

**UNIVERSITE DE NANTES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

**ANNEE 2013**

**N° 019**

**THESE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**ZOUNGRANA Anne-Laure**

*Présentée et soutenue publiquement le 17 janvier 2013*

**LA SURVENUE DES ACCIDENTS THROMBOTIQUES CHEZ LA FEMME EN AGE  
DE PROCREER, SOUS CONTRACEPTION HORMONALE ORALE**

**Président :** Mr. Alain Pineau, Professeur de Toxicologie

**Membres du Jury :** Mme Pascale Jolliet, Professeur de Pharmacologie, CHU de Nantes

Melle Anne-Lise Ruellan, Pharmacien, CHU de Nantes

Mr. Marc Pistorius, Docteur en médecine interne, CHU de Nantes

Mr. Pierre Champion, Docteur en pharmacie, Vertou

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>PARTIE 1.....</b>	<b>12</b>
<b>LA CONTRACEPTION HORMONALE : RAPPELS .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Définition et contexte historique .....</b>	<b>12</b>
<b>2. Rappels physiologiques et endocrinologiques.....</b>	<b>13</b>
2.1. Physiologie de l'appareil génital féminin.....	14
2.2. La régulation hormonale .....	15
2.3. Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	17
<b>3. Les hormones sexuelles de la femme .....</b>	<b>18</b>
3.1. Métabolisme des œstrogènes.....	18
3.1.1. Biosynthèse .....	18
3.1.2. Distribution.....	20
3.1.3. Mécanisme d'action .....	21
3.2. Métabolisme de la progestérone.....	22
3.2.1. Biosynthèse .....	22
3.2.2. Distribution.....	24
3.2.3. Mécanisme d'action .....	24
<b>4. Les différentes méthodes contraceptives hormonales orales.....</b>	<b>25</b>
4.1. La contraception hormonale orale œstroprogestative .....	25
4.1.1. Les œstrogènes .....	26
4.1.2. Les progestatifs de synthèse .....	28
4.1.3. Propriétés pharmacologiques .....	30
4.1.3.1. Pharmacocinétique .....	30
4.1.3.1.1. Les œstrogènes.....	30
4.1.3.1.2. Les progestatifs de synthèse .....	32
4.1.3.2. Pharmacodynamie .....	35
4.1.3.3. Effets physiologiques de la contraception œstroprogestative .....	35
4.2. La contraception hormonale progestative .....	40
4.2.1. Les progestatifs macrodosés.....	40
4.2.2. Les progestatifs microdosés .....	41
4.2.3. Propriétés pharmacologiques .....	41
4.2.3.1. Pharmacodynamie .....	42
4.2.3.2. Pharmacocinétique .....	42

4.2.3.3. Effets physiologiques de la contraception progestative .....	42
4.3. La contraception d'urgence .....	44
4.3.1. Pharmacodynamie .....	44
4.3.2. Pharmacocinétique .....	45
4.3.3. Effets physiologiques .....	46
<b>PARTIE 2.....</b>	<b>48</b>
<b>LES ACCIDENTS THROMBOTIQUES ASSOCIES A LA CONTRACEPTION HORMONALE ORALE.....</b>	<b>48</b>
<b>1. Les accidents thrombotiques veineux.....</b>	<b>48</b>
1.1. La maladie thromboembolique veineuse.....	49
1.1.1. Physiopathologie de la thrombose veineuse profonde .....	49
1.1.2. Les risques de thromboses veineuses profondes associées à la contraception hormonale orale.....	50
1.1.3. Physiopathologie de l'embolie pulmonaire.....	51
1.1.4. Les risques d'embolies pulmonaires associées à la contraception hormonale orale..	52
1.2. Les thromboses veineuses cérébrales .....	52
1.2.1. Physiopathologie .....	52
1.2.2. Les risques de thromboses veineuses cérébrales associées à la contraception hormonale orale.....	53
1.3. Les thromboses veineuses rétinienne.....	53
1.3.1. Physiopathologie .....	53
1.3.2. Les risques de thromboses veineuses rétinienne associées à la contraception hormonale orale.....	54
<b>2. Les accidents thrombotiques artériels.....</b>	<b>55</b>
2.1. Les infarctus du myocarde .....	55
2.1.1. Physiopathologie .....	55
2.1.2. Les risques d'infarctus du myocarde associés à la contraception hormonale orale ...	56
2.2. Les accidents vasculaires cérébraux.....	56
2.2.1. Physiopathologie .....	57
2.2.2. Les risques d'accidents vasculaires cérébraux associés à la contraception hormonale orale	57
2.3. Les thromboses rétinienne artérielles .....	58
<b>3. Les thromboses avec siège inhabituel.....</b>	<b>59</b>
3.1. Les thromboses splanchniques .....	59
3.2. Les thromboses veineuses des membres supérieurs.....	59
3.3. Les thromboses jugulaires.....	60
<b>4. Les facteurs de risques connus associés au risque thrombotique .....</b>	<b>60</b>
4.1. Les facteurs intrinsèques .....	60
4.1.1. L'âge.....	60
4.1.2. Le surpoids .....	61
4.1.3. Les thrombophilies constitutionnelles.....	62
4.1.4. Les thrombophilies acquises .....	65
4.1.5. Le post-partum .....	66
4.2. Les facteurs liés aux médicaments et à l'environnement.....	67

4.2.1. La dose d'œstrogène.....	67
4.2.2. Le type de progestatif.....	68
4.2.3. La durée d'exposition.....	70
4.3. Les facteurs de risques extrinsèques.....	71
4.3.1. Le tabagisme.....	71
4.3.2. L'immobilisation prolongée.....	75
4.3.3. La chirurgie et le cancer.....	75
<b>PARTIE 3.....</b>	<b>77</b>
<b>LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DE L'ACCIDENT THROMBOTIQUE.....</b>	<b>77</b>
<b>1. La prévention de l'accident thrombotique.....</b>	<b>77</b>
1.1. L'interrogatoire.....	77
1.2. Les examens biologiques.....	78
1.3. Les situations à risque.....	80
<b>2. La prise en charge thérapeutique suite à un accident thrombotique.....</b>	<b>86</b>
2.1. La maladie veineuse thromboembolique.....	86
2.2. Les thromboses veineuses cérébrales.....	88
2.3. Les thromboses veineuses rétiniennes.....	88
2.4. Les accidents vasculaires cérébraux.....	89
2.5. Les infarctus du myocarde.....	91
<b>PARTIE 4.....</b>	<b>93</b>
<b>LA CONTRACEPTION HORMONALE EN FRANCE.....</b>	<b>93</b>
<b>1. Etat des lieux socio-démographique.....</b>	<b>93</b>
1.1. L'âge moyen à l'accouchement.....	93
1.2. Les taux de natalité et l'indicateur conjoncturel de fécondité.....	94
<b>2. La prise en charge des interruptions volontaires de grossesse, un enjeu essentiel de santé publique.....</b>	<b>95</b>
2.1. Les données épidémiologiques.....	95
2.2. Le contexte législatif.....	95
<b>3. Un profil orthogénique atypique.....</b>	<b>96</b>
3.1. La problématique.....	96
3.2. Une meilleure prise en charge de l'IVG.....	97
<b>4. L'amélioration de l'accès à la contraception, un objectif de santé publique.....</b>	<b>98</b>
4.1. Les outils de communication qui permettent un taux de diffusion efficace.....	98
4.2. Un cadre juridique évolutif.....	98
4.3. La prise en charge de la contraception hormonale orale par l'assurance maladie.....	99
<b>5. Synthèse des évaluations de la commission de transparence.....</b>	<b>100</b>
5.1. Le rôle de la Commission de Transparence et l'attribution du taux de remboursement.....	100
5.2. Les traitements OP de première génération.....	102

5.3. Les traitements OP de deuxième génération .....	103
<b>6. L'annonce du déremboursement des contraceptifs oraux de troisième génération ....</b>	<b>104</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>106</b>
<b>1. Le risque thrombotique associé à la contraception hormonale .....</b>	<b>106</b>
<b>2. La réforme .....</b>	<b>109</b>
2.1. Rappels des précédents avis de la CT concernant les contraceptifs oraux de troisième génération .....	109
2.2. Les données fournies par l'ANSM.....	111
2.3. La tolérance .....	111
2.3.1. Les risques d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux .....	111
2.3.2. Risque thromboembolique veineux.....	112
<b>3. Les conclusions de la Commission de Transparence .....</b>	<b>115</b>
<b>4. Le déremboursement des contraceptifs de troisième génération.....</b>	<b>116</b>
4.1. Pertinence de la décision par rapport aux résultats ou données de la littérature .....	116
4.2. Bénéfices et craintes .....	116
4.3. Les mesures prises dans la continuité de la réforme .....	117
4.4. Rôle des professionnels de santé .....	119
4.4.1. La pharmacovigilance .....	119
4.4.2. Les prescripteurs .....	119
4.4.3. Le pharmacien d'officine .....	120
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>122</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>124</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>138</b>

## Liste des abréviations

3 $\beta$ -HSD: 3 $\beta$ -Hydroxy-Stéroïde-Déshydrogénase  
17 $\beta$ -HSD: 17 $\beta$ -Hydroxy-Stéroïde Déshydrogénase  
ACCP: American College of Chest Physicians  
AFP: Agence France Presse  
APM: Agence de Presse Médicale  
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché  
ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
ANSM: Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
AINS: Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens  
AT: Anti-Thrombine  
AVC: Accident Vasculaire Cérébral  
AVK: Anti-Vitamine K  
BEH: Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire  
CBG: Corticosteroid Binding Globulin  
CEPS: Comité Economique des Produits de Santé  
CJ: Corps Jaune  
CRP: Protéine C Réactive  
CSP: Code de la Santé Publique  
CYP3A4: Cytochrome P450 isoenzyme 3A4  
DGS: Direction Générale de la Santé  
DHT: Dihydrotestostérone  
DREES: Direction de la Recherche, de l'évaluation et des Statistiques  
EE : Ethinylestradiol  
EMA: European Medicines Agency  
EP: Embolie Pulmonaire  
ERP: Elément de Réponse à la Progestérone  
FDA: Food and Drug Administration  
FSH: Follicle Stimulating Hormone  
GABA: Acide Gamma-AminoButyrique  
Gn-RH: Gonadotropin Releasing Hormone

GTNDO: Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique  
HBPM: Héparine de Bas Poids Moléculaire  
HDL: High Density Lipoproteins  
HGPO: Hyperglycémie Provoquée par voie Orale  
HNF: Héparine Non Fractionnée  
Hsp 90: Heat Shock Protein 90  
HTA: Hypertension  
IDM: Infarctus du Myocarde  
IEC: Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion  
IGAS: Inspection Générale des Affaires Sociales  
INNTI: Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse  
INPES: Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé  
INR: International Normalized Ratio  
INSERM: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique  
IP: Inhibiteur de Protéase  
IVG: Interruption Volontaire de Grossesse  
LDL: Light Density Lipoproteins  
LED: Lupus Erythémateux Disséminé  
LH: Luteinizing Hormone  
MTVE: Maladie Veineuse Thromboembolique  
NFS: Numération Formule Sanguine  
OMS: Organisation Mondiale de la Santé  
OP: ŒstroProgestatif / ŒstroProgestative  
PAI: Plasminogen Activator Inhibitor  
PGI2: Prostaglandine I2  
PMI: Protection Maternelle et Infantile  
RCPA: Résistance Acquise à la Protéine C  
SFAR: Société Française d'Anesthésie et de Réanimation  
SHBG: Sex Hormone Binding Globulin  
TBG: Thyroxin Binding Globulin  
TBX A2: Thromboxane A2  
TCA: Temps de Céphaline Activée  
TEV: Thromboembolisme Veineux

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor

TG: Triglycérides

TIH: Thrombopénie Induite par l'Héparine

TP: Taux de Prothrombine

TR: Thrombose Rétinienne

TVC: Thrombose Veineuse Cérébrale

TVP: Thrombose Veineuse Profonde

UNCAM: Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VLDL: Very Low Density Lipoproteins

WHO: World Health Organization

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1-</b> Risques relatifs des AVC et des IDM chez les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans, sous contraception œstroprogestative selon la durée d'utilisation, entre 1995 et 2009 .....	58
<b>Tableau 2-</b> Risques Relatifs de maladie veineuse thromboembolique en fonction des tranches d'âges par comparaison avec des femmes non-utilisatrices de la contraception hormonale .....	61
<b>Tableau 3-</b> Risques de maladie veineuse thromboembolique en présence des différentes thrombophilies constitutionnelles, associés à la contraception œstroprogestative entre 1997 et 2005 en France, en Allemagne et en Espagne chez les femmes en âge de procréer .....	64
<b>Tableau 4-</b> Risque relatif de la MVTE chez les femmes âgées de 15 à 49 ans sous contraception OP orale selon la dose d'EE .....	67
<b>Tableau 5-</b> Recommandations pour la contraception hormonale selon les différents facteurs de risque chez la femme en âge de procréer en 2008.....	83
<b>Tableau 6-</b> Principales lignes directrices applicables à la prescription de contraceptifs pour les patientes ayant un risque cardiovasculaire accru selon l'American College of Cardiology en 2012 .....	85
<b>Tableau 7-</b> Nombre de naissances selon l'âge de la mère en 2011 .....	94

## Liste des figures

<b>Figure 1-</b> Principales méthodes contraceptives utilisées en 2005 chez les femmes âgées de 15 à 49 ans en France.....	12
<b>Figure 2-</b> Pourcentage des femmes utilisant une contraception hormonale orale par tranche d'âge en 2005, en France .....	13
<b>Figure 3-</b> Les cycles menstruel et ovarien en l'absence de fécondation .....	16
<b>Figure 4-</b> L'axe gonadotrope.....	17
<b>Figure 5-</b> Les différentes voies générales de biosynthèse des œstrogènes.....	19
<b>Figure 6-</b> Biosynthèse des œstrogènes .....	20
<b>Figure 7-</b> Voies générales de la biosynthèse de la progestérone .....	23
<b>Figure 8-</b> Concentration des gonadotrophines et des hormones sexuelles au cours du cycle menstruel .....	23
<b>Figure 10-</b> Structure de l'éthinylestradiol .....	27
<b>Figure 11-</b> Structure du valérate d'œstradiol.....	27
<b>Figure 12-</b> Structures de la testostérone et de la noréthindrone .....	28
<b>Figure 13-</b> Les différentes classes de progestatifs de synthèse .....	30
<b>Figure 14-</b> Structure du lévonorgestrel.....	45
<b>Figure 15-</b> Structure de l'acétate d'ulipristal .....	45
<b>Figure 16-</b> Genèse de la thrombose veineuse .....	50
<b>Figure 17-</b> Représentation de la première hausse du tabagisme par tranche d'âge chez les femmes depuis la Loi Evin, entre 2005 et 2010.....	72
<b>Figure 18-</b> Bilan biologique de l'hémostase.....	78
<b>Figure 19-</b> Examens complémentaires pour la recherche de thrombophilie chez le sujet symptomatique .....	79
<b>Figure 20-</b> Vue globale des différentes instances intervenant dans le processus de l'accès au remboursement des médicaments ayant une AMM .....	101
<b>Figure 21-</b> La décision du remboursement et du prix du médicament.....	102
<b>Figure 22-</b> Hémostase primaire et secondaire .....	148

## Introduction

La contraception hormonale orale est le moyen de contraception le plus utilisé en France depuis son lancement dans les années 60. L'industrie pharmaceutique offre aujourd'hui un éventail de spécialités dont la composition varie selon le type de progestatifs de synthèse et plus récemment selon les dérivés œstrogéniques.

Au fil du temps, de nouvelles molécules ont été mises au point, afin de diminuer principalement les effets androgéniques et les troubles du cycle menstruel. La mise sur le marché de ces produits a donné naissance à différentes générations de contraceptifs oraux dont l'impact sur la santé est discuté. En effet, les contraceptifs les plus innovants (c'est-à-dire de troisième et quatrième génération) augmenteraient davantage le risque de thrombose veineuse et artérielle comparativement aux contraceptifs de deuxième génération selon les données récentes de l'ANSM.

Le premier cas d'accident thrombotique sous contraception hormonale fut rapporté en 1961. Depuis les années 2000, on observe une évolution troublante de la fréquence de ces accidents chez la femme en âge de procréer. Face au nombre considérable de femmes sous contraception hormonale orale, et suite aux résultats d'études probantes sur le sujet, les pouvoirs publics ont décidé d'accorder une attention toute particulière à ce phénomène.

Dans un premier temps, un rappel sur la contraception hormonale orale vous sera présenté. La seconde partie sera consacrée aux accidents thrombotiques associés à la contraception hormonale orale. Nous verrons ensuite les recommandations actuelles concernant la prise en charge de l'accident thrombotique. Après un état des lieux de la contraception hormonale en France, nous confronterons ces derniers aspects à la nouvelle mesure annoncée pour le 30 septembre 2013 : le déremboursement des contraceptifs oraux de troisième génération.

# PARTIE 1

## La contraception hormonale : rappels

### 1. Définition et contexte historique

La contraception est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme «l'utilisation d'agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures pour diminuer la probabilité de conception ou l'éviter ».(1)

Le principe de la limitation des naissances existe depuis des millénaires. Dès le monde antique, un dispositif intra-utérin est décrit. Le procédé de contrôle des naissances d'origine chinoise remonte à 5000 ans. Aujourd'hui, la contraception hormonale orale est le mode de contraception le plus utilisé. En effet, 59 % des femmes âgées de 15 à 49 ans utilisent une contraception hormonale orale en 2005 (cf. figure 1). (2,3)

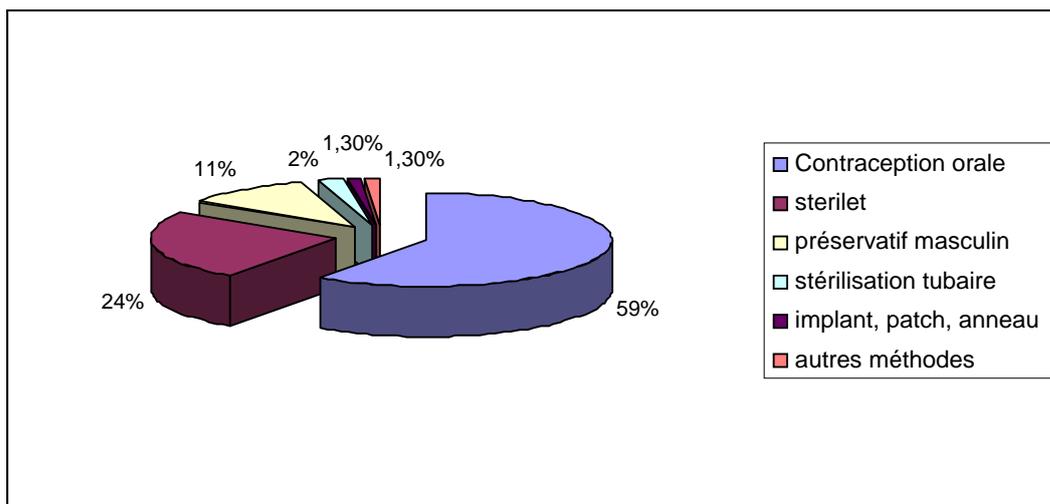
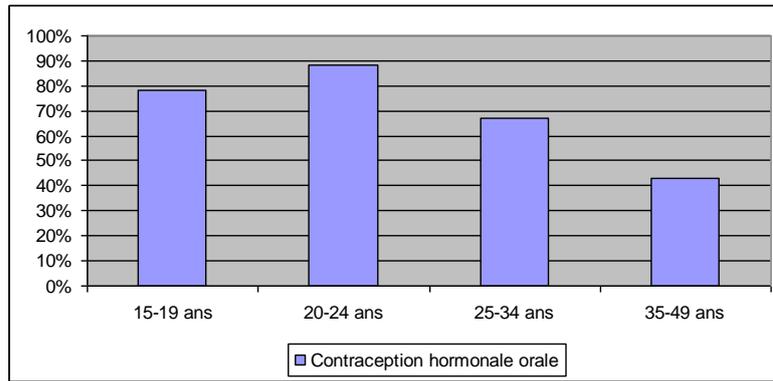


Figure 1- Principales méthodes contraceptives utilisées en 2005 chez les femmes âgées de 15 à 49 ans en France (4)



**Figure 2-Pourcentage des femmes utilisant une contraception hormonale orale par tranche d'âge en 2005, en France (4)**

Ce mode de contraception occupe une place importante dans notre société, en particulier chez les femmes âgées de moins de 24 ans (cf. figure 2). Le contexte législatif, s'adaptant à la demande, illustre la portée croissante de ce phénomène dans notre société. Nous pouvons l'aborder en quelques points.

Autorisée par la loi Neuwirth en 1967, la contraception participe à l'émancipation des femmes. C'est en 1974, qu'elle est véritablement libéralisée et remboursée par la Sécurité Sociale. Elle devient également accessible aux mineurs. Les différentes versions de l'article L5134-1 du code de la santé publique (CSP) sont évocatrices de l'évolution des modalités de prescriptions et de délivrance de la contraception. (cf. annexe 1) (2)

## **2. Rappels physiologiques et endocrinologiques**

Afin de mieux appréhender l'impact de la contraception hormonale orale sur l'organisme et comprendre la problématique liée à l'accident thrombotique, rappelons quelques bases physiologiques et endocrinologiques.

## 2.1. Physiologie de l'appareil génital féminin

Le système reproducteur féminin est constitué d'organes qui interagissent avec des flux hormonaux régissant le cycle menstruel.

Ces organes sont logés à l'intérieur du bassin ou de la cavité pelvienne. Il s'agit des ovaires, liés aux trompes de Fallope (ou oviductes) et d'un vagin relié à l'utérus par le col. L'utérus, destiné à recevoir l'ovule fécondé, est situé dans le vrai pelvis, entre la vessie et le rectum.

(5–7)

Les *ovaires* sont des glandes constituées d'un stroma ovarien recouvertes d'un épithélium germinatif en continuité avec le péritoine. Sa structure se distingue en trois couches. La zone albuginée est une capsule de tissu conjonctif situé sous l'épithélium superficiel. La zone corticale (cortex) est composée de follicules. Ces structures sont composées d'un ovocyte immature entouré de plusieurs assises cellulaires qui sera expulsé lors de l'ovulation. Enfin, au niveau central réside une zone médullaire renfermant des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques. La vascularisation se réalise par le biais des artères ovariennes, ramifiées en artères utérines. Leurs fonctions principales sont, d'une part la production de gamètes et d'autre part, la synthèse d'hormones telle que les œstrogènes et la progestérone (hormones sexuelles), l'inhibine (hormone protéique ovarienne exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'hormones gonadotropes hypophysaires) et la relaxine (hormone lutéinique à l'origine du relâchement des ligaments pelviens favorisant ainsi l'accouchement). Ils perdent progressivement leur capacité vers l'âge de 50 ans, lors de la ménopause. (5,6,8)

Les *trompes de Fallope* sont au nombre de deux et servent à recueillir l'ovule après l'ovulation. C'est à ce niveau que s'effectue la fécondation et le transfert de l'ovule vers l'*utérus*.

(1–3)

Ce dernier est représenté par trois structures distinctes dont le fond, le corps et le col utérin. La paroi utérine est composée de trois types de tissus dont le *perimetrium*, le myomètre et l'endomètre. Le *perimetrium* est une séreuse qui fait partie du péritoine viscéral et le myomètre est constitué de myocytes lisses (ayant un rôle important lors de l'accouchement). L'endomètre est la muqueuse en contact de la lumière, lui-même séparé en deux couches. Contrairement à la couche basale, la couche fonctionnelle (superficielle) subit des transformations au cours du cycle.

Cette zone se prépare à la nidation de l'œuf chaque mois. En l'absence de fécondation, une partie sera éliminée par des contractions, provoquant ainsi les règles. L'organe est irrigué par les artères utérines, ramifiées en artère droite et en artères spiralées ou hélicines. Le col utérin relie l'utérus au vagin. Sa structure repose sur un épithélium malpighien stratifié, l'exocol et d'un épithélium simple glandulaire, l'endocol. Les cellules y sont cylindriques et mucosécrétantes. La sécrétion du mucus ou glaire cervicale varie selon le cycle, le maximum correspondant au pic œstrogénique de l'ovulation. (1–3) Ce *mucus* contient des glycoprotéines, des lipides, des enzymes et des sels organiques. Il devient moins visqueux et plus alcalin en période d'ovulation pour faciliter la capacitation des spermatozoïdes tout en leur fournissant des nutriments. En dehors de cette période, le mucus forme un bouchon qui bloque le trajet des spermatozoïdes.(5,6)

Le *vagin* est un canal musculo-membraneux qui s'étend du col de l'utérus à la vulve. Sa muqueuse est revêtue d'un épithélium malpighien qui produit des sécrétions. (5,6)

L'ensemble de ces organes formant l'appareil reproducteur subissent des transformations sous l'influence des hormones qui orchestrent le cycle menstruel. (5,6)

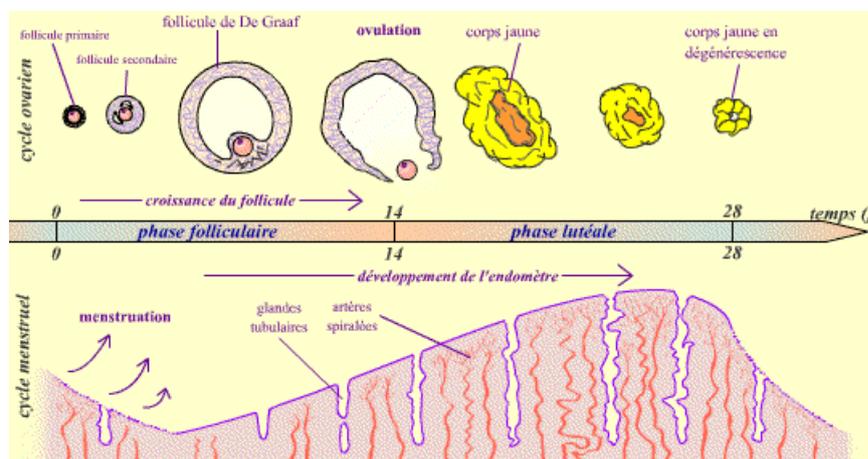
## **2.2. La régulation hormonale**

La régulation hormonale permet d'instaurer des cycles menstruel et ovarien réguliers.

Elle va tout d'abord jouer un rôle important durant le *cycle ovarien* qui se compose de trois parties. Au début du cycle, la phase folliculaire (de J1 à J13) va permettre la maturation des follicules ovariens, en particulier du follicule dominant (ou de De Graaf). L'ovulation a lieu au quatorzième jour (cf. figure 3), entraînant l'expulsion de l'ovocyte par le follicule de De Graaf dans le péritoine. La phase lutéale (de J14 à J28) succède à cet événement, où le follicule se transforme en corps jaune. Ce dernier persiste douze semaines lorsque la fécondation a eu lieu. S'il n'y a pas de fécondation, le corps jaune involue en *Corpus albicans* (tissu fibreux). (1–3)

La régulation hormonale va également intervenir durant le *cycle menstruel* au cours duquel l'endomètre va évoluer. La muqueuse de l'endomètre qui tapisse la cavité utérine est composée de deux couches : une couche basale, permanente et une couche fonctionnelle, qui se desquame dans la lumière de l'utérus lors de la menstruation. Les variations menstruelles comprennent également trois phases :

- La phase proliférative (de J5 à J14) où la couche superficielle de l'endomètre s'épaissit grâce à l'action locale des œstrogènes sécrétés par le follicule dominant. L'épithélium de revêtement se régénère, les glandes prolifèrent et le chorion cytogène se reconstitue.
- La phase sécrétoire (de J14 à J28) où les glandes et la vascularisation prolifèrent sous la dépendance de la progestérone sécrétée par le corps jaune. Les glandes deviennent volumineuses et acquièrent un caractère dentelé. Le chorion cytogène devient œdémateux et les artérioles spiralées apparaissent. En l'absence de fécondation, cette étape est suivie de la phase menstruelle.
- La phase menstruelle (de J1 à J5) permet la dégradation de la couche fonctionnelle et la nécrose des artères spiralées lors de la dégénérescence du corps jaune qui ne sécrète plus de progestérone. (1–3)



**Figure 3- Les cycles menstruel et ovarien en l'absence de fécondation (9)**

### 2.3. Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus (cf. figure 4), sécrète la Gn-RH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) qui stimule l'antéhypophyse ou adénohypophyse (lobe antérieur de l'hypophyse). Cette glande sécrète la *Luteinizing Hormone* (LH) ou hormone lutéinisante et la *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) ou l'hormone folliculo-stimulante qui stimulent la croissance du follicule en voie de développement. Cette période correspond à la phase folliculaire. Le follicule synthétise l'œstrogène à faible dose jusqu'à son stade de maturation, exerçant un rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. Au quatorzième jour, le seuil de concentration sérique d'œstradiol (200 à 300 pg/mL) est atteint et exerce une rétroactivation sur le complexe hypothalamo-hypophysaire (phase pré-ovulatoire). Ce phénomène déclenche alors les pics de LH et de FSH déclenchant l'ovulation. Le follicule transformé en corps jaune synthétise les œstrogènes et la progestérone. A ce stade, les deux hormones ont de nouveau un effet inhibiteur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les taux de FSH et LH diminuent alors et le corps jaune dégénère. Durant cette phase lutéale, les œstrogènes et de la progestérone diminuent, privant l'endomètre de son soutien et provoquant la menstruation. (11)

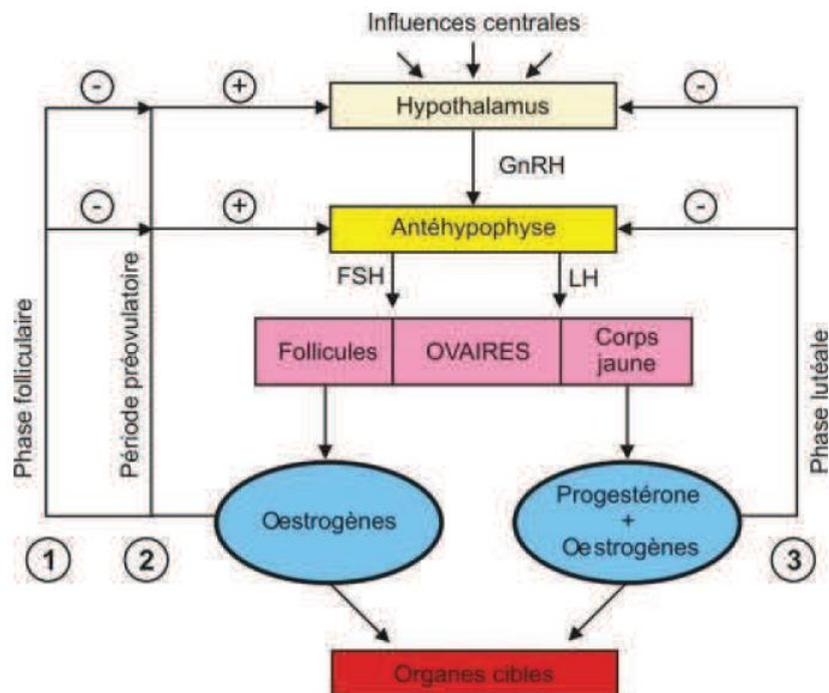


Figure 4- L'axe gonadotrope (12)

### 3. Les hormones sexuelles de la femme

Les hormones sexuelles jouent un rôle capital dans la régulation du cycle ovarien. Afin de mieux comprendre la contraception hormonale orale, il est utile de maîtriser leur métabolisme. Nous traiterons des œstrogènes dans un premier temps puis de la progestérone.

