Djerassi aboutit à la norprogestérone.

Reprenant les travaux de Inhoffen, l'équipe Djerassi, Rosenkranz et Miromontes réussit en 1951 la synthèse de 19-nor-17 éthynyl testostérone ou noréthistérone ou **noréthindrone** molécule progestative active par voie orale.

A la même époque d'autres équipes, également à partir des travaux de Inhoffen, travaillent sur les stéroïdes ; en 1953 Colton aboutit à la synthèse de **noréthindrel**, active elle aussi par voie orale.

Ce processus de fabrication est nettement moins coûteux mais la culture de la plante mexicaine n'a pas pu être domestiquée.

* Production synthétique :

Ce n'est qu'en 1963 que des chercheurs anglais et américains ont réussi à produire de manière entièrement synthétique un progestatif.

2. Les estrogènes.

* Découverte physiologique :

En 1923 Allen et Doisy confirment une hypothèse datant du 19^e siècle. En injectant du liquide folliculaire à des rongeurs femelles castrés ils mettent en évidence l'apparition dans l'épithélium vaginal de cellules kératinisées caractéristiques de l'estrus. Ils donnent le nom d'estrogènes aux substances contenues dans le liquide folliculaire qui provoquent cette réaction estrale.

En 1945 Albrig a démontré que l'administration d'estrogènes suffisamment tôt dans le cycle inhibait l'ovulation et la formation du corps jaune.

* Extraction à partir d'urine :

En 1927 on a découvert que ces estrogènes existaient en quantité appréciable dans l'urine de femme enceinte et de jument gravide.

En 1929 Butenandt isole l'estrone.

En 1931 Marrian isole l'estriol d'efficacité moindre mais ayant une activité per os.

En 1933 Schweuk et Hildelbrant réussissent à synthétiser l'estradiol par réduction de l'estrone.

En 1938 Inhoffen réalise la synthèse de 17- α -éthynyl-estradiol

L'extraction à partir de l'urine de jument gravide va être pratiquée pendant une quinzaine d'années.

* Production à partir de diosgénine :

En 1950, dans leur laboratoire mexicain Marker et Djerassi mettent au point la synthèse de l'estrone à partir de la diosgénine.

* Production synthétique :

Ce n'est qu'entre 1959 et 1963 que la synthèse de manière fiable et industrialisable sera possible.

B. ELABORATION DE LA CONTRACEPTION ORALE.

Après la découverte des différentes hormones et leurs rôles respectifs, une étape était encore à franchir pour permettre l'apparition d'un composé contraceptif actif par voie orale. Deux femmes vont jouer un rôle primordial : Margaret Sanger, féministe propagandiste du Birth Control, et Mrs Mac Cormack riche et biologiste. La fortune de l'une et le dynamisme des deux vont permettre le développement de la contraception orale. Elles demandent en 1950 à Pincus de mettre au point une méthode de contraception orale. Il commence alors un programme de recherche à la fondation Worcester en collaboration avec Rock.

Dès leur synthèse réalisée, le noréthindrone et le noréthynodrel furent expérimentés chez l'animal par voie orale. Dans un premier temps, le noréthynodrel parut plus efficace mais ils s'aperçurent que cela était dû à une impureté sous forme d'ethinyl-estradiol-3 méthyl-ether ou mestranol associé au noréthynodrel.

Cet estrogène sera donc adjoint au progestatif à faible dose.

En 1956 Pincus débute un essai clinique dans un quartier de Porto-Rico où la croissance démographique est galopante. Les premiers résultats de l'Enovid 10mg (noréthynodrel-mestradol) montrent une remarquable efficacité.

Un peu plus tard l'étude du noréthindrone associé au Mestradol montre une efficacité équivalente.

Ce n'est qu'en 1960 que l'Enovid 10mg fut approuvé par le Food And Drugs Administration comme contraceptif oral.

C. LEGISLATION FRANCAISE. [Annexe 1]

1. Avant 1920.

Avant la loi de 1920, le code pénal napoléonien interdit l'avortement mais ne comporte aucune mention relative à la contraception.

2. loi de 1920.

En 1920 juste après l'hécatombe de la guerre 1914-1918, (1 500 000 morts), M. Ignace propose une loi qui est adoptée le 23 juillet 1920. Elle a pour objectif le redressement de la natalité.

Concernant la contraception, elle condamne par un emprisonnement assorti d'une amende :

- la vente et la distribution de moyens contraceptifs,
- la propagande anticonceptionnelle ou contre natalité.

3. après la guerre 1939-1945.

Abandonné pendant la guerre le débat sur la contraception resurgit.

A partir de 1953 le Dr Lagroua-Weill-Hallé dénonce la carence contraceptive en thérapeutique.

En 1956 elle fonde l'association « la maternité heureuse » qui deviendra en 1960 le mouvement français pour le planning familial (MFPPF). Son but est de lutter contre l'avortement clandestin aux nombreuses complications et de contrôler individuellement les naissances.

Ce mouvement connaîtra un développement rapide alors que son activité tombe sous le coup de la loi de 1920.

En septembre 1961, l'association Noréthynodrel-mestranol est mise en vente sur le marché français sous le nom d'Enidrel. Elle ne peut être vendue que sur prescription médicale et elle est remboursée par la sécurité sociale.

Dans le dictionnaire Vidal de l'époque le mot contraception ne figure pas mais on retrouve le terme « blocage de l'ovulation ». L'Enidrel a comme indication le traitement des troubles gynécologiques (aménorrhée, dysménorrhée, avortements itératifs).

Malgré la loi en vigueur une association à but contraceptif peut donc être prescrite à cette époque.

En 1965, lors de la campagne présidentielle, le candidat Mitterand envisage de modifier la loi de 1920, la contraception devient alors un argument électoral et elle est médiatisée.

En 1966, l'INSERM est chargé par le gouvernement d'une étude sur les effets des progestatifs de synthèse. L'institut conclut à l'innocuité, cela accélère les positions en faveur d'une modification de la loi de 1920.

4. la loi Neuwirth 1967.

Un projet de loi proposé par L. Neuwirth, député UDR, afin de permettre « aux français de créer une famille dont il leur appartiendra de fixer l'importance et le rythme d'accroissement en fonction de leurs possibilités » est adopté le 29 décembre 1967. Son application va s'étaler sur 4 ans.

La loi stipule que :

- la vente des produits contraceptifs est autorisée en pharmacie.
- les contraceptifs oraux peuvent être délivrés sur ordonnance médicale accompagnés d'un bon tiré d'un carnet à souche.
- la délivrance de contraceptifs oraux aux mineures peut être effectuée avec le consentement écrit d'un des parents.
- les centres de planification sont reconnus pour leur rôle d'information et de conseil.
- la publicité et la propagande en faveur des produits ou des méthodes contraceptives restent interdites en dehors des publications destinées aux médecins ou pharmaciens .

Cette loi sera complétée par :

- En 1973, la création d'un conseil supérieur de l'information sexuelle, de la régulation des naissances et de l'éducation familiale.
- En 1974, une nouvelle loi permet aux mineures la gratuité des produits et des analyses dans les centres de planification familiale agréés.
- En 1975, un décret garantit l'anonymat complet pour les mineures consultant dans un centre de planification familiale.

Le 13 février paraît un arrêté sur le remboursement des contraceptifs oraux.

5. Loi Veil 1975.

Cette loi légalise l'interruption volontaire de grossesse jusqu'à 10 semaines d'aménorrhée. Elle ne fait pas mention de la contraception orale.

6. Loi de 2001.

Dans le but d'une harmonisation européenne la loi est modifiée :

- une information et une éducation à la sexualité sont dispensées dans les écoles et les structures accueillant des personnes handicapées.
- le consentement des titulaires de l'autorité parentale n'est pas requis pour la prescription, la délivrance ou l'administration de contraceptifs aux personnes mineures.

II. PHYSIOLOGIE [4,5,6]

A. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.

L'espèce humaine est caractérisée par une reproduction sexuée. Les fonctions sexuelles de la femme sont sous la dépendance d'un contrôle périodique. Le trait caractéristique de ce cycle est le saignement menstruel. La longueur du cycle est de 21 à 35 jours.

Le cycle est régulé par trois régions anatomiques : l'hypothalamus, l'hypophyse, les ovaires.

1. Le cycle [Annexe 2]

Pendant l'enfance les follicules ovariens se transforment en petits follicules à antrum (une petite cavité se forme au sein de la masse des cellules folliculeuses). Leur développement s'arrête toujours à ce stade et ils subissent une dégénérescence ou atrophie.

A partir de la puberté, les cycles apparaissent. Au cours de chaque cycle se succèdent :

- une phase folliculaire
- l'ovulation
- une phase lutéale

Lors de la ménopause, les ovulations s'arrêtent.

Les différentes phases du cycle :

- saignement menstruel

Il dure de 2 à 6 jours .

Il est lié à la desquamation de la couche superficielle de l'endomètre, conséquence de phénomènes vasomoteurs provoqués par les prostaglandines

- phase folliculaire

Au début de chaque cycle plusieurs follicules parvenus au stade petit antrum sont recrutés, sous l'influence de FSH ils échappent à l'involution et continuent leur développement pour devenir des follicules à grand antrum. Vers J6-J7, l'un d'eux est sélectionné et devient dominant, lui seul se développe jusqu'au stade de follicule préovulatoire (pouvant mesurer jusqu'à 20 à 25 mm), les autres involuent.

La durée de la phase folliculaire est variable, en moyenne 14 jours.

- ovulation

Vers le 14^e jour du cycle, le follicule préovulatoire se rompt, l'ovocyte est expulsé dans la cavité péritonéale, puis il est capté par le pavillon de la trompe de Fallope. C'est au niveau de la trompe qu'il sera fécondé par un spermatozoïde.

- phase lutéale

Elle est caractérisée par le développement d'un corps jaune. Il se constitue à partir des cellules de la granulosa et des cellules de la thèque interne. Elles sont envahies par les vaisseaux sanguins et se chargent en granulations lipidiques et en pigment jaune.

En l'absence de fécondation, la durée de la phase folliculaire est de 14 jours, le corps jaune dégénère laissant place à une cicatrice fibreuse.

En cas de fécondation, le corps jaune s'hypertrophie et reste fonctionnel.

2. L'axe hypothalamo-hypophysaire

a. L'hypothalamus

L'hypothalamus sécrète le GnRH (Gonadotrophin-releasing hormone) de manière pulsative.

Le GnRH est transporté via les vaisseaux portes vers l'hypophyse.

La régulation de la synthèse et de la libération du GnRH fait intervenir :

- des neurotransmetteurs du système nerveux central (noradrénaline, dopamine, sérotonine, opiacés endogènes)
- les stéroïdes sécrétés par l'ovaire
- des stimuli divers (par exemple, les stress et les effets psychogènes)

b. L'hypophyse.

Sous l'action du GnRH, l'anté-hypophyse sécrète les gonadotrophines FSH et LH en pulses synchrones.

FSH et LH sont des glycoprotéines composées de deux sous-unités :

- la sous-unité α est commune à FSH, LH, HCG (hormone chorionique gonadotrope), TSH (thyroid stimulating hormone).
- la sous-unité β est différente pour chaque hormone et est responsable de la liaison spécifique aux récepteurs spécifiques.

La régulation de la sécrétion des gonadotrophines dépend :

- du GnRH dont la sécrétion doit être pulsative.
- des stéroïdes ovariens.

FSH favorise sa propre action en augmentant le nombre de ses récepteurs situés dans la granulosa des follicules, elle permet l'induction de l'aromatase qui transforme l'androstènedione sécrétée par le follicule en œstrogène.

FSH permet de recruter une cohorte de follicule à petit antrum qu'elle sauve de l'atrésie, puis elle stimule leur développement. Les follicules en croissance sécrètent des quantités croissantes d'estradiol, en fin de phase folliculaire le follicule dominant sécrète à lui seul la presque totalité de l'estradiol circulant.

Pendant la phase folliculaire la sécrétion de LH est relativement basse.

Au delà d'un seuil plasmatique, l'estradiol augmente la sensibilité de l'hypophyse à l'action du GnRH, et provoque la libération brutale de FSH et LH. Cette décharge ovulante de LH déclenche l'ovulation et la formation du corps jaune.

Par ailleurs LH stimule la synthèse d'androgènes qui seront secondairement convertis en estradiol.

3. Régulation du cycle menstruel [Annexe 3]

L'estradiol est sécrété par les follicules, il va exercer une régulation à deux étages :

- Ovaire :

en synergie avec FSH il stimule la multiplication des cellules de la granulosa et les prépare à répondre à l'action de LH

- Hypothalamus et hypophyse :

Il est à l'origine de deux rétrocontrôles :

- le rétrocontrôle négatif : l'augmentation progressive du taux d'estradiol dans le plasma freine la libération de FSH dont le taux baisse pendant la seconde partie de la phase folliculaire. Malgré cette baisse du taux de FSH, le follicule dominant, moins dépendant du taux de FSH que ses congénères, continue sa croissance. Les autres follicules involuent.

- le rétrocontrôle positif : au delà d'un certain seuil plasmatique, l'estradiol augmente la sensibilité de l'hypophyse à l'action du GnRH et provoque la libération brutale de FSH et LH qui permet l'ovulation.

La décharge de LH permet l'ovulation et la formation du corps jaune, puis le taux de LH rechute. Pendant la phase lutéale, ce faible taux suffit pour stimuler la synthèse de progestérone et d'estradiol par le corps jaune. Ces deux stéroïdes exercent un rétrocontrôle négatif qui fait baisser le taux de FSH et LH.

En l'absence de fécondation, le corps jaune involue, les taux d'estradiol et de progestérone s'abaissent levant ainsi l'inhibition, le taux de FSH recommence alors à augmenter amorçant la poussée folliculaire du cycle suivant.

4. Modifications des organes et tissus cibles pendant le cycle

a. Les organes génitaux

- Action des oestrogènes (prédominant en phase folliculaire)

- Utérus : l'estradiol favorise la prolifération de la muqueuse et augmente la contraction des muscles utérins

- Col utérin : les oestrogènes modifient la consistance de la glaire afin de permettre la migration des spermatozoïdes et leur survie.

Le col est entrouvert

- Vagin : les oestrogènes provoquent un épaissement de la muqueuse et une augmentation de la desquamation des cellules riches en glycogène. Le glycogène permet une plus grande production d'acide lactique par les bacilles de Döderlein ce qui diminue le pH du vagin et atténue les risques d'infection.

- Action de la progestérone (prédominant en phase lutéale)

- L'utérus est l'organe cible le plus important de la progestérone. Après une action préliminaire de l'estradiol, la progestérone stimule la croissance du myomètre et provoque une transformation glandulaire de l'endomètre le préparant ainsi à une éventuelle nidation. Cette propriété est l'activité lutéomimétique.

La progestérone réduit l'activité du myomètre.

La chute du taux de progestérone est responsable de la menstruation, la couche superficielle de l'endomètre se nécrose et desquame entraînant une hémorragie de privation.

- Col utérin : la progestérone modifie la consistance du bouchon muqueux de telle sorte que les spermatozoïdes ne peuvent plus passer.

Le col est fermé

b. Les seins.

- Action des oestrogènes

Ils permettent une croissance des extrémités canalaire et une augmentation de la perméabilité capillaire (oedème).

- Action de la progestérone

Elle stimule le développement des galactophores

c. Les autres organes

- l'estradiol entraîne :

- un accroissement des synthèses protéiques en particulier hépatique (facteurs de la coagulation, angiotensinogène, SBP, CBG) augmentant ainsi la coagulabilité sanguine.

- une augmentation de la sécrétion du HDL-cholestérol , une diminution du LDL, une légère augmentation des triglycérides

-une rétention d'eau et de sodium

- une augmentation de l'activité ostéoblastique avec formation de matrice osseuse

- une peau plus mince et plus souple et il réduit l'activité des glandes sébacées

- la déposition de graisses au niveau des tissus sous cutanés

- la progestérone entraîne

- un léger accroissement du catabolisme protéique

- un effet anti-aldostérone avec excrétion de sodium et d'eau

- une hyperthermie dont témoigne le plateau lutéal de la température centrale

- un effet anti-androgène : elle s'oppose à l'action des androgènes au niveau de leurs organes cibles comme les follicules pileux et la peau
- une diminution des contractions du myomètre
- une sédation

B. LES STEROIDES OVARIENS

Ils dérivent du cholestérol.