#### 3.1. Métabolisme des œstrogènes

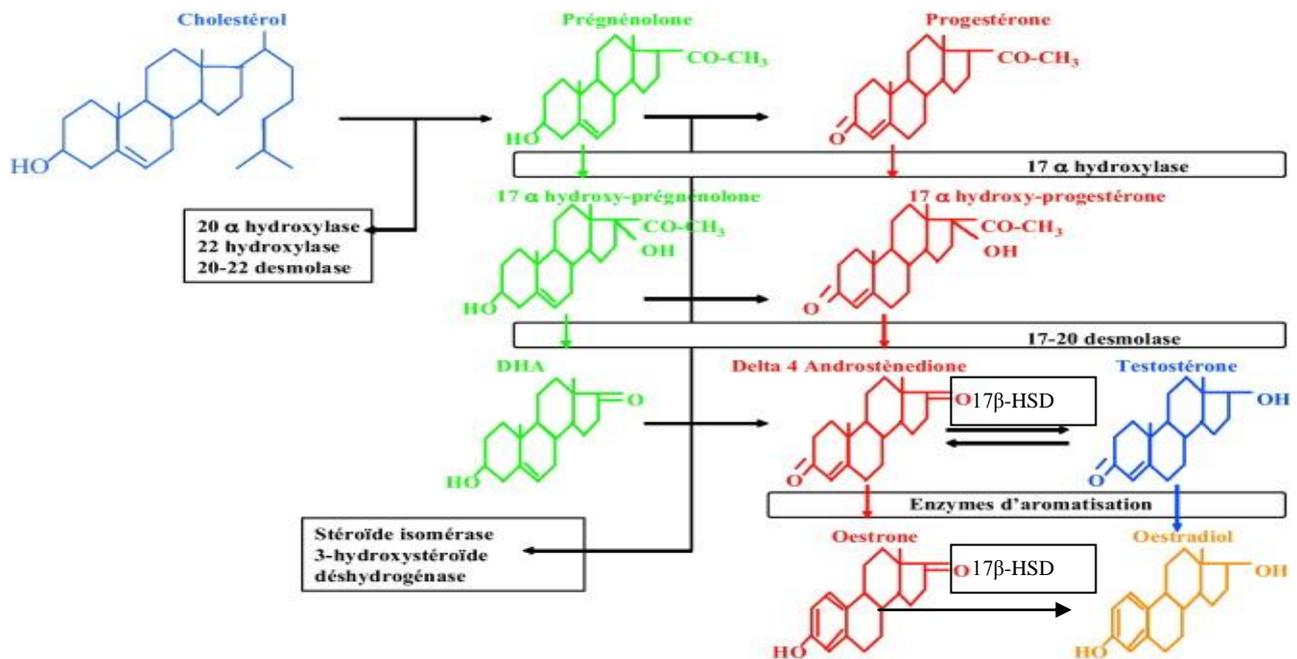
Les œstrogènes naturels sont des hormones stéroïdiennes. Les principaux tissus responsables de la stéroïdogénèse (synthèse des hormones stéroïdes) sont les glandes surrénales et les ovaires.

##### 3.1.1. Biosynthèse

Le cholestérol est à l'origine de la biosynthèse des œstrogènes. Tout d'abord, la molécule se lie aux récepteurs des lipoprotéines pour être absorbée par les cellules stéroïdogènes (cellules cibles des gonadotrophines). Le cholestérol est ensuite stocké et déplacé vers les sites de synthèse des stéroïdes. Ce mouvement intracellulaire est facilité par des transporteurs protéiques intracellulaires. Après le transfert du cholestérol du cytosol vers la membrane interne de la mitochondrie, les enzymes du cytochrome P450 catalysent le clivage de la chaîne latérale du cholestérol. (11,13)

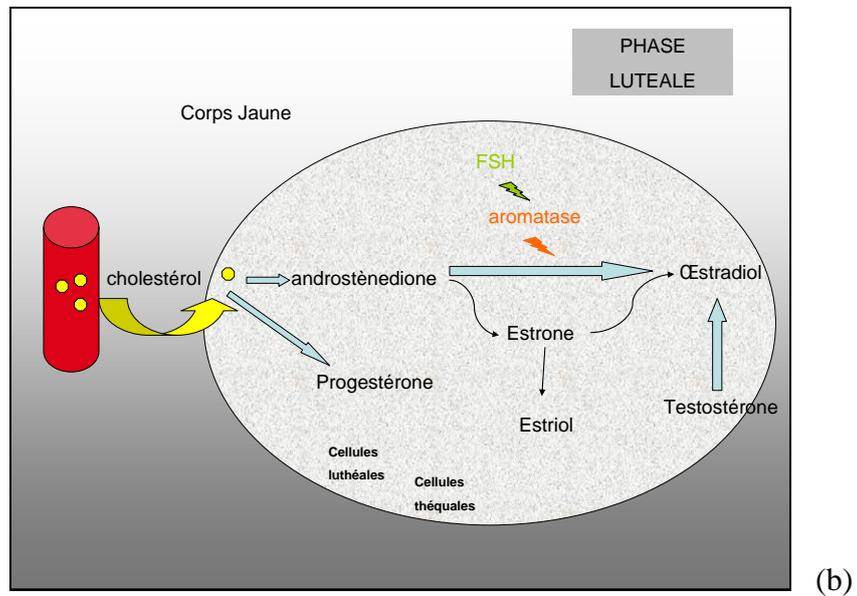
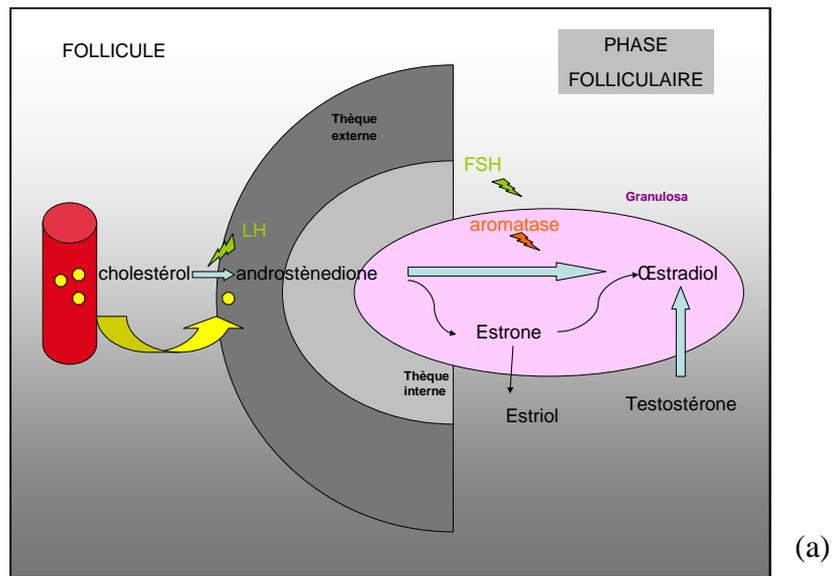
D'autres enzymes jouent un rôle indispensable à la synthèse des œstrogènes, en particulier la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase (3 $\beta$ -HSD) et la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 $\beta$ -HSD). Elles permettent la production de testostérone et d'androstènedione. Enfin, la dernière étape consiste à l'aromatation de ces derniers stéroïdes. Cette réaction est catalysée par le complexe enzyme aromatasé cytochrome P450 (Cyt P450) monooxygénase, présent dans le réticulum endoplasmique lisse des cellules cibles au niveau des ovaires, glandes mammaires, mais aussi des tissus périphériques tels que le muscle, le tissu adipeux et le tissu nerveux. La réaction donne naissance à différentes formes d'œstrogènes circulant dans l'organisme dont le 17 $\beta$ -œstradiol et l'estrone (cf. figure 5). Quant à l'œstriol, il n'est produit en quantité significative qu'au cours de la grossesse. (13,14)

La biosynthèse œstrogénique diffère selon les tissus. Le  $17\beta$ -œstradiol est produit par les follicules ovariens. En effet, les cellules de la granulosa possèdent l'aromatase permettant de convertir les androgènes en œstrogènes sous l'influence de la FSH. Ce stéroïde, formé de 18 carbones (cf. annexe 2) appartient au groupe des œstranes dont la particularité tient à la nature aromatique du cycle A, qui implique la disparition du méthyle angulaire C-19 et la nature phénolique conférée au C-3 hydroxyle. Considéré comme l'œstrogène principal, l'œstradiol est dix fois plus actif que l'œstrone. L'œstrone est sécrété par l'ovaire mais provient en grande partie de la conversion de précurseurs tels que l'œstradiol dans le foie ou l'androstènedione dans les tissus périphériques. L'œstriol est l'œstrogène le plus présent dans les urines. Cette molécule est le catabolite de l'œstrone et de l'œstradiol par hydroxylation hépatique. Au cours de la grossesse, l'œstrone provient de la synthèse fœtoplacentaire. (14–16)



**Figure 5- Les différentes voies générales de biosynthèse des œstrogènes (17)**

La production des œstrogènes varie également en fonction du temps. Durant la première partie du cycle (phase folliculaire), les œstrogènes sont synthétisés par les cellules théquales et granulaires des ovaires, à partir du cholestérol capté par les vaisseaux sanguins. Après l'ovulation, ce sont les cellules théquales lutéiniques (du corps jaune) qui prennent le relais, comme démontré ci-dessous. Ces deux phases sont illustrées par la figure 6. (14,18)



**Figure 6- Biosynthèse des œstrogènes**

a- Biosynthèse des œstrogènes dans les cellules thécales et granulaires de l'ovaire au cours de la phase folliculaire

b- Biosynthèse des œstrogènes dans les cellules du corps jaunes

### 3.1.2. Distribution

Après libération dans la circulation sanguine, la majeure partie de l'œstradiol se fixe par une liaison de forte affinité à la globuline se liant aux hormones sexuelles ou *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) et à l'albumine, avec une affinité moindre. La fraction libre représente 3% et

exerce son action physiologique. L'œstradiol est ensuite transformé en œstriol et en œstrone au niveau du foie. D'autres métabolites sont produits après sulfo et glucuroconjugaison. Ces derniers sont excrétés par voie biliaire et réabsorbés dans l'intestin où ils subissent une hydrolyse puis un cycle entéro-hépatique. Les métabolites peuvent aussi être éliminés par voie urinaire.(14)

Il existe une autre catégorie distincte des hormones stéroïdes. Ces œstrogènes dits lipoidiques sont des esters gras. Bien qu'ils soient produits dans les différents tissus *in vitro*, les œstrogènes lipoidiques se trouvent principalement dans le tissu adipeux. Ils sont synthétisés dans le sang où ils se lient aux lipoprotéines. Dans l'ensemble, moins de 10% de l'œstradiol sérique est associé à des lipoprotéines, principalement des lipoprotéines de haute densité (HDL). Les œstrogènes lipoidiques sont plus résistants au catabolisme que les œstrogènes libres et sont donc éliminés lentement. (13,19,20)

### 3.1.3. Mécanisme d'action

Les effets de l'œstradiol sont principalement liés aux effets dits génomiques qui définissent les mécanismes d'action des molécules de la signalisation impliquées dans les communications intercellulaires.

Ces *effets génomiques* apparaissent dans un délai relativement long (quelques heures voire quelques jours) et aboutissent à la transcription de gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire.(2)

Pour commencer, l'œstrogène se fixe à la SHBG puis entre dans la cellule cible pour se fixer sur un récepteur nucléaire spécifique. Il existe deux isoformes de récepteur :  $\alpha$  et  $\beta$ . Le récepteur change alors de configuration pour entraîner la libération de protéine stabilisatrice telle que la protéine de choc thermique 90 (*Heat shock protein 90* ou Hsp 90). Le complexe hormone-récepteur forme des homodimères qui se fixent ensuite à une séquence spécifique de nucléotides appelée Élément de Réponse aux Œstrogènes (ERE). Des coactivateurs et des corépresseurs interagissent avec le complexe hormone-récepteur et permettent une modulation des effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques en fonction des différents tissus. (14)

D'autres *effets dits immédiats*, interviennent dans ce processus. Plus rapides, ils sont majoritairement à l'origine de mouvements ioniques cellulaires.(14)

*Les récepteurs* sont exprimés à des degrés variables selon les types de tissus. On retrouve les récepteurs  $\alpha$  au niveau du sein, du foie, des ovaires, de l'utérus, des poumons, des surrénales, du thymus et notamment au niveau des vaisseaux et du cœur. Quant aux récepteurs  $\beta$ , ils se présentent surtout dans le cerveau (hypophyse, néo-cortex et hippocampe), les reins et les surrénales, la peau, les intestins, le rectum, le thymus, les leucocytes et la moelle osseuse.(16)

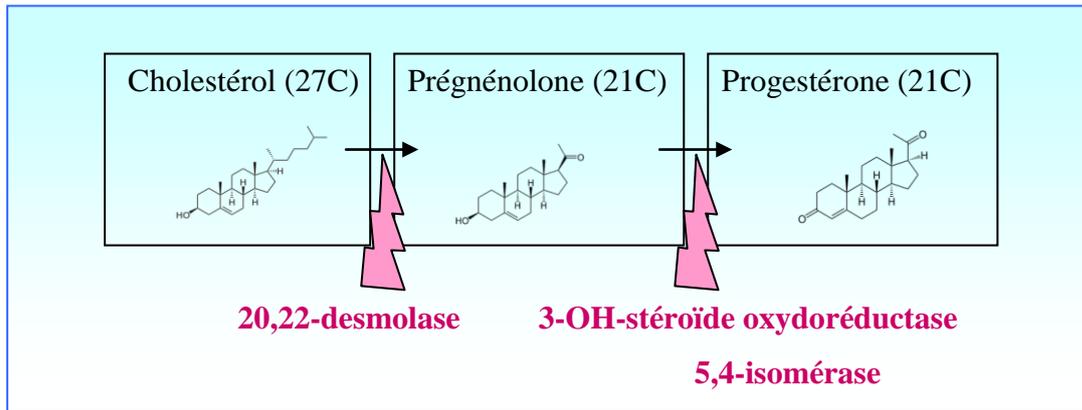
Les effets physiologiques sur les tissus cibles varient en fonction de la localisation et de la nature des récepteurs. Une vue globale de ces principaux effets vous est proposée à travers l'annexe 3.

### **3.2. Métabolisme de la progestérone**

La progestérone naturelle est un stéroïde à 21 atomes de carbone découvert en 1934 par Butenandt, Wintersteiner et Allen. De nombreux progestatifs de synthèse en thérapeutique sont dérivés de la progestérone. Il est donc utile de rappeler la biosynthèse, la distribution, les divers mécanismes d'action et les effets physiologiques de l'hormone naturelle. (2)

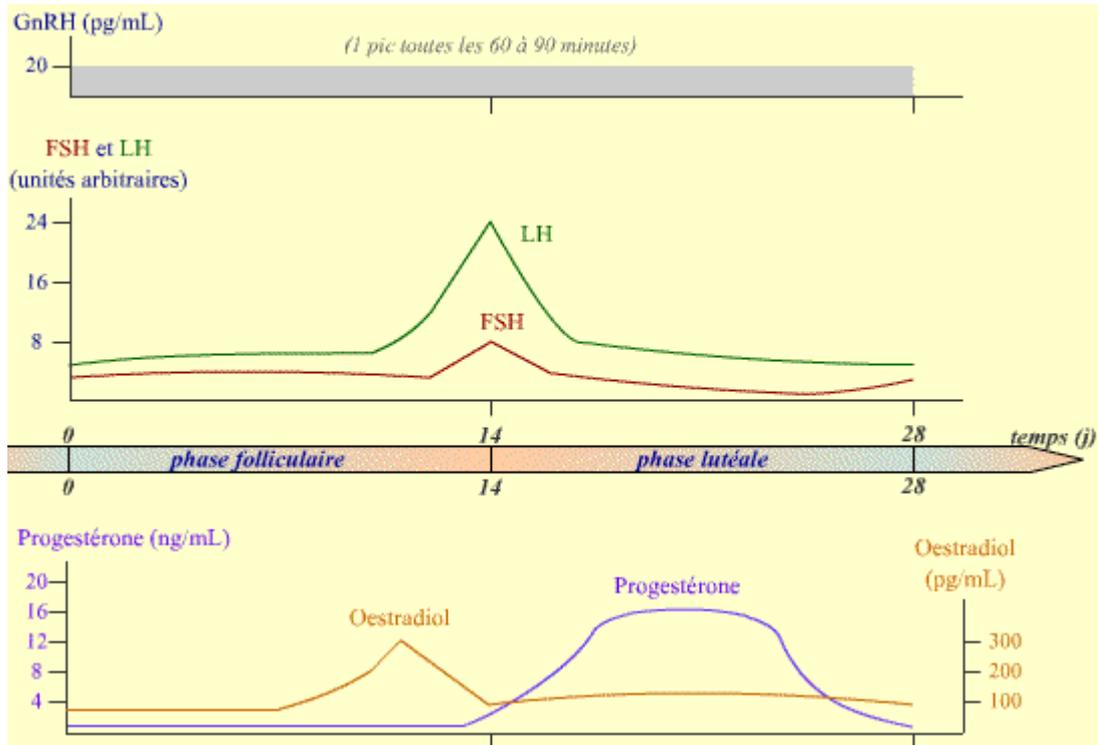
#### **3.2.1. Biosynthèse**

La progestérone est synthétisée dans l'ovaire principalement par le corps jaune et la corticosurrénale à partir du cholestérol circulant, grâce à trois enzymes. La desmolase est un complexe enzymatique qui coupe la chaîne latérale du cholestérol. L'oxydoréductase transforme ensuite le radical hydroxyle en radical cétone. Puis l'isomérase forme un isomère en agissant au niveau des carbones C4 et C5 (cf. figure 7). (14,18)



**Figure 7- Voies générales de la biosynthèse de la progestérone (18)**

Dans la figure suivante (cf. figure 8), nous remarquons que la concentration de la progestérone varie également au cours du cycle. Celle-ci atteint un plateau maximale au cours de la phase lutéale jusqu'à 18 ng/ml, contrairement aux taux d'œstradiol dont le pic précède l'ovulation, atteignant une concentration maximale de 300 pg/ml.



**Figure 8- Concentration des gonadotrophines et des hormones sexuelles au cours du cycle menstruel (9)**

### 3.2.2. Distribution

La progestérone circule à 95% sous forme liée. Elle se lie fortement à la globuline fixant les corticostéroïdes (*Corticosteroid Binding Globulin* ou CBG), faiblement à l'albumine et très faiblement à la SHBG, pour être rapidement absorbée, compte-tenu de sa demi-vie d'élimination de cinq minutes. (14,21)

La progestérone est inactivée sur ses récepteurs par des hydrogénations successives de la double liaison 4-5 et des fonctions cétone en C3 et en C19, entraînant la formation du prégnandiol, conjugué par le foie avec l'acide glucuronique et éliminé par la bile (cf. figure 9). Le prégnandiol subit un cycle entéro-hépatique pour être finalement excrété par la voie urinaire.(22)

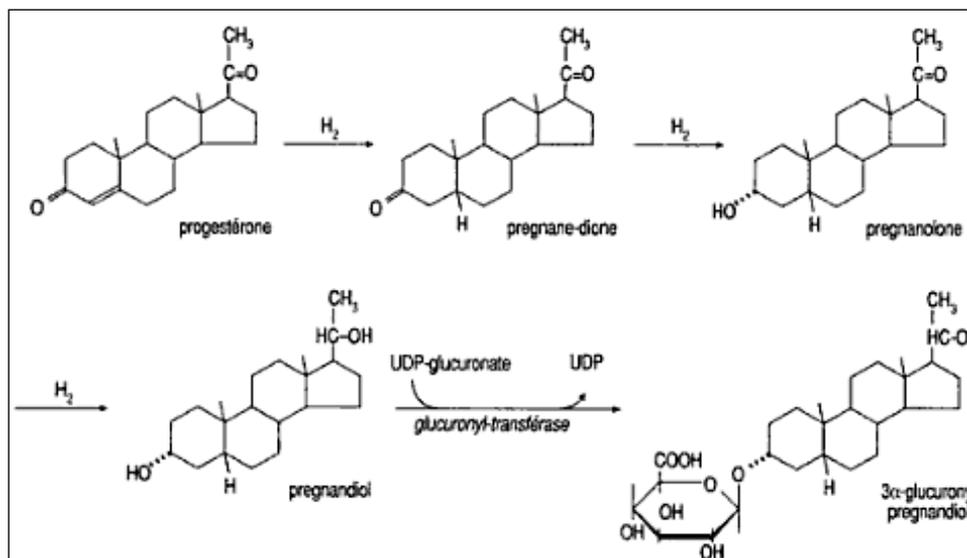


Figure 9- Catabolisme de la progestérone (22)

### 3.2.3. Mécanisme d'action

Les deux types de mécanisme d'action responsables des effets physiologiques de la progestérone sont similaires à ceux des œstrogènes : génomique et non génomique.

Les *effets génomiques* majoritaires, aboutissent à la transcription de gènes spécifiques des tissus cibles (utérus, glandes mammaires, ovaire, vaisseaux et cerveau). En effet, la progestérone entre dans une cellule cible et se lie à un récepteur nucléaire spécifique : le récepteur de type A

ou le récepteur de type B. Le complexe hormone-récepteur se lie ensuite à une séquence de nucléotides appelée « Élément de Réponse à la Progestérone » (ERP). (2,23)

Les *effets non génomiques* sont plus rapides et impliquent d'autres récepteurs tels que le récepteur de l'acide Gamma-Aminobutyrique (GABA), le récepteur de l'acétylcholine. Ces effets induisent des mouvements ioniques cellulaires. (2)

Les effets physiologiques dépendent de la localisation des récepteurs. La progestérone stimule les récepteurs de la progestérone situés au niveau de l'utérus, du tissu mammaire et du système nerveux central. Il existe aussi une action sur les récepteurs de la testostérone, engendrant des effets androgéniques et sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> dans le système nerveux central, pouvant entraîner des propriétés sédatives et anesthésiantes. (14,24,25)

## **4. Les différentes méthodes contraceptives hormonales orales**

Dans un premier temps, nous aborderons la contraception OP orale qui est prescrite en première intention chez les femmes en âge de procréer ne présentant aucun facteur de risque. Dans un second temps vous sera présentée la contraception progestative. Cette méthode est indiquée lorsqu'il existe un terrain à risque (âge, tabagisme, immobilisation), en présence de pathologie vasculaire et métabolique (thrombose veineuse ou artérielle, hypertension, dyslipidémie) ou en cas de contre-indication aux œstrogènes (cancer hormonaux-dépendants). Nous clôturerons cette partie avec la contraception hormonale d'urgence.

### **4.1. La contraception hormonale orale œstroprogestative**

La contraception œstroprogestative est basée sur l'administration d'un estrogène synthétique, l'éthinyl-œstradiol (EE) associé à un progestatif de synthèse.

De nombreuses modifications ont été apportées afin d'améliorer la tolérance du traitement sans altérer son efficacité. Elles se répartissent selon trois axes d'étude.

D'une part, la dose d'EE a été réduite pour atténuer le risque d'accidents thromboemboliques. En effet, cet œstrogène de synthèse, utilisé pour son activité antigonadotrope, est responsable d'un retentissement négatif au niveau vasculaire et métabolique. D'autre part, la dose du progestatif de synthèse a été diminuée afin de minimiser les effets indésirables androgéniques. Enfin, la mise au point de divers progestatifs a permis de diminuer cet impact androgénique mais aussi d'augmenter l'activité antigonadotrope permettant de réduire la dose d'EE. (2,21)

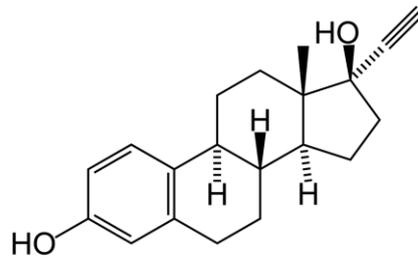
Il existe une autre stratégie qui consiste à moduler le dosage des hormones au cours de la plaquette pour réduire la dose cumulée. Plusieurs combinaisons ont été adoptées. Les premiers contraceptifs commercialisés en 1980 sont monophasiques avec un dosage constant pour chaque composé. Puis les contraceptifs biphasiques avec deux dosages et triphasiques avec trois dosages apparaissent sur le marché entre 1982 et 1997. Dernièrement est apparu un contraceptif quadriphasique, retrouvé dans l'association valérate d'œstradiol/diénogest (Qlaira®). En se rapprochant du cycle physiologique menstruel, les dosages multiples permettraient de réduire les métrorragies et les effets métaboliques. La classification des œstroprogestatifs (OP) ne repose pas sur ces critères, elle se base sur la nature du progestatif et la dose d'EE.

Actuellement, quatre générations de contraceptifs oraux cohabitent sur le marché (cf. annexe 4). La première génération datant des années 80, regroupe les combinaisons contenant 30 à 40 µg d'EE et un progestatif de première génération, à savoir la noréthistérone. En 1997, la deuxième génération est mise sur le marché, rassemblant les spécialités associant 30 à 40 µg d'EE et un progestatif de deuxième génération : le norgestrel ou le lévonorgestrel. La plus vaste génération, la troisième, apparaît au début des années 90. Elle comporte les médicaments possédant 15 à 35 µg d'EE et un des progestatifs suivants : le désogestrel, le gestodène ou le norgestimate. Enfin, les contraceptifs les plus récents se retrouvent au sein de la quatrième génération. Les dosages de l'EE varient de 20 à 30 µg. Quant aux progestatifs, il s'agit de la drospirénone apparut en 2001, de l'acétate de chlormadinone disponible en 2005, suivi du diénogest, fin 2008. (2,26)

#### **4.1.1. Les œstrogènes**

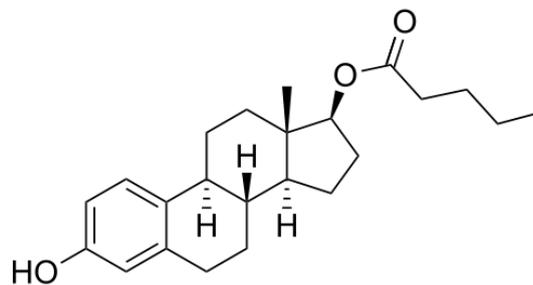
Les œstrogènes utilisés dans la contraception orale sont représentés en majorité par l'éthinylestradiol, mais l'émergence d'une nouvelle molécule, le valérate d'œstradiol, a permis d'élargir la classification des OP.

Le dosage de l'*éthinyloestradiol* peut varier de 15 à 40 µg dans un seul comprimé. Cette molécule possède une meilleure biodisponibilité et une puissance biologique (impact hépatique et métabolique) supérieure par rapport au 17 β-œstradiol, caractérisée par deux groupes hydroxyle dans sa structure moléculaire (figure 10). Son métabolisme est globalement similaire à celui des œstrogènes naturels. Après sulfatation et hydroxylation, l'EE subit un cycle entérohépatique pour être éliminé par excrétion urinaire. (2)



**Figure 10- Structure de l'éthinyloestradiol**

Le *valérate d'œstradiol* commercialisé sous le nom de Qlaira®, a été mis sur le marché en décembre 2008. Cette molécule est un ester du 17 β-œstradiol (cf. figure 11), que l'on retrouve naturellement dans l'organisme. Les effets biologiques de 2 mg de ce principe actif sont équivalents ou inférieurs à 20 µg d'EE (classant la spécialité dans la catégorie des contraceptifs microdosés). L'impact sur les paramètres métaboliques, notamment lipido-glucidiques mais aussi au niveau de l'hémostase serait moindre par rapport aux autres contraceptions OP. (2,27)



**Figure 11- Structure du valérate d'œstradiol**

#### 4.1.2. Les progestatifs de synthèse

Les progestatifs se distinguent en trois groupes : les dérivés de la progestérone, les dérivés de la testostérone et le dérivé de la spironolactone (cf. figure 13). Les différentes molécules progestatives ont chacune des degrés de liaison variables aux récepteurs des androgènes, aux récepteurs de l'œstradiol et aux récepteurs des minéralocorticoïdes. Classés par générations, ils possèdent tous une activité antigonadotrope supérieure à celle de la progestérone naturelle. L'activité androgénique des progestatifs participe aux effets indésirables de la contraception orale. Elle se manifeste par un développement de la pilosité, une acné liée à la croissance et à la sécrétion des glandes sébacées, une prise de poids, une atrophie de l'endomètre et une tendance à l'anabolisme musculaire. Pour ces raisons, un des objectifs de la recherche pharmaceutique a donc été de mettre au point des progestatifs de synthèses de moins en moins androgénique.(2,21)

Les premiers progestatifs utilisés pour la contraception ont été obtenus à partir de la testostérone, l'androgène le plus puissant biologiquement. La **noréthistérone** (ou noréthindrone) est représentée au sein de ce groupe, caractérisé par une activité androgénique importante (cf. figure 12). Cette molécule appartient à la grande famille des *estrane*s (stéroïdes à 18 carbones) et fait partie de la première génération de progestatifs.

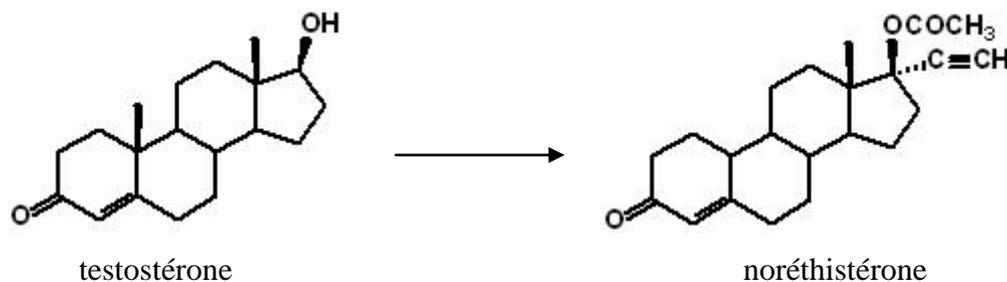


Figure 12- Structures de la testostérone et de la noréthistérone

La famille des *gonanes* regroupe les molécules de deuxième génération telles que le **lévonorgestrel** et le **norgestrel** qui n'est autre que sa forme active. Le **désogestrel** et le **gestodène** sont les principes actifs les moins androgéniques de ce groupe. Ils sont utilisés dans

les préparations œstroprogestatives dites de troisième génération. Même s'il est métabolisé en lévonorgestrel, le **norgestimate** est considéré comme un progestatif de troisième génération.