1. Les oestrogènes

a. Nature :

Ce sont des stéroïdes naturels qui ont une structure de base tétracyclique. Ces substances ont un noyau commun à 18 carbones (noyau estrane) .

Au cours du cycle les oestrogènes principaux sont l'estradiol-17- β , essentiellement, et l'oestrone. Les quantités d'estriol sont négligeable en dehors de la grossesse.

b. Origine :

Ils proviennent essentiellement des ovaires :

- Pendant la phase folliculaire : les oestrogènes sont sécrétés par la cohorte de follicules à petit antrum en croissance puis progressivement c'est le follicule dominant qui assure la quasi-totalité de la production.

La thèque interne synthétise des précurseurs androgéniques qui seront aromatisés.

- Pendant la phase lutéale : les oestrogènes sont sécrétés par les cellules de la granulosa lutéinisées.

- Par ailleurs, une faible partie est dérivée de l'interconversion de précurseurs androgéniques dans les tissus périphériques (foie, peau et graisse)

c. Transport dans le sang

2 à 3 % seulement sont transportés sous forme libre, seule active.

Le reste est lié à des protéines de transport :

- avec la SBP (sex binding protein), liaison spécifique et de haute affinité.
- avec l'albumine, liaison non spécifique et de faible affinité.

d. Mode d'action

Les oestrogènes diffusent dans tout l'organisme mais n'agissent qu'au niveau des cellules pourvues d'un récepteur (les cellules cibles). Les cellules cibles possèdent des récepteurs essentiellement au niveau de leur noyau.

La liaison de l'oestrogène avec son récepteur initie le transfert de l'information à la chromatine nucléaire et une réponse cellulaire (et donc un certain nombre d'effet biologique spécifiques).

On trouve des récepteurs au niveau de l'endomètre, du col vésical, du vagin, des trompes de Fallope, des seins, du foie, des vaisseaux, de l'os, du tissu conjonctif, du cerveau, de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

e. Dégradation

Une oxydation a lieu dans le foie, elle aboutit à des dérivés peu actifs (oestrone, sulfate d'oestrone), mais à partir desquels une reformation d'oestradiol est possible.

L'élimination des métabolites se fait essentiellement par voie urinaire.

2. La progestérone

a. Nature

C'est un stéroïde qui possède 21 carbones.

La progestérone est l'hormone active tandis que la 17- α -hydroxyprogestérone est biologiquement faible.

b. Origine

La progestérone provient uniquement de l'ovaire, elle est sécrétée par le corps jaune.

c. Transport dans le sang

La progestérone existe sous forme libre, seule active, et sous forme liée à la CBG (cortisol binding globulin ou transcortine).

d. Mode d'action

Elle agit sur les cellules cibles par l'intermédiaires de récepteurs nucléaires spécifiques.

e. Dégradation

Elle subit dans le foie une dégradation par oxydation, qui aboutit à un dérivé biologiquement peu actif, le pregnandiol. Celui-ci est sulfo- ou glycuco-conjugué et excrété dans les urines.

3. Les androgènes

a. Nature

Les androgènes sont représentés par la testostérone (le plus puissant biologiquement),
La Δ -4-androstènedione, le déhydroépiandrostérone (DHEA) et le sulfate de
déhydroépiandrostérone (DHEA-S).

Ceux ci sont normalement présents en faible quantité chez la femme.

b. Origine

Les différents androgènes proviennent de :

- l'ovaire
- des surrénales
- d'une interconversion des androgènes entre eux dans les tissus périphériques (foie, graisse, peau)

c. Transport dans le sang

La testostérone circule soit sous forme libre soit liée à la SBP

d. Mode d'action

Les androgènes exercent leur action par l'intermédiaire des récepteurs nucléaires spécifiques.

Ils entraînent :

- un développement de la pilosité, un hirsutisme et un virilisme
- l'apparition possible d'acné liée à la croissance et à la sécrétion des glandes sébacées
- une prise de poids
- une atrophie de l'endomètre
- une anabolisation de la musculature

e. Dégradation

Elle est complexe. En plus du catabolisme oxydatif habituel, les androgènes peuvent subir une interconversion en oestrogènes (oestradiol et surtout oestrone). Deux tissus périphériques, le foie et le tissu adipeux, possèdent des aromatasés capables d'effectuer cette réaction. Ce mécanisme devient important après l'arrêt de l'activité cyclique ovarienne.

III. LES OESTROGENES ET LES PROGESTATIFS EN THERAPEUTIQUE. [7,8,9,10,11]

A. GENERALITES.

Depuis l'apparition de la première pilule oestroprogestative en 1956 la contraception orale a été énormément modifiée :

- La première phase a été une réduction de la posologie en éthinyl-estradiol (de 50 à 30µg) compte tenu du risque cardiovasculaire.
- La deuxième phase a été la prise en considération du risque progestatif avec une diminution de la dose totale absorbée par plaquette.
- La troisième phase est l'apparition de progestatifs dits de troisième génération.
- La quatrième phase est la diminution de la quantité d'estrogènes à 20 voir 15 µg.

B. MODE D'ACTION

L'efficacité contraceptive est assurée par 3 mécanismes d'action :

* Verrou hypothalamo-hypophysaire :

Par rétrocontrôle de la commande hypothalamo-hypophysaire les oestrogènes entraînent un blocage de l'ovulation.

* Verrou utérin :

Sous l'action de l'association estroprogestative, l'endomètre s'atrophie et devient impropre à la nidation.

* Verrou cervical :

Les progestatifs entraînent une modification biochimique de la glaire cervicale empêchant ainsi le passage des spermatozoïdes.

C. LES DIFFERENTS STEROÏDES UTILISES. [Annexe 4]

1. Les oestrogènes

L'ethinylestradiol (EE), estrogène stéroïdien de synthèse, est le seul estrogène utilisé dans les pilules estroprogestatives.

C'est un produit dérivé de l'estradiol, par adjonction d'un radical éthinyl en C17 qui permet d'éviter la dégradation hépatique rapide et d'augmenter l'activité estrogénique de la molécule après administration orale.

Après administration orale il est absorbé au niveau de la paroi intestinale mais contrairement à l'estradiol il n'est pas transformé en oestrone moins actif.

Il est transporté dans le système porte où il est faiblement lié à SBP.

Sa liaison avec le récepteur est forte (haute affinité, rétention nucléaire longue).

Il est sulfo- et glycuconjugué pour être éliminé dans la bile.

Les taux plasmatiques obtenus après ingestion orale varient considérablement d'un sujet à l'autre. De même il existe une grande variation de la cinétique de l'EE d'un sujet à l'autre.

Une dose de 100µg par jour est nécessaire pour bloquer constamment l'ovulation si l'EE est administré seul.

La réduction progressive des doses est rendue possible du fait de l'action exercée par les progestatifs eux-même et en synergie avec l'EE.

2. Les progestatifs

Les produits utilisés en contraception orale sont des stéroïdes de synthèse (appelés progestatifs pour les différencier de la progestérone, stéroïde naturel).

Ils sont divisés en trois groupes :

- a. Les progestatifs de première génération
 - noréthistérone et acétate de noréthistérone
 - norgestriénone
 - lynestrénol

Ce sont des dérivés estranes (13-méthyl) de la nortestostérone. Il sont transformés en noréthisterone pour être actif.

- b. Les progestatifs de deuxième génération
 - norgestrel
 - levonorgestrel

Ce sont des dérivés gonanes (13-ethyl) de la nortestostérone.

- c. Les progestatifs de troisième génération
 - désogestrel
 - gestodène
 - norgestimate

Ils sont dérivés du lévonorgestrel et appartiennent à la famille des gonanes

- d. Autres.

L'acétate de cyprotérone et la drospirénone sont également utilisés.

- l'acétate de cyprotérone est un progestatif dérivé de la 17 hydroxyprogestérone. Il a une action antigonadotrope et antiandrogénique.

-la drospirénone est dérivé de la 17 α -spironolactone. Elle a une activité antiminéralocorticoïde et antiandrogénique.

Les dérivés de la nortestostérone sont largement utilisés en contraception orale. A partir de la testostérone, la fixation d'un radical éthynyl au carbone 17 permet de réduire l'activité androgénique, d'induire une activité progestative et de limiter la dégradation hépatique permettant ainsi l'administration par voie orale.

Dans une seconde étape, la suppression du groupement méthyl-C19 lié au carbone 10 augmente encore l'activité androgénique. On obtient ainsi les 19-nortestostérone (le premier synthétisé fut la noréthistérone).

Le norgestrel possède un groupement éthyl en position C13 qui lui confère la plus puissante activité progestative et antigonadotrope, mais lui redonne une certaine activité androgénique.

Toutes les autres molécules dérivées de la noréthistérone (acétate de noréthistérone, lynestrénol, noréthynodrel) doivent pour agir se métaboliser en noréthistérone.

Le métabolisme de ces molécules varie de manière considérable d'un sujet à l'autre.

Ils sont liés à SBP et à l'albumine.

Les progestatifs de troisième génération sont formés par modification de la structure du lévonorgestrel, l'activité androgénique est neutralisée, tout en laissant persister la capacité de liaison aux récepteurs des androgènes.

Ils possèdent un fort pouvoir antigonadotrope qui permet de réduire à la fois la dose d'éthinylestradiol et de progestatifs, en conservant une excellente activité contraceptive

D. MODALITES D'ASSOCIATION

Il existe différentes modalités d'association en fonction de la dose d'estrogènes, du progestatif utilisé et du rythme d'administration.

1. La méthode combinée.

Chacune des pilules comporte une association d'éthinylestradiol et de progestatif.

En fonction du dosage en éthinylestradiol les contraceptifs sont :

- normodosés : 50 µg d'EE par comprimé
- minidosés : moins de 50 µg d'EE par comprimé

En fonction du progestatif utilisé les pilules sont dites de :

- première génération
- deuxième génération
- troisième génération

Ces progestatifs ont tous des affinités pour les récepteurs de la progestérone et des androgènes mais à des degrés différents. Les progestatifs de troisième génération ont une très forte affinité pour les récepteurs de la progestérone permettant une diminution de la posologie des principes actifs.

En fonction de la combinaison en œstrogènes et en progestatifs on distingue :

- les pilules monophasiques : la concentration de l'association est identique tout au long de la plaquette.
- les pilules biphasiques : la posologie de l'un ou des deux constituants varie en deuxième partie de la plaquette.
- les pilules triphasiques : la posologie de l'un ou des deux constituants varie trois fois dans une même plaquette.

L'objectif de ces changements de dosage est de mimer au mieux le cycle naturel et d'obtenir un blocage de l'ovulation avec une dose plus faible d'hormone par cycle. Cela permet également de donner un climat à prédominance progestative ou œstrogénique.

2. La méthode séquentielle.

Les 7 premières pilules de la plaquette contiennent uniquement de l'éthinylestradiol puis elles sont suivies par 15 comprimés associant l'éthinylestradiol et un progestatif.

Ces pilules sont toutes normodosées (50µg d'EE) de première génération, à climat œstrogénique dominant.

Elles sont réservées à une prescription de courte durée destinée à rétablir un endomètre prolifératif.

3. Mode d'administration

* Méthode combinée :

Les plaquettes peuvent contenir :

- 21 comprimés de principe actif, suivis d'un arrêt de 7 jours avant de recommencer la nouvelle plaquette.
- 21 comprimés de principe actif puis 7 comprimés placebos sans arrêt entre deux plaquettes.
- 24 comprimés de principe actif, suivis de 4 jours d'arrêt avant de recommencer une nouvelle plaquette.
- 24 comprimés de principe actif puis 4 comprimés placebos sans arrêt entre deux plaquettes.

* Méthode séquentielle :

Les plaquettes contiennent 22 comprimés suivies d'un arrêt de 6 jours avant de recommencer une nouvelle plaquette.

4. Tableaux des pilules estroprogestatives disponibles en France au 31.12.2002

[Annexe 4]

E. CONTRES INDICATIONS DES ESTROPROGESTATIFS. [11]

1. Absolues

- Accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral),
- Accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques veineux,

- Affections cardiovasculaires : hypertension artérielle, coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes,
- Pathologie oculaire d'origine vasculaire,
- Diabète compliqué de micro ou de macro-angiopathie,
- Tumeurs malignes du sein ou de l'utérus,
- Affections hépatiques sévères ou récentes,
- Tumeurs hypophysaires,
- Hémorragies génitales non diagnostiquée,.
- Lupus,
- Porphyrines,
- Déficit en antithrombine III, protéine C, protéine S, résistance à la protéine C activée.

2. Relatives

- Diabète non compliqué,
- Hyperlipidémie,
- Obésité,
- Tabagisme,
- Otosclérose,
- Tumeurs bénignes du sein et dystrophie utérine (hyperplasie, fibrome),
- Hyperprolactinémie,
- Insuffisance rénale,
- Cholestase récurrente,
- Herpes gestationis ,
- En associations avec les inducteurs enzymatiques,
- Allaitement.

Chapitre 2
Les résultats de notre recherche
bibliographique

Ce chapitre expose les données trouvées dans les articles sélectionnés par la revue de la littérature que nous avons réalisée.

I. EFFICACITE CONTRACEPTIVE.

A. INSTRUMENTS DE MESURE DE L'EFFICACITE CONTRACEPTIVE.

1. Indice de Pearl.

L'indice de Pearl est le nombre de grossesses survenues pendant l'utilisation du contraceptif pour 100 femmes par an.

C'est le rapport du nombre de grossesses accidentelles sur le nombre total de cycles d'observation, pour l'ensemble des femmes étudiées, exprimé en pourcentage d'année.

Ex : un indice de Pearl de 0,1 % indique la survenue d'une grossesse pour 1000 femmes pendant 1 an (soit pour 12000 à 13000 cycles).

L'indice de Pearl corrigé est calculé dans les conditions parfaites d'utilisation du contraceptif contrairement à l'indice de Pearl non corrigé qui lui prend toutes les données en compte (oubli de pilule, mauvaise utilisation, maladie intercurrente.....) .

2. Activité ovarienne. [12,13,14]

a. Taille des follicules ovariens .

Ils sont mesurés par échographie.

Type de follicule	Diamètre (mm)
Follicule J.25 à J.28	2 à 5
Follicule J.1 à J.5	5,5 à 8 ,2
Follicule en phase folliculaire J.6 à J.10	13
Follicule pré ovulatoire	20 à 28
kyste	> 35 et persistant plus de 4 semaines

b. Biologie.

Grossesse si β HCG + (valeur variable selon les laboratoires).

Ovulation si : - progestérone comprise entre 2,5 et 5,5 μ g/l

- 17β -estradiol \geq 30 pg

B. ETUDES BASEES SUR L'INDICE DE PEARL

1. Etudes comparatives avec un composant fixe .

a. Comparaison du progestatif.

Ces études comparent des pilules composées d'une même dose d'estradiol et de progestatifs différents dans leur dosage ou dans leur composition. Elles permettent d'étudier les progestatifs.

- Comparaison désogestrel / gestodène : Tableau 1

3 articles [15,16,17] comparent le gestodène 75 µg et le désogestrel 150 µg , les indices de Pearl non corrigés sont compris entre 0 et 1,06.

- Comparaison désogestrel / drospirénone: Tableau 2

1 seul article [18] compare le désogestrel 150 µg et la drospirénone 3mg les indices de Pearl non corrigés sont de 0,71 et 0,28.

- Pas d'autres études comparatives avec dose fixe d'éthinyl-estradiol permettant de comparer les progestatifs dans les préparations estroprogestatives à visée contraceptive existant en France.

b. Comparaison du dosage en éthinyl-estradiol.

Ces études comparent des associations estroprogestatives avec un même progestatif à la même dose et différents dosages en éthinylestradiol. Elles permettent d'étudier la dose en éthinylestradiol.

Une seule étude a été retrouvée [19] , elle compare les dosage 20 et 30 µg d'éthinyl-estradiol (le progestatif étant le gestodène 75 µg), les indices de Pearl non corrigés sont 0 pour les deux dosages. Cf tableau 3

Il n'y a pas d'étude comparative concernant les pilules contenant 50, 35 et 15 µg d'éthinylestradiol.

c. Comparaison des différentes séquences (mono / bi / triphasique).

- Comparaison monophasique / triphasique : Tableau 4

Une seule étude [20] compare une pilule monophasique gestodène 75 µg / éthinyloestradiol 30 µg et une pilule triphasique gestodène 50/70/100 µg / éthinyloestradiol 30/40/30 µg, les indices de Pearl non corrigés sont de 0,53 et 0,35.

- Pas d'autre comparaison

2. Etudes comparatives entre 2 produits différents (existant en France).

Tableau 5.

Un article [21] compare norgestimate 250 µg / 35 µg EE et gestodène 75 µg / 30 µg EE, les indices de Pearl non corrigés sont de 0.

Un autre article [22] compare lévonorgestrel 150 µg / 30 µg EE et norgestimate 250 µg / 35 µg EE, les indices de Pearl non corrigés sont de 0.

3. Etudes non comparatives.

Tableau 6.

Ces différentes études [23,24,25,26,27,28] retrouvent des indices de Pearl non corrigés allant de 0 à 0,64.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude publiée pour :

- les pilules triphasiques,
- les pilules biphasiques,
- les pilules normodosées,
- les pilules à 35 µEE + noréthisthérone 1mg,
- les pilules à 30 µg EE + désogestrel 150 µg,
- les pilules à 30 µg EE + gestodène 75 µg,
- les pilules à 15 µg EE + gestodène 60 µg.

4. Articles réalisés à partir de revues de littérature.[9,29, 30,31,32,33,34]

a. Tableau des différents indices de Pearl.

En 1993 un rapport de l'INSERM [9] a repris les différents indices de Pearl rapportés dans les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Génération de pilule	Nom commercial	Composition en Ethinylestradiol µg	Indice de Pearl corrigé	Indice de Pearl non corrigé
1°	Planor	50	0,01	
	Stediril	50	0,01	
2°	Minidril	30	0,1	
	Adépal	30	0	
	Miniphase	30	0,01	
	Orthonovum	35	0	
	Triella	35	non disponible	
	Trinordiol	30		0,18
3°	Mercilon/Cycléane20	20	0,05	
	Cilest	35		0,43
	Varnoline/Cycléane30	30	0	
	Moneva/Minulet	30	0,07	
	Phaeva/Triminulet	30	0	

b. Articles en fonction des dosages en éthinylestradiol et du progestatif.

- éthinylestradiol 15 µg + gestodène 60 µg [29] :

3 essais ont été retrouvés.

(1 essai non comparatif 1496 femmes incluses pour une durée variant de 13 à 19 cycles et 2 autres essais sans composants identiques le comparant à 20 µg EE + 150 µg désogestrel chez 1074 et 123 femmes pour une durée de 6 cycles.).

A partir de ces essais les firmes ont calculé un indice de Pearl à 0,24.

- éthinylestradiol 30 µg + drospirénone 3 mg [30] :

Ils ont répertorié 2 essais comparatifs (avec un composant identique) versus 30 µg éthinylestradiol + 150 µg désogestrel incluant 887 et 2069 femmes sur une période de 12 à 24 mois.

L'indice de Pearl a été calculé à 0,41 et 0,71 dans chacun des essais pour la pilule avec drospirénone versus 0,41 et 0,28 pour celles avec désogestrel.

La Food and Drug administration américaine a conclu à une différence statistiquement significative en faveur du désogestrel.

- éthinylestradiol 20 µg + gestodène 75 µg versus éthinylestradiol 20 µg + désogestrel 150 µg [31] :

1 essai a été répertorié incluant 479 femmes sur 12 cycles.

Il conclue à une absence de différence en terme d'efficacité.

- L'article [32] présente une revue de la littérature sur le gestodène.

Il reprend des études non comparatives (5) et des études comparatives versus désogestrel ou norgestimate (3) et versus lévonorgestrel ou noréthindrone (3).

Les indices de Pearl retrouvés s'étalent de 0 à 0,22.

Les auteurs concluent à une efficacité contraceptive similaire des préparations contenant du gestodène par rapport à celles contenant d'autres progestatifs.

c. Articles comparant mono/ bi/ triphasique.

- Comparaison pilules mono/ biphasique [33] : les auteurs n'ont retrouvé qu'une seule étude comparant ces deux types de pilule, il s'agit de dosage n'existant pas en France et il n'y a pas de donnée sur l'efficacité contraceptive.

- Données sur les pilules triphasiques :

- l'article [34] reprend les indices de Pearl à partir d'études non rappelées dans l'article.

éthynylestradiol 35 µg + noréthindrone 0,5/ 0,75 / 1 mg I. Pearl = 1

éthynylestradiol 30/ 40/30 µg + lévonorgestrel 50/ 75 125 µg I. Pearl=0,3

5. Les tableaux

Tableau 1: Comparaison désogestrel / gestodène

Référence	Dose d'éthinyl-Estradiol	Progestatifs	Nombre de femmes incluses	Durée de l'étude (mois)	Nombre de Cycles inclus	Indice de Pearl non corrigé
15	20 µg	-gestodène 75 µg -désogestrel 150 µg	786	12	7299	1,06
			777	12	7401	0,53
16	30 µg	-gestodène 75 µg -désogestrel 150 µg	163	6	1015	0
			160	6	1006	0
17	30 µg	-gestodène 75 µg -désogestrel 150 µg	394	6	2151	0
			389	6	2093	0

Tableau 2 : comparaison désogestrel / drospirénone

Référence	Dose D'éthinyl-estradiol	Progestatifs	Nombre De Femmes incluses	Durée de L'étude (mois)	Nombre de cycles inclus	Indice de Pearl non corrigé
18	30 µg	-drospirénone 3mg	1657	13	18418	0,71
		-désogestrel 150 µg	412	13	4685	0,28

Tableau 3 : comparaison du dosage en éthinyl-estradiol

Référence	Progestatif	Dosage en Ethinyl-estradiol	Nombres de femmes incluses	Durée de l'étude (mois)	Nombres de cycles inclus	Indice de Pearl non corrigé
19	gestodène 75 µg	-20 µg	59	12	?	0
		-30 µg	55	12	?	0

Tableau 4 : comparaison monophasique / triphasique.

Référence	Progestatif	Ethinyl-estradiol	Nombre de femmes incluses	Durée de L'étude (mois)	Nombre de cycles inclus	Indice de Pearl non corrigé
20	-gestodène 75 µg	-30 µg	-561	-12	-?	-0,53
	-gestodène 50/70/100 µg	-30/40/30 µg	-574	-12	-?	-0,35

Tableau 5 : études comparatives entre deux produits différents (existant en France).

Référence	Dosage Ethinyl-Estradiol	Progestatif	Nombre de femmes incluses	Durée de l'étude (mois)	Nombre de cycles inclus	Indice de Pearl non corrigé
21	-35 µg	-norgestimate 250 µg	92	6	523	0
	-30 µg	-gestodène 75 µg	97	6	562	0
22	-30 µg	lévonorgestrel 150 µg	? (total 140 femmes pour les 2 groupes)	6	?	0
	-35 µg	-norgestimate 250 µg	?	6	?	0

Tableau 6 :Etudes non comparatives.

Référence	Dosage éthinyli- estradiol	Progestatif	Nombre de femmes incluses	Durée de l'étude (mois)	Nombre de cycles inclus	Indice de Pearl non corrigé
24	35 µg	norgestimate 250 µg	736	24	9351	0,64
25	35 µg	norgestimate 250 µg	147	12	1521	0
23	20 µg	gestodène 75 µg	670	36	19095	0,07
26	20 µg	désogestrel 150 µg	154	6	?	0
27	35 µg	acétate de cyprotérone 2mg	136	12	1361	0
28	30 µg	drospérinone 3mg	326	13	3201	0,407

Tableau 7 récapitulatif :

Nom commercial	Composition (µg)	I. Pearl non corrigé retrouvé dans étude comparative avec un composant fixe	I. Pearl non corrigé retrouvé dans étude comparative sans composant fixe	I. Pearl non corrigé retrouvé dans étude non comparative	I. Pearl non corrigé retrouvé dans des revues de la littérature
Trinordiol	30/40/30 EE + 50/75/100 lévonorgestrel				0,18 0,33
Triella	35 EE + 50/75/100 noréthindrone				Non disponible 1
Triminulet Phaeva	30/40/30 EE + 50/70/100 gestodène	0,35			0,09 0
Adépal	30/40 EE + 150/200 lévonorgestrel				
Miniphase	30/40 EE + 1 / 2 noréthindrone				
Orthonovum	35 EE + 1 noréthindrone				0

Nom commercial	Composition (µg)	I. Pearl non corrigé retrouvé dans étude comparative avec un composant fixe	I. Pearl non corrigé retrouvé dans étude comparative sans composant fixe	I. Pearl non corrigé retrouvé dans étude non comparative	I. Pearl non corrigé retrouvé dans des revues de la littérature
Cilest Effiprev	35 EE + 250 norgestimate		0 0	0,64 0	0 0
Diane 35	35 EE + 2 cyprotérone			0	
Jasmine	30 EE + 3 drospirénone	0,71			0,71 0,406 0,07
Minidril	30 EE + 150 lévonorgestrel		0		0
Cycléane 30 Varnoline	30 EE + 150 désogestrel	0 0 0,28			0,41 0,28
Minulet Moneva	30 EE + 75 gestodène	0 0 0,95 0,75	0		0,06 0,22 0,016 0 0,21 0
Cycléane 20 Mercilon	20 EE + 150 désogestrel	0,53		0	0 0
Harmonet Méliane	20 EE + 75 gestodène	1,06 0,25		0,07	0
Melodia Minesse	15EE + 60 gestodène				0,24

C. ETUDES BASEES SUR L'ACTIVITE OVARIENNE.

1. Etudes comparatives avec un composant fixe. [35]

Une seule étude a été retrouvée [35], elle compare Ethinylestradiol 15 µg + Gestodène 75 µg administré pendant 21 ou 24 jours.

Ref	Composition (µg)	Nb de Comprimés Par plaquettes	Nb De Femmes incluses	Nb De Cycles inclus	Durée De l'étude (mois)	Nb D'ovulation	Nb de Follicules Lutéinisés Non rompus	Diamètre max atteint par « follicule-like » (mm)	LH mIU/mL
35	15 EE + 75 gestodène	-21	-24	-84	-3	-1	-6	- >13	< 10
		-24	-27	-75	-3	-0	-0	- <10	< 10

Les auteurs concluent à une meilleure suppression de l'activité ovarienne avec une administration de 24 jours (réduction de l'intervalle libre de 7 à 5 jours).

2. Etudes comparatives sans composant fixe. [36]

Référence	Dosage en Ethinyl-estradiol (µg)	Progestatif (µg)	Nb De Femmes incluses	Nb de cycles inclus	Durée De L'étude (mois)	follicules De Diamètre 10-30mm %	Follicules De Diamètre > 30mm	Nb De Follicules rompus
36	-30	gestodène 75	-207	-2088	-12	-9,7	-1,9	-0
	-20	désogestrel 150	-209	-2051	-12	-19	-5	-0

Ils trouvent donc que réduire les doses en éthinylestradiol a un effet significatif sur l'activité ovarienne et que réduire les doses à 20 µg d'éthinylestradiol est associé à une augmentation significative de la taille des follicules.

3. Etudes non comparatives.

Aucune étude retrouvée.

4. Revues de la littérature. [32,37]

a. Articles selon le dosage en éthinylestradiol.[37]

Une partie de l'article [37] est consacrée à déterminer la suppression de l'activité ovarienne pour les pilules contenant 20 µg d'éthinylestradiol.

Ils répertorient 2 études :

- une étude non comparative sur 20 µg d'éthinylestradiol + 150 µg lévonorgestrel concluant à une suppression de l'activité ovarienne en cas d'utilisation parfaite.
- Une étude comparative sans composant fixe : 20 µg éthinylestradiol + désogestrel versus 30 µg éthinylestradiol + gestodène retrouve de manière significative plus de follicules 10-30 mm dans le groupe 20 µg EE ainsi que plus de follicules de diamètre > 30 mm.

Ils concluent que du fait de l'oubli fréquent de pilule, la marge de sécurité contraceptive doit être importante et qu'il faut plus d'études pour la déterminer.

b. Articles en fonction du progestatif. [32]

L'article [32] étudie le gestodène dans les contraceptifs oraux. Concernant l'inhibition de l'ovulation il relate :

- une étude comparative avec dosage en éthinylestradiol fixe (20 µg) comparant gestodène 75 µg et désogestrel 150 µg, elle ne retrouve pas d'ovulation ni de différence significative sur les taux de LH , FSH, estradiol et progestérone.
- Une étude montre une meilleure suppression de l'axe hypothalamohypophysaire (d'après le taux de LH) pour les CO contenant du gestodène (gestodène 75/30 EE et CO triphasique gestodène 50/30, 70/40, 100/30) que celles contenant du lévonorgestrel (lévonorgestrel 150/30 et co triphasique lévonorgestrel 50/30, 75/40, 125/30).

- Dans une autre étude la diminution des taux de LH, FSH, estradiol, progestérone est plus importante pour gestodène 50/30, 70/40, 100/30 que pour lévonorgestrel 150/30, 75/40, 125/30.
- Les auteurs concluent que le gestodène inhibe l'ovulation à des dosages plus faibles que les autres progestatifs.

D'autre part, les auteurs constatent une action similaire et significative sur la glaire cervicale pour le gestodène 75 µg et le lévonorgestrel 150 µg.

D. COMMENTAIRES.

Pour différents auteurs [9,37] la contraception orale estroprogestative est un mode de contraception très efficace, dans des conditions parfaites d'utilisation on peut s'attendre à un taux d'échec de 0,1 %.

En réalité, le taux d'échec constaté est plus important : de 0,5 à 1 voir 5 %. Il est lié à l'échec de la méthode et en grande partie aux difficultés rencontrées par les utilisatrices (mauvaise information, oubli de pilule, plaquette débutée plus tôt ou plus tard que prévu, mauvaise absorption (vomissement, diarrhée), arrêt de pilule, interaction médicamenteuse) .

Afin de diminuer le taux d'échec il faudrait améliorer l'observance et augmenter la marge de sécurité des contraceptifs oraux .

Les études [35,36,37] retrouvent la persistance d'une certaine activité ovarienne pour les pilules contenant 15 / 20 / 30 µg d'éthinylestradiol. L'étude 20 EE + 150 désogestrel versus 30 EE + 75 gestodène conclue que la diminution de dose de 30 µg à 20 µg en éthinylestradiol est associée à une augmentation significative de la taille des follicules et qu'il faut plus d'essais cliniques pour déterminer la marge de sécurité des pilules contenant 20 µg d'éthinylestradiol [37], et a fortiori pour les 15 µg.(Il n'y a pas d'étude comparative versus autre dosage pour les 15 µg.)

L'efficacité contraceptive n'est pas seulement due à l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire mais aussi à l'action des CO sur l'endomètre et la glaire cervicale.

Dans la revue de la littérature que nous avons effectuée, les indices de Pearl sont compris entre 0 et 1. Ce chiffre confère à ces pilules une bonne efficacité contraceptive. (39.42.47.) La différence entre les résultats (de 0 à 1) peut être expliquée par la taille des différents échantillons et la durée d'étude.

Le calcul de l'indice de Pearl est d'autant plus fiable que le nombre de femmes inclus est grand et que la durée d'étude est longue (idéalement de 3 ans pour les auteurs de l'article 31).

Dans notre revue de la littérature nous n'avons retrouvé aucune donnée pour :

- les deux pilules biphasiques (Adépal et Miniphase).
- Diane 35 contenant 35µg EE + 2 gr cyprotérone.