Parmi les *dérivés de la progestérone*, l'acétate de **cyprotérone** (correspondant aux spécialités Androcur®, Diane® et Milligynon®), et l'**acétate de chlormadinone** (commercialisées sous le nom de Lutéran® ou de Belara®) détiennent des propriétés androgéniques faibles voire nulles. Ces derniers sont indiqués en cas d'hyperandrogénie mais ils ne possèdent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la contraception en France.

Tout comme l'acétate de chlormadinone, la **drospirénone** fait partie de la dernière génération. Ce progestatif *dérivé de la spironolactone* présente des propriétés anti-minéralocorticoïdes entraînant une diminution de la rétention sodée et hydrique. Son affinité pour le récepteur des minéralocorticoïdes est cinq fois supérieure à celle de l'aldostérone. De plus cette molécule a pour particularité d'exercer une action anti-androgénique, s'opposant à l'action des androgènes au niveau des tissus cibles telles que la peau. (28,29)

Récemment, un progestatif « hybride » est sorti sous le nom de **diénogest**. Cette molécule détient les propriétés de progestatifs norstéroïdiens et celles de la progestérone naturelle. Celle-ci est caractérisée par un tropisme endométriale. Les effets induits sont également antiandrogéniques.

Enfin, l'**acétate de nomégestrol** est disponible en France sous une forme combinée avec l'œstradiol depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2011 sous le nom de Zoely®. Ce progestatif aurait des propriétés antiandrogéniques intéressantes notamment en cas d'acné. Au niveau du métabolisme glucido-lipidique et de l'hémostase, les études ont démontré une amélioration de la tolérance, en comparaison avec le lévonorgestrel. (2)

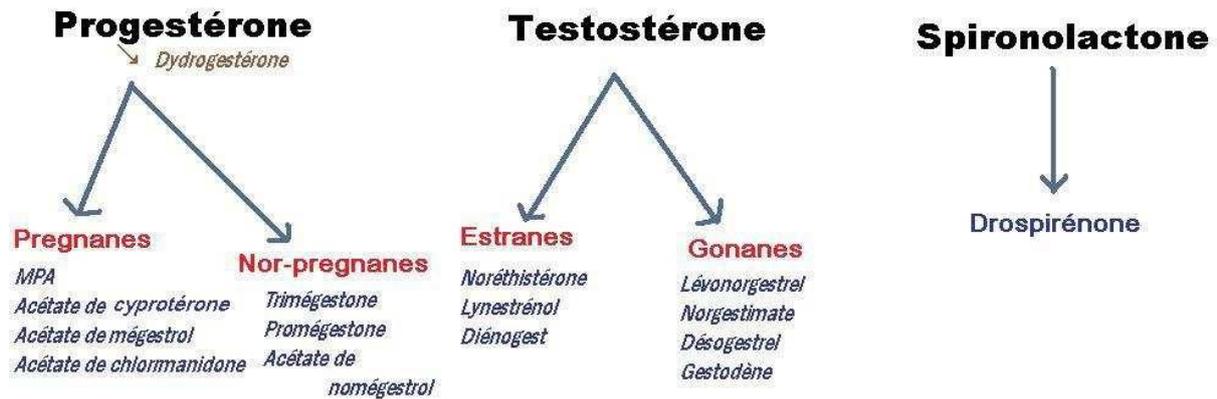


Figure 13- Les différentes classes de progestatifs de synthèse (20)

### 4.1.3. Propriétés pharmacologiques

Les propriétés pharmacologiques des OP résultent de l'action d'un œstrogène, associé à un progestatif de synthèse. Pour comprendre les effets pharmacologiques de la contraception OP sur l'organisme, nous allons aborder les caractéristiques des hormones synthétiques sur les plans cinétiques et dynamiques. Nous traiterons ensuite des principaux effets physiologiques, en particulier au niveau de l'hémostase.

#### 4.1.3.1. Pharmacocinétique

L'étude de la pharmacocinétique de la contraception orale combinée sera abordée en deux temps, l'étude des œstrogènes puis celle des progestatifs de synthèse.

##### 4.1.3.1.1. Les œstrogènes

###### L'éthinylestradiol

Après administration orale, l'absorption de l'EE est rapide et complète. L'éthinylestradiol subit un effet de premier passage hépatique important, extrêmement variable d'un sujet à l'autre. La biodisponibilité absolue est d'environ 45 %. (30)

Ce dérivé œstrogénique se lie fortement mais non spécifiquement à l'albumine sérique (environ 98,5%). De plus, il induit une augmentation des concentrations sériques de SHBG et de CBG. Le volume apparent de distribution est d'environ 5 l/kg. (30)

L'EE est métabolisé au niveau du foie et de l'intestin grêle. Le radical éthynyl en C17 protège la molécule de la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase et permet au stéroïde d'échapper à la dégradation digestive. L'EE est biotransformé par hydroxylation (cytochrome P450 isoenzyme 3A4) et aboutit à la formation du métabolite principal, le 2-hydroxy-EE, métabolisé en plusieurs métabolites et conjugués. Sa clairance métabolique plasmatique est d'environ 5 ml/min/kg. Avec une clairance plasmatique des métabolites égale à 10 ml/min/kg, la molécule est complètement métabolisée. Les inducteurs enzymatiques accélèrent donc le métabolisme de l'EE et diminuent sa bioactivité. (cf. annexe 5) (2,30)

La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique de l'EE se situe entre 12 à 14 heures. Les métabolites sont excrétés dans les urines (40 %) et dans les fécès (60 %). Après hydrolyse par les bactéries intestinales et passage dans la circulation entéro-hépatique, l'EE est excrété dans la bile sous forme de sulfate et dans les urines sous forme glucuronoconjuguée. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour. (30)

### **Le valérate d'œstradiol**

Après administration orale, le valérate d'œstradiol est absorbé en totalité. Un clivage donnant de l'œstradiol et de l'acide valérique se produit lors de l'absorption par la muqueuse intestinale ou au cours du premier passage hépatique. L'estrone et l'estriol sont produits lors de ce processus. (30)

L'œstradiol est lié dans le sérum à 38 % avec la SHBG, à 60 % avec l'albumine et les 2-3 % restants sont en circulation sous forme libre. L'œstradiol peut avoir un léger effet inducteur, en fonction de la dose, sur les concentrations sériques de la SHBG. Un volume de distribution apparent d'environ 1,2 l/kg a été observé après administration IV. (30)

Après administration orale, 95 % de la dose administrée est métabolisée avant d'atteindre la circulation systémique. En effet, l'œstradiol est soumis à effet de premier passage hépatique puis

la molécule subit des transformations au niveau de la muqueuse gastro-intestinale. Les principaux métabolites sont l'estrone, le sulfate d'estrone et le glucuronide d'estrone. (30)

La demi-vie finale de l'œstradiol varie de 13 à 20 h. L'œstradiol et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire, tandis que 10 % sont éliminés par voie fécale. (30)

#### **4.1.3.1.2. Les progestatifs de synthèse**

La cinétique des différents progestatifs est variable et mal définie. Ils se lient tous à la SHBG pour subir un effet de premier passage hépatique qui module leur biodisponibilité. L'association des œstrogènes modifie la cinétique plasmatique car ces derniers induisent une augmentation de la SHBG. Malgré ces données, il est difficile de prévoir la cinétique exacte de chaque association. (2)

##### **Le lévonorgestrel**

Après administration orale, le lévonorgestrel est rapidement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal.

Au niveau plasmatique, le lévonorgestrel se lie à la SHBG et à l'albumine. Le pic plasmatique est atteint entre 30 et 120 minutes.

La demi-vie d'élimination est comprise entre 24 à 55 heures. Il est principalement métabolisé par réduction du cycle A (cf. annexe 2) suivi d'une glucuronidation. Le lévonorgestrel est excrété à 60 % dans les urines, contre 40 % dans les selles. (30)

##### **Le gestodène**

Ce progestatif est rapidement et complètement absorbé. La biodisponibilité est proche de 100%. Le pic plasmatique de 2 ng/ml est atteint en une heure.

Le volume apparent de distribution est de 1,4 l/kg après une prise unique de 60 µg. Le gestodène est lié pour 30 % à l'albumine plasmatique, et pour 50 à 70 % à la SHBG.

Le gestodène est complètement métabolisé. La clairance métabolique est d'environ 0.8 ml/min/kg après une dose unique de 60 µg.

Les métabolites inactifs sont éliminés par voie urinaire (60 %) et par voie fécale (40 %). Sa demi-vie est égale à 20 heures lorsqu'il est administré de façon concomitante avec l'EE. (30)

### **Le norgestimate**

Cette molécule est active par elle-même et par son métabolite représenté par le 17-déacétyl-norgestimate. Le norgestimate est rapidement absorbé et intensivement métabolisé. Le pic plasmatique du norgestimate est atteint en 1 heure, celui du 17-déacétyl-norgestimate en 2 heures. (30)

### **L'acétate de chlormadinone**

Après administration orale, l'acétate de chlormadinone est rapidement et totalement absorbé. Sa biodisponibilité est élevée car non soumise à l'effet de premier passage hépatique.

La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout d'une à deux heures. L'acétate de chlormadinone se lie principalement à l'albumine (fraction de 95%).

La molécule est métabolisée en 3- $\alpha$  et en 3- $\beta$ -hydroxy-acétate de chlormadinone après réduction, oxydation et réactions de glucurono puis sulfo-conjugaison. Dans l'urine, les métabolites se trouvent principalement sous forme conjuguée. Après clivage enzymatique, les autres métabolites sont le 2- $\alpha$ -hydroxy, le dihydroxy et le 3-hydroxy-acétate de chlormadinone.

La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique se situe entre 34 et 39 heures. Le progestatif et ses métabolites sont excrétés par voie rénale et fécale en quantités équivalentes. (30)

### **La drospirénone**

Administrée par voie orale, l'absorption de la drospirénone est rapide et presque complète. Le pic de concentration sérique de la substance active, de 38 ng/ml, est atteint en une à deux heures. La biodisponibilité est comprise entre 76 et 85 %.

La demi-vie de la molécule est de 31 heures. Après liaison de la drospirénone à l'albumine sérique, seulement 3 à 5 % des concentrations sériques totales de la substance active se retrouvent sous forme de stéroïde libre. Le volume de distribution apparent moyen est de  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

Les principaux métabolites plasmatiques sont la drospirénone acide formée par ouverture du noyau lactone et le 3-sulfate de 4,5-dihydrodrospirénone. La drospirénone est peu métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Elle inhibe *in vitro* cette enzyme ainsi que le cytochrome P450 1A1, le cytochrome P450 isoenzyme 2C9 et le cytochrome P450 isoenzyme 2C19.

La clairance métabolique sérique de la drospirénone est de  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés par voies fécale et urinaire selon un rapport de 1,2 à 1,4. Sa demi-vie d'élimination s'élève à 40 h. (30)

### L'acétate de cyprotérone

Ce principe actif passe dans la circulation plasmatique après un léger effet de premier passage hépatique. Sa demi-vie plasmatique est de 4 heures. Après avoir été métabolisé au niveau du foie, un tiers de l'acétate de cyprotérone est éliminé par voie urinaire et deux tiers par voie fécale sous forme de métabolites, représentés en grande partie par le 15- $\beta$ -hydroxycyprotérone. La demi-vie d'élimination de ce progestatif est égale à 2 jours. (30)

### Le diénogest

Administré par voie orale, l'absorption du diénogest est rapide et presque complète. La biodisponibilité est d'environ 91 %. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnelles à une dose comprise entre 1 et 8 mg.

Le diénogest circule sous forme libre à hauteur de 10 %, tandis que 90% se lie à l'albumine. Son volume de distribution à l'équilibre est de 46 L après administration intraveineuse de 85  $\mu$ g de 3H-diénoest. La demi-vie plasmatique du diénogest est d'environ 11 heures. (30)

La molécule est presque intégralement métabolisée au niveau hépatique (hydroxylation, conjugaison), principalement par les cytochromes P450 isoenzyme 3A4.

Les métabolites pharmacologiquement inactifs sont rapidement excrétés, si bien que le diénogest constitue la fraction majeure dans le plasma, comptant pour environ 50% des composés dérivés circulants du diénogest. La clairance totale, après administration intraveineuse de 3H-diénoest, a été évaluée à 5,1 l/h.

Les métabolites inactifs sont excrétés par voies urinaire et fécale avec un rapport 3/1. Seulement 1% du médicament est éliminé sans modification. (30)

Il est notifié que la prise concomitante d'aliments n'a pas d'influence sur la biodisponibilité de la drospirénone ni sur celle du diénogest. L'alimentation ne semble pas affecter les biodisponibilités des autres OP. Toutefois, il est important de rappeler l'action inductrice du millepertuis au niveau du cytochrome P450 isoenzyme 3A4. Il en résulte une diminution de la demi-vie du progestatif et de l'EE et une diminution de sa biodisponibilité. L'efficacité

contraceptive est ainsi altérée. Au contraire, le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 isoenzyme 3A4 qui métabolise l'EE et les progestatifs de synthèse. Administré sous forme de jus (400 ml), il augmente les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 30 à 37%. (2,30,31)

#### **4.1.3.2.Pharmacodynamie**

Les différentes associations OP exercent leur activité contraceptive par un mécanisme appelé « triple verrou ».

Tout d'abord, on observe un rétrocontrôle inhibiteur de l'axe hypothalamo-hypophysaire, empêchant la croissance folliculaire et l'ovulation. Plus précisément, il y a une diminution de la pulsativité des neurones à GnRH au niveau de l'hypothalamus et une diminution des sécrétions de LH et FSH (absence de pic plasmatique sous la dépendance des œstrogènes et des progestatifs). Cet effet antigonadotrope est dû principalement à l'action des progestatifs. Par conséquent, une absence de maturation des follicules est observée. De plus, la glaire cervicale devient plus épaisse, ce qui empêche les spermatozoïdes de franchir le col utérin. Enfin, la muqueuse endométriale est transformée, devenant impropre à la nidation. Ces deux modifications sont provoquées par les progestatifs. La motilité et la sécrétion des trompes de Fallope sont également modifiées. (14,26,32,33)

#### **4.1.3.3.Effets physiologiques de la contraception œstroprogestative**

La contraception OP entraîne des modifications physiologiques qui, parfois peuvent s'avérer être néfastes pour l'utilisatrice et particulièrement en présence d'antécédents particuliers.

*Au niveau des ovaires*, la contraception OP entraîne une inhibition du pic ovulatoire hypophysaire et désorganise les ovaires. En effet, les sécrétions hormonales internes persistent et s'ajoutent à la prise médicamenteuse. Les follicules peuvent continuer à se développer et peuvent engendrer l'apparition de kystes ovariens. Les hormones de synthèse exercent aussi un rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire : elles freinent la sécrétion des gonadostimulines, en particulier celle de la FSH. La concentration de FSH reste sous le seuil nécessaire pour mener à maturité un follicule ovarien. Le développement folliculaire est ainsi ralenti. D'autre part, les tailles du Corps Jaune (CJ) et des follicules augmentent. (14,34,35)

***Au niveau de l'utérus***, la glaire cervicale est épaisse et moins abondante sous l'action du progestatif de synthèse (semblable à celle de la progestérone). Le mucus est donc impropre au passage des spermatozoïdes tout au long du cycle. Après plusieurs années de traitement, le col peut présenter une hypertrophie et des excroissances au niveau de la muqueuse peuvent se développer telles que les polypes.(14)

L'administration d'œstrogènes entraîne une augmentation du volume ***au niveau des glandes mammaires***. Les préparations hormonales tendent à inhiber la lactation, mais cet effet est moindre avec les faibles dosages. Il a été démontré qu'un faible pourcentage de progestatifs (0,1%) et d'œstrogènes maternels (0,02%) passait dans le lait selon la revue « Le Concours médical » parue en septembre 2006. La contraception œstroprogestative n'est donc pas recommandée durant l'allaitement compte-tenu de ces données, d'autant plus que la production de lait pourrait être réduite (réduction démontrée pour une dose  $\geq 50\mu\text{g}$ ). (36)

Les microprogestatifs ne présentent pas d'inconvénient après la sixième semaine du *post-partum*, car le risque thromboembolique est plus important au cours de cette période. Par conséquent, ils seront indiqués en première intention si une contraception hormonale est souhaitée. Une contraception avec l'utilisation de l'éthinylestradiol minidosé (<50  $\mu\text{g/j}$ ) peut être envisagée en deuxième intention.(2,14,37)

***Au niveau du système nerveux central***, les œstrogènes semblent augmenter l'excitabilité du cerveau tandis que les progestatifs tendent à la diminuer. Les mécanismes d'action associés aux modifications du comportement ou des émotions ne sont pas élucidés à ce jour, cependant, l'action des œstrogènes serait un moyen de traiter le syndrome de tension prémenstruel (ou dysphorie), la dépression du post-partum et la dépression climatérique.(14)

La contraception OP entraîne des modifications importantes concernant ***la fonction endocrine***. Au premier plan, une inhibition des hormones hypophysaires FSH et LH est observée. Les taux des protéines plasmatiques telles que la CBG et la SHBG sont amplifiés. Par conséquent, l'excrétion urinaire de cortisol libre reste très élevée, alors que les androgènes plasmatiques libres sont diminués. La concentration de thyroglobuline est augmentée, laissant un taux de lévothyroxine T4 libre normal (car la majorité de LT4 est fixée). L'œstrogène de synthèse augmente la synthèse hépatique de l'angiotensinogène et stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone. Une hypertension apparaît chez 2% des utilisatrices. Le contrôle de la pression

artérielle est donc indispensable avant la première prescription et à chaque renouvellement d'une contraception œstroprogestative. (14)

Nous allons aborder ici les anomalies de l'*hémostase* induite par les associations OP. Il est admis que les modifications observées conduisent à une hypercoagulabilité, et ce par le biais de divers mécanismes. D'une part, les facteurs II, VII, VIII, IX, X et le fibrinogène sont augmentés. Une augmentation de la génération de thrombine, des marqueurs de la coagulation: fragments 1 et 2 de la prothrombine, des fibrinopeptides 1 et des D-dimères est également observée. Au contraire, l'antithrombine III, la protéine S sont diminuées, s'ajoutant à la résistance acquise à la protéine C. D'autre part, il existe une hyperfibrinolyse avec une diminution de l'inhibiteur physiologique : l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI) ou *plasminogen activator inhibitor*. (2,33,38)

Ainsi, l'augmentation des facteurs de la coagulation et la diminution des inhibiteurs physiologiques coexistent sans difficulté chez les patientes saines. Mais cet équilibre peut basculer chez les patientes ayant des prédispositions hématologiques telles que les thrombophilies constitutionnelles (déficit en protéine S, déficit en protéine C, déficit en antithrombine, mutation du gène de prothrombine, mutation du facteur V de Leiden, hyperhomocytéinémie) et acquises (syndrome anti-phospholipidique). En effet, la présence de ces pathologies associée à la prise d'un traitement contraceptif œstroprogestatif constitue un facteur favorisant de thrombose. (2,33,38)

Notons qu'une résistance acquise à la protéine C peut survenir en l'absence de la mutation du facteur V de Leiden. Ce phénomène est d'avantage observé avec les progestatifs de troisième génération qu'avec ceux de deuxième génération. Bien que le mécanisme soit méconnu (la diminution des taux plasmatiques de la protéine S pourrait en partie être une explication), il est fait l'hypothèse que la résistance acquise à la protéine C (RCPA), facteur de risque indépendant, contribue à augmenter le risque de MVTE chez les utilisatrices d'une contraception OP. (2,33,38)

En plus d'une diminution des taux de protéine S et d'une RCPA, des taux élevés de SHBG sont observés. Ils représentent le marqueur d'œstrogénicité et reflète le risque de MTEV. (2,33,38)

Afin de mieux comprendre la physiologie de l'hémostase, un rappel vous est proposé à travers l'annexe 6.

Outre les effets que l'on peut observer au niveau des différentes lignées sanguines, la contraception OP entraîne également des changements *au niveau hépatique*. Ces modifications sont essentiellement dues à l'action des œstrogènes et touchent la synthèse des différentes  $\alpha$ 2-globulines et du fibrinogène. Les taux sériques des haptoglobulines sont également diminués. (2,14)

*Le métabolisme lipidique* est également touché. Les conséquences sur le profil lipidique peuvent être bénéfiques ou néfastes selon la dose de l'œstrogène et la nature du progestatif. L'EE augmente les TG par augmentation de la synthèse des lipoprotéines de très basses densité (VLDL) ou *Very Low Density Lipoproteins* et par diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase. Cet effet est dose-dépendant (augmentation des TG à hauteur de 20% pour 20 à 30  $\mu$ g d'EE). Les HDL-cholestérol sont augmentés par diminution de l'activité de la lipase hépatique et augmentation de la synthèse hépatique des apolipoprotéines A1 et A2. Les effets sur le LDL-cholestérol sont variables et le rapport CT/LDL-C est très peu modifié. Une légère baisse de la Lp(a) est observée. (2,39)

Les effets des progestatifs de synthèse sur le profil lipidique sont directement associés à leur propriétés androgéniques et sont ainsi opposés aux effets des œstrogènes. Ils abaissent le HDL-C (modifiant le rapport CT/HDL-C), les TG (par diminution des VLDL) et la Lp(a). (2,39)

Les associations œstroprogestatives entraînent une légère augmentation du cholestérol total (5 à 10%) par élévation des VLDL et plus rarement des LDL. Le HDL-C peut varier de -15 à +15% selon le type de progestatif et l'augmentation des TG varie de 20 à 40%. Avec les contraceptions les plus récentes, le profil lipidique reste favorable. Par le fait, la drospirénone augmente les HDL-C jusqu'à 15% et diminue les LDL-C. Le diénogest, doté comme la drospirénone de propriétés antiandrogéniques, n'influent pas sur le profil lipidique. (2,39)

Pour conclure sur ce point, les progestatifs de troisième génération seront plus intéressants compte-tenu de leur faible pouvoir androgénique. Cependant il faut considérer leur action globale. (2,39)

Les associations OP modifient *la tolérance glucidique*. La glycémie à jeun est abaissée chez les patientes sous traitement et ce phénomène s'accompagne souvent d'un hyperinsulinisme. Une élévation réversible de la glycémie peut apparaître dès le premier mois de traitement OP. Les

réactions individuelles sont très variables et il est nécessaire d'étudier les éventuels facteurs de risque. Une patiente ayant présenté un diabète gestationnel peut développer un diabète dans 44% des cas sous contraception OP (au lieu de 30% chez les patientes sans traitement OP). D'autres facteurs de risque doivent être pris en compte en particulier l'obésité ou le surpoids. (2,14)

Les contraceptifs oraux peuvent entraîner une diminution progressive de la tolérance glucidique. Sans certitude, les œstrogènes de synthèse provoqueraient un hyperinsulinisme en agissant directement sur les cellules  $\beta$  de Langerhans. En revanche, il est admis que les progestatifs de synthèse à forte dose entraînent une insulino-résistance en diminuant le nombre et l'affinité des récepteurs à l'insuline au niveau des hépatocytes mais également au niveau des tissus périphériques (adipeux et musculaires). Ces effets sont d'autant plus délétères que les propriétés androgéniques sont importantes. (2,14)

Effectivement, le **norgestrel** et le **lévonorgestrel** sont responsables d'un hyperinsulinisme et d'une augmentation de la glycémie. L'influence du **désogestrel**, du **norgestimate** et du **gestodène** sur le métabolisme glucidique sont moins marqués mais une baisse de sensibilité à l'insuline a été décrite avec le désogestrel. L'impact des progestatifs de quatrième génération sur le métabolisme glucidique a été amélioré à ce niveau. La **drospirénone** présente peu d'effets délétères et le **diénogest** semble présenter un intérêt concernant la tolérance glucidique. (2,14)

La prise d'une contraception OP peut également être associée à des troubles du **système cardio-vasculaire**. Un tel traitement peut provoquer une légère augmentation du débit cardiaque liée à une élévation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Une étude récente réalisée par l'équipe de Williams *et al.* en 2004 indique que l'utilisation de la contraception orale OP augmente le ratio des taux de protéine C réactive (CRP) de 1,5 comparé aux non utilisatrices (40). Or, ce paramètre est fortement lié au risque cardiovasculaire. En effet, la CRP est considérée depuis longtemps comme un marqueur sensible de l'inflammation. Les études épidémiologiques réalisées ces dernières années, démontrent que la CRP est un biomarqueur du risque cardiovasculaire. Si les sujets sont à la fois dans le quintile supérieur des concentrations plasmatiques de CRP et dans le quintile supérieure du ratio cholestérol total / cholestérol-HDL, leur risque de développer une pathologie cardiovasculaire est huit à neuf fois plus élevé, par rapport aux sujets situés dans le quintile inférieur de ces mêmes paramètres. (41)

Les effets de la contraception OP sur la pression artérielle ont été démontrés. Même si celle-ci reste dans les valeurs normales (140/90 mm Hg), une augmentation de 5 à 10 mm Hg a lieu en moyenne chez les patientes sous traitement. Il existe donc un risque d'HTA secondaire, d'où la nécessité d'un suivi tensionnel au cours des consultations. L'EE seul n'est pas jugé responsable de ce risque. Quelques variations sont observées en fonction des progestatifs, notamment avec la drospirénone qui n'a pas d'action négative sur la pression artérielle. (14,40–42)

Les OP peuvent être également responsables de certains effets indésirables au *niveau cutané*. Plusieurs cas d'hyperpigmentation ainsi qu'une augmentation de la sécrétion de sébum ont été rapportés. L'activité androgénique de certains progestatifs est responsable de ce phénomène. Tout dépend de leur activité agoniste ou antagoniste via les récepteurs androgéniques. Les progestatifs agonistes ont une action pro-acnéique, tandis que les progestatifs antagonistes ont une action anti-acnéique. Dans la famille des contraceptifs OP, les première et deuxième générations sont plus à risque d'entraîner une acné, du fait de leur structure proche des norstéroïdes. Les progestatifs de troisième génération ont une activité antigonadotrope à très faible dose, rendant possible leur utilisation dans le traitement de l'acné. Ainsi les spécialités contenant les progestatifs antiandrogéniques tels que l'acétate de **cyprotérone**, la **drospirénone**, la **chlormadinone**, le **norgestimate** ou le **diénogest**, seront préférés dans ce type d'indication. (2,14)

## 4.2. La contraception hormonale progestative

La contraception à base de progestatifs regroupe deux catégories : les microprogestatifs (microdosés) qui représente plus de 12% du marché des contraceptifs oraux en 2009 et les macroprogestatifs (macrodosés), prescrite chez 5% des femmes âgées de plus 40 ans.(2)

### 4.2.1. Les progestatifs macrodosés

Il existe trois groupes de molécules. Parmi les norstéroïdes, on retrouve le **lynestrénol** dans la spécialité Orgamétril® et l'**acétate de noréthistérone** avec Primolut-Nor®. L'**acétate de nomégestrol** (Lutenyl®) et la **promégestone** (Surgestone®) sont des norpregnanes. Enfin, l'**acétate de chlormadinone** (Luteran®) et l'**acétate de cyprotérone** (Androcur®) appartiennent au groupe des 17-hydroxy-progestérones. Ces molécules ne possèdent pas l'AMM en France pour la contraception. De surcroît, les AMM de Primolut-Nor® (10 mg d'acétate de noréthistérone) et de l'Orgamétril® (lynestrénol) ont été supprimées du marché. (2,30,43)

Les effets antigonadotropes des macroprogestatifs permettent de les utiliser comme inhibiteurs de l'ovulation. Les norstéroïdes et les norpregnanes sont indiqués en cas de pathologies hormonodépendantes, à savoir l'hyperplasie endométriale, l'endométriose, les mastopathies bénignes, grâce à leur action anti-œstrogène. Parmi les dérivés de la 17-OH-progestérone, l'**acétate de cyprotérone** est la contraception de choix en cas d'hirsutisme. L'**acétate de chlormadinone** est moins antigonadotrope et doit être utilisé avec réserve chez les femmes à fécondité élevée. Pour une plus grande sécurité contraceptive, deux prises quotidiennes sont préférables. (30,43)

#### **4.2.2. Les progestatifs microdosés**

Actuellement, deux spécialités existent sur le marché du médicament :

- Cerazette® (désogestrel, 75µg)
- Microval® (lévonorgestrel, 30µg).

Ces molécules possèdent une AMM pour la contraception orale. Les microprogestatifs présentent une efficacité contraceptive inférieure à celle des OP et peuvent engendrer des troubles du cycle. Les avantages incontestables de cette classe de progestatifs s'expriment par une absence d'effets délétères sur le métabolisme glucido-lipidique, sur la tension artérielle et sur la coagulation. (2,30,43)

#### **4.2.3. Propriétés pharmacologiques**

Le mécanisme d'action de la contraception progestative pure repose sur les propriétés antigonadotropes et sur les effets périphériques de l'organe de reproduction. Elle présente un intérêt pour les femmes ayant une contre-indication aux œstrogènes ou ayant un haut risque cardiovasculaire ou encore dans le *post-partum* à partir de la sixième semaine. Les microprogestatifs peuvent être utilisés pendant l'allaitement car ils ne présentent pas de risque pour le nouveau-né. (2,44)

#### 4.2.3.1. Pharmacodynamie

L'administration des microprogestatifs se fait en continue et entraîne un profil de saignement moins régulier que sous OP. Ils entraînent un épaissement de la glaire cervicale et une modification de la muqueuse endométriale. L'activité anti-ovulatoire dépend du type de progestatif et de la dose administrée. La motilité ciliaire est également diminuée. (2,33)

En revanche, les progestatifs macrodosés ne sont prescrits que du 5<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour du cycle. L'efficacité contraceptive est assurée par une action anti-œstrogénique et antigonadotrope (inhibition de LH). La glaire cervicale est imperméable au passage des spermatozoïdes et le transit tubaire des gamètes est ralenti. Le blocage de l'ovulation n'intervient que dans 15 à 20 % des cas. (2,33)

#### 4.2.3.2. Pharmacocinétique

Les progestatifs de synthèse sont liés à la SHBG et subissent un effet de premier passage hépatique pouvant moduler la biodisponibilité du produit (ex: biodisponibilité de 60% pour la **noréthistérone**, 100% pour le **norgestrel**). Le pic plasmatique apparaît deux heures après leur ingestion, mais les demi-vies d'élimination fluctuent selon la nature du progestatif (ex : 7h pour la noréthistérone, 16h pour le norgestrel). Certains progestatifs sont des pro-drogues et doivent donc être métabolisés au niveau du foie pour devenir actifs. C'est le cas du **désogestrel** : après hydroxylation et déshydrogénation, le désogestrel est transformé en son métabolite actif, l'étonogestrel. Ce dernier est lié en majorité aux protéines plasmatiques (albumine et SHBG). Son excrétion est urinaire ou fécale (avec un ratio de 1,5/1). Le **norgestimate** se transforme aussi en son métabolite actif, le norelgestromine (ou le 17-déacétyl-norgestimate) suite à une hydrolyse avec déacétylation, qui elle-même est partiellement métabolisée en norgestrel. (43,46)

#### 4.2.3.3. Effets physiologiques de la contraception progestative

Les progestatifs de synthèse agissent à différents niveaux.