II. RISQUES CARDIOVASCULAIRES.

A. DEFINITION DES ACCIDENTS CARDIOVASCULAIRES. [38]

Les accidents cardiovasculaires liés à la contraception estroprogestative peuvent être de 3 types :

- Les thromboses veineuses.
- L'infarctus du myocarde.
- Les accidents cérébrovasculaires.

1. Les thromboses veineuses.

L'incidence dans la population générale pour les femmes de 15 à 44 ans est de 5 à 10 cas pour 100 000 femmes par an.

Parmi les femmes qui ont eu un accident thromboembolique veineux, on estime que 20 % d'entre elles développeront un syndrome post-phlébitique invalidant.

La complication la plus grave des accidents thromboemboliques veineux est l'embolie pulmonaire, qui survient dans 10 % des cas.

L'évolution d'un accident thromboembolique veineux est fatale dans 1 à 2 % des cas.

Les facteurs de risque des thromboembolies sont :

- l'obésité (multiplie le risque par 2 à 4),
- les antécédents familiaux (augmentent le risque à environ 30 cas pour 100 000 femmes par an),
- la grossesse et le post partum (augmentent le risque à 60 cas pour 100 000 femmes par an),
- l'immobilisation,
- les cancers,
- l'âge (car augmentation des pathologies types cancer, traumatisme et opération entraînant une immobilisation).

Les varices peuvent être un facteur de risque de thromboses superficielles mais il n'y a pas d'accord général sur le fait qu'elles soient un facteur de risque de thromboses profondes.

2. L'infarctus aigu du myocarde.

L'incidence chez les jeunes femmes est inférieure à 1 cas pour 100 000 par an.

80 % des cas chez les jeunes femmes sont liés à l'usage du tabac.

La mortalité à court terme suite à un infarctus aigu du myocarde est d'environ 30 %.

Les facteurs de risque sont :

- le tabac,
- l'hypertension artérielle,
- le diabète,
- L'hypercholestérolémie.

3. Les accidents cérébrovasculaires.

Ils peuvent être principalement de deux types, ischémiques ou hémorragiques. Les accidents neurologiques par thrombose veineuse cérébrale sont beaucoup plus rares.

L'incidence va de 1 à 10 cas pour 100 000 femmes par an.

Il y a une grande variation de l'incidence suivant les régions et la méthode de diagnostic .

La mortalité suite aux accidents cérébrovasculaires s'élève à 25 %.

Les facteurs de risque sont :

- le tabac,
- l'hypertension artérielle,
- l'âge,
- l'hypercholestérolémie.

B. MECANISMES SUPPOSES DES ACCIDENTS CARDIOVASCULAIRES DE LA CONTRACEPTION HORMONALE ESTROPROGESTATIVE.

1. Les effets des estroprogestatifs sur l'hémostase. [9,39]

[Annexe 6 : schéma de la coagulation]

Les modifications de l'hémostase semblent globalement dépendre de la dose en éthinylestradiol (en ce qui concerne les anomalies de la coagulation, mais pas de la fibrinolyse). Un effet dose a été démontré entre 100 et 50 µg, la réduction du risque liée à une dose inférieure à 50 µg est suggérée mais non clairement démontrée.

Effet sur le système de la coagulation :

- Elévation des facteurs I, II, VII, IX, X, XI, du fibrinogène
- Diminution d'inhibiteurs de la coagulation : l'antithrombine III , protéine S .
- Ils provoquent une résistance acquise à la protéine C activée ce qui diminue l'inactivation du facteur V activé et augmente par conséquent la formation de thrombine (cet effet explique l'incidence accrue des thromboses veineuses liées aux estroprogestatifs chez les femmes ayant une mutation du facteur V).
- Augmentation du plasminogène.

Certaines études ont montré l'existence de dépôts de fibrine et de plaquettes sur une surface sous endothéliale.

Les progestatifs semblent avoir un effet minime sur l'hémostase en dehors du lynestrénol (qui diminue l'antithrombine III) et de l'acétate de noréthistérone (augmente le facteur VII).

2. Les effets des estroprogestatifs sur le métabolisme lipidique. [32,39,40]

a. En physiologie :

On distingue 4 classes de lipoprotéines : les chylomicrons, les very low density lipoproteins (VLDL), les low density lipoproteins (LDL), les high density lipoproteins (HDL).

Les chylomicrons et les VLDL sont impliqués dans le transport et le stockage des triglycérides.

Les LDL assurent le transport du cholestérol jusqu'aux cellules périphériques.

Les HDL enlèvent l'excès de cholestérol des tissus et le transportent vers le foie où il sera excrété.

b. Actions des estrogènes :

- augmentent les triglycérides
- diminuent le LDL
- augmentent le HDL

c. Actions des progestatifs :

Elles dépendent du progestatif :

- Les triglycérides : ils augmentent quelque soit le progestatif.
- Le HDL : est augmenté de 8 % avec le norgestimate et gestodène et de 13% avec le désogestrel.

Il est inchangé avec noréthistérone et lévonorgestrel triphasique mais diminué avec le lévonorgestrel monophasique.

- Le LDL : sa variation est faiblement documentée.

d. Actions de l'association estroprogestative :

La réduction des doses d'éthinylestradiol n'a pas modifié les effets sur les lipides : effet hypertriglycéridémiant (potentiellement athérogène) et augmentation du HDL (théoriquement anti-athérogène).

Le HDL est augmenté mais les augmentations pharmacologiques du HDL n'ont pas nécessairement les mêmes vertus que les taux spontanément élevés de HDL.

Au total : les OP ont une action sur le métabolisme lipidique mais rien ne prouve que cela soit corrélé au risque cardiovasculaire.

3. Effets sur le métabolisme glucidique. [9,39]

Ils paraissent principalement dépendants de la fraction progestative de l'association contraceptive. Les estrogènes sont peu ou pas impliqués dans les perturbations du métabolisme glucidique observées sous contraceptifs estroprogestatifs.

Les contraceptifs estroprogestatifs peuvent induire une insulino-résistance, qui se traduit par une augmentation de l'insulinémie et de la glycémie lors de l'hyperglycémie provoquée.

Cependant dans plusieurs études prospectives, ces contraceptifs n'ont pas augmenté de façon statistiquement significative le risque d'apparition d'un diabète, même chez les femmes à risque élevé de diabète.

4. Effets sur la tension artérielle. [30,39]

Les estrogènes (dose-dépendant) par stimulation du système rénine-angiotensine engendrent une élévation de l'angiotensine II et de l'aldostérone d'où une certaine rétention hydrosodée.

Le progestatif a également son rôle. Seule la progestérone est natriurétique, les progestatifs sont plutôt anti-natriurétique.

Les mécanismes de l'effet hypertenseur restent discutés.

Les contraceptifs estroprogestatifs provoquent chez la majorité des femmes une discrète élévation de la pression artérielle (entre + 0,7 et + 6 mm Hg pour la pression systolique et + 1 à 2 mm Hg pour la pression diastolique), qui régresse après arrêt du traitement.

L'incidence annuelle des hypertension artérielles attribuables aux estroprogestatifs a été estimée à 4 pour 1000.

On ne dispose pas de comparaison fiable entre les différents contraceptifs estroprogestatifs, en terme d'effet hypertenseur.

Particularité de la drospirénone :

C'est un progestatif dérivé de la spironolactone. Elle favorise la natriurèse et présente un risque d'hyperkaliémie surtout en cas de prise concomitante d'un médicament hyperkaliémiant.

L'évolution des chiffres de pression artérielle a été identique à celle avec le désogestrel 150 µg.

C. LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE.

1. Les études de 1995 et 1996.

En 1995 et 1996 des études ont montré une augmentation du risque thromboembolique veineux des pilules de troisième génération par rapport aux pilules de deuxième génération.

a. L'étude OMS. [41,42,43]

L'étude OMS est une étude cas-témoin établie afin d'évaluer le lien entre contraception estroprogestative et :

- Thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP)
- Accidents vasculaires cérébraux
- Infarctus du myocarde.

Elle a été réalisée à partir de cas hospitaliers de 21 pays chez des femmes de 15 à 49 ans de février 1989 à janvier 1993.

Le diagnostic de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire a été porté à partir de critères d'imagerie (diagnostic défini) ou à partir de critères cliniques (diagnostic probable ou possible selon le nombre de critères cliniques).

L'étude a inclu 1143 cas, 1011 TVP (dont 42% de diagnostic défini) et 206 EP (dont 25% de diagnostic défini), et 2998 témoins ont été appariés.

Les résultats indiquent un risque thromboembolique 3 à 4 fois plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs (CO) par rapport aux non-utilisatrices et d'autre part un risque encore plus élevé avec les CO contenant du désogestrel et du gestodène.

Ceci a conduit a une nouvelle analyse centrée sur ces derniers progestatifs. 10 centres ont été retenus sur 21. L'analyse a porté sur 769 cas et 1979 cas témoin. Après ajustement en prenant compte notamment le poids, le risque relatif d'accident thromboembolique pour les utilisatrices de contraceptifs contenant du gestodène ou du désogestrel est de 2,7 par rapport aux utilisatrices de CO contenant du lévonorgestrel et de 9,4 par rapport aux non utilisatrices de CO.

b. L'étude des généralistes britanniques. [43,44]

Deux études de cohorte ont été effectuées entre janvier 1991 et novembre 1994, à partir de la base de données de médecins généralistes britanniques.

La première porte sur le risque de mort cardiovasculaire inattendue. Elle ne montre pas de différence majeure selon le type de progestatif (lévonorgestrel / désogestrel / gestodène).

La seconde porte sur le risque d'accident thromboembolique non mortel, diagnostic classé en confirmé si hospitalisation +imagerie+ttt anticoagulant et en possible si hospitalisation+critère clinique + ttt anticoagulant. 80 cas ont été observés dans une cohorte de 238 130 femmes utilisatrices de CO. Par rapport au lévonorgestrel, le risque relatif a été de 1,9 pour les utilisatrices de désogestrel et de 1,8 pour les utilisatrices de gestodène. Après ajustement tenant compte du poids et du tabagisme, la différence entre les progestatifs persiste.

c. L'étude internationale. [43,45]

C'est une étude cas-témoin sur le même modèle que celle de l'OMS, mise en oeuvre à la demande des autorités allemandes. Le recueil des données est européen mais concerne avant tout l'Allemagne et la Grande Bretagne. En ce qui concerne le risque thromboembolique 471 cas et 1772 témoins ont été inclus, de 16 à 44 ans, pendant 3 ans jusqu'à octobre 1995. Le diagnostic thromboembolique a été porté par imagerie. Les résultats montrent une augmentation du risque thromboembolique veineux chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs par rapport aux non utilisatrices : tous contraceptifs confondus versus non utilisation, risque relatif de 4,0 ; gestodène et désogestrel versus deuxième génération, risque relatif de 1,5.

d. L'étude hollandaise. [43,46]

C'est une étude cas-témoin qui a étudié 126 femmes atteintes de thrombose veineuse profonde et 159 cas témoin. Le critère diagnostique mal précisé semble être la prescription d'un traitement anticoagulant. L'étude a été réalisée chez des femmes de 15 à 49 ans pendant la période allant de janvier 1988 à décembre 1992. Le risque relatif de thrombose veineuse profonde chez les utilisatrices de désogestrel par rapport aux utilisatrices de lévonorgestrel et noréthisterone a été de 2,5.

2. Les conséquences. [38,43,47,48]

Il s'en est suivi un vent de panique bien relayé par les médias.

Avant même la publication, dès octobre 1995, les autorités sanitaires britanniques avaient lancé une mise en garde vis-à-vis des pilules de troisième génération, les reléguant en prescription de dernière intention alors qu'au moment des faits une anglaise sur deux étaient sous ce type de produit. Elles ont demandé de limiter leur utilisation aux femmes ne tolérant pas les autres contraceptifs estroprogestatifs et prêtent à accepter un risque accru d'accidents thromboemboliques, et de ne pas les utiliser chez les femmes présentant des facteurs de risque d'accidents thromboemboliques veineux, notamment obésité, varices et antécédents de thrombose.

En Allemagne, les autorités sanitaires ont décidé que les pilules de troisième génération ne pouvaient être prescrites, en première intention, qu'aux utilisatrices de plus de trente ans.

En France, l'agence du médicament n'a pas suivi la position anglaise. Elle a vivement déconseillé d'interrompre une contraception en cours et rappelé que tous les contraceptifs sont contre-indiqués chez les femmes présentant des antécédents personnels de thrombose.

Le comité des spécialités pharmaceutiques de l'Union européenne a adopté une position voisine de la France. Il n'a pas considéré nécessaire de retirer ces contraceptifs du marché et a demandé que l'information destinée aux médecins et aux utilisatrices développe les points

suivants : les contre-indication des contraceptifs estroprogestatifs ; les facteurs de risque d'accidents thromboemboliques ; le risque thromboembolique nettement plus élevé au cours de la grossesse qu'au cours de toute contraception estroprogestative.

Ceci a provoqué une crise de confiance, particulièrement chez les jeunes femmes, dans les pays où les autorités sanitaires ont imposé des restrictions à l'utilisation des nouveaux contraceptifs oraux, mais n'a pas affecté les pays où aucune restriction n'a été appliquée.

De nombreuses utilisatrices ont arrêté de prendre leur pilule et ne lui ont substitué aucune autre méthode de contraception. Il y a eu une augmentation des maternités non désirées, des naissances et des avortements. Trois ans après, les prescriptions de contraceptifs oraux avaient baissé de 30 % au Royaume-Uni.

3. Le débat.

Un grand débat a suivi la publication des ces articles et les restrictions imposées par certains pays.

a. Ce qui semble établi.

α. Les contraceptifs estroprogestatifs augmentent le risque de thromboses. [37, 39,43]

Tous le monde est d'accord pour dire que le risque de thrombose veineuse augmente chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs (multiplié par 2,7 à 4,5) par rapport aux non-utilisatrices, mais est moins important que pendant la grossesse.

	Nombre de thrombose pour 100 000 femmes par an
Non utilisatrice de CO	5 - 11
Grossesse et post partum	60
Utilisatrices de CO minidosés	20- 40

Le risque de thrombose veineuse chez la femme jeune est rare, 5 à 11 pour 100 000 femmes-année chez les non utilisatrices de CO, passant à 20 – 40 chez les utilisatrices de CO soit 1 à 4 cas de décès par embolie pulmonaire pour 100 000 femmes-année de plus.

β. Le risque de thrombose veineuse est augmenté en cas d'obésité et d'antécédent familial de thrombose veineuse, ou d'anomalie héréditaire de l'hémostase.[37,39,49]

Toutes les études concluent à un risque augmenté de thrombose veineuse profonde en cas d'obésité : multiplié par 1,5 sans contraception, et par 7 en cas d'association obésité (IMC>25) + contraception hormonale.

De même le risque de thrombose veineuse profonde est augmenté en cas d'antécédent familial de thrombose veineuse profonde : multiplié par 2,9 en cas d'antécédent seul et par 10 à 20 en cas d'antécédent + contraception hormonale.

La plus fréquente des maladies héréditaires favorisant les thromboses veineuses profondes est une mutation du facteur V (dite de Leiden) qui provoque une résistance à la protéine C activée. Cette mutation est présente à l'état hétérozygote chez environ 4 % des femmes de la population européenne.

Les autres anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase connues sont beaucoup plus rares, et exposent aussi à un risque accru de thrombose veineuse profonde en cas de contraception hormonale.

Par contre le risque de thrombose veineuse profonde lié à la contraception hormonale ne varie pas selon le tabagisme, la présence d'une hypertension artérielle ou d'un diabète.

γ. Le risque est augmenté en début d'utilisation.[50,51,52].

Le risque d'accident thromboembolique veineux est augmenté au cours de la toute première année d'utilisation de toute pilule estroprogestative.

Ainsi, c'est au cours de la toute première année d'utilisation que l'impact de l'augmentation du risque thromboembolique avec une pilule de troisième génération est le plus élevé en terme de nombre de cas supplémentaires.

b. Ce qui reste polémique.