Au niveau du *corps utérin*, les progestatifs induisent des effets anti-œstrogènes, avec une action anti-proliférative et sécrétoire sur l'endomètre puis une desquamation de la muqueuse utérine. La production de la glaire cervicale diminue, devenant épaisse et hostile au passage des

spermatozoïdes. Les progestatifs entraînent la relaxation du corps utérin avec contraction de l'isthme. (45)

Au niveau des *glandes mammaires*, les molécules synthétiques engendrent une baisse de la prolifération alvéolo-acineuse mammaire, contrairement à la progestérone naturelle. (45)

La contraception progestative agit *au niveau central* en modulant l'action du récepteur GABA. Les progestatifs peuvent également se fixer sur les récepteurs de la progestérone et de la testostérone. Enfin, une augmentation de la température basale apparaît par action sur l'hypothalamus. (43,45)

La littérature est moins dense au sujet de l'action des progestatifs seuls sur l'*hémostase*. Les paramètres tels que le fibrinogène, le facteur VII et l'antithrombine III ne sont pas ou peu modifiés. Il n'y a pas de modifications significatives sur la chaîne de la coagulation concernant l'acétate de chlormadinone, le lévonorgestrel et le désogestrel. Le lynestrérol entraînerait une légère baisse de l'antithrombine III et pourrait s'opposer partiellement à l'effet vasodilatateur de l'œstradiol biologique. (2,33,38,43,46)

La majorité des effets indésirables des progestatifs sont dus à l'action androgénique de ces derniers. Ces effets sont dus à l'inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase qui convertit la testostérone en sa forme biologiquement active, la dihydrotestostérone (DHT). (45)

Concernant le *métabolisme lipidique*, les norstéroïdes diminuent les taux de HDL-C en augmentant l'activité de la lipase hépatique. Ils ont également tendance à diminuer les TG ainsi que les VLDL. Employés à faibles doses, ces derniers n'engendrent pas de changements significatifs. En outre, les dérivés de la 17-hydroxy-progestérone sont bien tolérés sur le plan du métabolisme lipidique, notamment la chlormadinone en raison d'une activité androgénique quasi nulle. (2,43)

Les progestatifs peuvent également influencer les *paramètres glucidiques*. Le norgestrel entraîne une augmentation de la glycémie et de l'insulinémie. Par conséquent, une diminution de la tolérance au glucose est observée, suggérant un mécanisme d'insulinorésistance. Cette insulinorésistance attire notre attention car elle intervient dans l'augmentation du risque

vasculaire. La noréthistérone provoque ces mêmes effets mais ils sont moindres. Le désogestrel aurait moins d'impact que le lévonorgestrel, leurs activités à ce niveau restent faibles. (2,43)

Enfin, les progestatifs agissent par blocage compétitif du récepteur de l'aldostérone, ce qui aboutit à une augmentation de la diurèse. (33)

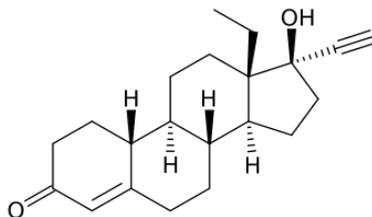
### **4.3. La contraception d'urgence**

La consommation de la contraception d'urgence ne cesse d'augmenter. Près de 1 260 000 unités ont été délivrées en 2009, soit une augmentation de 6 % depuis 2007. Environ un cinquième concerneraient les mineures. Dans ces circonstances, il est donc légitime de poser la problématique d'une hypothétique relation entre la contraception d'urgence et la survenue des accidents thrombotiques.(2)

Il existe à ce jour deux spécialités indiquées dans la contraception d'urgence. La plus ancienne (mise sur le marché français en 2004), connue sous le nom de Norlevo®, contient 1,5 mg de lévonorgestrel. La seconde est disponible en France depuis 2009 sur prescription médicale. Il s'agit d'Ellaone® contenant 30 mg acétate d'ulipristal. Ces traitements permettent de prévenir une grossesse après un rapport sexuel non protégé, ou après échec d'une méthode contraceptive dans les délais respectifs de 72 heures et 120 heures. (14,30,47)

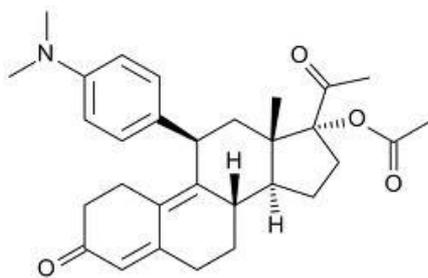
#### **4.3.1. Pharmacodynamie**

Le mécanisme d'action du **lévonorgestrel** (cf. figure 14) n'est pas défini avec certitude à ce jour. On suppose que l'administration d'1,5 mg de lévonorgestrel bloque l'ovulation et empêche donc la fécondation. Le progestatif empêcherait également la nidation. L'efficacité de ce principe actif diminue avec le temps. Elle est de 95% si le rapport a eu lieu dans les 24 heures. Il n'y a pas de modification significative au niveau des facteurs de la coagulation, ni au niveau du métabolisme lipidique et glucidique, ces paramètres étant liés au processus de thrombose.(30)



**Figure 14- Structure du lévonorgestrel**

**L'acétate d'ulipristal** (cf. figure 15) est un modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone actif par voie orale qui agit en se liant avec une forte affinité aux récepteurs de la progestérone biologique. Le principe actif agit en inhibant ou en retardant l'ovulation. L'acétate d'ulipristal aurait également une action antagoniste au niveau des récepteurs aux glucocorticoïdes. (47)



**Figure 15- Structure de l'acétate d'ulipristal**

#### 4.3.2. Pharmacocinétique

Le **lévonorgestrel** se lie fortement à la SHBG pour être transformé au niveau du foie (40 à 50%) en dérivés hydroxylés pour être éliminé par le rein (60 à 80%) en dérivé glucuroconjugué. La molécule atteint son pic de concentration de pic plasmatique en 3 heures. Sa demi-vie plasmatique est estimée à 43 heures. (30)

**L'acétate d'ulipristal** est rapidement absorbé et atteint son pic une heure après l'administration. L'absorption de l'acétate d'ulipristal est dépendante du pH gastrique et peut être

réduite lorsque ce pH augmente. La molécule se lie en grande partie à l'albumine, à l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide et aux HDL. Son métabolisme se fait majoritairement par l'intermédiaire du CYP 450 isoenzyme 3A4 avec une demi-vie plasmatique de 6 heures. (47)

### 4.3.3. Effets physiologiques

L'**acétate d'ulipristal** a une très faible affinité pour les récepteurs androgéniques. De plus, aucune affinité pour les récepteurs des œstrogènes ou des minéralocorticoïdes humains n'a été découverte. Par conséquent, les effets androgéniques seraient moindres et la molécule n'engendrerait pas de modification sur le métabolisme hydro-sodé ni au niveau du profil œstrogénique. (47)

Il existe quelques données sur le risque de *thromboembolisme veineux* associé à la contraception d'urgence. Un cas britannique de thrombose veineuse rétinienne apparu dans les 24 heures qui ont suivi l'administration de la contraception d'urgence, a été rapporté par l'équipe de Lake et al. en 1998. La patiente ne présentait aucun facteur de risque ni de pathologie particulière. La contraception d'urgence était une association comprenant 500  $\mu$ g de norgestrel et 50 $\mu$ d d'EE. Au total 4 comprimés ont été administrés en l'espace de 3,5 jours, c'est-à-dire 4 à 6 fois la dose administrée quotidiennement. Cet accident ophtalmique a été attribué à la contraception d'urgence, compte-tenu de l'absence d'autres facteurs de risque et compte-tenu du délai entre l'administration et la thrombose veineuse rétinienne. (48)

Une étude de cohorte, publiée en 1999 et menée aux Etats-Unis par l'équipe de Vasilakis et al. a été réalisée sur 73 300 femmes âgées de moins de 50 ans et ayant pris une contraception d'urgence. Le risque relatif (RR) de la MTEV avec la contraception d'urgence seule n'a pu être calculé. En revanche, ce RR a été estimé à 1,7 (Intervalle de confiance = IC compris entre 0,3 et 9,7) en association avec une contraception traditionnelle de deuxième génération ; 3,7 (IC: 1,0-13,7) avec une contraception de troisième génération, le groupe référence n'étant exposé ni à la contraception traditionnelle, ni à la contraception d'urgence. Les auteurs concluent à une absence d'augmentation significative du risque de MVTE associé à la contraception post-coïtales. Dans cette étude, le traitement est composé de deux comprimés administrés à 12 heures d'intervalle. Chaque comprimé contient 0,5 mg de lévonorgestrel et 100 mg d'EE. Les formules des spécialités post-coïtales décrites précédemment sont différentes de celles existant en France. (48-50)

Une étude de van Rooijen et al. publiée en 2007, a analysé l'impact de la contraception d'urgence sur les facteurs de coagulation. Les 11 cas suivis pendant 48h après l'exposition, avaient été soumis à deux types de contraceptions d'urgence, l'une associant l'EE et le lévonorgestrel, l'autre contenant le lévonorgestrel seul. Une activation rapide de l'hémostase a été détectée, plus prononcée avec la méthode associant EE et lévonorgestrel. Malgré une exposition à court terme, les hormones sexuelles exogènes semblent induire rapidement des effets au niveau de la cascade de la coagulation. Ceci doit être pris en considération, en particulier pour les personnes ayant une prédisposition génétique à la thrombose. (49,51)

La contraception OP orale a pour but de prévenir une grossesse tout en se rapprochant le plus possible du cycle naturel de la femme. Pour autant ces traitements OP entraînent de nombreuses modifications physiologiques, notamment au niveau de l'hémostase. Les progestatifs seuls sont beaucoup mieux tolérés à ce niveau. Peu d'études nous éclairent sur le risque thrombotique lié à la contraception d'urgence, il semble exister néanmoins une augmentation de ce risque.

## **PARTIE 2**

# **Les accidents thrombotiques associés à la contraception hormonale orale**

Le risque de thrombose veineuse et artérielle fait l'objet d'une surveillance particulière lorsqu'un nouveau contraceptif est mis sur le marché, depuis celle du progestatif de quatrième génération, la drospirénone (Jasminelle®) en 2001. Le 14 novembre 2011, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a diffusé un point d'information sur les contraceptifs OP et le risque de thrombose veineuse. Elle visait à soulever un risque de thrombose veineuse deux fois plus important avec les contraceptifs de troisième et quatrième génération par rapport à ceux observés de deuxième génération. Ce risque a été mis en évidence suite à la publication d'une étude de cohorte dans la revue du *British Medical Journal* (BMJ) conduite par l'équipe de Lidegaard et al., publiée le 26 octobre 2011. Cette étude a été suivie par de nombreuses autres publications, alimentant le débat actuel sur le risque thrombotique associé.

Nous aborderons dans cette deuxième partie le risque des différents types de thromboses veineuses associés à la contraception hormonale orale. Nous présenterons ensuite le risque des diverses thromboses artérielles puis les thromboses à siège inhabituel. Enfin, nous développerons les facteurs de risques favorisant les risques thrombotiques artériels et veineux chez les femmes sous contraception hormonale orale. (52)

### **1. Les accidents thrombotiques veineux**

Les premiers cas d'accidents thrombotiques veineux ont été décrits dans les années soixante. De nombreux paramètres sont impliqués dans la survenue de ce type de thrombose, notamment la dose d'œstrogène, la nature du progestatif et la présence d'anomalie de l'hémostase. (53)

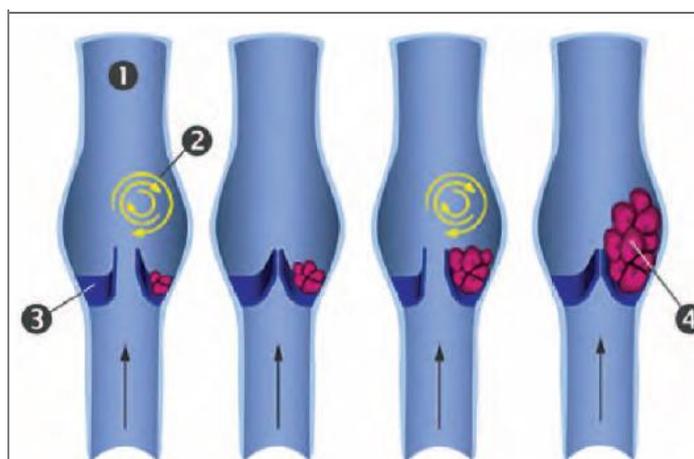
Afin de mieux comprendre les liens de causalités que l'on peut établir avec la contraception hormonale orale, nous présenterons la physiopathologie des principaux accidents thrombotiques d'origine veineuse. Dans un second temps, nous ferons un bilan de la littérature portant sur le risque de ces accidents associés à la contraception hormonale orale.

## **1.1. La maladie thromboembolique veineuse**

La **maladie thromboembolique veineuse (MTEV)** est une pathologie qui comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs compliquée d'une embolie pulmonaire.(54)

### **1.1.1. Physiopathologie de la thrombose veineuse profonde**

La thrombose veineuse profonde naît d'un thrombus qui apparaît dans un nid valvulaire. Le système de lyse se met alors à fonctionner. Dans le cas contraire, il existe un risque d'extension du thrombus dans la veine, non adhérent à la paroi, pouvant conduire à une embolie pulmonaire. Le thrombus peut ensuite être stoppé par un confluent veineux. Mais devenu adhérent à la paroi, il va obstruer la lumière vasculaire entraînant un syndrome obstructif (cf. figure 16), à l'origine d'un œdème et du développement d'une suppléance par le réseau veineux superficiel. Enfin, au fil des mois, l'organisme va mettre en place un système de circulation veineuse collatérale et mettra tout en œuvre pour la lyse de ce caillot (lysant aussi parfois les valves, provoquant alors la maladie post-thrombotique). (54)



1= veine, 2= vortex, 3= valve de la veine, 4= thrombus

**Figure 16- Genèse de la thrombose veineuse (55)**

Plusieurs facteurs sont à l'origine d'une thrombose veineuse profonde. Ils sont rassemblés par la triade de Virchow, à savoir le facteur pariétal, l'hypercoagulabilité sanguine et la stase veineuse.(54)

### **1.1.2. Les risques de thromboses veineuses profondes associées à la contraception hormonale orale**

Les thromboses veineuses profondes représentent 62% des événements thrombotiques veineux. Il s'agit le plus souvent de thromboses veineuses des membres inférieurs. De nombreuses études ont montré qu'il y avait une augmentation du risque thromboembolique veineux avec les contraceptifs œstroprogestatifs. Selon l'étude danoise cas-témoins réalisée par van Hylckama Vlieg et al. en 2009, le risque relatif de thrombose veineuse chez les jeunes femmes âgées de moins de 30 ans serait triplé (RR = 3,1), comparativement aux non-utilisatrices. (2,56–58)

Ce risque relatif de thrombose associé à la prise d'OP est actuellement discuté. Les propriétés pharmacologiques des OP permettent de comprendre ce lien de causalité. La contraception OP induit en effet une augmentation des facteurs de la coagulation : le fibrinogène, les facteurs II, VII, X et VIII. De plus, une augmentation de la génération de thrombine et des marqueurs d'activation de la coagulation (fragment 1 et 2 de la prothrombine, fibrinopeptides A et D-

dimères) est observée. Les préparations OP entraînent également une diminution des inhibiteurs physiologiques : l'antithrombine, la protéine S et le *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI-1). Enfin, un tel traitement peut provoquer une résistance acquise à la protéine C activée. (9,25, 26)

L'impact de chaque composé hormonal quant à la survenue de la MVTE a été déterminé. L'EE agit comme un activateur hémostatique. Les agents pro-coagulants sont augmentés et les agents anticoagulants sont diminués (en particulier la protéine S) rapidement après son introduction. A l'inverse l'instauration d'un traitement progestatif seul entraîne une augmentation de la protéine S mais aussi de l'activité fibrinolytique. En revanche, ils n'ont aucune influence sur l'activation de la coagulation. Néanmoins, il a été démontré que les progestatifs seuls ont peu d'impact sur le risque de TEV car il n'y a pas d'augmentation significative du risque. Dans une étude cas-témoins encadré par l'OMS en 1998, l'OR de 1.82 (IC: 0.79-4.21) illustre une augmentation non significative.(2,49,57)

Se surajoutant aux propriétés pharmacologiques propres des OP, de nombreux facteurs de risque vont moduler le risque de la MVTE. Nous les examinerons dans les parties suivantes de ce manuscrit.

### **1.1.3. Physiopathologie de l'embolie pulmonaire**

La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs est indissociable de l'embolie pulmonaire qui est sa complication immédiate. Une partie du thrombus emprunte le réseau cave inférieur et les cavités cardiaques droites pour s'arrêter ensuite dans l'arbre artériel pulmonaire, provoquant une obstruction brutale et soudaine d'une artère.

Les conséquences sont de gravités diverses selon la taille et le nombre d'emboles, mais aussi selon le terrain pathologique (ou non) de la patiente. L'obstruction de l'artère pulmonaire peut entraîner une hypertension artérielle pulmonaire. Les résistances vasculaires augmentent, entraînant une diminution de l'index cardiaque, une insuffisance ventriculaire droite et potentiellement, un état de choc. (7,54)

#### **1.1.4. Les risques d'embolies pulmonaires associées à la contraception hormonale orale**

Le premier cas d'embolie pulmonaire (EP) mis en relation avec la prise d'une contraception hormonale a été publié en 1960. Selon deux études européennes (de cohorte et cas-témoins), la présentation clinique de la MTEV sous contraception orale est une embolie pulmonaire dans 44% des cas versus 36% chez les non-utilisatrices. Ces événements représentent environ un quart des événements thrombotiques veineux. (52,58–61)

Les EP d'issue fatale, associés à une contraception hormonale sont rares et sont plus fréquentes avec les contraceptifs OP de troisième génération. Selon une étude cas-témoins dirigée par l'équipe de Walker et al. en 1998, cela ne représente que 10 cas pour un million de femmes par an.(61–64)

### **1.2. Les thromboses veineuses cérébrales**

#### **1.2.1. Physiopathologie**

Les thromboses veineuses cérébrales (TVC) sont une cause d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans moins de 1% des cas. Ces thromboses se situent le plus souvent dans les veines et les sinus cérébraux. L'atteinte du sinus longitudinal supérieur et du sinus latéral (70%) est la plus fréquente, suivie de l'atteinte du sinus droit (15%) puis du sinus caverneux (3%). Les conséquences lésionnelles varient selon le siège, le temps d'évolution et l'extension de la thrombose. La richesse du réseau anastomotique permet la mise en place rapide d'une circulation de suppléance et constitue ainsi parfois une thrombose isolée asymptomatique. Lorsque ce réseau est insuffisant, un œdème péri-lésionnel isolé peut être observé, mais aussi une hypertension intracrânienne ou un infarctus veineux parenchymateux dû à l'obstruction veineuse. Ces lésions parenchymateuses sont responsables de la plupart des séquelles observées. Sur le plan clinique, ce phénomène peut se manifester essentiellement sous forme de maux de tête, de déficits neurosensoriels, de dysphasie, de convulsions et de troubles de la conscience. (65–68)

### **1.2.2. Les risques de thromboses veineuses cérébrales associées à la contraception hormonale orale**

Ce type de thromboses concerne les populations féminines dans 75% des cas. La contraception OP intervient dans plus d'un cas sur deux (54%). D'après une étude cas-témoins canadienne de Dentali et al. publiée en 2006, l'exposition à une contraception OP chez les patientes touchées est quatre fois plus importante par rapport aux témoins ne présentant pas de TVC. (60,66,68,69)

La contraception hormonale orale peut entraîner une hypercoagulabilité et augmenterait le risque de TVC. Ce risque est d'autant plus élevé qu'il existe une prédisposition génétique telle que la mutation du gène de prothrombine et la mutation du gène du facteur V de Leiden. En effet, ces deux paramètres augmentent à la fois les concentrations plasmatiques de la prothrombine et la formation de thrombine dans le système de coagulation. (70)

## **1.3. Les thromboses veineuses rétinienne**

### **1.3.1. Physiopathologie**

La thrombose veineuse rétinienne (TVR) est l'occlusion du réseau veineux rétinien. Elle peut toucher la veine centrale de la rétine, la veine de l'hémirétine ou une branche veineuse de la rétine. Cette pathologie est la deuxième affection vasculaire rétinienne après les rétinopathies diabétiques. Sa prévalence augmente après 60 ans. (71)

Deux mécanismes peuvent expliquer l'apparition d'une thrombose rétinienne. La première hypothèse suggère une dégénérescence primaire des cellules endothéliales, pouvant entraîner la formation secondaire d'un thrombus intramural. La seconde se base sur la survenue d'une phlébo-sclérose qui pourrait provoquer une dégénérescence endothéliale par la suite.

Certaines prédispositions associées à la survenue des TR ont été mises en évidence, notamment l'hypertension artérielle et l'hyperlipidémie. Ces pathologies augmentent l'activité des plaquettes et peuvent même intensifier l'activité inflammatoire.(72)

### **1.3.2. Les risques de thromboses veineuses rétinienne associées à la contraception hormonale orale**

La contraception hormonale augmente le risque de thromboses rétinienne. Cela explique le nombre de jeunes femmes touchées, même si cet évènement reste rare. Une prévalence de 66% chez les femmes âgées de moins de 35 ans sous contraception hormonale avait été trouvée dans une étude observationnelle dirigé par Kirwan et al. en 1997. (72)

Plusieurs explications sont envisagées. Tout d'abord, la contraception OP amplifie la coagulabilité en augmentant les niveaux de fibrinogène et de facteur VII. D'autre part, les préparations hormonales augmentent la pression sanguine diastolique de 2 mm de Hg et la pression sanguine systolique de 5 mm de Hg. Enfin, la contraception OP affecte le métabolisme lipidique en augmentant les taux de LDL et en diminuant le taux de HDL, notamment les anciennes générations. (72)

Concernant les lésions vasculaires rétinienne, il y aurait deux fois plus de risque avec la prise d'une contraception OP. Ce traitement hormonal est clairement identifié comme facteur de risque dans de nombreux cas et serait présent chez 60% des patientes ayant présenté une occlusion veineuse rétinienne. L'impact de facteurs additionnels tels que la mutation du gène de prothrombine est également démontré. (73–76)

Enfin, la responsabilité de la contraception d'urgence est aussi fortement incriminée dans la survenue des TVR chez les patientes ne présentant aucun autre facteur de risque.(48,77)

## **2. Les accidents thrombotiques artériels**

Bien qu'en augmentation, les accidents thrombotiques qui touchent le réseau artériel restent moins fréquents que les thromboses veineuses, mais restent d'autant plus graves. Une incidence de 100 000 et 120 000 cas par an sont relevés respectivement pour les IDM et les AVC. Concernant les thromboses veineuses profondes, l'incidence s'élève à 300 000 cas par an en 2009. Le premier cas de thrombose artérielle associé à la contraception hormonale orale a été rapporté en 1963. (78,79)

### **2.1. Les infarctus du myocarde**

Parmi les personnes âgées de moins de 55 ans dans la population globale, près de 20% des personnes touchées sont des femmes avec un taux de mortalité proche de 11%. L'IDM est une complication cardiovasculaire connue des traitements OP, notamment avec l'association du tabagisme.

#### **2.1.1. Physiopathologie**

L'IDM est une nécrose ischémique d'une partie du muscle cardiaque liée à l'athérosclérose et presque toujours à la suite d'une thrombose coronarienne aiguë. Sa survenue est caractérisée par une douleur thoracique prolongée (20 à 30 minutes) rétrosternale constrictive, intense et irradiant vers les mâchoires et le cou. C'est une affection grave qui constitue une urgence médicale, où le risque de mort subite est majeur dans les premières heures. L'infarctus est dit transmural si la nécrose s'étend sur toute l'épaisseur de la paroi du myocarde ou d'infarctus sous-endocardique si la nécrose est localisée dans la partie profonde du myocarde. Le myocarde nécrosé cesse alors de se contracter. Cette akinésie entraîne la distension du myocarde par augmentation de la pression intra-cavitaire. L'état de choc, l'anévrisme et l'insuffisance ventriculaire gauche en sont les trois principales conséquences. De plus, un foyer d'instabilité électrique se met en place rapidement. La douleur thoracique, très intense et insupportable, constitue le symptôme majeur pouvant se prolonger plusieurs heures. Des troubles digestifs peuvent s'y associer tels que les nausées et vomissements. (7,79–81)

### **2.1.2. Les risques d'infarctus du myocarde associés à la contraception hormonale orale**

La dissection coronarienne est une cause importante d'IDM chez les jeunes, principalement chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux. En effet, les hormones agissent directement sur l'endothélium et induisent une altération des facteurs hémostatiques. De surcroît, les préparations hormonales augmentent légèrement la pression artérielle. Les lésions sont généralement des occlusions isolées impliquant les artères épicaardiques. (82,83)

Selon l'équipe de Gorenoi et al. faisant état de la littérature de 2000 à 2006 sur les bénéfices et les risques de la contraception, le risque d'IDM est deux à trois fois plus élevé chez les femmes traitées par une contraception OP par rapport aux non-utilisatrices.

Selon une méta-analyse canadienne datant de 2002, l'*Odds Ratio* (OR) est égale à 2,2 chez les utilisatrices d'une contraception OP de deuxième génération et il est de 1,1 chez celles qui utilisent une troisième génération.

De plus, ce risque est amplifié en présence de facteurs de risque préexistants tels que l'obésité, la dyslipidémie, le tabagisme et l'hypertension. Le risque d'IDM serait également proportionnellement plus élevé avec la dose d'OP administrée.(84–86)

Une étude de cohorte menée par l'équipe de Margolis et al. a permis de suivre des femmes suédoises âgées de 30 à 49 ans entre 1991 et 2002. Cette étude a montré que les principaux facteurs de risque d'IDM chez les femmes sous contraception OP étaient le tabagisme (RR= 4,3 si plus de 20 paquets-années ; IC : 2.2–8.4), l'obésité (RR=2,2 pour un IMC>30 ; IC : 1.2–3.7) et l'hypertension (RR=4,3 ; IC : 1.9–3.5). Le groupe de référence étant représenté par des femmes non utilisatrices d'une contraception OP. (86)

## **2.2. Les accidents vasculaires cérébraux**

Cette pathologie représente la deuxième cause de mortalité dans le monde. L'incidence augmente avec l'âge et environ 25% surviennent avant 65 ans. Les femmes sont plus touchées que les hommes avec un taux de mortalité de 1%.

### **2.2.1. Physiopathologie**

L'accident vasculaire cérébral (AVC) désigne l'obstruction ou la rupture d'un vaisseau transportant le sang dans le cerveau, en privant celui-ci d'oxygène. L'AVC peut être fatal et entraîne des séquelles d'autant plus importantes que le traitement est retardé. Il constitue donc une urgence médicale.

Les manifestations déclenchées par l'AVC touchent les fonctions de l'équilibre : étourdissements, vertiges et pertes d'équilibre, qui peuvent être associées à de violents maux de tête, nausées et vomissements voire une perte de conscience. Les symptômes touchent aussi les fonctions sensorielles: difficulté à parler et à comprendre, trouble de la vision. Enfin, un membre, une partie du visage, une partie entière du corps peuvent être engourdis ou paralysés.

Il existe trois types d'AVC. Les accidents ischémiques qui proviennent du blocage de l'artère cérébrale regroupent les thromboses cérébrales dues à l'athérosclérose (50% des cas) et les embolies cérébrales dues à un thrombus formé au niveau périphérique (30% des cas). Les accidents hémorragiques (20 % des cas) ont des répercussions plus importantes en termes de mortalité. Un anévrisme (section dilatée d'une artère) est souvent à l'origine de ce type d'AVC. (87)

### **2.2.2. Les risques d'accidents vasculaires cérébraux associés à la contraception hormonale orale**

Il existe une augmentation des risques d'AVC chez les patientes traitées par une contraception hormonale. Ce risque est multiplié aux environ de deux. Une étude cas-témoins de Siritho et al. publiée par l'association américaine de cardiologie (*American Heart Association*), nous indique un OR de 1,76 chez les femmes utilisatrices d'une contraception OP. Le risque est plus accru en présence de facteurs de risque tels que le tabac (OR=3,68 pour plus de 20 cigarettes), le diabète (OR= 5,42) et l'HTA (OR=2,18), comparé aux femmes sans contraception OP. (84,88)

Selon une étude de cohorte récente dirigée par Lidegaard et al. publiée en 2012, le risque RR d'AVC est plus élevé que celui des IDM chez les femmes en âge de procréer sous contraception

hormonale depuis moins d'un an, comparé aux non-utilisatrices. Mais cette tendance s'inverse avec le durée d'utilisation (tableau 1). (81,87)

	Risques Relatifs (IC)		
	< 1 an	1- 4 ans	> 4 ans
AVC	1,90(1.64–2.20)	1,55 (1.33–1.80)	1,93 (1.65–2.26)
IDM	1,85 (1.48–2.31)	1,99 (1.63–2.43)	2,11 (1.70–2.62)

**Tableau 1- Risques relatifs des AVC et des IDM chez les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans, sous contraception œstroprogestative selon la durée d'utilisation, entre 1995 et 2009 (81)**

La survenue d'un AVC est due en partie aux effets pro-inflammatoires et prothrombotiques des œstrogènes. L'action des œstrogènes à différentes doses, avec ou sans progestérone et avec la présence ou non de facteurs de risque athérosclérotiques, est complexe.

En effet, les œstrogènes exercent leur action selon la dose administrée. Ces hormones auraient un pouvoir anti-inflammatoire à doses faibles alors que leur action serait pro-inflammatoire à doses plus élevées. L'action protectrice touche les unités neurovasculaires, constituées de neurones et de névroglie (tissu de soutien du système nerveux), elle-même composée de trois type de cellules : les astrocytes, les oligodendrocytes et les microglies, et de l'endothélium. De nombreuses interactions ont lieu entre ces éléments et les œstrogènes, mais l'action délétère a surtout lieu au niveau de l'endothélium.(7,88)

### **2.3. Les thromboses rétinienne artérielles**

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine est une pathologie rare ; sa fréquence est estimée à une consultation sur 10 000. Ce type de thrombose touche le plus souvent des sujets de plus de soixante ans. Toutefois, la documentation portant sur les thromboses rétinienne d'origine artérielle induite par une contraception hormonale orale est peu exhaustive. Pour cette raison, nous avons préféré étudier le risque des thromboses rétinienne d'origine veineuse sous contraception hormonale orale chez les femmes en âge de procréer.