α. Les problèmes de méthode. [38,39,47,53]

Une grande controverse a suivi la publication de ces articles, et des biais ont souvent été mis en cause.

L'évaluation du risque cardiovasculaire de la contraception hormonale pose de nombreux problèmes de méthode dont le principale est l'absence d'essais randomisés comportant des critères de jugement clinique (mortalité, accident cardiovasculaire). Les essais randomisés publiés ont seulement des critères de jugement paraclinique (ex : bilan lipidique) mais les mécanismes des accidents cardiovasculaires de la contraception estroprogestative restent discutés.

Les études sont épidémiologiques descriptives à visée étiologique qui recherchent des corrélations statistiques entre le mode de contraception utilisé et la survenue d'accidents cardiovasculaires.

La prise d'une contraception estroprogestative ne dépend pas d'un tirage au sort. Les groupes ne sont donc, a priori, pas comparables, et malgré des analyses statistiques sophistiquées, il est très difficile sinon impossible de prendre en compte la totalité des facteurs qui peuvent intervenir dans les accidents observés.

D'autre part il existe d'autres biais méthodologiques :

- des critères de diagnostics variables spécialement pour les thromboses veineuses (critère d'hospitalisation imposé, diagnostic médical, diagnostic par imagerie, traitement anticoagulant).
- Etudes menées dans des pays différents.
- Les analyses diffèrent sur la définition des tranches d'âge.

- Les études ne tiennent pas compte de la même façon de la durée de la prise des contraceptifs estroprogestatifs.
- Les formulations des contraceptifs estroprogestatifs sont différentes, les analyses ont été simplifiées en réunissant les produits sous forme de groupe.

Il a pu également exister un biais de prescription : les nouvelles pilules contenant un progestatifs de troisième génération ont été présentées comme moins délétères sur le plan cardiovasculaire, et de ce fait, plus volontiers prescrites aux femmes ayant un facteur de risque cardiovasculaire.

β. Dosage en éthinylestradiol : [37,39,50]

Les premières préparations estroprogestatives contenant 150 µg d'estrogène étaient associées à un risque significatif de complications thromboemboliques.

La diminution des doses à moins de 50 µg d'éthinylestradiol a diminué l'incidence de ces complications mais il persiste un risque.

Certains auteurs [50] considèrent que dans la mesure où le risque thromboembolique veineux est similaire pour les pilules contenant 30 µg d'éthinylestradiol associé soit au gestodène soit au désogestrel, et que comme les pilules contenant 20 µg d'éthinylestradiol associé à du désogestrel ne sont pas associées à un risque thromboembolique plus faible que celles contenant 30 µg d'éthinylestradiol, par analogie on peut considérer qu'il n'y a pas de différence entre les pilules contenant 20 et 30 µg d'éthinyl estradiol.

Il n'y a actuellement pas de données concernant les pilules contenant moins de 20 µg d'éthinylestradiol.

Mais le rôle de la dose d'estrogène reste discuté [39] car une étude cas témoins a montré un risque plus faible avec les contraceptifs estroprogestatifs minidosés (dose EE < 50 µg) mais

cette différence n'a pas été retrouvée dans une autre étude prenant en compte simultanément la dose d'estrogène et la nature du progestatif.

γ. La polémique sur les progestatifs de troisième génération.
[39,42,47,50,51,52,54,55,56]

Les études de 1995 et 1996 ont conclu à une augmentation du risque de thrombose veineuse avec les progestatifs de troisième génération. Une grande polémique a suivi pour confirmer ou infirmer ce risque et les bases de données ont été réétudiées.

* désogestrel et gestodène.

- Dans une réanalyse de l'étude W.H.O le risque de thrombose veineuse passe de 2,2 quand les patientes témoins sont hospitalisées à 1,5 quand elles sont ambulatoires. [42]
- Dans des reprises de l'étude transnationale, le risque passe de 2,2 à 1,3 quand Jick tient compte de la durée d'exposition. [47,56]
- Dans l'étude mediplus le risque relatif des pilules de troisième génération versus deuxième génération passe de 1,68 à 1,34 (non significatif) quand on apparie l'âge des patientes. [47,56]
- En 2000 L'étude de Farmer relance la polémique. Elle a été élaborée sur le principe qu'après les publications de 1995, l'utilisation des contraceptifs de troisième génération a baissé, le nombre de thrombose aurait également diminué dans les mêmes proportions. Pour cela elle compare la période de janvier 1993 à octobre 1995 et celle de novembre 1995 à décembre 1998.

L'équipe de Farmer ne retrouve pas de diminution de l'incidence de thromboses veineuses profondes et conclut que les contraceptifs de troisième génération ne sont pas plus à risque que ceux de deuxième génération. [54]

Mais l'équipe de Jick sur la même base de données a retrouvé que l'incidence comparée entre les pilules de deuxième et troisième génération et les deux périodes montrait un risque de thrombose veineuse 2 fois plus important pour les pilules de troisième génération. [52]

- Une nouvelle analyse (par Lawrenson) publié en 2000 ne retrouve pas d'augmentation du risque thromboembolique pour les pilules de troisième génération et pense que les résultats étaient liés à un biais de corrélation d'âge. [55]
- Une nouvelle méta-analyse a sélectionné les études ayant recueillies les données avant novembre 1995 mais seules celles réalisées dans les pays occidentaux. Les résultats des 12 études sélectionnées montrent un risque global de 1,7 de thromboses veineuses profondes pour les utilisatrices de pilules de troisième génération (désogestrel, gestodène) versus deuxième génération. [51]
- Dans cinq études épidémiologiques, ayant étudié un contraceptif contenant du désogestrel ou du gestodène en comparaison au lévonorgestrel, le risque de thrombose veineuse profonde a été plus élevé : multiplié par 1,5 à 2,6.
Malgré cet écart de résultats important le risque semble donc plus élevé.[39,50]

* norgestimate

Pour le norgestimate (progestatif classé en troisième génération mais métabolisé en lévonorgestrel) il n'existe qu'une seule étude aux résultats non statistiquement significatifs.[39]

L'augmentation du risque de thromboses veineuses profondes des progestatifs de troisième génération a vraisemblablement été surévaluée dans les publications initiales. Les contraceptifs estroprogestatifs contenant un progestatif de troisième génération exposent donc probablement à un risque plus élevé de thromboses veineuses profondes que ceux contenant un progestatif de deuxième génération. Mais on ne peut pas parler de certitude en l'absence d'essai comparatif.

δ. acétate de cyprotérone

Pour l'acétate de cyprotérone le risque de thrombose veineuse profonde a été plus élevé qu'avec les autres progestatifs.(risque relatif de 5,1 par rapport au lévonorgestrel) [42].

D. L'INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE.

1. Augmentation du risque sous pilule estroprogestative. [9,39,57,58,59]

La plupart des études, mais pas toutes, ont montré une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (fatal ou non) chez les femmes sous pilules estroprogestatives.

Le risque était multiplié par 3 à 4 dans les études des années 1970 et par 1 à 2,5 dans les études des années 1980-90.

En 1997 une étude mondiale réalisée par l'organisation mondiale de la santé a estimé que le risque d'infarctus du myocarde chez les utilisatrices de pilules estroprogestatives était modéré. Il est multiplié par 5,01 en Europe et par 4,78 dans les pays en voie de développement, ceci correspond compte tenu de la prévalence des infarctus du myocarde à un risque annuel de 0,003 pour 1000 avant 35 ans et de 0,03 pour 1000 après 35 ans, en l'absence de tabagisme.

Une étude récente hollandaise (2002) a retrouvé un risque de 2 pour les utilisatrices de pilules estroprogestatives quelques qu'elles soient.

2. Risque majoré en cas de facteur de risque. [37,39,57,58,59]

Dans la plupart des études le risque d'accident coronarien lié à la contraception hormonale a été plus élevé chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque : tabagisme, hypertension artérielle, antécédent d'hypertension gravidique, âge supérieur à 35 ans.

a. Tabagisme. [37,39,57,59]

Le tabagisme est le principal facteur de risque d'infarctus chez les femmes jeunes.

Dans l'étude OMS publiée en 1997, le risque d'infarctus en Europe a été multiplié par 11 en cas de tabagisme (plus de 10 cigarettes par jour) sans contraception hormonale, et par 87 en cas d'association tabagisme + contraception hormonale. Ceci correspond à un risque annuel d'infarctus du myocarde attribuable à l'association contraception hormonale + tabagisme de 0,03 pour 1000 avant 35 ans et de 0,4 pour 1000 après 35 ans.

Dans l'étude anglosaxonne publiée en 1999 l'association tabagisme (plus de 20 cigarettes par jour) + contraception hormonale multipliait le risque d'infarctus du myocarde par 12,5.

Dans un article de 2001 les auteurs relèvent un risque pour l'association tabac (>15 cigarettes par jour) + contraception estroprogestative allant de 20 à 30 chez les fumeuses par rapport aux non fumeuses.

Dans l'étude hollandaise (2001) le risque d'infarctus du myocarde chez les utilisatrices de contraception hormonale et non fumeuses était de 2 et de 13,6 chez les utilisatrices de contraception hormonale et fumeuses (nombre de cigarettes par jour non précisé).

b. Hypertension artérielle. [39,57]

Dans l'étude OMS, le risque d'infarctus du myocarde a été multiplié par 5 en cas d'hypertension artérielle sans contraception hormonale, par 68 en cas d'association hypertension artérielle + contraception hormonale, et par 9 en cas de contraception hormonale prise sans surveillance de la tension.

c. Autres facteurs de risque.[39,59]

Les autres facteurs de risque tel que diabète, hypercholestérolémie, obésité ont été peu étudiés en terme d'association avec infarctus du myocarde et pilule estroprogestative.

L'étude hollandaise publiée en 2001 rapporte des risques augmentés pour ces différents facteurs de risque mais avec des intervalles de confiance très large.

3. Risques liés à la composition des pilules estroprogestatives.

a. Selon le dosage en éthinylestradiol.[9,39,57,59]

En 1992 aucune étude épidémiologique publiée ne permet de se faire une idée précise de l'effet de la réduction des doses de 50 à 30 µg d'éthinylestradiol sur le risque artériel lié aux contraceptifs oraux. [9]

Dans l'étude OMS (1997) cas-témoin effectuée dans les pays en voie de développement, les infarctus du myocarde ont été plus fréquents avec les contraceptifs estroprogestatifs normodosés (50 µg d'éthinylestradiol ou plus par comprimé) qu'avec les estroprogestatifs minidosés. Mais cette différence n'a pas été retrouvée dans trois autres études cas-témoin effectuées en Europe.

L'étude hollandaise (2001) ne retrouve pas de différence d'incidence d'infarctus du myocarde entre les pilules estroprogestatives contenant 50 ou 30 µg d'éthinylestradiol.

b. Selon le type de progestatif. [57,58,59,60]

Seule l'étude de Lewis a retrouvé un risque d'infarctus du myocarde moins important chez les utilisatrices de pilules estroprogestatives minidosées contenant du désogestrel ou du gestodène que chez celles utilisant des pilules estroprogestatives minidosées contenant un autre progestatif. Mais ces résultats sont basés sur un nombre peu important de femmes.

D'autres études comme l'étude OMS ou l'étude à partir de la base de données anglosaxones n'ont pas démontré de différence entre les préparations.

L'étude hollandaise retrouve que les pilules contenant un progestatif de troisième génération n'augmentent pas le risque d'infarctus du myocarde contrairement aux pilules de deuxième génération mais l'intervalle de confiance de ces résultats est large.

E. LES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX. [37,38,39,50,61,62]

Dans la majorité des études les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents chez les femmes prenant une contraception estroprogestative.

Le risque d'accident vasculaire cérébral lié à la contraception estroprogestative paraît plus faible dans les études récentes que dans les études anciennes.

Le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique reste rare chez les non-fumeuses de moins de 35 ans, et dans les études récentes il n'a pas été retrouvé de corrélation pour les accidents hémorragiques.

1. En fonction de la composition des pilules.

a. Selon le dosage en éthinylestradiol.[37,38,39,50,61,62]

Dans l'étude faite par l'OMS en Europe le risque d'accidents cérébrovasculaires a été multiplié par 2,7 en cas de contraception normodosée (dosage en éthinylestradiol $\geq 50 \mu\text{g}$). Cela correspond à un risque annuel de 0,005 pour 1 000 femmes de moins de 35 ans .[39,62]

Dans plusieurs études épidémiologiques le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique a été plus faible avec les contraceptifs estroprogestatifs minidosés (dosage en éthinylestradiol $\leq 50 \mu\text{g}$), voir même non augmenté de manière significative.[37,38,39,50,61]

Il n'y a pas d'études pour les pilules contenant 20 et 15 μg d'éthinylestradiol.

b. Selon le progestatif. [39,50,62]

Plusieurs études n'ont pas montré de différence en fonction du type de progestatif associé à l'éthinylestradiol.[39,50,62]

2. En fonction des facteurs de risque.

a. Rôle déterminant de l'hypertension artérielle. [37,39,61,62]

Dans plusieurs études épidémiologiques, le risque d'accidents cérébrovasculaires lié à la contraception estroprogestative a été nettement plus élevé en cas d'hypertension artérielle.

Dans l'étude OMS le risque d'accident cérébral vasculaire a été multiplié par 5 en cas d'hypertension sans contraception hormonale et par 10 en cas d'association HTA + contraception hormonale.

b. Les autres facteurs de risque

L'âge, plus de 35 ans, augmente le risque d'accident vasculaire de la contraception estroprogestative. [39,61,63]

Le risque d'accident hémorragique n'est pas augmenté chez les femmes jeunes et seulement très légèrement augmenté chez les femmes de plus de 35 ans. [62]

Le tabac, plus de dix cigarettes par jour, augmente le risque d'accident cérébrovasculaire. [37,39,61,62]

Il existe un risque possible d'accident vasculaire ischémique chez les femmes migraineuses. Dans une étude le risque a été multiplié par 3,7 en cas de migraine sans contraception hormonale et par 13,9 en cas d'association migraine + contraception hormonale. Mais deux autres études n'ont pas montré de différence entre les femmes migraineuses et les femmes non migraineuses, pour le risque d'accident cérébrovasculaire lié à la contraception hormonale. [39]

III. PILULES ESTROPROGESTATIVES ET CANCER.

Les pilules estroprogestatives sont souvent associées à des peurs notamment celles d'une majoration du risque de cancer. Afin de permettre une meilleure observance il faut bien connaître et expliquer ces associations.

A. PILULES ESTROPROGESTATIVES ET CANCER DU SEIN. [37,64 ,65 ,66 ,67]

Un groupe de travail a été mis en place en 1992 et a réanalysé 54 études (53 297 femmes atteintes de cancer du sein pour 100 239 témoins), les résultats ont été publiés en mars 1995.

Les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs ont un risque un peu plus élevé de cancer du sein par rapport aux non-utilisatrices, il disparaît 10 ans après l'arrêt du contraceptif.

Il est égal à celui existant pendant la grossesse.

	Risque relatif de cancer du sein
Utilisatrices de CO	1,24
1-4 ans après l'arrêt du CO	1,16
5-9 ans après l'arrêt du CO	1,07
10 ans et plus après l'arrêt du CO	1,01

Deux facteurs peuvent expliquer cette augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de pilule estroprogestative :

- Un biais de détection : les cancers du seins sont plus diagnostiqués chez les femmes sous OP car elles bénéficient de plus d'examens cliniques et de mammographies.

- Le développement d'une lésion « pré-cancéreuse » existante.

Beaucoup d'auteurs pensent que l'explication est plutôt en faveur d'un biais de détection car la durée d'utilisation du CO n'a pas d'incidence sur le risque.

Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de pilules estroprogestatives sont moins avancés (le plus souvent localisés et moins métastatiques) en comparaison avec les non-utilisatrices.

L'augmentation du risque n'est pas lié à

- la durée d'utilisation des pilules estroprogestatives,
- la composition des pilules estroprogestatives, mais les études ont classé les CO en normo et minidosés, elles ne précisent pas si les CO contenant 20 et 15 µg ont été inclus.