### **3. Les thromboses avec siège inhabituel**

Ces thromboses sont moins fréquentes parmi les thromboses veineuses. Par conséquent, elles sont moins étudiées, toutefois il est important de les considérer.

#### **3.1. Les thromboses splanchniques**

Les thromboses splanchniques regroupent les thromboses de la veine porte et de la veine mésentérique supérieure. Elles sont le plus souvent la conséquence d'un syndrome myéloprolifératif ou d'une thrombophilie. Une étiologie locale est parfois en cause comme un cancer comprimant la veine porte, une pancréatite ou un foyer infectieux abdominal (appendicite, diverticulite, maladie de Crohn). L'incidence est mal connue mais il semblerait que l'incidence se rapproche des 1%. (89–91)

Celles-ci surviennent autant chez les hommes que chez les femmes. Deux études de cas de syndrome de Budd-Chiari (syndrome myéloprolifératif) nous révèlent deux aspects : l'une publiée par l'équipe de Darwish et al. en 2009 montre qu'environ 40% des femmes touchées par ce type de thrombose étaient sous contraception orale. L'autre étude de Valla D et al. publiée en 1986 évalue un risque relatif de 2,4 chez les femmes sous contraception OP par rapport aux non utilisatrices. (7,92,93)

#### **3.2. Les thromboses veineuses des membres supérieurs**

Ces thromboses siègent surtout au niveau des veines axillaires et sous-clavières. L'utilisation des cathéters centraux et des chambres implantables peuvent être à l'origine d'une telle pathologie. D'autre part, elles peuvent être liées à des anomalies anatomiques du défilé cervico-thoracique (côte cervicale, tendons pectoraux hypertrophiés, faisceaux musculaires anormaux) qui compriment le retour veineux.

Les thromboses veineuses des membres supérieurs représentent 4 à 11% des TVP. Le risque d'EP est estimé entre 3 et 9 %. Les facteurs de risque sont mal connus. Chez les sujets jeunes, les traumatismes répétés de la veine axillaire ou sous-clavière exposent au risque de thrombose d'effort dans le cadre d'activités sportives ou professionnelles. Ces thromboses d'effort

représenteraient 15 à 24 % des TVP des membres supérieurs. La relation avec la contraception hormonale orale n'est pas établie clairement en raison du manque de données. (60,94)

### **3.3. Les thromboses jugulaires**

Ces thromboses ont lieu dans les veines jugulaires situées au niveau du cou. Elles se composent de deux veines jugulaires internes et de deux veines jugulaires externes. Leur rôle est de transporter le sang désoxygéné de la tête vers le cœur via la veine cave supérieure.

La relation avec la contraception orale et le risque de thrombose jugulaire est peu documentée. Les circonstances favorisantes identifiées sont la présence d'un cathéter, la présence d'une tumeur, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et la thrombophilie. Le risque d'EP est semblable à celui des thromboses axillaires, c'est-à-dire entre 3 et 9%. (60)

## **4. Les facteurs de risques connus associés au risque thrombotique**

### **4.1. Les facteurs intrinsèques**

Les facteurs dits intrinsèques sont propres à la patiente. Ils modulent le risque de thrombose et sont d'une grande importance lorsque le terrain de la patiente est évalué. L'âge, le surpoids, les thrombophilies constitutionnelles et acquises ont fait l'objet de nombreuses études.

#### **4.1.1. L'âge**

Le risque de la *MTVE* augmente avec l'âge. Les femmes utilisatrices d'une contraception hormonale sont de plus en plus exposées à cette pathologie au cours du temps. Par le fait, la progression des risques relatifs des thromboses veineuses profondes en est le reflet (cf. tableau 2). Une étude réalisée par l'équipe de Nightingale et al. en 2000, nous indique que le taux d'incidence de MTVE s'intensifie particulièrement après 39 ans. Concernant les *thromboses veineuses cérébrales*, l'impact de l'âge est semblable à celui de la MVTE et augmente le risque d'évènements. (56,58,95-97)

Tranche d'âge	Risque Relatif de MTVE (IC)
< 30 ans	3,1 (2,2-4,6)
30-40 ans	5 (3,8-6,5)
40-50 ans	5,8 (4,6-7,3)

**Tableau 2- Risques Relatifs de maladie veineuse thromboembolique en fonction des tranches d'âges par comparaison avec des femmes non-utilisatrices de la contraception hormonale (2,56,60)**

Le risque d'*AVC* et d'*IDM* augmente avec l'âge chez les femmes en âge de procréer et sous contraception hormonale. De plus, le risque cardio-vasculaire s'intensifie après la ménopause. Une augmentation du nombre d'événements surtout chez les femmes âgées de plus de 35 ans pour les IDM, et surtout après l'âge de 30 ans pour les AVC est observée. Enfin, les thromboses artérielles sont plus fréquentes après 30 ans. (50,56,81,84,88,98)

#### **4.1.2. Le surpoids**

Rappelons qu'une personne normo-pondérale a un IMC compris entre 18,5 et 24,9 kg/m<sup>2</sup> et qu'une personne en surpoids a un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m<sup>2</sup>. Le stade de l'obésité est atteint à partir d'une valeur de 30 jusqu'à 39,9 kg/m<sup>2</sup>. Enfin on qualifie le statut d'obésité morbide lorsque l'IMC est supérieur à 40kg/m<sup>2</sup>.

L'obésité est une pathologie qui affecte l'hémostase. En effet, les concentrations plasmatiques en facteurs VIII et IX sont plus élevées dans ce cadre. L'augmentation des facteurs procoagulants provoquée par l'obésité serait à l'origine de l'augmentation du risque thrombotique.(95) Ce paramètre est un facteur de risque majeur pour le risque de la *MVTE* chez les jeunes femmes âgées de 15 à 20 ans. En effet, 18% d'entre elles seraient touchées en 2012, avec un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>. Il existe donc une réelle augmentation du risque pour les patientes sous contraception OP ayant un IMC supérieur ou égale à 25 kg/m<sup>2</sup>. (2,60,99,100) En effet, la contraception OP et le surpoids ont des effets synergiques par rapport au risque de thrombose veineuse ou artérielle, conduisant ce dernier à être 10 fois plus élevé chez les femmes ayant un IMC supérieur ou égal à 25 kg/ m<sup>2</sup>. De plus, les femmes ayant un IMC compris entre 25 et 30

sont plus fragiles (risque triplé) face au risque de TVP par rapport aux femmes qui ont un IMC compris entre 20 et 25. (59,95,97)

Certains paramètres sont mis en évidence pour l'**IDM**, notamment l'athérosclérose qui est présente chez 80% des adultes ayant présenté un IDM. Outre les antécédents d'IDM chez un parent du premier degré, l'obésité, qui s'ajoute aux dyslipidémies et au diabète, est considérée comme étant une situation à risque. De plus, il a été démontré qu'une hyperlipidémie familiale et une hypercholestérolémie sont fortement associées à une maladie coronaire chez les jeunes, pour les IDM comme pour les AVC. Par ailleurs, la prise d'une contraception hormonale peut être associée à la survenue d'une thrombose au niveau des coronaires par le biais d'effets directs sur l'endothélium et par une altération des facteurs hémostatiques. (82,101,102)

Le surpoids et l'obésité sont des situations à risque qui exposent la patiente à un risque d'**AVC**, comme l'hypercholestérolémie, le diabète et l'hypertension qui sont étroitement liés à cette pathologie. Ces facteurs additionnels entrent en synergie avec le traitement OP. (88)

#### **4.1.3. Les thrombophilies constitutionnelles**

Le terme de thrombophilie décrit les anomalies de l'hémostase prédisposant à la thrombose ou la tendance clinique aux thromboses. Les thrombophilies constitutionnelles (ou héréditaires) incluent des mutations au niveau de gènes codant pour certaines protéines anticoagulantes (antithrombine, protéine C, protéine S) et des facteurs de la coagulation (fibrinogène, prothrombine, facteur V de Leiden). (103–105)

Avant d'étudier la relation de ces thrombophilies constitutionnelles avec la contraception hormonale orale, voici une présentation succincte de chacune d'elles.

Le déficit en antithrombine (AT) existe sous deux formes différentes. Le type I correspond au déficit le plus fréquent. Il se caractérise par une diminution quantitative d'antithrombine fonctionnellement normale. Le déficit de type II, qualitatif, est dû à la production d'une antithrombine fonctionnellement anormale. L'activité de l'antithrombine est réduite dans tous les cas. La prévalence de ce déficit est de l'ordre de 0,02%. (104)

La protéine C est synthétisée au niveau hépatique. C'est une glycoprotéine vitamine K-dépendante. Comme pour l'AT, il existe 2 types de déficit héréditaire : le type I (quantitatif) et le type II (qualitatif). Sa prévalence s'élève à 0,3 % dans la population générale. (104)

La protéine S, également vitamine K-dépendante, est un cofacteur de la protéine C activée. Le déficit s'exprime sous trois formes dont le type I (quantitatif), le type II (qualitatif) auxquels s'ajoutent le type III qui entraîne une réduction des taux de protéines S libres et une diminution d'activité avec des taux normaux de protéines S totales. La prévalence de déficit en protéine S dans la population générale est mal connue. (104)

C'est à Leiden aux Pays-Bas que la mutation du facteur V a été découverte en 1994. Cette mutation, le plus souvent héréditaire, est située au point de clivage 506 de la protéine C activée, en position 1691 du gène du facteur V (mutation G1691A). Cette anomalie peut provoquer la résistance de la protéine C activée, définie comme une mauvaise réponse anticoagulante plasmatique à cette protéine ajoutée *in vitro*. La prévalence globale est de l'ordre de 5 % et dans la plupart des cas, elle est aussi héréditaire.(103,104)

La thrombophilie constitutionnelle la plus fréquente après la mutation du facteur V de Leiden est celle du gène de la prothrombine, décrite en 1996. Cette anomalie génétique affecte le nucléotide 20210 situé dans la région 3' non codante du gène codant la prothrombine (mutation G20210A). Elle est associée à une augmentation des taux plasmatiques de prothrombine grâce à une augmentation de la stabilité des ARN messagers. La prévalence est de 2 à 4 % dans la population générale. (103,104)

Enfin, l'hyperhomocystéinémie est une thrombophilie mixte. Elle se caractérise par un taux d'homocystéine plasmatique supérieure à 18,5  $\mu\text{M/L}$ . Sa prévalence globale est de 5 %. Les taux d'homocystéine plasmatique sont principalement liés à des facteurs génétiques et nutritionnels. Ces derniers sont modifiables par adjonction de suppléments en vitamines B6, B9 (acide folique) et B12.(104)

L'ensemble de ces facteurs liés au système de la coagulation sont liés à une aggravation du risque thrombotique tant au niveau du réseau veineux qu'au niveau du réseau artériel.

L'interaction entre la mutation du facteur V et la contraception OP est marquée par une augmentation du risque de *MVTE*. Ce risque serait multiplié jusqu'à 30 fois, comme indiqué dans le tableau 3. De même, des effets synergiques entre la contraception OP et la mutation du gène de prothrombine ont été observés. La plupart des patientes possédant ces deux facteurs, auront un accident thrombotique avant l'âge de 30 ans.

La présence d'un déficit en AT, en protéine C ou en protéine S augmentent également le risque de MVTE lorsqu'elles sont associées à la contraception OP. A notre connaissance, aucune étude n'est publiée à ce jour concernant le risque lié à une hyperhomocystéinémie en association avec la contraception hormonale. (60,103,106)

Thrombophilies biologiques	Valeurs limites des Odds Ratio
Déficit en AT	12-13
Déficit en Protéine C	6-24
Déficit en Protéine S	5
Mutation du facteur V de Leiden (hétérozygote)	16-30
Mutation du gène de prothrombine	6-7
Hyperhomocystéinémie	Non renseigné

**Tableau 3- Risques de maladie veineuse thromboembolique en présence des différentes thrombophilies constitutionnelles, associés à la contraception œstroprogestative entre 1997 et 2005 en France, en Allemagne et en Espagne chez les femmes en âge de procréer (60,99,106)**

Le risque de *thrombose veineuse des sinus cérébraux* chez les femmes sous contraception hormonale orale est plus élevé en présence d'un facteur prothrombotique héréditaire additionnel (Protéine S, Protéine C, déficit en AT, mutation du facteur V de Leiden). Selon l'étude cas-témoins de Martinelli et al. publiée en 1998, 20% des patientes ayant présenté une TVC auraient une mutation du gène de la prothrombine ou une mutation du facteur V de Leiden (contre 3% chez les patients sains). Dans ce cadre, il a été démontré dans une autre étude épidémiologique de Rosing et al. en 1997, que la contraception OP induit un degré de résistance de la protéine C

activée, comparable à la résistance causée par la mutation du facteur V de Leiden. Cette observation est un argument supplémentaire pour expliquer la relation de cause à effet entre la contraception OP et la survenue de TVC. Enfin, la mutation du gène de la prothrombine aurait un impact plus puissant que la mutation du facteur V de Leiden et l'hyperhomocystéinémie sur le risque de TVC, chez les utilisatrices de la contraception orale. En effet, selon une méta-analyse réalisée par l'équipe de Dentali et al. publiée en 2006, les auteurs constatent un OR de 19,5 (IC: 5,7-67,3) pour l'hyperhomocystéinémie, un OR de 30,0 (IC:3,4-263,0) pour facteur V Leiden, et un OR de 79,3 (IC:10,0-629,4) pour la mutation du gène de prothrombine chez les femmes sous contraception hormonale orale, par rapport aux témoins en bonne santé ne prenant pas de traitement OP. (69,70,107,108)

Concernant l'**IDM**, la thrombophilie héréditaire ou acquise tend à augmenter le risque. Certaines études sont contradictoires concernant la mutation du facteur V de Leiden et la mutation du gène de prothrombine. (47,59,78)

La présence d'une thrombophilie constitutionnelle augmente également le risque d'**AVC** chez les utilisatrices d'une contraception orale. Les mutations du facteur V de Leiden et la mutation du gène de la prothrombine ont une tendance à augmenter le risque. Bien qu'à ce jour, il n'existe pas de valeurs quantifiant le risque d'**AVC** chez les femmes sous contraception hormonale orale et présentant une thrombophilie constitutionnelle ou acquise, il semble admis que l'interaction entre ces différents facteurs de risque soit synergique face au risque d'accidents cardiovasculaires (**AVC** et **IDM**). Dans l'étude d'Urbanus et al. publiée en 2009, l'OR associé à la survenue d'un **AVC** avait été estimé à 2,9 (IC: 1,8-4,6) sous contraception hormonale.(109)

#### **4.1.4. Les thrombophilies acquises**

Les thrombophilies acquises sont au nombre de quatre, à savoir le syndrome des anticorps antiphospholipidiques, les désordres myéloprolifératifs, le syndrome néphrotique et les néoplasies. Nous analyserons uniquement le syndrome des anticorps antiphospholipides qui est la thrombophilie acquise la plus documentée en relation avec la contraception hormonale.

Le syndrome des anticorps antiphospholipides est un trouble immunitaire. Ce syndrome peut être primaire (idiopathique) ou secondaire (souvent en cas de lupus érythémateux disséminé). Son

diagnostic repose sur la présence d'anticoagulants lupiques et/ou d'anticorps anticardiolipine (Immunoglobuline G ou Immunoglobuline M), au moins à deux reprises et à six semaines d'intervalle minimum. (104,110)

Le syndrome anti-phospholipidique est un facteur de risque reconnu vis-à-vis de la *MVTE*. Dans une étude de cohorte dirigée par l'équipe Vaillant-Roussel et al. en 2011, les auteurs rapportent un Hasard ratio de 4,1 (IC: 1.3–12.5, p=0.1), ainsi que pour la *thrombose veineuse cérébrale* chez les femmes utilisatrices d'une contraception orale. (110–112)

La présence d'un tel syndrome semble aussi augmenter le risque *d'AVC* en présence d'un traitement contraceptif. Cela ne semble pas être le cas pour les IDM. En effet, dans l'étude d'Urbanus et al. publiée en 2009, chez les patientes atteintes d'un lupus anticoagulant, l'OR pour l'AVC passait de 43,1 (IC: 12,2-152,0) à 201,0 (IC: 22,1-1828,0) chez les femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux. De même, chez ces même patientes, l'OR pour l'IDM passait de 5,3 (IC :1,4-20,8) à 21,6 (IC :1,9-242,0) en présence d'une contraception hormonale. (109)

#### **4.1.5. Le post-partum**

Au cours de la grossesse, il se produit des changements hématologiques, y compris une augmentation des facteurs de la coagulation, du fibrinogène et une diminution des anticoagulants naturels, entraînant un risque accru de *thromboembolie veineuse* au cours du *post-partum*.

Le risque est plus élevé immédiatement après l'accouchement, diminue rapidement au cours des 21 premiers jours, mais ne revient pas à la normale avant le 42<sup>ième</sup> jour du post-partum dans la plupart des études. Les effets de la contraception hormonale OP s'additionnent à ce risque. (113)

Les accidents thrombotiques ont lieu surtout dans les six semaines suivant l'accouchement. Le risque de TEV au cours de cette période est même plus élevé que le risque engendré par la contraception hormonale. Ce risque est ainsi amplifié en présence de ces deux facteurs de risque. Le risque globale de TEV durant le *post-partum* et en présence d'un traitement OP touche environ 8 femmes sur cent, selon une étude allemande dirigée par l'équipe de Rott et al. en 2012. (2,99)

De nombreuses *thromboses veineuses cérébrales* sont décrites au cours du *postpartum* ou en association avec la contraception hormonale mais il est difficile de trouver à ce jour des cas rassemblant ces deux critères. (112,114,115)

## 4.2. Les facteurs liés aux médicaments et à l'environnement

### 4.2.1. La dose d'œstrogène

Le risque *thromboembolique veineux* est clairement corrélé à la dose d'EE. Il a été démontré qu'une dose supérieure à 50 µg est associée à une incidence plus élevée de thrombose veineuse qu'une dose inférieure ou égale à 50 µg. (2,99,116)

Parmi les contraceptifs contenant le noréthistérone, le lévonorgestrel, le désogestrel, ou le gestodène, le risque de MTEV diminue avec la dose d'œstrogène. En effet, comme indiqué dans le tableau 4, les risques relatifs de MTEV s'abaissent pour des doses d'EE passant de 50 à 20 µg d'EE (étude réalisée avec l'association du désogestrel et du gestodène, par l'équipe de Lidegaard et al. en 2011). (2,56–58,60)

	RR (Intervalle de Confiance)		
	Doses d'EE		
Progestatif	50µg d'EE	30-40µg d'EE	20µg d'EE
Noréthistérone	6.24 (2.95 to 13.2)	2.24 (1.12 to 4.51)	-
Lévonorgestrel	4.49 (2.94 to 6.85)	2.92 (2.23 to 3.81)	-
Désogestrel	-	6.61 (5.60 to 7.80)	4.81 (4.15 to 5.56)
Gestodène	-	6.24 (5.61 to 6.95)	5.07 (4.37 to 5.88)

**Tableau 4-Risque relatif de la MVTE chez les femmes âgées de 15 à 49 ans sous contraception OP orale selon la dose d'EE (57)**

Notons que les contraceptifs oraux combinés bi ou tri phasiques avec le lévonorgestrel confèrent un risque légèrement plus élevé que les contraceptifs oraux monophasiques. Cela est probablement dû à une dose totale d'EE plus élevée dans ce premier groupe. Le valérate d'œstradiol a un impact moins important que l'EE face à ce risque. (2,57)

Le risque *d'IDM* est plus faible avec les contraceptifs de troisième génération que ceux de deuxième génération et de première génération. Les doses d'EE sont plus faibles au sein des formules de troisième génération, or la corrélation entre le risque d'IDM et l'EE est dose-dépendante. (78,84–86,117) Bien que celui-ci soit faible, le risque d'IDM est doublé avec une dose d'EE comprise entre 30 et 40 µg pour tous les progestatifs étudiés alors qu'il n'est que de 1,5 pour une dose égale à 20 µg (avec le désogestrel et le gestodène). (81,98)

Quant aux *AVC*, la dose d'œstrogènes est un paramètre important car pour une dose supérieure à 50µg d'EE, on observe une augmentation du nombre d'AVC. Comme pour les IDM, le risque s'accroît avec la dose d'EE. L'étude de l'équipe Lidegaard et al. publiée en 2012 illustre bien ces différents aspects. Concernant les AVC chez les femmes sous contraception OP, les résultats montrent respectivement des RR de 1,6 ; 1,75 puis 1,97 lorsque les traitements contiennent 20 µg, 30 à 40 µg puis 50µg d'EE comparé aux non-utilisatrices. De même, les RR correspondant à l'IDM étaient de 1,4 et 1,88 puis 3,73. (81,88,98,118)

#### **4.2.2. Le type de progestatif**

Le risque *thromboembolique veineux* dépend du progestatif associé pour une même dose d'œstrogène. En effet, les progestatifs de troisième génération sont associés à un risque deux fois plus élevé que ceux de deuxième génération. (2,56,60,119)

Des études publiées entre 1995 et 1996 ont montré que le risque thromboembolique veineux était plus marqué avec les formules contenant le désogestrel et le gestodène, qu'avec celles contenant le lévonorgestrel. (98,120–123)

Au début des années 2000, les analyses se confirment mais les résultats concernant la drospirénone ont suscité des interrogations. Cependant, deux études fiables et récentes du *BMJ* nous éclairent à ce sujet. Toutes publiées en 2011, l'une a été réalisée par l'équipe de Jick et al., l'autre par Parkin et al. Ces études démontrent que le risque de la maladie thromboembolique veineuse est deux à trois fois plus élevé avec la drospirénone comparé au lévonorgestrel. De plus, ce risque est deux à quatre fois plus élevé pour la cyprotérone. (57,124–126)

Par rapport aux femmes n'utilisant pas de contraception hormonale, les patientes traitées avec le lévonorgestrel ont un risque trois fois plus accru. Celles utilisant le désogestrel, le gestodène,

la drospirénone, ou la cyprotérone ont un risque de MTEV six à sept fois plus accru, avec la même dose d'EE. Quant au norgestimate, il serait associé au même risque de la MTEV que le lévonorgestrel. (57,58,99)

Le désogestrel représente un risque plus élevé que le lévonorgestrel et le norgestimate. Ces deux derniers progestatifs semblent avoir les mêmes répercussions et représentent les molécules les plus utilisées dans la population. (56,125,127)

Comme nous l'avons mentionné, les progestatifs de troisième génération ont un risque TEV deux fois plus élevé que le lévonorgestrel. Ce phénomène est dû à un climat œstrogénique (relatif au taux d'œstrogènes plasmatique, variable d'un individu à l'autre et caractérisé par une mastodynie, une irritabilité, des troubles digestifs et des règles abondantes) plus intense avec les contraceptifs de troisième génération. Ce climat est estimé grâce au dosage de la SHBG, dont l'augmentation est parallèle au risque de thrombose veineuse. La SHBG est d'ailleurs le marqueur d'œstrogénicité proposé par l'EMA pour étudier le risque de nouvelles contraceptions. Les combinés contenant l'acétate de cyprotérone et la drospirénone induisent des taux de SHBG supérieurs à ceux des progestatifs de deuxième génération. De plus, il a été démontré que la drospirénone, le désogestrel, le gestodène et la cyprotérone avaient une action plus marquée sur la résistance à la protéine C que le lévonorgestrel. Ces modifications sont également susceptibles d'indiquer le risque thrombogène. (2,119,126)

Pour conclure sur ce point, nous pouvons affirmer que le risque global, comparativement aux non-utilisatrices de contraception hormonale, de thromboembolisme veineux est deux à six fois plus élevé, quelque soit le type de progestatif.(56,99)

Si l'on devait établir un ordre croissant de toxicité par rapport au risque de thrombose, le lévonorgestrel serait suivi par le gestodène, le norgestimate puis le désogestrel, la drospirénone et la cyprotérone auraient un niveau d'action équivalent.(56,60)

Il a été démontré que tous les progestatifs n'étaient pas égaux face au risque de *thrombose veineuse cérébrale*. Le désogestrel a un risque d'incidence plus élevé que le norgestimate. Le lévonorgestrel a encore moins d'impact que ces deux derniers. Plus largement, le risque est plus élevé avec les contraceptifs de troisième génération. (96,128,129)

La tendance s'inverse pour le risque d'*IDM* car il se trouve être amoindri avec les contraceptifs de troisième génération (gestodène et désogestrel) que ceux de deuxième génération

et de première génération (lévonorgestrel et noréthistérone). Plus précisément, les contraceptifs de deuxième génération ont un risque 2 à 2,5 fois plus élevé alors que les contraceptifs de troisième génération n'augmentent pas significativement ce risque. (78,81,84–86,117)

Concernant les *AVC*, le risque est plus faible avec les deuxième et troisième générations de contraceptifs oraux, avec une tendance plus sûre pour la troisième génération.(81,88,118,130) Selon une étude cas-témoins de l'OMS publiée en 1999, l'équipe de Poulter et al. a constaté que les femmes sous OP de seconde génération avec le lévonorgestrel, par rapport aux non-utilisatrices, avaient un RR d'AVC de 2,7 (IC : 1,8 - 4,1). Les femmes sous OP de troisième génération avaient un RR de 1,8 (IC : 0,6 - 5,2). (130)

Concernant la drospirénone, les résultats de l'étude de Jurgen et al. réalisée en 2006, indique que l'impact sur les thromboses artérielles est similaire au lévonorgestrel et aux autres progestatifs. Les résultats de l'étude de cohorte de Dinger et al. publiée en 2007 montrent des Hasard Ratio quasi-identiques pour les risques thrombotiques veineux (1,0 pour les contraceptifs contenant la drospirénone et 0,8 pour ceux contenant le lévonorgestrel) et artériels avec un Hasard Ratio de 0,3 pour les deux progestatifs .(59)

#### **4.2.3. La durée d'exposition**

La durée d'exposition est un paramètre important parmi les facteurs de risques. Il s'avère que le risque de thrombose veineuse et artérielle est plus élevé au cours de la première année d'utilisation, plus particulièrement au cours des trois premiers mois. Ce phénomène serait lié à une augmentation des taux d'œstrogènes chez la femme en âge de procréer. On peut cependant relever quelques nuances selon le type de thrombose. (2,59,84)

Sans surprise, la *MVTE* se manifeste surtout au cours de la première année du traitement contraceptif. En effet, la survenue des accidents TEV décline avec le temps. Ce risque est moindre lorsque le traitement dépasse un an et les études ont démontré qu'il continuait à diminuer jusqu'à quatre années d'utilisation. De plus, ce risque est plus marqué s'il s'agit d'un premier traitement contraceptif OP. Huit à douze semaines après l'arrêt de la contraception OP, un déclin du risque thromboembolique veineux est observé. (56,58–60,99)

En association avec l'EE à hauteur de 30 à 40 µg, le risque diminue avec la durée d'utilisation pour les contraceptifs OP contenant le lévonorgestrel, le norgestimate, la cyprotérone et le gestodène. On observe cependant des variations au cours du temps. Comparé aux femmes non utilisatrices de contraception OP, les risques relatifs pour les progestatifs cités atteignent leurs maximums dans les trois premiers mois de traitement, à l'exception du **désogestrel** pour lequel le maximum se situe entre 1 et 4 ans. Ces résultats se sont confirmés par l'étude de van Hylekama et al. en 2009. Après deux ans de traitement, le risque de thrombose veineuse reste plus élevé pour le **désogestrel** (OR=7,3 ; IC: 5,3-10,0 comparé aux non-utilisatrices) par rapport au lévonorgestrel (OR=3,6; IC:2,9-4,6 comparé aux non-utilisatrices). Le risque global est similaire pour le **désogestrel** et le **gestodène**. (56,57)

La **drospirénone** évolue différemment. En effet, le risque est plus élevé dans la première année d'utilisation, en particulier entre trois et douze mois. Une diminution de ce risque est observée par la suite. (56,57)

Pour finir sur ce point, la durée de traitement ne semble pas influencer le risque d'**IDM** ni sur le risque d'**AVC**. (81,86)

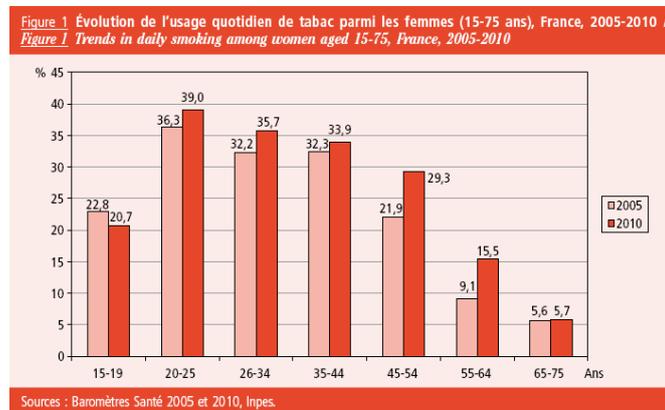
### **4.3. Les facteurs de risques extrinsèques**

Les facteurs de risque extrinsèques associés aux accidents thrombotiques concernent l'environnement et les conditions de vie de la patiente. Nous porterons un intérêt tout particulier au tabagisme mais aussi aux situations à risques, telles que les situations d'immobilisation prolongée, la chirurgie ou le cancer.

#### **4.3.1. Le tabagisme**

Le tabagisme représente un véritable problème de santé publique. Chez les femmes âgées de 15 à 75 ans, la prévalence du tabagisme quotidien a augmenté de 2 points entre 2005 et 2010, passant de 27,1 à 29,1%. L'évolution de la prévalence est différente selon les tranches d'âges (cf. figure 17). La hausse des femmes âgées de 45 à 64 ans est particulièrement marquée. En 2010, chez les femmes âgées de 15 à 85 ans, 28 % d'entre elles se déclarent actuellement fumeuses dont 24 % comme fumeuses quotidiennes et 5 % comme fumeuses occasionnelles. Le tabagisme chez

les femmes reste inférieur à celui des hommes dont le pourcentage s'élève à 36 %. En 2010, elles fument en moyenne quotidiennement 12,3 cigarettes par jour, contre 14,8 pour les hommes. (131)



**Figure 17- Représentation de la première hausse du tabagisme par tranche d'âge chez les femmes depuis la Loi Evin, entre 2005 et 2010 (131)**

Le tabagisme constitue le facteur de risque le plus important associé à *l'IDM*. Cette intoxication entraîne des troubles de l'activité sympathique, des troubles de l'agrégation plaquettaire mais aussi une dysfonction endothéliale. Par conséquent, son retentissement est considérable. La majorité des cas des IDM ont lieu chez les femmes tabagiques. En effet, les femmes sous contraception OP, non tabagiques ont deux fois plus de risque d'être victime d'un IDM tandis que les femmes tabagiques ont un risque 14 fois plus élevé. Ces résultats ont été obtenus en comparant des femmes non-utilisatrices d'une contraception OP et non tabagiques. (78,81,82,86,132)

Le tabagisme expose également la patiente à un risque d'*AVC*. Le risque relatif est quasiment quadruplé (comparé aux sujets non-tabagiques). L'étude épidémiologique de Leys et al. publiée en 2002 rapporte un risque 1,8 fois plus élevé chez les femmes tabagiques sous contraception OP par rapport aux témoins. La survenue d'*AVC* due au tabagisme passif semble être associée à un risque non négligeable. En effet, cette même étude rapporte un taux de nicotine sérique chez près de 90% des non tabagiques. Le risque d'*AVC* était 1,82 fois plus élevé chez les non tabagiques avec l'exposition environnementale du tabac. (133–135)

### *Les effets du tabac sur la thrombogénèse*

Le tabagisme est reconnu pour son activité thrombogène. Les **effets observés** au niveau de la vascularisation sont engendrés par une diminution de la distensibilité et de la complianse des vaisseaux. Ce phénomène conduit à une augmentation de la rigidité des parois pouvant mener à la formation de la plaque d'athérome. Une augmentation du fibrinogène, de l'agrégation des plaquettes et une diminution du HDL-cholestérol peuvent être également associés au tabagisme actif. (133)

Les métabolites urinaires de certaines protéines sont augmentés chez le sujet tabagique. Il s'agit du thromboxane A2 (TBX A2) et de la prostaglandine (PGI2) qui reflètent tous deux l'activité plaquettaire. La PGI2 est un vasodilatateur puissant et aussi un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Il peut également jouer un rôle important dans le maintien de l'homéostasie et de la tonicité des vaisseaux sanguins. En revanche, le thromboxane A2 est un puissant vasoconstricteur et un médiateur de l'agrégation plaquettaire.

**La corrélation significative entre le tabagisme et l'excrétion des métabolites du TBX A2 et de la PGI2** chez les fumeuses âgées de 20 à 59 ans nous mène à la conclusion suivante : le tabagisme favorise l'interaction entre les plaquettes activées et la paroi des vaisseaux, probablement en raison de la dégénérescence de l'endothélium vasculaire, qui peut ensuite conduire à l'athérosclérose.

### *Les effets du tabac et de la contraception hormonale sur la formation de prostacycline*

Chez les femmes sous contraception hormonale orale, les niveaux de la 6-céto-PGF1a (métabolite urinaire du PGI2) diminuent de manière significative après la consommation tabagique. Cette diminution de PGI2 a été confirmée par une tendance accrue des plaquettes à s'agglomérer. La libération basale de PGI2 est diminuée seulement chez les femmes sous contraception hormonale et tabagique depuis plus de 5 ans avec un effet cumulatif. Néanmoins, l'effet immédiat de l'inhalation de fumée de cigarette diminue les niveaux urinaires de 6-kéto-prostaglandine chez toutes les utilisatrices de contraceptifs oraux, indépendamment de la durée du tabagisme. De plus, le tabagisme induirait une légère augmentation de la sécrétion du métabolite du TBX A2. En revanche, d'autres suggèrent que l'utilisation de contraceptifs combinés contenant 20 ou 35 µg

d'EE ne modifie pas le rapport PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> et n'aurait pas une aussi grande influence sur la thrombose coronarienne que les préparations contenant 50 µg d'œstrogène. (136)

### *Les effets du tabac sur l'endothélium vasculaire*

Les résultats montrent que le tabagisme a des répercussions négatives sur l'endothélium vasculaire et peut entraîner la formation de plaques d'athérome. Deux voies permettent d'expliquer le processus thrombotique. D'une part, l'augmentation de la biosynthèse du thromboxane A<sub>2</sub>, qui favorise l'agrégation plaquettaire et d'autre part les modifications dégénératives de l'endothélium vasculaire conduisant à la formation des plaques d'athéromes et de la plaque nécrotique, qui à son tour entraîne également la formation de thrombus. (137)

L'association entre le tabagisme et l'augmentation de l'activité plaquettaire chez les femmes a été démontrée. Le nombre de globules blancs, l'hématocrite et l'inhibiteur du plasminogène sont plus élevés chez les sujets tabagiques que chez les sujets non tabagiques, alors que l'activité fibrinolytique est réduite. En outre, la durée de vie moyenne plaquettaire et le taux de production de plaquettes ne diffèrent pas entre fumeurs et non fumeurs. Le tabagisme favorise donc l'activité des plaquettes sans nuire à leur durée de vie. Ainsi, la consommation de tabac pourrait induire des troubles cardiovasculaires par une augmentation de l'activité plaquettaire et une baisse de l'activité fibrinolytique. (137,138)

Par ailleurs, au cours d'une étude *in vitro* publiée en 1994 par l'équipe de Kalra et al. il a été démontré que la fumée de cigarette potentialisait l'adhésion des monocytes du sang périphérique aux cellules endothéliales. Des chercheurs ont suggéré que les constituants de la fumée de cigarette activeraient la protéine kinase C, pour aboutir finalement à une réponse inflammatoire au niveau de la paroi des vaisseaux. (137,138)

La consommation de tabac augmente le risque de **MVTE** mais son intensité est moins franche que l'influence exercée sur la survenue des thromboses artérielles. Les jeunes femmes âgées de 15 à 20 ans seraient particulièrement touchées. En effet, 15% des accidents thromboemboliques veineux surviennent au sein de cette tranche d'âge. (137,138)

### 4.3.2. L'immobilisation prolongée

L'immobilisation prolongée est une situation à risque. En effet, la contractilité musculaire permet une meilleure circulation veineuse, et notamment au niveau des membres inférieurs. La station immobile, surtout en position assise, entraîne parfois une accumulation de sang par compression des veines poplitées, d'où un gonflement, une raideur et une gêne au niveau des jambes.(139)

Durant un voyage aérien, plusieurs paramètres entrent en ligne de compte. La compression prolongée des veines des membres inférieurs augmente la stase veineuse. De plus, il existe une tendance à la déshydratation et à l'hyperosmolarité en raison de la faible hygrométrie de l'air environnant, et enfin une inhibition de la fibrinolyse spontanée peut également survenir en rapport avec le moindre taux d'oxygène de l'air ambiant. (140)

Après un trajet en train ou en voiture, une augmentation du risque de *MVTE* est mise en évidence chez les femmes sous contraception OP. Une étude cas-témoin néerlandaise menée par l'équipe de Cannegieter et al. publiée en 2006 a analysé ce facteur de risque. Un OR de 20 a été trouvé chez les femmes sous contraception orale ayant effectué un trajet en voiture, en bus ou en train. La situation est semblable en avion, avec un risque 14 fois plus élevé. Ce risque surviendrait le plus souvent dans les huit semaines après un voyage durant un voyage aérien, d'une durée supérieure à 4 heures (les deux premières semaines étant les plus à risque). Certains paramètres sont analysés pour évaluer le risque : la durée du vol, la fréquence des vols, le temps écoulé depuis le vol. (60,141–143)

L'immobilisation prolongée a également un impact sur le réseau artériel. Les données concernant les *thromboses artérielles* sont plus rares chez les patientes sous contraception hormonale en âge de procréer mais cela reste un facteur de risque reconnu. (144)

### 4.3.3. La chirurgie et le cancer

Un facteur d'immobilisation transitoire additionnel est retrouvé chez 25% des femmes qui ont présenté un *accident thromboembolique veineux* sous contraception orale OP. Les facteurs transitoires regroupent la chirurgie, le cancer, l'immobilisation suite à une fracture ayant nécessité la pose d'un plâtre et l'hospitalisation. La fréquence des TVP est estimée à 15 % après

une semaine d'alitement. D'autre part, parmi les femmes touchées, 1,2% ont eu une chirurgie majeure dans les quatre semaines avant le diagnostic de thromboembolie veineuse. Nous verrons d'ailleurs que la contraception est un motif de prophylaxie de la MVTE chez les femmes exposées à une chirurgie. (57,60,145)

Le risque thrombotique associé à la chirurgie dépend du type d'intervention, de l'âge et de la présence d'autres facteurs de risque. Ainsi, selon la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et l'ACCP (*American College of Chest Physicians*), le risque de présenter un accident thrombotique est plus élevé pour une intervention lourde (fracture de la hanche ou du genou) ou pour des traumatismes majeurs. En outre, ce risque est faible pour les personnes âgées de moins de 40 ans, modéré pour des patientes âgées de 40 à 60 ans et élevé à très élevé en présence d'autres facteurs de risque, comme notamment le cancer. (60,146)

Le cancer fait partie des circonstances à risque majeur de MVTE. Cette pathologie est reconnue par la SFAR comme étant un facteur de risque propre à la patiente, tout comme la chimiothérapie et la radiothérapie. En effet, le cancer induit un état d'hypercoagulabilité latent, lié à l'hyperexpression du facteur tissulaire. La tumeur aggrave ce phénomène par l'expression de facteurs procoagulants et la production de cytokines activant les cellules de l'endothélium vasculaire. La compression directe d'une veine par la tumeur n'est pas la cause la plus fréquente. (60,145,147,148)

Les études concernant le risque thrombotique chez la femme atteinte d'un cancer sous contraception hormonale sont rares, car la présence d'une tumeur fait le plus souvent partie des critères d'exclusion. De plus, nous rappelons que les cancers font l'objet d'une contre-indication chez les patientes atteintes de cancer hormonaux-dépendants. Certains cancers vont cibler plus particulièrement les femmes de plus de 40 ans comme les cancers du col de l'utérus et du sein. Ces résultats peuvent être illustrés par une étude néerlandaise réalisée par Blom et al. publiée en 2006. Les auteurs de cette étude ont montré que l'incidence de la MVTE dans les six mois qui suivent le diagnostic de cancer approche les 2% pour le cancer du col de l'utérus, 1% des patientes atteintes d'un cancer du sein. (26,149)

## **PARTIE 3**

# **Les recommandations actuelles concernant la prise en charge de l'accident thrombotique**

La contraception OP semble augmenter le risque d'accidents thrombotiques chez les jeunes femmes en âge de procréer. Il semble donc important de faire un état des lieux des recommandations émises à ce jour face au risque de thromboses artérielles et veineuses. Nous allons aborder les différentes directives destinées aux professionnels de santé pour la prise en charge de ce risque. Dans un premier temps, nous développerons les recommandations diffusées pour la prévention du risque thrombotique, dans un second temps, nous traiterons les recommandations autour de la prise en charge de l'accident thrombotique.

## **1. La prévention de l'accident thrombotique**

Face à la prescription massive des contraceptifs oraux, de nouvelles recommandations quant à la prévention des accidents thrombotiques et la prescription d'une contraception OP oral ont été émises.

### **1.1. L'interrogatoire**

De prime abord, l'appréciation du risque thrombotique se fait par l'**interrogatoire** établie par le professionnel de santé avant la prescription d'une contraception hormonale, lors de la première consultation. Des points importants seront abordés, en particulier les antécédents personnels ou familiaux ou des épisodes en cours d'accidents thromboemboliques veineux profonds ou artériels, d'hypertension artérielle et de maladie métabolique (diabète, hypercholestérolémie, hypertriglycémie). Ensuite, l'examen clinique a pour but de définir l'IMC de la patiente ainsi que sa pression artérielle. (26,99)

Il existe plusieurs modèles de consultation dans le cadre d'une première prescription contraceptive. L'un d'entre eux, le modèle BERCER (**B**ienvenue, **E**ntretien, **R**enseignements, **C**hoix, **E**xplication, **R**etour), a été retenu par l'OMS et se déroule en six étapes (cf annexe 6).

## 1.2. Les examens biologiques

Pour une **patiente en bonne santé**, n'ayant aucun antécédent personnel ou familial et non tabagique, le premier **bilan biologique** peut être réalisé dans les trois à six mois après le début de la contraception. Cet examen comporte la détermination du cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie à jeun et doit être renouvelé tous les cinq ans. (26) Le **bilan d'hémostase** n'est pas nécessaire dans ce cas.(26) Toutefois, certains gynécologues acceptent de réaliser un test de thrombophilie pour celles qui le souhaitent avant toute prescription. (99)

S'il existe une **anomalie de l'hémostase et/ou des antécédents familiaux thromboemboliques veineux profonds documentés** évoquant les antécédents familiaux thromboemboliques veineux ayant touché un ou plusieurs sujets de moins de 50 ans, la patiente est orientée vers un médecin spécialiste dont les angiologues, notamment si une contraception OP est envisagée. La recherche d'une anomalie de l'hémostase (cf. figure 18 et 19) est conseillée chez la femme ayant des antécédents personnels et familiaux de thrombose veineuse avant l'âge de 50 ans. (26,150)

### **L'étude de l'hémostase comporte les éléments suivants :**

- le test de Quick (TQ)
- le temps de céphaline activé (TCA)
  - o si celui-ci est anormal, recherche de la mutation du facteur V de Leiden pour affirmer la présence d'une mutation et détermination du caractère homozygote ou hétérozygote
- le dosage des inhibiteurs de la coagulation : antithrombine (AT), protéines C et protéine S (PS, PC)
- le test de résistance à la protéine C activée
- la recherche de la mutation du facteur II (G20210A).

**Figure 18- Bilan biologique de l'hémostase (2)**

**Les examens pouvant démontrer la présence d'une thrombophilie sont nombreux.**

**D'autres tests s'ajoutent à la liste qui précède :**

- un hémogramme, avec numération des plaquettes,
- la recherche d'anticoagulant circulant de type lupique,
- le dosage du fibrinogène (Fg) et le temps de thrombine pour la recherche des anomalies du Fg,
- la mesure de l'activité des inhibiteurs de la coagulation (AT, PS, PC) peut être complétée secondairement, en cas de déficit en activité, par le dosage des antigènes correspondants afin de distinguer les déficits quantitatifs (de type I) des déficits qualitatifs (de type II),
- le dosage des anticorps anticardiolipine et des anticorps anti-β2 glycoprotéine 1 à l'aide de tests dont la spécificité est validée ;
- la recherche d'hyperhomocystéinémie
- et enfin le dosage du facteur VIII est parfois ajouté à cette liste.

**Figure 19- Examens complémentaires pour la recherche de thrombophilie chez le sujet symptomatique (2,150)**

Jusqu'en 2004, il n'existait pas de recommandations officielles françaises concernant les sujets **avec antécédents familiaux d'accidents thrombotiques, mais sans antécédent personnel ni identification personnelle de mutation liée à la thrombophilie.** La proximité ou le degré de parenté, la précocité c'est-à-dire liée à l'âge et la sévérité sont trois critères qui permettaient seuls d'évaluer le rapport bénéfice-risque quant à la prescription d'un traitement OP oral. Mais en 2009, de nouvelles recommandations sont publiées. Elles invitent les professionnels de santé à rechercher une thrombophilie avant la prescription d'une contraception OP chez les femmes ayant des antécédents familiaux au premier degré (enfants, parents, fratrie). En effet, l'existence d'une histoire familiale entraîne une augmentation du risque de MVTE. Ainsi, chez la patiente, la recherche de facteur de risque biologique, identifié au préalable chez le cas-index (membre de la famille apparenté du premier degré), sera envisagée avant la prescription d'une contraception orale OP. (26,60)

L'étude familiale est recommandée avant la prescription d'une contraception OP orale selon le type de thrombophilie retrouvé chez le cas-index. La mise en évidence chez les apparentés de facteurs héréditaires tels que les déficits en antithrombine, en protéine C et en protéine S conduit à une contre-indication des OP chez la patiente. Cependant le consensus est moins clair en cas de déficit en protéine S car le taux peut être abaissé sous l'influence d'un traitement OP. (60,146)

Si le dosage des cas-index révèlent un polymorphisme du gène du facteur V ou du facteur II, double hétérozygote ou homozygote et si ce polymorphisme est confirmé chez la patiente, la contraception OP sera discutée. En cas d'exposition préalable aux OP, la durée d'utilisation sera un des critères de décision, les 12 premiers mois étant les plus à risque pour la MTVE. En outre, elle sera envisagée au cas par cas s'il existe un polymorphisme simple du gène du facteur V ou du facteur II hétérozygote. (2,60,146) Enfin, toute mise en évidence d'un facteur génétique chez le cas-index doit conduire à une modulation de la décision thérapeutique, même en l'absence de facteur de risque biologique chez l'apparenté asymptomatique.(60,146)

S'il existe un **antécédent familial d'hyperlipidémie**, il est impératif de demander le bilan biologique avant le début de la contraception, puis entre trois et six mois après l'initiation du traitement. En effet, la prévision de l'effet métabolique est difficile à estimer selon les individus. Il est donc utile de contrôler le cholestérol total et les TG après trois mois de contraception, avec dosage du HDL-C et des LDL-C en cas d'anomalie. (2,26)

Une exploration du métabolisme glucidique doit être réalisée. Si la **glycémie à jeun est inférieure à 7 mmol/L (soit 1,26 g/L) et s'il existe des facteurs de risque de diabète**, une hyperglycémie provoquée par voie orale peut être envisagée (HGPO). Le contrôle doit être fait à 6 mois, à 1 an et tous les 5 ans si les résultats sont normaux. (2)

### **1.3. Les situations à risque**

Des recommandations sont établies pour les *situations à risque cardiovasculaire*.

Les professionnels de santé doivent prendre en considération les facteurs aggravant le risque thromboembolique veineux, à savoir les thrombophilies documentées (héréditaires ou acquises), l'obésité (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), un âge élevé et une intervention chirurgicale entraînant une

immobilisation prolongée. La période du post-partum et un avortement au deuxième trimestre de grossesse sont également des situations à risque.

Par ailleurs, des conduites à tenir ont été émises pour évaluer le risque thromboembolique artériel. Les antécédents personnels d'accident thromboembolique artériel (maladie coronarienne, AVC, etc.), l'âge (notamment au-delà de 35 ans) et l'obésité sont de nouveau mentionnés. Mais d'autres paramètres doivent être considérés comme le tabagisme (seuil égal ou supérieur à 15 cigarettes par jour selon l'OMS), l'HTA > 140/90 mm de Hg et les antécédents d'HTA, les antécédents personnels de migraine (y compris les migraines cataméniales), le diabète avec complications vasculaires éventuellement associées (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), sans oublier les dyslipidémies. Certaines affections cardio-vasculaires (coronaropathies, valvulopathies cardiaques, fibrillation auriculaire) et une anamnèse familiale positive (par ex. une thrombose artérielle chez un parent du premier degré à moins de 60 ans) entrent en ligne de compte. (26)

Les médecins disposent ainsi d'outils nécessaires à l'évaluation du risque cardiovasculaire. La décision thérapeutique sera réalisée en fonction du terrain de la patiente et, par exemple, l'association de plusieurs facteurs (cités précédemment) conduira à une contre-indication de la contraception OP. En revanche, il est important de noter que le tabagisme isolé ne constitue pas en lui-même une contre-indication. Le sort est identique pour les antécédents ou épisodes en cours de migraine avec signes neurologiques focaux, l'HTA, le diabète avec complications vasculaires éventuellement associées et les dyslipidémies.

De plus, les professionnels de santé ne doivent en aucun cas prescrire une contraception OP en cas d'affection cardiovasculaires, mais aussi en cas d'antécédents personnels ou épisode en cours d'accidents thromboemboliques veineux profonds ou artériels, en cas de présence d'anomalies biologiques liées à une thrombophilie congénitale ou acquise, car celle-ci est « **formellement contre-indiquée et de façon définitive** » dans ce cadre. Les antécédents ou épisode en cours d'HTA, le diabète avec complications vasculaires, les dyslipidémies et les antécédents ou épisodes en cours de migraine avec signe neurologiques focaux sont considérées comme des **contre-indications relatives**.

Pour toutes ces situations, il est alors vivement conseillé d'adopter une contraception non hormonale (DIU au cuivre, contraceptions locales). En seconde intention la prescription d'une

contraception microprogestative seule est possible. Le DIU au lévonorgestrel est également une solution mais il doit être posé « à distance » de tout antécédent thromboembolique veineux profond. (26)

Pour certains facteurs, la contre-indication n'est pas définitive et le traitement peut être renouvelé si les valeurs normales sont rétablies. Il s'agit notamment d'une dyslipidémie, de l'obésité, du tabagisme et de l'immobilisation prolongée.

En cas d'*immobilisation prolongée* (ex: intervention chirurgicale), la contraception OP doit être interrompue.(26) Des conseils hygiéno-diététiques peuvent être donnés, comme éviter la consommation d'alcool, éviter les vêtements trop serrés et mettre en mouvement régulièrement ses jambes. (142) Concernant les voyageurs présentant des facteurs de risque et pour tout voyage dépassant une durée de 3 heures. Le port d'une contention veineuse est recommandé. (139)

Le tableau suivant élaboré par l'OMS, illustre les différents niveaux de risque selon un barème s'échelonnant de 1 à 4. Le stérilet au cuivre est incontestablement la méthode la plus sûre face au risque TEV. Nous constatons également que l'utilisation de progestatifs seuls par voie orale ne présente pas de risque s'il existe des antécédents familiaux TEV chez la patiente. Ils ne présentent pas de risque non plus dans le cadre d'une chirurgie mineure ou d'une chirurgie majeure entraînant une immobilisation de courte durée. Au contraire, il est important de retenir que l'utilisation d'une contraception OP présente un risque « inacceptable » pour les patientes ayant des antécédents personnels ou épisode en cours de TEV, sous anticoagulants ou encore pour les patientes ayant une chirurgie majeure entraînant une immobilisation prolongée.

condition		COC, CIC, vaginal ring, patch	progesteron only pills, DMPA, NET-EM, LNG/ETG implants	intrauterine device	
				copper	levonorgestrel
deep venous thrombosis (DVT) / pulmonary embolism (PE)	history of DVT/PE	4	2	1	2
	acute DVT/PE	4	3	1	3
	DVT/PE and established anticoagulant therapy	4	2	1	2
	family history (first degree)	2	1	1	1
major surgery	with prolonged immobilization	4	2	1	2
	without prolonged immobilization	2	1	1	1
minor surgery without immobilization		1	1	1	1

1: pas de restriction pour la méthode contraceptive

2: le rapport bénéfices / risques favorable à l'utilisation de la méthode contraceptive

3: le rapport bénéfices / risques est défavorable

4: le risque est inacceptable pour la santé

COC: Contraception orale OP; CIC : Contraception injectable OP; DMPA : dépôt d'acétate médroxyprogestérone; NET-EN: énantate

Norethistérone injectable; LNG: Lévonorgestrel; ETG: Etonogestrel

### Tableau 5- Recommandations pour la contraception hormonale selon les différents facteurs de risque chez la femme en âge de procréer en 2008 (99,113)

Il existe également des recommandations pour prévenir les *accidents vasculaires cérébraux*. Elle concerne la prise en charge des différents facteurs de risque, dont la contraception OP orale fait partie.

En effet, l'Initiative Européenne pour l'AVC (EUSI : *European Stroke Initiative*) propose un contrôle de la **pression artérielle** qui ne doit pas dépasser 140-85 mm de Hg. Pour les patientes à risque, la surveillance doit être renforcée. Une éventuelle HTA peut être corrigée par des règles hygiéno-diététiques et par un traitement médicamenteux si nécessaire. (133)

Selon l'EUSI, un contrôle strict des taux de **cholestérol** élevé doit être mis en place, pour prévenir des maladies coronariennes. De plus, les contraceptifs oraux font l'objet d'une mise en garde chez les femmes ayant des facteurs de risque d'AVC. (133)

Au regard des effets du **tabagisme** exercés sur la santé, la prévention est capitale chez les plus jeunes. Parmi les adolescents, le tabagisme est aujourd'hui aussi répandu chez les filles que chez les garçons. D'autant plus que les femmes représentent depuis de nombreuses années la cible des industries du tabac. (110,151,152)

Pour conclure sur ce point, voici un tableau représentatif (cf. tableau 6) des principales lignes directrices applicables à la prescription de contraceptifs pour les patientes ayant un risque cardiovasculaire accru selon le Collège Américain de Cardiologie (*American College of Cardiology*). Chez les femmes de moins de 35 ans et non tabagiques, celles souffrant d'hypertension, peuvent bénéficier d'une contraception OP si l'HTA est traitée. La pression sanguine doit toutefois faire l'objet d'une surveillance particulière. Dans le cas où cette HTA n'est pas traitée, une contraception progestative seule ou un DIU seront recommandés. Les femmes souffrant de dyslipidémie, ayant notamment une concentration de LDL-Cholestérol supérieur à 160 mg/dl seront guidées vers une contraception non hormonale. Celles atteintes de diabète pourront suivre un traitement OP dans la mesure où elles sont âgées de moins de 35 ans et non tabagiques. En revanche, une orientation vers les progestatifs seuls sera effectuée si ce diabète est associé à d'autres facteurs de risque. Les personnes touchées par l'obésité (avec un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) se verront prescrire une contraception progestative ou un DIU. Enfin, l'âge étant un facteur prépondérant, les femmes de plus de 35 ans, non tabagique, pourront suivre un traitement OP avec une dose d'EE inférieure à 50 µg.

Facteur de risque	Terrain	Lignes directrices
HYPERTENSION	HTA traitée, sujet sain, moins de 35 ans et non tabagique	Contraception orale (OP possible) avec surveillance de la pression sanguine au début
	Pression sanguine instable	Contraception progestative seule ou DIU
DYSLIPIDEMIE	LDL-C > 160 mg/dl ou autre FDR	Contraception non hormonale
DIABETE	Diabète de type I ou II, sujet sain, moins de 35 ans, non tabagique	Contraception orale (OP possible)
	Diabète de type I ou II et autre FDR	Contraception progestative seule ou DIU
TABAC	Moins de 35 ans	Contraception non hormonale
OBESITE	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Contraception progestative seule ou DIU
AGE > 35 ans	Sujet sain, non tabagique	Contraception orale (OP possible mais avec une dose d'EE < 50 µg)
	Sujet tabagique (79)	DIU ou contraception microprogestative

**Tableau 6- Principales lignes directrices applicables à la prescription de contraceptifs pour les patientes ayant un risque cardiovasculaire accru selon l'American College of Cardiology en 2012 (153)**

## 2. La prise en charge thérapeutique suite à un accident thrombotique

La prise en charge thérapeutique qui suit un accident thrombotique s'effectue par le biais d'une hospitalisation suivie d'une prise en charge en ambulatoire. Le parcours de soin de la patiente varie selon les différents types de thromboses.

### 2.1. La maladie veineuse thromboembolique

La **TVP** est diagnostiquée en présence de signes cliniques et d'un contexte évocateur. L'échodoppler veineux permet de confirmer ce diagnostic.

La prise en charge hospitalière de la thrombose veineuse profonde vise à prévenir la migration et l'extension du thrombus. Son objectif est aussi d'empêcher les récurrences précoces et tardives de TVP et d'EP, tout en évitant l'apparition d'un syndrome post-phlébitique grâce à la contention veineuse et celle d'une HTA pulmonaire chronique.

Les traitements anticoagulants tels que les Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM), le fondaparinux ou les Héparines non fractionnées (HNF) doivent être initiés dès que le diagnostic est confirmé, avec si possible les résultats d'un premier prélèvement sanguin mentionnant la Numération de la Formule Sanguine (NFS), les plaquettes, le Taux de Prothrombine (TP) et le TCA. A défaut le bilan doit être réalisé dans les 24 heures. Le traitement anticoagulant permet de réduire le risque de récurrence des événements thromboemboliques veineux. Les HBPM et le **fondaparinux sodique** (Arixtra®) sont préférées aux HNF en raison d'une plus grande facilité d'emploi. En effet, elles s'avèrent aussi efficaces que les HNF mais elles présentent un moindre risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et représentent un coût plus abordable. En outre, le traitement ne doit pas dépasser 10 jours, délais d'équilibration par les AVK inclus. Il est également important de surveiller la kaliémie puisque de nombreux médicaments peuvent occasionner une hyperkaliémie (diurétiques hyperkaliémants, IEC, AINS, inhibiteurs de l'angiotensine II). L'**énoxaparine sodique** (Lovenox®), la **nadroparine calcique** (Fraxiparine®) seront utilisés en tant que HBPM. (79,154)

La **daltéparine sodique** (Fragmine®) et la **tinzaparine sodique** (Innohep®) sont les HBPM employées préférentiellement chez le patient cancéreux car ces molécules ont démontré une efficacité à plus long terme. (79,154)

Le fondaparinux sodique est un anticoagulant aussi efficace que les HBPM. Il se distingue par son mécanisme d'action qui consiste en l'inhibition sélective du facteur Xa. Cette spécialité est appréciée pour sa facilité d'utilisation (une injection sous-cutanée par jour de 7,5 mg chez les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg), il ne nécessite pas de contrôles réguliers des plaquettes. (79,154)

Certaines situations nécessitent une hospitalisation plus longue, notamment les insuffisances rénales, les pathologies à risque hémorragique, les TVP proximales avec syndrome obstructif sévère ou de localisation ilio-cave, ou lorsque une EP est suspectée. Dans ce cas, les HNF sont administrées à raison de 20 UI/kg/heure par voie sous-cutanée ou en perfusion continue (après une dose initiale de 50 UI/kg en IV directe). Le TCA doit être mesuré régulièrement afin d'obtenir une valeur comprise entre 1,5 fois et 3 fois le témoin (selon le réactif utilisé). Si le TCA cible n'est pas atteint, l'activité anti-Xa peut être quantifiée pour déterminer l'objectif posologique. Les HNF, qui comprennent l'**héparine calcique** (Calciparine®) et l'**héparine sodique** (Héparine Choay®) sont toutefois contre-indiquées en cas troubles de l'hémostase et peuvent provoquer une TIH ainsi qu'une ostéoporose devant un traitement au long court. (79,154)

Un relais par AVK est initié en dehors du contexte cancéreux après confirmation du diagnostic. Les anticoagulants injectables seront arrêtés au bout de 5 jours à condition que deux INR (*International Normalized Ratio*) consécutifs (à 24 heures d'intervalle) soient supérieurs à 2. L'instauration d'un traitement AVK permet de diminuer considérablement le risque de récurrences avec un INR cible compris entre 2,5 et 3. Ces derniers induisent un effet anticoagulant indirect en bloquant la synthèse des formes actives des facteurs II, VII, IX et X. L'équilibre du traitement nécessite plusieurs jours car leurs effets persistent jusqu'à 4 jours après la prise d'un comprimé d'acénocoumarol (Minisintrom®), fluindione (Préviscan®) ou de warfarine (Coumadine®). Enfin, il est important de rappeler l'utilité de l'éducation thérapeutique dans ce cadre, car l'équilibre des AVK est fragile. (79,154)

La contention veineuse fait partie intégrante du traitement des TVP et doit être mis en place le plus rapidement possible, pour une durée minimale de 2 ans. En effet, elle permet de réduire de moitié l'incidence de syndrome post-phlébitique. Elle est réalisée en respectant une contention de classe III française minimale, de 20 à 36 mm de Hg. (79,154)

Selon les recommandations professionnelles françaises éditées par le Journal des Maladies Vasculaires, la contraception OP est définie comme une «circonstance déclenchante modérée» de MVTE. La relation entre facteur de risque biologique (mutation du facteur V de Leiden, mutation du gène de prothrombine, déficit en AT, en protéine C et en protéine S, hyperhomocystéinémie) et la contraception a été démontrée. Pourtant, la présence ou non de ces facteurs ne changent en rien les conduites à tenir quant à la prescription d'une contraception orale chez une patiente ayant un antécédent personnel de MVTE. La prise d'une contraception OP est contre-indiquée dans tous les cas pour éviter les risques de récurrence. De plus, il a été admis qu'une femme ayant « un antécédent de MTEV au cours d'un traitement œstrogénique » possède un statut de thrombophilie à « risque élevé ». Ainsi, la prise en charge ambulatoire dans le cadre d'une MVTE sous contraception OP se traduit par un changement du traitement contraceptif. Une contraception hormonale par progestatif seul peut être envisagée, quelque soit la voie d'administration, y compris en présence de facteurs de risque biologique. (2,79,146,155)

## **2.2. Les thromboses veineuses cérébrales**

Dans le cadre d'une *thrombose veineuse cérébrale*, un traitement anticoagulant à dose curative est recommandé. L'administration par IV d'héparine a lieu après confirmation du diagnostic, jusqu'à stabilisation clinique de la patiente. Un relais par antivitamine K (AVK) est alors effectué, avec pour objectif un INR compris entre 2 et 3. Il n'y a pas de consensus quant à la durée du traitement, mais elle s'étend habituellement de 3 mois à 1 an. (65)

## **2.3. Les thromboses veineuses rétinienne**

A ce jour, il n'existe pas de recommandations françaises officielles concernant la prise en charge d'une *thrombose veineuse rétinienne*. Toutefois, le traitement fibrinolytique ou anticoagulant peut se justifier dans les formes récentes. Il repose sur l'utilisation des thrombolytiques et d'une héparine jusqu'au développement des réseaux veineux de suppléance. Les antiagrégants peuvent compléter et relayer les anticoagulants. Les corticoïdes peuvent être

indiqués par voie locale (injection latéro ou rétrobulbaire) en phase précoce. La photocoagulation qui intervient un peu plus tard au laser ARGON permet de traiter les territoires œdémateux, d'assécher un œdème maculaire, ou de détruire des territoires ischémiques et donc de prévenir la néovascularisation.(156)

La contraception hormonale sera déconseillée chez les femmes ayant été victimes d'une thrombose rétinienne.