Le groupe de réanalyse réuni en 1995 ne retrouve pas de risque lié aux antécédents familiaux de cancer du sein.

Mais une étude publiée en 2000 conclue que pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein chez un parent du 1^o degré (mère, sœur), le risque est 3 fois supérieur chez les utilisatrices de pilules normodosées (> 50 µg d'éthinylestradiol) que chez les non utilisatrices de CO.

Le risque n'est pas assez documenté chez les utilisatrices de CO minidosées.

En cas d'antécédent chez un parent du second degré il n'y a pas d'association CO et cancer du sein.

B. PILULES ESTROPROGESTATIVES ET CANCER DE L'OVAIRE. [37,40,65,66,68,69]

Toutes les études montrent une diminution du risque relatif de 40 % de cancer épithélial de l'ovaire (représente 90 % des cancers de l'ovaire) chez les utilisatrices de pilules estroprogestatives.

Cet effet protecteur est lié à la durée d'utilisation, pour une utilisation de 4 ans il serait de 40 %, pour une utilisation de 10-12 ans il serait de 60 à 80 %.

La protection persiste 10 à 15 ans après l'arrêt de l'utilisation des CO.

La protection est la même pour les pilules normodosées que pour les pilules minidosées mais il n'y a pas d'étude pour les 20 µg d'éthinylestradiol et à fortiori pour les 15 µg.

Cette diminution du risque relatif de cancer de l'ovaire sous pilules estroprogestatives serait liée soit à l'inhibition de l'ovulation soit à une diminution de la dose de gonadotrophine circulante.

Une étude récente [68] recommande même une utilisation de plus de 4 ans en cas d'ATCD familial de cancer de l'ovaire chez la mère ou une sœur, qui est avec la nulliparité un facteur de risque pour le cancer de l'ovaire.

C. PILULES ESTROPROGESTATIVES ET CANCER DE L'ENDOMETRE. [37,40,65,66]

L'utilisation de pilules estroprogestatives réduit de 50% le risque de cancer de l'endomètre. Cet effet persiste 10 à 20 ans après l'arrêt de la pilule. Il serait lié au blocage des récepteurs à estrogène par les progestatifs.

Les études ont été conduites pour des doses de 35 µg d'éthinylestradiol, les doses inférieures n'ont pas été étudiées.

D. PILULES ESTROPROGESTATIVES ET CANCER DU COL DE L'UTERUS. [70,71,72]

Le risque de cancer du col de l'utérus associé à la pilule estroprogestative va de 1,2 à 4 selon les études.

Il est lié à la durée d'utilisation, une utilisation de CO pendant moins de 5 ans n'augmente pas le risque de cancer du col.

Le risque est également lié à la présence de papillomavirus (elle même liée aux multipartenaires) et au tabagisme.

L'élément déterminant de dépistage est le frottis (FCV), il peut également constituer un biais dans les études car les femmes sous CO sont mieux suivies et ont plus de FCV.

Au total : la contraception estroprogestative a un effet protecteur sur les cancers de l'ovaire et de l'endomètre.

Elle est associée à un risque relatif faible de cancer du sein et du col de l'utérus, mais en contrepartie les femmes sous pilule estroprogestative bénéficient d'un meilleur dépistage.

IV. TOLERANCE CLINIQUE.

Elle est en lien avec l'observance.

A. Saignements intermenstruels. [9,15,20,27,28,31,33,34,37,65,73,74]

Il s'agit de spotting lorsque le saignement n'impose pas le port d'une garniture, et de métrorragie lorsque le port d'une garniture est nécessaire. [9]

Ils sont plus fréquents en début d'utilisation de la pilule et s'estompent au fur à mesure des cycles. [27,28,34,37,73]

Ils sont plus important avec les pilules contenant 20 µg d'éthinylestradiol qu'avec celles contenant 30 µg. [31,37,65]

Mais cette notion est à moduler car les saignements intermenstruels semblent également liés au progestatif. (le lévonorgestrel donne moins de saignement que noréthindrone, gestodène moins que désogestrel). [15,20,37,73,74]

Il n'y a pas de différence en terme de saignement intermenstruel entre les pilules monophasiques et les pilules triphasiques, ni entre les pilules monophasiques et les pilules biphasiques. [33,34]

Par contre les pilules triphasiques entraînent moins de saignements intermenstruels que les pilules biphasiques. [74]

B. AMENORRHEE SOUS PILULE ESTROPROGESTATIVE.

Le taux d'aménorrhée est faible avec toutes les pilules variant de 0 à 3 % .[9,15,20,21,27]

C. POIDS

La notion de prise de poids sous pilule estroprogestative est attribuée au pouvoir anabolisant des progestatifs et à un effet orexigène des estrogènes mais il n'y a pas de données objectives dans la littérature. [9]

Une revue de la littérature effectuée par le réseau Cochrane, ne montre pas de changement important de poids sous pilule mais le nombre d'études n'est pas assez important pour pouvoir conclure. [75]

Les différentes études, avec différents dosages en éthinylestradiol, différents progestatifs, différentes phases ne montrent pas de changement de poids à +/- 3kg. [15,17,19,21,22,23,34].

D.AUTRES. [9,15,16,20,21,23,29]

Il y a d'autres symptômes qui peuvent être induits par les pilules estroprogestatives :
nausée/vomissement, mastodynie, migraine, dysmenorrhée, syndrome dépressif,
virilisation/acnée.

Ils sont rares, de l'ordre de 1 à 5 %, variable selon les utilisatrices.

CHAPITRE 3

DISCUSSION

Notre travail reposant exclusivement sur une revue de la littérature, il nous a paru essentiel de nous interroger sur la qualité des preuves rapportée par l'ensemble des publications que nous avons pu référencer. C'est en effet une notion considérée de manière internationale depuis la publication du livre de Trisha Greenhalgh « The basic evidence based medicine ».

I. QUALITE DE LA REVUE DE LA LITTERATURE [76,77]

A. NOTIONS GENERALES.

1. Présentation des résultats.

Ils répondent à la structure IMRAD qui implique 4 parties :

- l'**I**ntroduction qui présente les objectifs, la question,
- les **M**oyens et méthodes où est explicitée la méthodologie de l'étude,
- les **R**ésultats avec la présentation brute des résultats,
- et (**A**nd) la **D**iscussion où ces résultats sont discutés, confrontés à des études similaires et à la pratique.

2. Différents types d'études et d'articles.

a. Différents types d'études.

- L'essai contrôlé randomisé : est le plus fiable de tous, il est comparatif, prospectif, les patients sont distribués de façon aléatoire, permet d'éliminer les différents biais de sélection.
- Le suivi de cohorte : le plus souvent prospectif, permet l'observation de groupes les plus homogènes possibles mais les biais sont plus fréquents, leur niveau de preuve est donc inférieur.

- L'étude cas-témoins : toujours rétrospective, fait appel à la mémoire des gens ou au dossier médical, essaie de comparer des groupes les plus identiques possibles, le niveau de preuve est faible.
- L'étude transversale : observe les événements survenus à un moment donné, le niveau de preuve est très faible.
- La série de cas ou « à propos d'un cas » est un travail à partir d'une expérience personnelle, c'est le niveau de preuve le plus faible.

b. Différents types d'articles.

L'ANAES classe les articles en différents types :

- Les revues de synthèse
- Les articles thérapeutiques
- Les articles diagnostiques
- Les articles de causalité
- Les articles pronostiques
- Les articles épidémiologiques
- Les documents de recommandations.

Pour chaque type d'article elle propose une grille d'analyse. [Annexe 7]

3. Niveau de preuve et force de recommandation.

Il s'agit d'apprécier la qualité des données de la littérature.

La capacité des études à répondre à la question posée se juge d'une part par la correspondance des études au cadre du travail et d'autre part par certaines caractéristiques :

- adéquation du protocole d'étude à la question posée,

- existence ou non de biais importants dans la réalisation,
- puissance de l'étude et en particulier la taille de l'échantillon.

Plusieurs grilles d'analyse du niveau de preuve ont été proposées par les anglo-saxons, voilà celle adaptée du groupe canadien :

- Niveau I : preuves obtenues d'au moins un essai clinique contrôlé, randomisé.
- Niveau II : preuves obtenues à partir d'études de cohorte, d'études cas-témoin.
- Niveau III : preuves obtenues à partir d'études non contrôlées, de consensus d'opinion.

A partir de ces données sont établies les recommandations dont la force est hiérarchisée en 3 grades :

- Grade A : basées sur des preuves de niveau I
- Grade B : basées sur des preuves de niveau II
- Grade C : basées sur des preuves de niveau III.

Les études n'ont pas toutes la même puissance d'argumentation, ce qui est fondé sur une habitude thérapeutique ou sur des arguments physiopathologiques, a moins de force que ce qui est basé sur une étude clinique comparative.

Les recommandations ne sont pas appropriées à toutes les circonstances, la décision à prendre doit être adaptée en fonction des ressources utilisables et des cas individuels des patients. La notion d'adaptation à l'individu n'est pas en opposition avec les recommandations mais plus le niveau de preuve et la force de recommandations sont élevés et plus il faudra chercher à les appliquer dans une décision individuelle ; à l'inverse une recommandation de grade faible permettra de moduler plus facilement.

L'indépendance des auteurs, la déclaration de leurs éventuels conflits d'intérêt et les procédures de contrôle de qualité mises en œuvre par la revue sont également importantes à apprécier.

B. ADAPTATION A NOTRE REVUE DE LA LITTERATURE.

1. Efficacité contraceptive.

Notre revue de la littérature concernant l'efficacité thérapeutique a sélectionné 24 articles (8 revues de synthèse et 16 articles thérapeutiques).

- L'indépendance des auteurs et les procédures de contrôle de qualité sont rarement précisées (sauf pour les revues de synthèse [9,29,31,33,30]).

- Tous les articles thérapeutiques respectent la structure IMRAD.

- La puissance des études est souvent trop faible.

L'indice de Pearl est exprimé en nombre de grossesse pour 100 femmes sur une année.

D'après les résultats, dans des conditions parfaites d'utilisation des pilules estroprogestatives on peut attendre un indice de Pearl à 0,1 soit 1 grossesse pour 1000 femmes par an.

Afin de retrouver ce chiffre il faudrait inclure au minimum 1000 femmes sur au minimum 1 année, seul l'article 18 remplit cette donnée.

Dans les différentes études l'indice de Pearl varie de 0 à 1 soit 0 à 1 grossesse pour 100 femmes par an. Afin d'aboutir à ces chiffres il faut inclure au minimum 100 femmes sur une année Dans les études [16,17,19,21,22,26,35] (soient 7 études sur 16, presque la moitié) un critère ou les deux ne sont pas remplis.

- Un critère de jugement comme l'indice de Pearl est fiable mais il faut être plus prudent pour l'interprétation de l'augmentation du diamètre folliculaire car il n'est pas synonyme d'une

ovulation. Il permet de supposer qu'une ovulation est plus probable et donc de supposer que la marge de sécurité est plus faible, mais cela reste du domaine de l'hypothèse.

- Dans les articles thérapeutiques comparatifs, la signification statistique en ce qui concerne l'efficacité contraceptive n'est donnée qu'une seule fois. Il s'agit de l'article 30 où la Food and Drug administration américaine conclut à une différence statistiquement significative en faveur du désogestrel par rapport à la drospirénone.

- Aucune des publications ne mentionne ni son niveau de preuve ni son grade de recommandation.

Parmi les études thérapeutiques :

- 11 sont comparatives, prospectives et randomisées [15,16,17,18,19,20,21,22,24,26,36], elles peuvent correspondre à un niveau de preuve 1.

Mais 6 d'entre elles [16,17,19,21,22,26] (plus de la moitié) ne sont pas sur une durée suffisante ou n'incluent pas assez de femmes, on passe donc à un niveau de preuve 2.

- Une étude thérapeutique [23] est comparative, prospective, mais non randomisée, sur une durée insuffisante, un nombre de femmes incluses insuffisant, le niveau de preuve peut être évalué à 4.

- 4 de ces études ne sont pas comparatives [23,25,27,28], leur niveau de preuve peut être estimé à 2.

Parmi les revues de synthèse :

- 4 remplissent tous les critères de qualité de l'ANAES [29,31,33,30] et sont des publications récentes qui peuvent donc être prises comme référence. Elles concernent Gestodène 60 / 15 EE, Gestodène 75 / 20 EE, les pilules biphasiques, Drospirénone 3 / 30 EE.

- Les 4 autres revues de synthèse [9,32,34,37] indiquent leur bibliographie mais pas leur source de recherche, elles sont donc d'un niveau de preuve plus faible.

Deux de ces revues [32,34] ne présentent pas leurs méthodologies et leurs conclusions ne s'appuient donc pas sur des données vérifiables à partir de ces articles, leur niveau de preuve est donc très faible.

Au Total :

Seuls 5 articles thérapeutiques [15,18,20,24,36] sur 16 sont d'un niveau de preuve 1, mais un seul donne une signification statistique (en faveur du désogestrel par rapport à la drospirénone).

Seules 4 revues de synthèse [29,30,31,33] sur 8 peuvent être prises comme référence. Elles concluent qu'il n'y a pas de données suffisantes sur les pilules biphasiques et qu'il n'y a pas d'avantage démontré pour les pilules contenant 15 µg EE + 60 µg gestodène, 20 µg EE + 75 µg gestodène, 30 µg EE + 3 mg drospirénone.

Pourtant l'efficacité des pilules estroprogestatives est une donnée qui semble admise par tout le monde, cela correspond à une habitude de prescription.

Il faudrait plus d'études d'un niveau de preuve 1 afin d'aboutir à un grade de recommandation A et cela d'autant plus qu'avec les pilules dosées à 20 ou à 15 µg d'éthinyl-estradiol se pose la question de la marge de sécurité d'après les études basées sur le diamètre folliculaire.

2. Risques cardiovasculaires.

a. Mécanismes supposés des accidents cardiovasculaires de la contraception hormonale estroprogestative.

Nous les avons exposés à partir de 5 revues de synthèses :

- 2 remplissent tous les critères de l'ANAES [30,39] et peuvent donc être prise comme références.
- Les 3 autres [9,32,40] indiquent seulement leur bibliographie mais pas leur source de recherche, la méthodologie est donc discutable.

Il n'y a pas eu d'études de causalité de ces mécanismes. Les événements cardiovasculaires de la contraception estroprogestative sont rares et potentiellement graves, l'essai randomisé n'est donc pas réalisable en pratique et éthiquement.

Les seules études ont été réalisées chez l'animal mais les mécanismes restent mal connus.

Il faut donc se contenter d'hypothèses à l'heure actuelle.

b. Le risque thromboembolique.

Nous avons utilisé 17 articles :

- 1 communiqué de presse de l'agence française du médicament.
- 7 revues de synthèse :
 - . 2 remplissent tous les critères de l'ANAES [39,43] et peuvent être utilisées comme référence,
 - . Les 5 autres [37,38,47,50,53] indiquent leur bibliographie mais pas leur source de recherche.
- 11 articles de causalité :
 - . Ils respectent tous la structure IMRAD,
 - . 10 sont des études cas-témoin comparatives (niveau 2) ,
 - . 1 est une étude cas-témoin non comparative [49] (niveau 3)

Les résultats sont donc basés sur des études de niveau 2 et 3.

Le risque de thrombose veineuse chez la femme avant 35 ans est rare.

Le phénomène étant rare et potentiellement grave l'étude cas-témoin, malgré ses biais, est intéressante même si le niveau de preuve (2 à 3) est moins fort que l'essai randomisé, mais il faut qu'elle inclut un grand nombre de patientes sur une longue durée.

Il existe de nombreux biais dans ces études cas-témoin, ce qui a entretenu la controverse sur les résultats des différentes études. Les bases de données ont été réanalysées a plusieurs reprises.