#### **2.4. Les accidents vasculaires cérébraux**

Les recommandations portant sur la prise en charge des *accidents vasculaires cérébraux* sont bien documentées. L'imagerie cérébrale permet de poser le diagnostic de certitude, avec une nette préférence pour l'IRM cérébrale, plus sensible que le scanner. Cet examen sera effectué en urgence. (79,154)

La prise en charge des AVC a pour but de rendre à nouveau perméable l'artère touchée le plus rapidement possible pour augmenter les chances de récupération fonctionnelle (dans les trois heures qui suivent l'accident). C'est l'**altéplase** (Actilyse®) que l'on injecte à raison de 0,9 mg/kg par voie intraveineuse (IV). Son action thrombolytique agit en transformant le plasminogène inactif en plasmine active qui détruit la fibrine et dissout les caillots qui en contiennent. (79)

Un traitement antithrombotique est mis en place immédiatement avec l'**aspirine** de 160 à 300 mg par jour, par voie orale ou IV dans les 48 heures qui suivent l'évènement pour prévenir les récurrences d'AVC. La posologie passe ensuite de 50 à 300 mg par jour au long court. Cet antiagrégant plaquettaire ne sera administré que 24 heures après, en cas de fibrinolyse. L'aspirine inhibe de façon irréversible la synthèse de la cyclo-oxygénase par acétylation, bloquant la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub>, substance activatrice physiologique libérée par les plaquettes. L'effet persistera pendant un temps égal à la durée de vie des plaquettes qui est de 7 à 10 jours en moyenne. (30,79,157)

En seconde intention, un traitement par le **clopidogrel** (Plavix®) est proposé à raison de 75 mg par jour. Celui-ci peut être administré après un infarctus cérébral datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois.(79) Le clopidogrel est une pro-drogue. Après avoir été transformé par les

enzymes du cytochrome P450, son métabolite actif (un dérivé thiol, formé par oxydation du clopidogrel en 2-oxo-clopidogrel suivie d'une hydrolyse) peut exercer son action antiagrégante plaquettaire. En effet, ce dernier inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub>, et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP. Suite à cette fixation irréversible, le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur durée de vie et la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes, tout comme l'aspirine.(30)

Enfin, il est nécessaire de prévenir et/ou de traiter les complications éventuelles neurologiques et générales. Afin de prévenir les complications veineuses thromboemboliques dues à l'alitement, les HBPM sont indiquées chez les patientes alitées pour affection médicale aiguë. Dans ce cadre, une injection sous-cutanée par jour de **daltéparine sodique** (Fragmine®) ou d'**énoxaparine sodique** (Lovenox®) sera nécessaire. En outre, les HNF peuvent également être utilisées en prévention. A noter que l'héparinothérapie ne doit pas excéder 10 jours dans ce cadre. (79,157)

Les traitements antihypertenseurs par voie IV ne doivent être utilisés qu'en cas de thrombolyse. L'HTA est en fait bénéfique pour maintenir un débit cérébral suffisant pour limiter les lésions définitives en cas de PA>220/120 mm de Hg ou en cas d'HTA compliquée. Le **labétalol** (Trandate®) est la thérapeutique de choix indiquée dans ce cadre. Appartenant à la famille des bêtabloquants, c'est aussi un inhibiteur des récepteurs  $\alpha$ -1-postsynaptiques, avec une activité vasodilatatrice. La posologie est de 10 mg en IV suivi d'un relais en perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique, à adapter en fonction de la pression artérielle avec un objectif inférieur à 180/105 mm de Hg, 24 heures après la thrombolyse. L'**urapidil** (Eupressyl®) est prescrit à une dose de 10 à 25 mg/heure lorsque la pression artérielle est supérieure à 220/120 mm Hg. Le principe actif est  $\alpha$ -1-bloquant au niveau central et provoque une vasodilatation. En deuxième intention, un inhibiteur calcique, la **nicardipine** (Loxen®) pourra être utilisé (2 à 4 mg/heure) mais il faudra prendre en compte le risque de chute tensionnelle. (79)

Une prise en charge du risque cardiovasculaire doit également se mettre en place. Le contrôle de l'HTA est un paramètre important à prendre en compte en termes de prévention secondaire. Outre les recommandations de l'EUSI, l'association du **périndopril** (4 mg) et de l'**indapamide** (2,5 mg) doit être systématiquement évoquée chez les patientes présentant des antécédents d'AVC

ou des accidents ischémiques transitoires qui se sont produits au cours des cinq dernières années, indépendamment de leur pression artérielle. En effet, la réduction de la pression artérielle de 10 mm de Hg pour la systolique et de 5 mm de Hg pour la diastolique est associée à une diminution du risque vasculaire quelque soit le niveau initial de la pression artérielle.

Les statines devraient être prescrites pour les patientes victimes d'AVC avec des taux de LDL-cholestérol supérieur ou égale à 1g/L. Mais aussi chez les patientes ayant un antécédent coronarien, quelque soit les taux de LDL-C. L'objectif est d'atteindre un taux de LDL-C inférieur à 1g. (79,133)

Enfin, des règles hygiéno-diététiques sont indispensables dans le cadre d'une prévention secondaire. Le sevrage tabagique est recommandé et la consommation d'alcool doit être limitée à 20g par jour. Une réduction du poids corporel doit être envisagée pour les patientes ayant un tour de taille supérieur à 88 cm. Enfin, une activité physique d'au moins 30 minutes par jour, est recommandée. (79)

## **2.5. Les infarctus du myocarde**

La prise en charge de l'*infarctus du myocarde* a également fait l'objet de recommandations.

L'IDM est défini sur l'électroencéphalogramme (ECG) par un sus-décalage persistant du segment ST. La précocité de la prise en charge conditionne le pronostic.

Le traitement médicamenteux d'urgence associe la correction de plusieurs paramètres vitaux. Tout d'abord, un **antalgique morphinique** est administré systématiquement (sauf contre-indication) pour soulager la douleur. Une oxygénothérapie peut être mise en place. Le **clopidogrel** est prescrit systématiquement en association avec l'**aspirine** à la phase aiguë de l'infarctus (300 mg et 250 mg respectivement) car leurs actions combinées antiagrégantes plaquettaires permet de diminuer la mortalité et la récurrence ischémique. Ce traitement sera poursuivi pendant 9 à 12 mois en cas d'implantation d'un *stent*. Puis un bolus d'**enoxaparine sodique** (Lovenox®) ou de **fondaparinux sodique** (Arixtra®) est injecté en IV à raison de 30 mg avec un relais à 1mg/kg en sous-cutané. Les professionnels de santé ont recours aux dérivés nitrés en cas d'HTA sévère ou d'insuffisance cardiaque gauche. En second lieu, une stratégie de reperfusion coronaire est mise en place, en fonction du délai d'évolution de l'IDM et du délai nécessaire à la mise en œuvre de l'angioplastie.

Une thrombolyse pré-hospitalière est effectuée si le délai est inférieur à trois heures avec un temps de réalisation d'angioplastie de plus de 90 minutes. Celle-ci permet la perfusion l'artère, de limiter la taille de l'infarctus et de préserver la fonction systolique du ventricule gauche. Plusieurs molécules sont utilisées : l'**altéplase** (Actilyse®), la **réteplase** (Rapisylin®), la **streptokinase** (Streptase®), l'**urokinase** (Actosolv®) et la **ténestéplase** (Métalyse®) plus couramment pour des raisons de facilité d'emploi. Toutes ces molécules possèdent un mécanisme d'action identique.

D'autre part, une angioplastie primaire sera envisagée si le délai de l'infarctus est inférieur à 3 heures et le délai de réalisation de l'angioplastie estimé à moins de 90 minutes ou si le délai d'infarctus est compris entre 3 et 12 heures. L'angioplastie consiste à dilater une artère coronaire obstruée à l'aide d'un cathéter à ballonnet, afin de rétablir la circulation sanguine cardiaque. Elle s'accompagne parfois de la mise en place d'une endoprothèse coronaire ou *stent*.

Enfin, la patiente est admise en Unité de Soins Intensifs Cardiologiques (USIC) où la poursuite de la prise en charge aura lieu. Le traitement associant l'**aspirine** et le **clopidogrel** est poursuivi mais à doses d'entretien, à savoir 160 mg et 75 mg par jour respectivement. L'héparinothérapie pourra être prolongée jusqu'à 10 jours. Un traitement de fond sera instauré, comprenant un bêtabloquant (**acébutolol, aténolol, métoprolol, propranolol, timolol**), un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (**périndopril, captopril, lisinopril, ramipril, trandolapril, zofénopril**) et une statine (**simvastatine, pravastatine**). Les corrections et la prévention des risques cardiovasculaires pérennisent ainsi la prise en charge post-infarctus. (79)

Pour tous les accidents thrombotiques étudiés, les antécédents personnels conduisent à une contre-indication formelle et définitive de la contraception OP orale. Une contraception non hormonale est préférée, mais il est possible de prescrire une contraception progestative seule, si la patiente le souhaite. Dans les situations à risque, telles que la chirurgie, le voyage ou l'immobilisation prolongée, les recommandations vis-à-vis de la contraception ne sont pas clairement définies à ce jour. (2)

## **PARTIE 4**

### **La contraception hormonale en France**

L'accès à une contraception adaptée est un objectif de santé publique depuis de nombreuses années, notamment depuis la loi du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) et à la contraception. En effet, l'Etat s'est donné pour mission de prévenir les grossesses non désirées, afin de limiter les avortements.

Dans cette dernière partie du manuscrit, nous ferons une brève description de la société française sur le plan démographique et social. Ensuite nous verrons les différents motifs ayant conduit les pouvoirs publics à améliorer l'accès à la contraception, puis nous aborderons les différents moyens utilisés pour répondre aux objectifs de santé publique.

## **1. Etat des lieux socio-démographique**

Certaines notions portant sur la fertilité telle que l'âge moyen à l'accouchement, le taux de natalité et l'indicateur conjoncturel de fécondité, reflètent l'évolution des mentalités et des comportements en France.

### **1.1. L'âge moyen à l'accouchement**

En 2011, l'âge moyen à l'accouchement est de 30 ans, soit 2 ans de plus qu'en 1988 et 3 ans de plus qu'en 1982. En 2010, seulement 46% des nouveau-nés ont une mère âgée de moins de 30 ans, contre 62% en 1990. Le nombre de naissance a ainsi diminué chez les femmes âgées de moins de 30 ans alors qu'une augmentation est observée chez les plus de 30 ans depuis 2000. (cf tableau 7)

La durée des études, la crainte d'une instabilité professionnelle participent à l'augmentation de l'âge à l'accouchement. Sur le plan affectif, les divorces, la diversification des parcours

conjugaux, sans oublier l'allongement de la durée de vie y contribuent également. Cette tendance se généralise en Europe. (3,158)

Nombre de naissances pour 100 femmes						
	15-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40 ans ou plus	Âge moyen des mères
2000	3,3	13,4	11,7	5,0	0,5	29,3
2005	3,2	12,8	12,3	5,6	0,6	29,6
2010 (p)	3,2	12,9	13,3	6,4	0,7	30,0
2011 (p)	3,1	12,7	13,3	6,5	0,8	30,1

**Tableau 7- Nombre de naissances selon l'âge de la mère en 2011 (3)**

L'évolution du statut et du rôle de la femme dans ce contexte social et politique conduisent à proposer de nouvelles mesures concernant la contraception. Entre 2000 et 2010, les femmes qui déclarent utiliser une contraception hormonale orale sont toujours nombreuses, bien qu'une légère diminution ait été observée, au profit des autres modes de contraception. D'après le baromètre 2000, près de 60% des femmes en âge de procréer étaient sous contraception hormonale orale tandis qu'elles étaient au nombre de 56% en 2010. (159,160)

## **1.2. Les taux de natalité et l'indicateur conjoncturel de fécondité**

Le *taux de natalité* est défini comme étant le rapport du nombre de naissances vivantes de l'année à la population totale moyenne de l'année. Une diminution de ce taux est observée depuis 2000, passant de 13,3% à 12,7% en 2011. (3)

Rappelons que l'indicateur conjoncturel de fécondité est la somme des taux de fécondité par âge observés sur une année donnée. Contrairement aux autres pays européens, la France a une natalité parmi les plus élevées malgré une politique familiale qui tend à promouvoir la contraception. Entre 2000 et 2011, l'*indicateur conjoncturel de fécondité* progresse de 1,89 à 2,01 enfants par femme. De plus, la fécondité des femmes de plus de 30 ans perdure. En effet, le taux de fécondité ne cesse d'augmenter depuis 1978 chez les femmes âgées de plus de 33 ans. (3)

Le contrôle de la fertilité humaine fait partie intégrante de notre société actuelle. En France, l'accès à la contraception est l'une des priorités de la politique de santé, non seulement pour répondre aux exigences de notre mode de vie mais aussi et surtout en raison d'un nombre insatisfaisant d'interruptions volontaires de grossesses (IVG).

## **2. La prise en charge des interruptions volontaires de grossesse, un enjeu essentiel de santé publique**

La place de l'IVG a beaucoup évolué cette dernière décennie, tant sur le plan éthique que sur le plan juridique. Face à la réalité sociale et démographique, les plus hautes instances tentent de mettre en œuvre des stratégies afin de prévenir ces événements.

### **2.1. Les données épidémiologiques**

Le taux d'IVG français, parmi les plus élevés d'Europe, est stable depuis 1990 malgré les mesures prises depuis 2000, qui visent à améliorer le contrôle de la fertilité. Ces taux alertent les professionnels de santé et les pouvoirs politiques, car paradoxalement, la France dispose d'un taux de diffusion de la contraception médicale parmi les plus élevés au monde. La contraception hormonale orale est la couverture contraceptive la plus étendue. Pourtant, le niveau d'échec contraceptif est alarmant : 72% des femmes ayant eu recours à l'IVG étaient sous contraception (toutes méthodes confondues) dont 23% étaient sous contraception hormonale orale. (158)

En 2007, le nombre d'avortement pour les femmes âgées de 15 à 49 ans était de 14,7% au lieu de 14% en 2001, révélant une stabilité relative et inquiétante. (161)

### **2.2. Le contexte législatif**

Le projet d'améliorer l'accès à la contraception continue d'alimenter les débats et fait partie des objectifs de santé publique depuis de nombreuses années, notamment depuis la loi du **13 décembre 2000** qui a permis la délivrance aux mineures sans prescription de la contraception d'urgence dans les conditions définies par décret (cas d'urgence et de détresse caractérisée). Elle concerne les pharmaciens d'officine mais aussi les infirmières dans les collèges et lycées. (2,158)

Par la suite, le droit à l'IVG s'inscrit dans le CSP en **juillet 2001**, en facilitant également l'accès à la contraception, notamment aux mineures. La prise en charge est alors gratuite et anonyme pour les mineures et l'éducation sexuelle devient obligatoire, à raison de trois heures annuelles. En **2004**, l'IVG et la contraception sont associés à un projet établi sur cinq ans, visant à «*assurer l'accès à une contraception adaptée, à une contraception d'urgence et à l'interruption volontaire de grossesse dans de bonnes conditions pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours* ». (2,158)

### **3. Un profil orthogénique atypique**

Dans ce contexte, la situation de la France est singulière. En effet, elle dispose d'un taux de diffusion efficace pour informer le public sur la contraception. Mais ces outils de communication restent insuffisants.

#### **3.1. La problématique**

Un tel profil orthogénique nous amène à la réflexion. Nous pouvons nous interroger sur le fait que le taux d'IVG reste stable et relativement élevé, alors que la contraception, et notamment la contraception hormonale orale est largement utilisée par les femmes en âge de procréer. Des exemples étrangers montrent qu'une évolution favorable est possible, notamment aux Pays-Bas, où le taux de recours à l'IVG a diminué de moitié en 2009.

En réalité, il y aurait une inadéquation entre les méthodes contraceptives choisies par les utilisatrices et leur mode de vie. Ce phénomène peut s'expliquer par divers facteurs selon l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS). Tout d'abord, il existe une diversification des modes de vie qui correspondent à des attentes par rapport à la contraception. Par exemple, l'administration quotidienne peut représenter une contrainte pour certaines femmes.

L'information insuffisante des utilisatrices, notamment sur la conduite à tenir en cas d'oubli peut avoir de lourdes répercussions. Enfin, les conditions de prescription doivent être améliorées. Il n'est pas question ici d'imputer la responsabilité aux prescripteurs mais d'améliorer leurs conditions de travail pour une meilleure prise en charge des patientes. En effet, les consultations

destinées à l'instauration d'un traitement contraceptif demandent une attention particulière. Un effort sur la formation des professionnels doit être mené tant sur le plan médical que sur le plan relationnel. (2,158)

Une seconde hypothèse reposerait sur la difficulté d'accès à la contraception. (158)

### **3.2. Une meilleure prise en charge de l'IVG**

Le remboursement de l'IVG par l'assurance maladie est officiel depuis la loi du 31 décembre 1982. Actuellement, les femmes majeures sont remboursées par la sécurité sociale à hauteur de 80 % si l'IVG est pratiquée en établissement et de 70 % pour une IVG médicamenteuse effectuée en médecine de ville. Par ailleurs, les mineures bénéficient d'une prise en charge anonyme et gratuite pour tous types d'IVG, (chirurgicale ou médicamenteuse) depuis la loi du 4 Juillet 2001, (2,162)

Le 1<sup>er</sup> octobre 2012, la ministre des Droits des femmes confirme l'engagement annoncé par le gouvernement, à savoir la prise en charge à 100% de l'IVG dès 2013 afin de lever tout frein financier. Comme la prise en charge de la contraception, cette mesure fait partie intégrante du projet d'amélioration de la prise en charge des femmes en situation de grossesses non désirées. (163)

## **4. L'amélioration de l'accès à la contraception, un objectif de santé publique**

Différents plans d'action ont été mis en place tant au niveau de la communication que de la législation ou du parcours de soin, afin d'améliorer l'accès à la contraception.

### **4.1. Les outils de communication qui permettent un taux de diffusion efficace**

Depuis 2000, plusieurs campagnes de communication ont été menées afin de réaffirmer le droit à la contraception et d'informer sur les différentes méthodes utilisées et sur les modalités de prescription. Le ministère de la santé et l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) ont lancé en 2011 des campagnes de communication plus spécialement dédiées aux femmes âgées de 20 à 35 ans.

Du 26 septembre au 26 novembre 2012, celle-ci est renouvelée pour aider les femmes à choisir une contraception adaptée à leur mode de vie. (164)

En Juin 2012, une campagne de sensibilisation a été réalisée pour la contraception d'urgence. Une annonce officielle dans la presse et des points d'informations virtuels envoyés directement aux professionnels de santé ont été mis en place, assurant une large transmission de l'information au public concerné. (165)

### **4.2. Un cadre juridique évolutif**

La législation a connu de réels progrès en matière de contraception depuis 2000, notamment à travers les différentes versions de l'article L5134-1 du CSP relatif à la prescription et à la délivrance des contraceptifs.

En juin 2000, la délivrance des contraceptifs ne peut se faire qu'en pharmacie et sur prescription médicale. En Août 2004 : la liste des prescripteurs s'agrandit avec les sages-femmes qui deviennent habilitées à prescrire une contraception d'urgence ou une contraception hormonale dans les suites de couche, lors d'un examen post-natal ou suite à une IVG. La version

suiuante de l'article L5134-1 élargie la parcours de soin aux services de médecine de prévention des universités, permettant la délivrance et l'administration des contraceptions d'urgence. Enfin, la loi HPST (Hôpital-Patient-Santé-Territoire) du 21 Juillet 2009 assouplie de nouveau la législation, en permettant aux pharmaciens de délivrer une contraception orale pour une durée supplémentaires de six mois, à partir d'une prescription antérieure arrivée à échéance. De la même façon, les infirmières peuvent renouveler la prescription pour six mois maximum (2,158,166)

Parmi ces projets, le « Pass Contraception », déjà mis en place dans d'autres régions, est en cours d'expérimentation. Il s'agit d'un financement de médecins généralistes, gynécologues, pharmaciens et autres professionnels de santé, destinés aux mineurs et aux jeunes adultes faisant partie de lycées, de Centre de Formation et d'Apprentissage, de Maisons Familiales Rurales ou encore de missions locales. La contraception serait gratuite et anonyme pour les bénéficiaires. (166)

Une expérimentation portant sur la délivrance de la contraception OP par les pharmaciens d'officine avait été votée par le Parlement puis annulée par le Conseil constitutionnel en Juillet 2009.(158)

#### **4.3. La prise en charge de la contraception hormonale orale par l'assurance maladie**

Parmi les OP, les contraceptifs de première et de deuxième génération sont remboursés à hauteur de 65% par l'assurance maladie.

Au vue des résultats de l'évaluation de la commission de transparence en 2007 mais aussi dans l'optique d'améliorer le remboursement des contraceptifs, l'association désogestrel/EE (150 µg/30 µg) connue sous le nom de Varnoline continu® est inscrit sur la liste des spécialités remboursées, selon la directive du Ministère de la santé et des sports à cette époque.(167–171)

L'élargissement du remboursement se poursuit en mars 2010, avec les associations désogestrel/EE regroupant les spécialités Mercilon®, Varnoline® et leurs génériques respectifs, suivis des combinaisons comprenant le gestodène, à savoir Méliane® ou Harmonet®, Mélodia® ou Minesse® et leurs génériques, en décembre 2010. (168,172,173)

Le remboursement des OP de quatrième génération n'est pas à l'ordre du jour.

Dans le groupe des microprogestatifs, le lévonorgestrel (Microval®) est remboursé à hauteur de 65% par l'assurance maladie au même titre que les OP depuis 2007.(154,174)

## **5. Synthèse des évaluations de la commission de transparence**

Après avoir exposé les principales fonctions de la CT, nous ferons une synthèse des évaluations des première et deuxième générations de contraceptifs oraux.

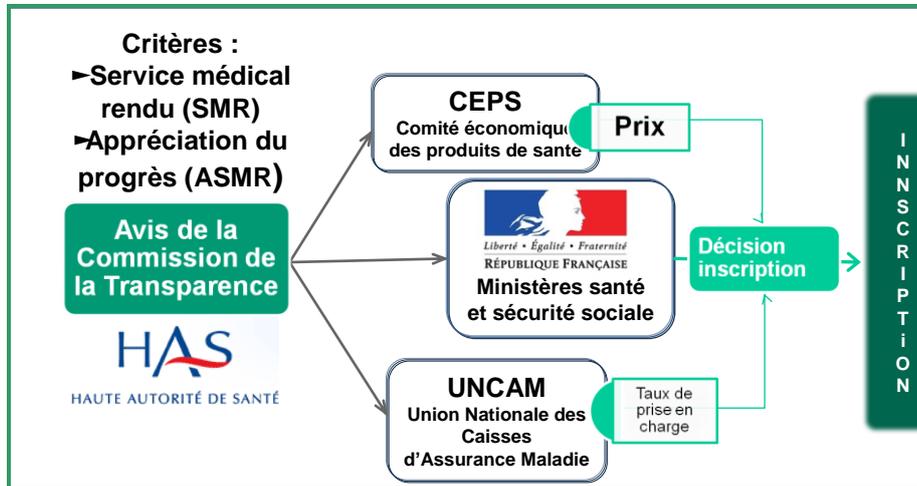
### **5.1. Le rôle de la Commission de Transparence et l'attribution du taux de remboursement**

La commission de transparence (CT) est définie par la HAS comme une « instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie ». Son rôle premier est d'évaluer les médicaments ayant une AMM, en vue de leur octroyer ou non un remboursement par la sécurité sociale. Pour cela, la CT donne un avis au ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, il s'agit de « l'avis de transparence ». Cette décision est fondée essentiellement sur le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de la spécialité étudiée. Le SMR est basée sur les critères d'efficacité du médicament, ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique et son intérêt pour la santé publique.

La demande d'inscription à la liste des spécialités remboursables par l'assurance maladie d'un médicament ayant une AMM se fragmente en plusieurs étapes (cf. figure 20).

Pour commencer, le laboratoire pharmaceutique soumet une demande à la CT. Le dossier est dirigé par un chef de projet de la HAS. Ce dernier organise les recherches effectuées par un groupe de travail en trois étapes : l'analyse du dossier du laboratoire ou l'industrie pharmaceutique, l'analyse des informations recueillies dans la littérature puis la rédaction d'un document « préparatoire ». Ensuite, la CT évalue l'intérêt du médicament. Les membres de la commission délibèrent selon l'ASMR et le SMR. Il en résulte un vote qui sera déterminant pour le projet d'avis. Notons qu'à cette étape, le laboratoire peut faire part de ses demandes ou demander une audition auprès de la CT. Un avis définitif est ensuite transmis à l'Union Nationale

des caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui fixe le taux de remboursement, au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui détermine le prix du médicament. La décision finale relève du ministre de la Santé pour être ensuite publiée dans le journal officiel. (175)



**Figure 20- Vue globale des différentes instances intervenant dans le processus de l'accès au remboursement des médicaments ayant une AMM (176)**

Comme nous l'avons expliqué précédemment, deux critères permettent à la CT d'évaluer le médicament. Le SMR est estimé selon quatre niveaux : « important » pouvant conduire à un remboursement à hauteur de 65%, modéré (remboursement à 30%), faible (remboursement à 15%) et insuffisant (aucun remboursement). L'ASMR se dégrade en cinq échelons, du niveau I (majeur) au niveau V (absence de progrès) (cf. figure 21).

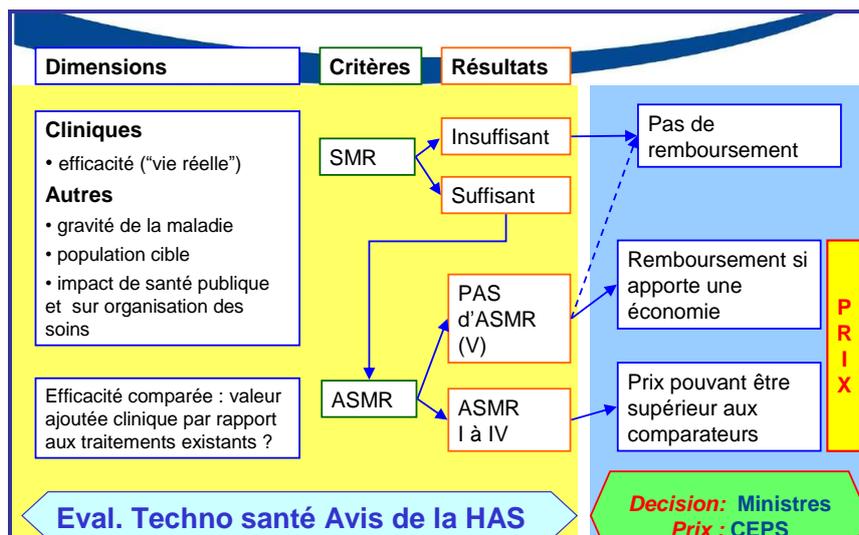


Figure 21- La décision du remboursement et du prix du médicament (176)

## 5.2. Les traitements OP de première génération

En 2010, les parts de marché des contraceptifs de première génération ne représentent que 1,5%. Les spécialités associées contiennent la **noréthistérone** (cf. annexe 4). La combinaison biphasique (Miniphase® avec 30-40 µg d'EE) a été retirée du marché au cours du mois de juin 2010, la combinaison OP monophasique (Ortho-novum® contenant 35 µg d'EE) en juin 2012. (30,168,177)

Le princeps restant (Triella®) contient 35 µg d'EE. Cette dose élevée (comparativement aux autres générations), peut être associée à des effets délétères dose-dépendants, notamment liés au risque thromboembolique. De plus la noréthistérone, dérivée de la testostérone présente des propriétés androgéniques importantes associées à de nombreux effets indésirables.