Il semble établi que :

- Tous les contraceptifs estroprogestatifs augmentent le risque de thrombose.
- Ce risque est augmenté en cas d'obésité, d'antécédent familial de thrombose veineuse ou d'anomalie héréditaire de l'hémostase.
- Le risque est augmenté en début d'utilisation des CO

Par contre reste polémique :

- Le risque de TVP en fonction du dosage en estrogène.
- Le risque de TVP selon le type de progestatifs : le risque de thromboses veineuses profondes des progestatifs gestodène et désogestrel a vraisemblablement été surévalué dans les publications initiales mais la plupart des études étant convergentes le risque est probablement plus élevé qu'avec les progestatifs de deuxième génération. On ne peut parler de certitude en l'absence d'essai comparatif.

c. L'infarctus aigu du myocarde.

Notre revue de la littérature a répertorié 6 articles :

- 2 revues de synthèse :
 - . l'une [39] remplit tous les critères de l'ANAES et peut donc être utilisée comme référence,

. l'autre (9.) indique sa bibliographie mais pas ses sources.

- 4 études de causalité :
 - . elles suivent toutes la structure IMRAD.
 - . il s'agit d'études cas-témoin de niveau de preuve 2 , comme pour le risque de thromboses veineuses, le phénomène étant rare et potentiellement grave l'étude cas-témoin, malgré ses biais, est intéressante l'essai randomisé, mais il faut qu'elle est une puissance statistique satisfaisante.

Il s'agit donc d'un niveau de preuve 2 et toutes les études sont convergentes :

- Il existe une augmentation du risque sous CO.
- Le risque est majoré en cas de tabagisme, mais pas une seule étude ne prend en compte le même nombre de cigarettes par jour.
- Le risque est majoré en cas d'hypertension artérielle.
- Le risque est augmenté après 35 ans.

Les études ne sont pas convergentes en ce qui concerne le risque d'infarctus du myocarde selon le dosage en éthinyloestradiol et le type de progestatifs. Il n'y a pas d'étude sur les CO contenant 20 et 15 µg d'éthinylestradiol.

Il faut plus d'études pour pouvoir conclure.

d. Les accidents vasculaires cérébraux.

6 articles abordent ce thème :

- 4 revues de synthèse :
 - . une seule [39] remplit tous les critères de l'ANAES et peut donc être utilisée comme référence.
 - . les 3 autres [38,50,63] indiquent leur bibliographie mais pas leur source.
- 2 études de causalité :
 - . elles suivent la structure IMRAD,

. comme pour les autres accidents cardiovasculaires il s'agit d'études cas-témoin, de niveau de preuve 2.

. ce sont des études publiées en 1996.

Il s'agit donc d'un niveau de preuve 2, avec des études qui datent de 1996. Il serait intéressant d'avoir des études plus récentes.

Elles retrouvent que le risque d'accident cardiovasculaire ischémique sous CO semble lié au dosage en éthinyl-estradiol mais pas au type de progestatifs. Mais les études comparent les pilules normodosées (50 µg) et les pilules minidosées contenant 30 ou 35 µg d'éthinylestradiol, il n'y a pas d'étude comparant les dosages 30-35 µg et les dosages 20-15 µg d'éthinylestradiol.

Les facteurs de risque (hypertension artérielle, âge de plus de 35 ans, tabac > 10 cigarettes/jour) en association avec les pilules estroprogestatives majorent le risque d'accident vasculaire.

Les études ne sont pas convergentes en ce qui concerne le risque d'accident vasculaire cérébral chez les femmes migraineuses en association avec les CO.

e. Au total.

Il faudrait plus d'études sur le risque cardiovasculaire, notamment en fonction des différents progestatifs et des différents dosages en éthinylestradiol utilisés actuellement .

Des études de niveau 1, prospectives, sur une durée longue et incluant un nombre important de femmes sont réalisables.

3. Pilules estroprogestatives et cancer .

a. Cancer du sein.

Dans la revue de la littérature nous avons retrouvé 5 articles :

- Une méta-analyse[64] , d'essais comparatifs randomisés pouvant être classée de niveau de preuve 1.
- 2 articles résumant le travail de ce groupe de synthèse [65,66] , n'apportant donc pas d'éléments de plus.
- Un article de causalité [67] respectant la structure IMRAD, comparatif, pouvant être classé de niveau de preuve 2.
- Une revue de synthèse plus récente [37.], dont seule la bibliographie est précisée mais pas les sources, reprenant les articles 64 et 65.

Les conclusions sont donc basées sur un niveau de preuve 1 et 2.

Le risque de développer un cancer du sein chez les utilisatrices de CO est faiblement majoré par rapport aux non-utilisatrices (RR=1,24).

Il ne semble pas y avoir de différence selon la composition des CO mais dans le groupe de travail a inclus des études jusqu'en 1992 et les groupes ont été classés en normo et minidosés, les dosages 20 et 15 µg d'éthinylestradiol si ils ont été inclus (ce qui est peu probable les premiers dosages à 20 µg ayant été mis sur le marché en 1990 et les 15 µg après 1992) n'ont pas été individualisés.

En cas d'antécédents familiaux de cancer du sein chez un parent de premier degré (mère, sœur) le risque de cancer du sein est 3 fois plus important chez les utilisatrices de CO normodosés par rapport aux non-utilisatrices.

Il faut plus d'études pour déterminer le risque de cancer du sein en cas d'antécédents familiaux chez un parent de premier degré et d'utilisation d'un CO minidosé.

Au total : le risque est-il aussi majoré pour les CO contenant 20 et 30 µg d'éthinylestradiol ?

Il faut d'autres études pour pouvoir répondre à cette question y compris chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein de 1° degré de parenté.

b. Cancer de l'ovaire.

6 articles ont été répertoriés pour ce thème :

- 4 revues de synthèse [37,40,65,66] :
 - . aucune ne donne ses sources, elles indiquent seulement leur bibliographie,
 - . elles décrivent très succinctement les résultats des études retrouvées,
 - . il est donc difficile de les utiliser comme référence même si leurs résultats sont convergents.
- 2 articles de causalité [68,69] respectant la structure IMRAD, comparatifs, pouvant donc être classés de niveau de preuve 2.

Les conclusions sont donc basées sur un niveau de preuve 2.

Les utilisatrices de CO ont une diminution du risque de cancer de l'ovaire liée à la durée d'utilisation et persistant après l'arrêt de celle-ci.

Il faut plus d'études pour déterminer si ce bénéfice est valable également pour les pilules dosées à 20 et a fortiori à 15 µg d'éthinylestradiol.

c. Cancer de l'endomètre.

Nous avons retrouvé 4 articles : ce sont les 4 revues de synthèse décrites dans le chapitre cancer de l'ovaire. Comme nous l'avons signalé il est difficile de les utiliser comme référence même si leurs résultats sont convergents : réduction du risque de cancer de l'endomètre en cas d'utilisation de CO.

Il faut réaliser plus d'études pour déterminer l'association cancer de l'endomètre et pilule estroprogestative, d'autant plus qu'il n'y a aucune référence pour des dosages en éthinylestradiol inférieurs à 35 µg.

d. Cancer du col de l'utérus.

Nous avons utilisé 3 articles :

- une revue de synthèse [72] remplissant tous les critères de l'ANAES et pouvant donc être utilisée comme référence,
- 2 articles de causalité [70,71] :
 - . qui respectent la structure IMRAD,
 - . ils sont comparatifs,
 - . ils peuvent donc être classés en niveau de preuve 2.

Les conclusions sont donc basées sur un niveau de preuve 2.

Le risque de cancer du col de l'utérus est plus grand chez les utilisatrices de CO par rapport aux non-utilisatrices (fois 1,2 à 4).

Il n'y a pas de donnée concernant les différents dosages en éthinylestradiol et les différents types de progestatifs, il faut donc plus d'études afin de pouvoir conclure.

e. Au total.

La plupart des conclusions sont basées sur un niveau de preuve 2.

Il n'y a pas d'études pour les pilules contenant 20 et 15 µg d'éthinylestradiol.

4. Tolérance clinique.

Pour ce chapitre notre revue de la littérature a répertorié 15 articles :

- 8 revues de synthèse :
 - . 3 remplissent tous les critères de l'ANAES [31,33,74], mais elles concluent que les données qu'elles ont retrouvées sont très peu nombreuses et de pauvre qualité.
 - . 3 citent seulement leur bibliographie mais pas leur source [9,34,37]
 - . 2 citent leur bibliographie mais pas leur source, les résultats des études sont peu décrits [65,75]

- 7 articles thérapeutiques :
 - . ils respectent tous la structure IMRAD,
 - . 3 articles ne sont pas comparatifs [23,27,28], leurs puissances statistiques sont bonnes, ils correspondent à un niveau de preuve 3.
 - . 4 articles [15,17,20,21] sont comparatifs, prospectifs, randomisés ;
2 des ces articles ont une bonne puissance statistique puissance [15,20], leurs niveaux de preuve est 1 mais les 2 autres [17,21] n'ont pas une puissance statistique suffisante, leurs niveaux de preuve est donc 2.

Pour étudier la tolérance clinique des différents CO, il serait tous a fait envisageable de réaliser des études comparatives, prospectives, randomisées afin de s'appuyer sur des niveaux de preuves 1.

Nous n'avons retrouvé que 2 études de ce type. L'une compare gestodène monophasique / gestodène triphasique et l'autre gestodène 75 µg, 20 µg EE / désogestrel 150 µg, 20 µg EE. Elles concluent à l'absence de différence statistiquement significative.

II. GUIDE PRATIQUE.

Compte tenu de l'absence de niveau de preuve fort le choix des CO s'appuie sur des habitudes de prescription qui sont donc plus modulables que si il s'agissait d'un grade de recommandation A.

L'interrogatoire et l'examen clinique sont primordiaux dans le dépistage des femmes à risque lors de la première prescription d'une contraception estroprogestative .

Il est impératif de respecter les contre-indications (cf chapitre1 paragraphe III E).

Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention une pilule normodosée (EE \geq 50 μ g) compte tenu :

- de l'absence d'avantage en terme d'efficacité contraceptive,
- de leur risque thromboembolique potentiellement plus élevé,
- de leur risque plus élevé d'accidents vasculaires cérébraux,
- de leur absence d'avantage sur le risque de cancer.

Il est nécessaire d'informer les femmes des bénéfices de la contraception orale estroprogestative mais aussi des différents risques encourus et de prendre en compte la balance bénéfice-risque.

1. Efficacité contraceptive.

Il nous semble préférable de prescrire en première intention une pilule dosée à 35 ou 30 μ g d'éthinylestradiol plutôt qu'à 20 ou 15 μ g compte tenu de la faible documentation sur la marge de sécurité (tous les indices de Pearl sont équivalents mais comment tenir compte de l'augmentation du diamètre folliculaire ?).

2. Pilules estroprogestatives et tabagisme.

Le tabac fait partie des contre-indications relatives des CO.

D'après un niveau de preuve 2, le risque d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux est augmenté chez les utilisatrices de CO qui fument, mais surtout chez celles qui ont plus de 35 ans. Le tabac n'est toutefois pas une contre-indication à l'utilisation des contraceptifs estroprogestatifs chez les femmes de moins de 35 ans (ce qui est à nuancer après 35 ans) mais il faut s'assurer de l'absence d'autre facteur de risque cardiovasculaire associé.

Il semble que le dosage en éthinylestradiol (\leq à 35 μg) et le type de progestatif soient sans influence et qu'ils ne peuvent pas être pris en compte comme critère décisionnel.

3. Pilules estroprogestatives et hypertension artérielle.

L'hypertension artérielle est une contre-indication à la prescription de CO.

Mais chez une femme dont l'hypertension est contrôlée et isolée , on peut envisager la prescription d'une pilule estroprogestative avec un suivi étroit. Si l'hypertension artérielle réapparaît ou s'aggrave pendant la prise de la pilule il faudra l'arrêter.

4. Pilules estroprogestatives et hyperlipidémie.

L'hyperlipidémie est une contre-indication relative à la prescription de CO, mais les valeurs au delà desquelles cette règle s'applique n'ont pas fait l'objet de consensus.

La contraception estroprogestative a peu d'effet sur les paramètres lipidiques chez les femmes normolipidémiques mais elle peut augmenter de façon significative les lipides chez la femme dyslipidémique.

Le risque préoccupant est l'existence d'une hypertriglycéridémie majeure avec son risque de pancréatite aiguë. Elle est exceptionnelle et est à dépister chez la femme aux antécédents familiaux de dyslipidémie et en cas d'obésité.

Le traitement adéquat de la dyslipidémie ramène souvent les différents paramètres biologiques à des taux acceptables, ce qui permet de prescrire des CO sous couvert d'une surveillance rapprochée.

Tous les estroprogestatifs augmentent les triglycérides, le dosage en éthinylestradiol (\leq à 35 μg) et le type de progestatif ne peuvent pas être pris en compte comme critère décisionnel..

5. Pilules estroprogestatives et migraine.

La migraine n'est pas une contre-indication aux CO.

Le risque d'accident vasculaire cérébral est potentiellement augmenté chez les utilisatrices de CO migraineuses (nous n'avons pas retrouvé de notion différenciant le risque pour les migraines avec ou sans aura). Il est donc important de bien contrôler les autres facteurs de risque qui sont le tabac, l'hypertension artérielle.

Les différents dosages en éthinylestadiol des pilules minidosées et les différents types de progestatifs n'ont pas montré de différence.

6. Pilules estroprogestatives et surpoids.

Le surpoids (IMC > 25) et l'obésité (IMC > 30) ne sont pas des contre-indications aux CO mais il faut rester prudent car ils sont souvent associés à d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire et il faut savoir bien les dépister.

Le risque de thrombose et d'infarctus du myocarde est majoré en cas d'association pilule estroprogestative et obésité.

7. Pilules estroprogestatives et acné.

En cas d'acné importante il est possible de proposer un traitement dermatologique en association avec n'importe quelle pilule, ou une pilule ayant l'AMM pour l'acné.

L'acétate de cyprotérone associé à l'éthinylestradiol a l'AMM pour l'acné mais n'a pas l'AMM en tant que contraceptif.

Une nouvelle association estroprogestative a été commercialisée en 2003. Elle contient 35 µg d'EE associé à du norgestimate triphasique 0,180 / 0,215 / 0,250 mg. Elle a obtenu la double AMM en tant que contraceptif et traitement de l'acné. Notre revue de la littérature s'arrêtant au 31.12.2002, elle n'a pas été traitée dans cette thèse.

8. Pilules mono/ bi/ triphasiques.

Il ne semble pas y avoir d'avantage démontré des CO bi et triphasiques par rapport aux monophasiques

III. PILULE ESTROPROGESTATIVE ET REMBOURSEMENT

Actuellement 6 pilules estroprogestatives sont remboursées :

Type de pilule (mono/bi/triphasique)	Dosage en Ethinylestradiol (μg)	Progestatif (type et dosage)	Nom commercial
monophasique	50	Norgestrel 0,5 mg	Stédiril
monophasique	30	Lévonorgestrel 150 μg	Minidril
biphasique	30 / 40	Lévonorgestrel 150 / 200 μg	Adépal
triphasique	30 / 40 / 30	Lévonorgestrel 50 / 75 / 125 μg	Trinordiol
biphasique	30 / 40	Noréthistérone 1 / 2 mg	Miniphase
triphasique	35	Noréthistérone 0,5 / 0,75 / 1 mg	Triella

Il s'agit de : -1 pilule normodosée,
- 5 pilules minidosées.

Ce sont :

- 2 pilules monophasiques,
- 2 pilules biphasiques,
- 2 pilules triphasiques .

Le progestatif est :

- le noréthistérone (1^o génération),
- le norgestrel (2^o génération),
- le lévonorgestrel (2^o génération), c'est celui qui a été le plus comparé.

En 1992, l'INSERM a publié un rapport sur les contraceptifs oraux remboursés et non remboursés établi à la demande du ministre des affaires sociales et de l'intégration. [9]

En 1992, 35 % des pilules vendues n'étaient pas prises en charge par la sécurité sociale.

Ce groupe de travail recommandait un élargissement de la gamme des estroprogestatifs accessibles dans des conditions de recours équivalentes pour toutes les femmes afin de donner aux prescripteurs la possibilité de choisir la formule la mieux adaptée parmi la plus grande variété des dosages possibles. Il suggérait de reconsidérer l'accès au pilule les moins dosées en éthinylestradiol.

Depuis cette date est survenue la polémique sur les progestatifs de troisième génération. Il n'y a pas eu de nouvelles études comparatives de niveau de preuve 1 comparant les différents dosages en éthinylestradiol et les différents progestatifs.

En France les formulations contenant des progestatifs de troisième génération ne sont pas remboursées et sont beaucoup plus chères (X 4) que les CO contenant les progestatifs de deuxième génération. Ceci peut avoir une influence importante sur le choix du CO particulièrement chez les femmes ayant des problèmes économiques.

A l'heure du déremboursement de certains médicaments sur la base du service médical rendu, quel est le service médical rendu par les contraceptifs estroprogestatifs ? Est-il équivalent pour tous les CO ? Pourquoi une telle différence de prix entre les différents CO ? Faut-il prescrire des pilules remboursées ou non-remboursées ?

Aucun élément d'un niveau de preuve suffisant ne permet à l'heure actuelle de prescrire des pilules estroprogestatives non remboursées en première intention.

CONCLUSION

Des milliers de femmes en France utilisent une contraception orale estroprogestative. Il est étonnant de constater qu'il y a peu d'études sur ce sujet et que celles qui ont été réalisées ne sont pas d'un niveau de preuve fort.

Il ressort globalement de cette revue de la littérature que :

- Il n'y a pas d'indication en première intention pour les pilules normodosées.
- Toutes les pilules ont la même efficacité contraceptive mais la marge de sécurité peut varier.
- Il existe un risque cardiovasculaire (thromboembolique, d'infarctus du myocarde et d'accident cérébrovasculaire) mais il est faible.
- Il est difficile de savoir si la balance bénéfice/risque est plus favorable pour les pilules à 20 ou même 15 µg d'éthinylestradiol associé à un progestatif de troisième génération par rapport aux pilules contenant 30 ou 35 µg d'éthinylestradiol associé à un progestatif de deuxième génération. Il semble y avoir plus de risque de thromboses veineuses pour les premières et leur marge de sécurité contraceptive serait plus faible.
- Les CO diminuent le risque de certains cancers (ovaire, endomètre) mais qu'ils augmentent le risque d'autres (sein, col de l'utérus)
- En première intention il est difficile de prévoir la tolérance qui est variable selon les femmes mais ces effets secondaires mineurs sont peu fréquents
- Les pilules biphasiques et triphasiques ne paraissent pas avoir d'avantages démontrés par rapport aux pilules monophasiques
- Il est important de respecter les contre-indications.

La plupart des études n'étant que d'un niveau de preuve 2, les prescriptions sont donc basées sur un grade de recommandation B, ce qui laisse une grande place à l'adaptation en fonction des patientes et des prescripteurs.

Il faut plus d'études (et des études prospectives, randomisées, comparatives, ayant une puissance statistique suffisante) pour pouvoir répondre à la question « quelle première

contraception estroprogestative chez la femme de moins de 35 ans sans antécédent ni contre-indication ?».

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Asbell : « incroyable histoire de la pilule » édition n°1
2. Baudet : histoire brève de la contraception moderne. Gaz méd 1986 ;26 :42-5 .
3. Dean C. , Piotrow P. Dix huit mois d'évolution législative. Population Reports série E n°1 avril 1975.
4. Merlin G. Thèse médecine1986 Paris 6 historique de la contraception estro-progestative en France.
5. Giraud ,Brémond , Rotten : Abrégés Gynécologie. Edition Masson.
6. Silbernagl, Despopoulos . Atlas de poche de physiologie. Médecine-Sciences Flammarion.
7. Serfaty D . Abrégés contraception. Edition Masson.
8. Sitruk-Ware. Pharmacologie des contraceptifs oraux. Rev Prat ;1995 ; 45 :2401-6.
9. Spira A.Contraceptifs oraux remboursés et non remboursés. INSERM 1992.
10. Renaud, Lecomte, Soutoul . Essai de classification des contraceptifs oraux et application pratique au choix de prescription. J Gyn.Obst Biol Repr 1978 ;7 :1291-302.
11. Service des recommandations et références professionnelles. Surveillance biologique de la grossesse. ANAES décembre 1998.
12. Empereire J.C. : Gynécologie endocrinienne du praticien. Editions Frison-Roche.
13. Dorosz P. : Guide pratique des médicaments 22° édition. Edition Maloine.
14. Egarter C,Putz M, Strohmer H, Speiser P, Wenzl R, Huber J. Ovarian function during low dose oral contraceptive use. Contracept 1995;51:329-33.
15. Endrikat J, Du`sterberg B, Ruebig A, Gerlinger C, Strowitzki T. Comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of two low dose oral contraceptives in a multicenter clinical study. Contracept 1999;60:269-74.
16. Latin american oral contraceptive group. Clinical comparison of monophasic preparations of gestodene/ethinylestradiol and desogestrel/ethinylestradiol. Contracept1994;50:201-13.
17. Koetsawang S., Charoenvisal C., Banharnsupawat L., Singhakovin S., Kaewsuk O., Punnahitanont S. Multicenter trial of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene in thai women. Contracept 1995;51:225-9.

18. Huber J., Foidart J.M., Wuttke W., Merki-Feld G., The H., Gerlinger C., Schellschmidt I., et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirinone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:25-34.
19. Taneepanichskul S., Kriengsinyot R., Jaisamrarn U. A comparison of cycle control, efficacy, and side effects among healthy Thai women between two low dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodène and 30 µg ethinylestradiol/75 µg gestodène. *Contracept* 2002;66:407-9.
20. Bruni V., Croxatto H., De La Cruz J., Dhont M., Durlot F., Fernandes M., Andrade R., et al. A comparaiso of cycle control and effect on well being of monophasic gestodene-, triphasic gestodene-, and monophasic desogestrel- containing oral contraceptives. *Gynecol endocrinol* 2000;14(2):90-8.
21. Affinito P., Monterubbianesi M., Primizia M., Regine V., Di Carlo C., Farace M.J., Petrillo G., et al. Efficacy, cycle control and side-effect of two monophasic combinaison oral contraceptives: gestodene/ethinylestradiol and norgestimate/ethinylestradiol. *Gynecol Endocrinol*.1993;7:259-66.
22. Tantbiroj P., Taneepanichskul S. Clinical comparative study of oral contraceptives containing 30 µg ethinylestradiol/150 µg levonorgestrel, and 35 µg ethinylestradiol/250 µg norgestimate in Thai women. *Contracept* 2002;66:401-5.
23. Düsterberg B, Ellmann H, Müller U, Rowe E, Mühe B. A three year clinical investigation into efficacy, cycle control and tolerability of a new low dose monophasic oral contraceptive containing gestodene. *Gynecol Endocrinol* 1996;10: 33-9.
24. Corson S.L. Efficacy and clinical profile of a new oral contraceptive containing norgestimate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69(suppl.152): 25-31.
25. Becker H. Supportive european data on a new oral contraceptive containing norgestimate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69 (suppl.152): 33-39.
26. Rosenberg M.J, Meyers A, Roy V. Efficacy, cycle control, and side effects of low and lower dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 µg and 35 µg estrogen preparations. *Contracept* 1999;60:321.

27. Audebert A., Empereire J.C., Gauthier A., Hallonet P., Hedon B., Lopes P., Quereux C., et al. Etude clinique multicentrique d'une association de 35 µg d'éthinylestradiol et de 2 mg d'acétate de cyprotérone . Rev fr.Gynécol.Obstét.1991,86,11 :697-9.
28. Parsey K.,Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. Contracept2000;61:105-11.
29. Prescrire rédaction. Ethinylestradiol 15 µg + gestodene 60 µg. Rev Prescrire 2001;21(215):176-9.
30. Prescrire rédaction. Ethinylestradiol 30 µg + drospirénone. Une contraception orale avec un progestatif trop peu évalué. Rev Prescrire 2002 ;22(229) :410-3.
31. Prescrire rédaction. Gestodene + ethinylestradiol. Rev Prescrire 1996;16(160):195.
32. Wilde M.I, Balfour J.A. Gestodène . Drugs 1995 ;50(2) :364-95.
33. Van Vliet H., Grimes D., Helmerhorst F., Schultz K. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception: a Cochrane review. Hum Reprod 2002;17(4):870-3.
34. Cedars M.I. Triphasic oral contraceptives: review and comparison of various regimens. Fertility Sterility 2002;77(1):1-14.
35. Sullivan H., Furniss H., Spona J., Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodène (60 µg) and ethinyl estradiol (15 µg) on ovarian activity. Fertility Sterility 1999;72(1): 115-20.
36. Teichmann A.T., Brill K., Albring M., Schnitker J., Wojtynek P., Kustra E. The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth. Gynecological 1995;9(4):299-305.
37. Burkman R.T., Collins J.A.,Shulman L.P., Williams J.K. Current perspectives on oral contraceptive use. Am. J. Obstet. Gynecol.2001;185(2):S4-S12.
38. Farmer R., Lidegaard O., Meirik O., Spitzer W., Walters D., Winkler U. Consensus international sur la contraception orale oestroprogestative combinée et les maladies cardiovasculaires. Gynecol Obstet Fertil 2000 ;28 :155-62.
39. Prescrire rédaction. Accidents cardiovasculaires de la contraception hormonale orale. Rev Prescrire1998 ;18(182) :205-17.
40. Hedon B. The evolution of oral contraceptives. Acta Obstet Gynecol 1990;69(152):7-12.

41. W.H.O. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives : result of an international multicenter case-control study. *Lancet* 1995;346:1575-82.
42. W.H.O. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-8.
43. Prescrire rédaction. Les contraceptifs oraux dits de troisième génération augmentent le risque thromboembolique. *Rev Prescrire* 1996 ;160(16) :215-7.
44. Jick H., Jick S., Gurewich V., Myers M., Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;1589-93.
45. Spitzer W., Lewis M., Heineman L., Thorogood M., MacRae K.. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996;312:83-8.
46. Bloemenkamp K., Rosendaal F., Helmerhorst F., Büller H., Vanderbroucke J. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-6.
47. Quereux C., Graesslin O., Madelenat P. Progestatifs de troisième génération et maladie thromboembolique. Comment décoder l'information ? *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2002 ;30 :154-8.
48. Agence Française du médicament. Contraceptifs oraux de troisième génération et risque thromboembolique veineux. 20 octobre 1995.
49. Lauque D., Mazières J., Rouzaud P., Sié P., Chamontin B., Carrié D., Hermant C., et al. Embolies pulmonaires sous contraception estro-progestative. *Presse Médicale* 1998 ;27 :1566-9.
50. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport public d'évaluation du comité des spécialités pharmaceutiques. Contraceptifs oraux de troisième génération. 28 septembre 2001.
51. Kemmeren J., Algra A., Grobbee E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-4.
52. Jick H., Kayes J., Vasilakis-Scaramozza C., Jick S. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000;321:1190-5.

53. Gompel A., Conard J. Thromboses veineuses et oestroprogestatifs de troisième génération. *STV* 1998(7) ;10 :399-403.
54. Farmer T., Williams T.J., Nightingale A.L. Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: analysis of general Practice Research Database. *BMJ* 2000;321:477-9.
55. Farmer R., Lawrenson R. Venous thromboembolism and combined oral contraceptives: does the type of progestogen make the difference? *Contracept* 2000;62:21S-28S.
56. Todd J., Lawrenson R., Farmer R., Williams T., Leydon G. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: a re-analysis of MediPlus database. *Hum Reprod* 1999;14(6):1500-5.
57. W.H.O. collaborative study. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997;349:1202-9.
58. Dunn N., Thorogood M., Faragher B., de Caestecker L., MacDonald T., McCollum C., Thomas S., et al. Oral contraceptives and myocardial infarction : result of the MICA case-control study. *BMJ* 1999;318:1579-83.
59. Tanis B., Van Den Bosch M., Kemmeren J., Cats V., Helmerhorst F., Algra A., Van Der Graaf Y., et al . Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787-93.
60. Lewis M., Spitzer W., Heinemann L., MacRae K., Bruppacher R., Thorogood M. Third generation oral contraceptives and risk of myocardial infarction: an international case-control study. *BMJ* 1996;312:88-90.
61. W.H.O collaborative study. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996 ;348:498-505.
62. W.H.O collaborative study. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996;348:505-10.
63. Koetsawang S., Kiriwat O., Sheth A., Choudhary V., Hazary K., Joshi J., Mehta S., et al. A randomized, double-blind study of six combined oral contraceptives. *Contracept* 1982;25(3):231-241.
64. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297

- women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-25.
65. Kaunitz A. Oral contraceptive estrogen dose considerations. *Contraception* 1998 ;58 :15S-21S.
 66. La Valleur J., Wysocki S. Selection of oral contraceptives or hormone replacement therapy : Patient communication and counseling issues. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:S57-S64.
 67. Grabrick D., Hartmann L., Cerhan J., Vierkant R., Therneau T., Vachon C., Olson J., et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000;284:1791-8.
 68. Walker G., Schlesselman J., Ness R. Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian cancer risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:8-14.
 69. Ness R., Grisso A., Klapper J., Schlesselman J., Silberzweig S., Vergona R., Morgan M., et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000;152(3):233-41.
 70. Moreno V., Bosch X., Munoz N., Meijer C., Shah K., Walboomers J., Herrero R., et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-91.
 71. Ylitalo N., Sorensen P., Josefsson A., Frisch M., Sparen P., Ponten J., Gyllensten U., et al. Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. *Int. J. Cancer* 1999;81:357-65.
 72. Parazzini F., Chatenoud L., La Vecchia C., Chiaffarino F., Ricci E., Negri E. Time since last use of oral contraceptives and risk of invasive cancer. *Eur J Cancer*. 1998;6:884-8.
 73. Weisberg E. Prescribing oral contraceptives. *Drugs* 1995; 49(2): 224-31.
 74. Van Vliet Haam, Grimes D., Helmerhorst F., Schulz K. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Review* 2002.
 75. Galo M., Grimes D., Schulz K., Helmerhorst F. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Review* Dec 2002.
 76. Service recommandation professionnelle. Guide d'analyse de la littérature et graduation de recommandation. ANAES janvier 2000.

77. Unaformec redaction. Niveau de preuve et force de recommandations. UNAFORMEC 1996 (24).
78. Metha A.B., Hoffbrand A.V. Livre hématologie. Edition de boeck.
79. Mc Connery C., Bérubé J. Contraceptifs oraux recettes pratiques. Le médecin du Québec 1998(33) ;5 :33-40.

NOM : JOUVET

PRENOM : CLAIRE

TITRE

QUELLE PREMIERE CONTRACEPTION ORALE ESTROPROGESTATIVE CHEZ LA FEMME DE MOINS DE 35 ANS.

RESUME

En 1992 quatre millions de femmes utilisaient une contraception orale. Celle ci est un motif fréquent de consultation chez le médecin généraliste qui doit choisir parmi une grande panoplie de pilules.

Nous avons réalisé une revue de la littérature pour aborder la question quelle contraception orale estroprogestative choisir en première intention chez la femme de moins de 35 ans sans contre-indication.

Le premier contraceptif oral estroprogestatif a été disponible en France en 1961, depuis la panoplie thérapeutique s'est agrandie.

Nous avons examiné les articles parus sur l'efficacité contraceptive, les risques cardiovasculaires (comprenant les thromboses veineuses profondes, l'infarctus aigu du myocarde, les accidents cérébrovasculaires), le risque de cancer et la tolérance clinique .

Nous avons retrouvé peu d'études et celles recensées n'étaient le plus souvent que d'un niveau de preuve 2.

Afin d'aboutir à un grade de recommandation A basé sur un niveau de preuve 1 il faut réaliser d'autres études sur les effets des différents dosages en éthinylestradiol et les différents progestatifs des contraceptifs oraux estroprogestatifs.

Mots clés

CONTRACEPTION ORALE
ESTROPROGESTATIF
EFFICACITE
COMPLICATION
RECOMMANDATION