Par conséquent, ces contraceptifs ne sont pas recommandés en première intention. Toutefois, la sécurité sociale prend en charge à 65% la combinaison orale triphasique (Triella®) qui a fait l'objet d'une évaluation par la CT en octobre 2008. Celle-ci autorise le maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables, après démonstration d'un SMR important. (178)

### **5.3. Les traitements OP de deuxième génération**

Selon la CT, les OP de deuxième génération représente 50% des parts de marché de la contraception OP orale en 2010. Les évaluations de chaque spécialité appartenant à cette catégorie ont été réalisées entre 2008 et 2010. Toutes possèdent un SMR important et toutes sont remboursables par l'assurance maladie à hauteur de 65%. Elles sont également toutes prescrites en première intention si une contraception OP orale est souhaitée, à l'exception de l'association contenant 50µg d'EE (Stédiril®). En effet, une forte dose d'EE (c'est-à-dire supérieure ou égale à 50 µg) est associée à un risque thromboembolique veineux et artériel plus élevé qu'avec les combinaisons comprenant une dose inférieure à 50 µg. (168,179–184)

Les recommandations pour la pratique professionnelle concernant les différentes générations sont peu exhaustives. L'HAS recommande de débiter une contraception orale OP par une spécialité contenant un progestatif de première ou de deuxième génération du fait d'un risque thromboembolique veineux moindre par rapport à celui pouvant être associé aux contraceptifs de troisième génération. Il n'existe pas, à notre connaissance, de texte officiel concernant la quatrième génération dans un contexte de primoprescription. Enfin, suite à l'annonce du déremboursement des contraceptifs de troisième génération, de nouvelles recommandations ont été publiées récemment par l'ANSM. (185)

## 6. L'annonce du déremboursement des contraceptifs oraux de troisième génération

La troisième génération de contraceptifs connaît un essor croissant depuis sa mise sur le marché en 2000. Celle-ci occupait 32% des parts du marché de la contraception orale OP en 2010. (168)

En 2002, la CT avait attribué un SMR important à l'ensemble des spécialités issues de cette génération lors de la première vague d'évaluation. Aucune n'apportait une ASMR (niveau V) par rapport aux contraceptifs de deuxième génération. Les avis de la CT mentionnaient une légère augmentation du risque thromboembolique veineux, notamment au cours de la première année d'utilisation. Les analyses étaient moins claires au regard des risques thromboemboliques artériels, en raison de données insuffisantes à cette époque. Un niveau important du SMR avait été attribué, justifiant un éventuel remboursement à 65% par l'assurance maladie. Les OP de troisième génération occupaient une place centrale dans la stratégie thérapeutique puisqu'ils étaient indiqués en première intention, au même titre que la génération précédente. (186–198)

En 2007, suite à une saisine du Ministère de la santé, la CT a réévalué de façon globale les contraceptifs de troisième génération en vue d'un éventuel remboursement. La CT ne disposait pas de données permettant de comparer la tolérance des OP de deuxième et de troisième génération. Cependant les études publiées depuis la première évaluation ont permis une appréciation plus proche de la réalité, notamment grâce aux travaux de l'EMA. Les conclusions confirmaient une augmentation du risque thromboembolique veineux avec les OP de troisième génération, *versus* OP deuxième génération (RR compris entre 1,5 et 2). En revanche, aucune différence concernant les AVC n'avait mis en évidence et aucun résultat concluant pour les IDM n'avait été évoqué. Les conclusions de la CT mentionnaient ainsi un niveau important de SMR, avec un rapport bénéfice/risque important mais le traitement ne devait être prescrit qu'en seconde intention, en raison du risque thromboembolique veineux qui avait déjà attiré l'attention des experts. La troisième génération était alors envisagée en cas d'intolérance à la deuxième génération. Le remboursement des OP de troisième génération a alors débuté en 2009 (26,168,199)

Plus récemment, suite aux différents points d'information de l'ANSM, la Direction Générale de la Santé (DGS) a souhaité une réévaluation de cette classe de contraceptifs. Le rapport bénéfice/risque a été estimé cette fois-ci comme faible. Dans un avis provisoire datant du mois d'août 2012, la CT recommande le déremboursement des contraceptifs de troisième génération, en raison notamment du risque thromboembolique veineux deux fois plus élevé qu'avec les OP de deuxième génération, bien que ces accidents soient rares (3 à 4 cas pour 100 000 utilisatrices). (167,168,172)

Lors d'une réunion ayant eu lieu le 19 septembre 2012, la CT avait pour but d'examiner, entre autre, les observations des laboratoires relatives aux avis de la CT, entraînant la réévaluation du SMR. La CT a ainsi estimé le SMR insuffisant. Ces nouvelles données, ont conclu à un avis défavorable au remboursement de ces médicaments. Le Ministère des affaires sociales et de la Santé a alors annoncé la fin du remboursement des contraceptifs oraux de troisième génération, à compter du 30 septembre 2013. (172)

Suite à la demande du ministre, l'ANSM devra réévaluer le rapport bénéfice/risque des traitements OP de troisième génération. De nouvelles recommandations seront publiées par la HAS afin d'établir une stratégie thérapeutique pour « l'ensemble des contraceptifs actuellement sur le marché français ». Un premier point d'information a été publié le 1<sup>er</sup> octobre 2012. Cette diffusion a pour objet de recadrer les contraceptifs oraux combinés dans la stratégie thérapeutique, en donnant une priorité aux OP de deuxième génération contenant le lévonorgestrel. (200,201)

Une période d'adaptation sera laissée aux femmes utilisant ce type de contraception après la prise d'effet de ces nouvelles recommandations, afin qu'elles puissent choisir une autre spécialité remboursée (ou non). (172)

## Discussion

### 1. Le risque thrombotique associé à la contraception hormonale

L'augmentation du risque d'accidents thrombotiques veineux sous contraception orale combinée est connue depuis longue date (1<sup>er</sup> cas décrit en 1961). En 1995, l'EMA alertait déjà les autorités sanitaires en évoquant une augmentation de ce risque avec les contraceptifs de troisième génération. En 2010, les troisième et quatrième générations occupaient 48,5% du marché, représentant plus de 3 millions de patientes. Face au risque estimé à 3 ou 4 cas pour 10 000 utilisatrices en 2012, il n'est pas surprenant que les pouvoirs publics aient décidé de mettre en place de nouvelles recommandations. La MVTE toucherait potentiellement 900 à 1200 femmes par an en 2012. L'ANSM estime un nombre de décès entre 20 et 40 cas par an dont 14 à 28 par embolie pulmonaire. Ces estimations sont controversées par l'Association des Victimes d'Embolie Pulmonaire (AVEP) qui porte ces chiffres à 1000 victimes en 2010. (202)

Il semble nécessaire d'organiser un recensement des accidents thrombotiques artériels et veineux sous contraception hormonale afin de répondre aux interrogations d'une éventuelle sous-estimation de ces accidents, mortels ou non. Ceci permettrait par la même occasion d'analyser le lien potentiel entre le traitement OP et l'évènement, car celui-ci ne semble pas toujours être étudié.

Les études démontrant les liens de causalité entre la contraception OP orale et la MVTE sont très nombreuses. Cela s'explique par le fait que la MVTE est l'accident thrombotique veineux le plus fréquent. En revanche, les études portant sur les thromboses veineuses cérébrales et les thromboses rétiniennes sont en moindre nombre car les fréquences de ces pathologies sont plus rares.

La contraception OP orale augmente le risque d'accidents thrombotiques d'origine artérielle. Dans ce cadre, les risques d'IDM et d'AVC seraient doublés. Les études sur lesquelles nous sommes basées portent sur les AVC d'origine ischémique (80% des cas) et non d'origine

hémorragique. Notons que les AVC de type hémorragique, plus dangereux en termes de mortalité et de séquelles, se manifestent dans 20 % des cas.

Les facteurs de risques à prendre en compte pour minimiser le risque d'accidents thrombotiques sont nombreux. Le risque des accidents thrombotiques augmente avec *l'âge*, et il s'intensifie chez les femmes âgées de plus de 35 ans. Certains spécialistes nous font part de leur crainte face aux accidents thrombotiques artériels sous contraception OP chez des patientes de plus en plus jeunes. Depuis le remboursement des contraceptifs de troisième génération qui a débuté en 2009, toutes les classes sociales ont accès à cette contraception, prétendue moins nocive pour le métabolisme. En toute logique, le nombre de femmes sous ce type de traitement devrait être en augmentation depuis la décision de cette mesure économique. Malheureusement il n'existe pas de données statistiques plus récentes à ce jour concernant le nombre de femmes sous contraception de troisième génération à ce jour, en 2012.(203)

D'après le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) de mars 2012, une augmentation inquiétante du taux de personnes hospitalisées pour AVC est observée chez les jeunes femmes entre 2002 et 2008. Chez les 15-24 ans une hausse de 20,8%, 23,4% chez les 25-34 ans, 27,9% chez les 35-44 ans et 17,7% chez les 45-54 ans est observée. Ce phénomène s'explique entre autre par l'amélioration des outils de diagnostic depuis une quinzaine d'années. Cependant cette hypothèse seule est insuffisante. De nombreux facteurs de risques interviennent de plus en plus tôt dans la vie des femmes, notamment le tabagisme. L'HTA, l'hypercholestérolémie, l'obésité et le diabète sont les prédispositions vasculaires majeures. Les habitudes hygiéno-diététiques actuelles pouvant engendrer un déséquilibre alimentaire, la consommation d'alcool, le manque d'activité physique augmentent le risque d'AVC. La contraception OP est un facteur de risque qui s'ajoute à l'ensemble de ces facteurs et multiplie ainsi ce risque. (81,204)

L'évolution du nombre d'accidents thrombotiques associés à la contraception hormonale orale, notamment chez les jeunes femmes est également sans doute liée à leurs prédispositions morphologiques. En effet, le *surpoids* est facteur de risque incontestable dans la survenue des accidents thrombotiques. L'enquête épidémiologique nationale Obépi évalue tous les 3 ans la prévalence de l'obésité et du surpoids en France depuis 1997. Cette étude, encadrée par Roche, l'Inserm et *Kantar Health*, nous montre qu'entre 2000 et 2012, l'obésité touche les femmes de plus en plus précocement. L'augmentation de la prévalence de l'obésité est de 57% depuis 2000 et de 89,2% depuis 1997. Chez les 18-24 ans, le pourcentage de femmes affectées a doublé

(passant de 3 à 6%). Chez les 25-34 ans, les taux passent de 7 à 11% et chez les 35-44 ans, une augmentation de 9 à 16% est observée. Ces femmes sont d'avantage exposées au risque thrombotique, notamment à la survenue de *MVTE* et d'*IDM*. (205)

Les *thrombophilies constitutionnelles* constituent également un facteur de risque avéré. Les personnes atteintes d'une mutation du facteur V de Leiden ou d'une mutation du gène de prothrombine sont particulièrement sensibles aux accidents thromboemboliques veineux et aux TVC. Les résultats des études concernant les thromboses artérielles ne sont pas aussi équivoques et ne permettent pas la mise en évidence claire d'une augmentation du risque. De plus, il est démontré que les sujets atteints d'une *thrombophilie acquise* sont également fragilisés face au risque thrombotique artériel et veineux cependant, ce sujet reste peu documenté.

La recherche des mutations du facteur V de Leiden et du facteur II du gène de la prothrombine sont des examens coûteux. Le médecin ne doit prescrire un tel bilan génétique qu'en cas de « bénéfice attendu » pour le patient. La prévention repose donc sur l'interrogatoire qui s'avère essentiel dans le cadre d'une évaluation du risque thrombotique. Les prescripteurs doivent insister davantage sur ce point lors d'une consultation à visée contraceptive. Les formations ainsi que l'accessibilité à des outils pratiques pourraient être renforcées pour améliorer la prévention des accidents thrombotiques sous contraception hormonale. D'un point de vue officinale et selon certains spécialistes, il semble que la prescription de contraceptifs de troisième génération soit parfois prescrits en première intention. Selon l'Agence de Presse Médicale (APM), les prescripteurs eux-mêmes réclament la mise à disposition d'un questionnaire type, leur permettant d'accomplir cette tâche. (168)

De nouveaux facteurs tels que les *voyages* aériens réclament notre attention. En raison du nombre croissant du trafic aérien et du nombre de passagers, le transport aérien est considéré comme un enjeu de santé publique. De plus, la chirurgie, le voyage ou l'immobilisation ne sont pas pris en compte à ce jour dans les recommandations officielles de la prise en charge de la patiente sous OP.(206)

Enfin, les thromboses avec siège inhabituel sont nettement plus rares et il existe peu d'études les concernant. La relation avec la contraception hormonale orale n'est pas clairement identifiée dans ce cadre. Il semble utile d'y apporter plus d'attention compte-tenu de l'importance du risque thrombotique avéré et associé à la prise d'une contraception OP.

Depuis la mise sur le marché de nouveaux progestatifs tels que la drospirénone en 2001 ou le diénoGEST en 2008, la nouvelle génération de contraceptifs oraux combinés s'élargit et voit ses prescriptions se multiplier au cours du temps. Les parts de marché s'élevaient à 16,5% en 2010.

A ce jour, il n'existe pas de recommandations officielles émises par la HAS. Néanmoins, considérant le risque thrombotique associé à la drospirénone évalué au même titre que les progestatifs de troisième génération, l'ANSM publie le 2 octobre 2012 de nouvelles recommandations sur ce point. (201,207,208)

## **2. La réforme**

### **2.1. Rappels des précédents avis de la CT concernant les contraceptifs oraux de troisième génération**

Entre juillet 2002 et février 2003, la CT évalue les spécialités à base de désogestrel/EE et leurs génériques (Cycleane 20®, Cycleane30®, Mercilon®, Varnoline®, Varnoline Continu®, Mirlette 30®, Mirlette 20®), les spécialités à base de gestodène/EE et leurs génériques (Harmonet®, Minesse®, Minulet®, Triminulet®, Meliane®, Melodia®, Moneva®, Pharva®) mais aussi les spécialités à base de norgestimate/EE (Cilest®) et à base de norgestimate/EE (Effiprev®).(209)

A l'issue de cette évaluation, la CT avait conclu à une efficacité contraceptive similaire entre les OP de deuxième et de troisième génération. Le RR de MTVE était 1,5 à 2 fois plus élevé pour les deux générations étudiées. Quant au risque de thrombose artérielle, la CT n'a pas conclu à une différence entre les œstroprogestatifs de troisième et de deuxième génération. De plus, en l'absence de données suffisantes, les OP de troisième génération contenant moins de 30µg d'EE n'ont pu être différenciés des autres OP de cette même génération.(209)

Pour les OP de troisième génération, la CT avait conclu à un SMR important et à l'absence d'ASMR par rapport aux contraceptifs de deuxième génération. Un avis favorable à l'inscription en ville et aux collectivités avait été mentionné. Toutefois, notons que des informations complémentaires avaient été demandées envers les laboratoires, en vue d'évaluer la tolérance des

spécialités de troisième génération par rapport aux OP de deuxième génération. Celles-ci n'avaient pas été fournies. (209)

En outre, les données les plus récentes montrent que les contraceptifs de troisième génération sont associés à un risque thromboembolique veineux plus élevé que les OP de deuxième génération. Concernant le risque thrombotique artériel, les données analysées par la CT suggèrent une augmentation de ce risque avec les OP de troisième génération. Il est également démontré qu'aucune amélioration de la tolérance n'est apportée par les contraceptifs de troisième génération en termes de survenue d'AVC ischémique, d'IDM par rapport aux spécialités de deuxième génération. (209)

La CT module cependant ces propos en rappelant que le niveau de preuve des résultats reste peu élevé. En effet, les biais potentiels liés aux études disponibles (biais de sélection, d'indication, de confusion, d'évaluation et/ou de mesure, de mémorisation) nous incitent à interpréter avec précaution les résultats. Ces remarques concernent également notre recherche bibliographique. (209)

Les conclusions de la CT sur le SMR et l'ASMR ne changent pas par rapport à l'évaluation précédente. En revanche, elle situe les contraceptifs de troisième génération en deuxième intention après les OP de deuxième génération et recommande la réalisation d'une étude prospective et comparative de large échelle permettant une comparaison pertinente entre les différentes générations de contraceptifs. (209)

Malgré l'ensemble de ces informations et en raison du manque de preuves d'un niveau élevé, il a été décidé de poursuivre les démarches qui mènent au remboursement de ces spécialités. La CT a rendu un avis favorable pour 38 spécialités de contraceptifs oraux de troisième génération. Ces spécialités étaient soit des princeps soit des génériques dont les princeps n'étaient pas inscrits au remboursement. (209) Le premier remboursement a eu lieu en 2009 avec la spécialité nommée Varnoline®.

## **2.2. Les données fournies par l'ANSM**

L'ANSM a recueilli le point de vue des prescripteurs portant sur la place des OP oraux de troisième et quatrième génération par rapport à celle des contraceptifs de deuxième génération. Plusieurs points ont été évoqués. Les prescripteurs confirment indiquer en première intention les contraceptifs de deuxième génération essentiellement car ils ont connaissance des informations sur le risque thromboembolique veineux. D'après eux, la tolérance clinique des OP de deuxième génération est bonne et les OP de troisième et quatrième génération ne semblent pas apporter d'amélioration sur ce point. (209)

Les prescripteurs ont conscience de l'importance du premier interrogatoire pour la prise en charge des facteurs de risque tels que les antécédents familiaux de thrombose veineuse. Ils souhaitent par ailleurs la mise en place d'un questionnaire type leur permettant d'harmoniser la qualité du déroulement de l'interrogatoire. Il a été convenu qu'un effort d'information sur ce risque devait être effectué vis-à-vis des patientes et des médecins, tout en rappelant que le risque absolu reste très faible. De même, un effort d'information a été soumis concernant les signes évocateurs de thrombose. Les prescripteurs souhaitent avoir à leur disposition une recommandation mentionnant la prescription d'un OP de deuxième génération en première intention. Enfin, ils proposent de lutter contre la sous-notification des effets indésirables par une sensibilisation de l'ensemble des professionnels de santé. (209)

## **2.3. La tolérance**

### **2.3.1. Les risques d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux**

Les données de la CT sur le risque d'IDM ne mettent pas en évidence d'augmentation significative chez les femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux. L'augmentation du risque en fonction du type de progestatif n'a pas non plus été démontrée. (86,209) En revanche, une tendance significative à l'augmentation du risque d'IDM proportionnelle à la dose d'EE administrée a été constatée.

Il n'existerait pas non plus d'augmentation significative pour les AVC selon le type de progestatifs et selon la dose d'œstrogène pour les contraceptifs oraux contenant 30 à 40 µg d'EE. (81,209)

### **2.3.2. Risque thromboembolique veineux**

Les études suivantes ont été sélectionnées par la CT pour étudier le risque de TEV en fonction *du type de progestatif*. De nombreuses remarques ont été tirées de cette analyse.

Selon une première étude cas-témoin réalisée par l'équipe de van Hycklama et al. en 2009, la CT retient les conclusions suivantes. Par rapport aux femmes ne prenant pas de contraception orale, il serait possible de classer les progestatifs dans un ordre croissant de toxicité : le lévonorgestrel serait le moins délétère. Il serait succédé par la noréthistérone, le gestodène, le désogestrel puis le norgestimate. (58,209)

Si l'on compare les OP contenant le lévonorgestrel et pour une même dose d'EE, la toxicité des différentes associations ne suivent pas le même ordre. En effet, le rapport des taux d'incidence d'événements thromboemboliques était significativement plus élevé avec une valeur de 1,86 (IC: 1,59-2,18) pour ceux contenant le gestodène, une valeur de 1,82 (IC: 1,49-2,22) pour ceux contenant du désogestrel, une valeur de 1,19 (0,96-1,47) pour le norgestimate et une valeur de 0,98 (IC: 0,71-1,37) pour la noréthistérone. (58,209)

Le RR de premier accident thromboembolique confirmé chez les femmes sous contraception hormonale orale contenant 30 à 40 µg d'EE associé au désogestrel était de 6,6 (IC: 5,6-7,8), au gestodène de 6,2 (IC: 5,6 ; 7,0), au norgestimate de 3,5 (IC: 2,9 ; 4,3), au lévonorgestrel de 2,9 (IC: 2,2-3,8) et à la noréthistérone de 2,2 (IC: 1,1-4,5). (57,209)

En comparant les OP contenant le lévonorgestrel et 30 à 40 µg d'EE, en ajustant la durée d'utilisation, les OP contenant la même dose d'EE associé au désogestrel ou au gestodène avait un risque d'accident thromboembolique confirmé deux fois plus élevé. Il n'y avait pas d'augmentation significative pour les associations contenant la noréthistérone ou le norgestimate. (57,209)

Selon une étude financée par le laboratoire commercialisant les OP contenant le gestodène, le risque de TEV associé à la contraception hormonale orale contenant du gestodène n'était pas significativement différent de celui observé sous OP oral de seconde génération.(210,209)

Selon une étude de cohorte réalisée par l'équipe de Lidegaard et al. publiée en 2009, le RR du premier accident thromboembolique confirmé chez les femmes sous contraception hormonale contenant 30 à 40 µg d'EE associé au désogestrel était le plus élevé. Ce RR diminuait progressivement pour le gestodène, le norgestimate, le lévonorgestrel et la noréthistérone. (57, 209)

L'étude de l'influence de la *dose d'œstrogène* a été limitée aux préparations monophasiques contenant du lévonorgestrel, du gestodène ou du désogestrel. Comparativement aux contraceptifs contenant 30 µg d'EE, le risque de thrombose artérielle et veineuse serait plus élevé avec les préparations contenant 50 µg d'EE. Au contraire, il ne serait pas significativement différent pour celles contenant 20 µg. (56,209)

Il est démontré que le risque thromboembolique diminue avec la dose d'EE pour un progestatif donné. Cependant, cette diminution n'est pas significative pour des doses comprises entre 50 µg et 30-40 µg d'EE pour le lévonorgestrel pour la noréthistérone. A l'inverse, ce risque diminue significativement pour des doses comprises entre 30-40µg et 20 µg d'EE pour le désogestrel et le gestodène. (58,209)

L'évolution du risque thromboembolique *en fonction de la durée* de la contraception a été étudiée pour le lévonorgestrel, le gestodène et le désogestrel. Le risque serait plus élevé dans les trois premiers mois de la contraception. Au-delà, ce risque diminuerait et serait stabilisé pour les durées supérieures à 60 mois. (56,209)

Concernant la durée d'utilisation, le RR avec les OP contenant le lévonorgestrel était quatre fois plus élevé au cours des trois premiers mois, alors qu'il est doublé pour plus de quatre ans d'utilisation par rapport aux non utilisatrices. Ce risque ne diminuait pas pour les spécialités contenant le désogestrel ou le gestodène. (57,209)

L'ensemble de ces résultats nous mènent à plusieurs constats. Pour commencer, toutes les études s'accordent à affirmer l'impact de la dose d'EE sur le risque TEV. Cette relation, non linéaire, est notamment marquée par une augmentation du risque TEV en passant de 20 à 30-40 µg d'EE. Or, les contraceptifs oraux de troisième génération comprennent des préparations contenant 15 à 35 µg d'EE. Nous pouvons en déduire que les spécialités contenant une dose supérieure ou égale à 30 µg d'EE sont relativement plus toxiques sur le plan TEV que les autres spécialités au sein de cette génération. Mais l'estimation de ce risque ne se réduit pas à la seule dose d'EE, il est étroitement lié à la nature du progestatif. Les études semblent en accord sur ce point : le lévonorgestrel et la noréthistérone seraient les progestatifs présentant le moins de risque TEV. La position du norgestimate est très variable selon les études. Il est difficile de quantifier le risque qu'il entraîne et de le comparer aux autres générations de progestatifs. La CT a d'ailleurs affirmé qu'elle porterait une attention toute particulière aux nouvelles preuves scientifiques concernant le norgestimate. La publication d'études apportant un niveau de preuve élevé et comparant le norgestimate aux autres progestatifs présenterait un grand intérêt. Les résultats portant sur le risque TEV du désogestrel et du gestodène sont très proches. Ces deux molécules seraient associées à un risque maximal sur le plan TEV, au sein de la troisième génération.

Le risque TEV associé à la drospirénone est également plus élevé. Une nouvelle étude américaine a été publiée en novembre 2012 par l'équipe de Sidney et al.. Les résultats portant sur ce progestatif face au risque TEV et artériel ont un niveau de preuve reconnu. Les auteurs confirment que la drospirénone est associée à un risque plus élevé en ajoutant que ce risque serait supérieur aux autres générations de contraceptifs oraux. (211)

Quant à la durée d'utilisation, les trois premiers mois de traitement semblent représenter clairement la période la plus à sensible. Nous pouvons constater qu'il serait possible d'améliorer la prévention des accidents TEV et artériels chez la femme sous contraception hormonale orale en ayant connaissance de ces informations. Notons que l'incidence des événements thromboemboliques a été estimée à 3,01/10 000 années-femmes chez les non utilisatrices et à 6,29/10 000 années-femmes chez les utilisatrices de contraception orale entre 1995 et 2005, selon une étude danoise. (58,209) L'amélioration de la prise en charge et de la prévention pourrait diminuer le nombre d'accidents et de décès liés au TEV et artériels dans ce cadre.

### **3. Les conclusions de la Commission de Transparence**

La CT rappelle tout d'abord les enjeux de santé publique concernant l'accès à une contraception sûre et efficace pour toutes les femmes qui le désirent. La réduction des IVG sont également des objectifs de santé publique définis par le Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique (GTNDO). Toutefois, la nécessité d'améliorer l'accès à la contraception ne se réduit pas au remboursement des spécialités concernées. (209) Il est nécessaire d'agrandir le choix des différentes méthodes contraceptives remboursables afin de garantir à chaque patiente une réponse à ces attentes.

Les nouvelles données portant sur la tolérance des contraceptifs oraux de troisième génération ont confirmé et quantifié un risque plus important d'événements thromboemboliques veineux par rapport aux contraceptifs oraux de deuxième génération (à base de norgestrel ou de lévonorgestrel associé à l'EE) et de première génération (à base de noréthistérone associé à l'EE). Le rapport bénéfice/risque a du ainsi être considéré comme faible mais reste positif. (209)

Le nombre croissant de patientes sous OP de troisième génération induit par la prise en charge de la sécurité sociale, pourrait entraîner un surcroît d'événements thromboemboliques veineux par rapport aux OP de première et de deuxième génération. Par conséquent, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les contraceptifs oraux de troisième génération. La CT rappelle que la contraception en France, expose un large panel de choix, offrant aux patientes de nombreuses alternatives. (209) En outre, nous devons nous rappeler que les contraceptifs de troisième génération, sont une alternative intéressantes pour certaines femmes et doivent rester disponibles sur le territoire.

## **4. Le déremboursement des contraceptifs de troisième génération**

### **4.1. Pertinence de la décision par rapport aux résultats ou données de la littérature**

La sortie du remboursement des contraceptifs de troisième génération est une mesure d'ordre économique et sanitaire. Cette décision est justifiée par l'existence d'autres spécialités ayant un meilleur rapport bénéfice/risque, se traduisant par un meilleur niveau de SMR et d'ASMR. Cette démarche s'inscrit dans le progrès médical. (212)

Certains peuvent être amenés à penser que cette réforme est en contradiction avec la politique familiale de l'Etat. Mais il faut se rappeler que la décision a été prise dans un contexte de progrès thérapeutique afin d'offrir aux patientes les meilleurs soins disponibles sur le marché. Cette mesure est cependant discutable quant à l'amélioration de l'accès à la contraception. Les spécialités de troisième génération offrent la possibilité aux femmes présentant une mauvaise tolérance aux contraceptifs de deuxième génération d'accéder à une contraception efficace et moins androgénique.

### **4.2. Bénéfices et craintes**

Suite à l'annonce du Ministère de la Santé, il n'est pas rare de constater l'inquiétude des patientes concernées. Certaines d'entre elles se tourneront vers leur médecin afin de modifier leur traitement avant la date effective du 30 septembre 2013. D'autres patientes attendront la mise en application de la mesure pour revoir leur traitement. Une diminution du nombre de patientes sous contraceptifs de troisième génération est attendue, éloignant ainsi la menace des accidents thrombotiques artériels et veineux d'issue parfois fatale.

Pour les femmes présentant une meilleure tolérance des contraceptifs de troisième génération le déremboursement de ces médicaments peut avoir de lourdes conséquences.

Une diminution de l'utilisation de la contraception hormonale orale a déjà été observée chez les femmes entre 2000 et 2010, au profit (en partie) des nouveaux modes de contraceptions (implant, patch, anneau vaginal). Cette diminution se chiffre à hauteur de 4,6% toutes tranches

d'âges confondues. Une baisse plus importante est remarquée chez les femmes âgées de 20 à 24 ans (10,4%) mais ce phénomène n'est pas uniquement dû à l'apparition des nouvelles méthodes (5,1%). En effet, la précarité socio-économique chez les jeunes serait en partie responsable de cette tendance. (203)

La méfiance vis-à-vis du corps médical grandissante et entretenue par les médias, plus particulièrement envers les produits hormonaux est également plausible. Par le fait, une rupture contraceptive dénommée aussi « *pill scare* », est attendue. Cette diminution peut être également associée au niveau d'études des jeunes femmes, permettant une sensibilisation plus importante de la problématique. Ces observations soulèvent un **manque d'éducation sexuelle** au cours de la scolarité et un accès à l'information insuffisant pour les personnes en situation de précarité. (203)

La politique familiale de l'Etat a pour but de prévenir les IVG. Certains craignent que le déremboursement de ces médicaments ait une influence négative sur le taux d'IVG. Pourtant, rappelons que 72 % des patientes concernées en 2009 étaient sous contraceptifs au moment de l'intervention. (158)

Enfin, la décision du déremboursement de cette catégorie de traitements OP il y a trois ans seulement peut susciter des interrogations et affaiblir la crédibilité des grandes instances de sécurité sanitaire auprès du grand public. Ceci est d'autant plus vrai que la première plainte d'une patiente victime d'un AVC sous un OP de troisième génération a été déposée courant décembre 2012. (213)

#### **4.3. Les mesures prises dans la continuité de la réforme**

Très récemment (le 2 octobre 2012), l'ANSM a émis un point d'information adressé aux médecins visant à éclaircir la conduite à tenir face à la prescription d'OP oraux. Il est précisé qu'un traitement contraceptif oral doit être initié par une spécialité de deuxième génération contenant le lévonorgestrel. Les patientes sous contraceptifs de troisième génération depuis « une longue période » peuvent continuer leur traitement dans la mesure où aucun facteur de risque connu de thrombose n'a été identifié. Comme nous l'avons constaté, le risque est plus élevé au cours de la première année d'utilisation, notamment pendant les trois premiers mois. Notons que les termes de « longue période » sont subjectifs et il serait plus juste de préciser cette durée en terme de mois ou années. Il est également recommandé de rechercher les facteurs de risque de

thrombose lors de l'initiation d'un traitement OP par le biais d'un interrogatoire complet sur les antécédents personnels, familiaux et sur le tabagisme. Il est mentionné également qu'une prise de la pression artérielle ainsi qu'un bilan lipidique et glycémique doivent être réalisés. (185) Ces consignes doivent entrer dans les mœurs. Mais pour cela, les prescripteurs nécessitent d'outils d'évaluations et de formations afin d'uniformiser la prise en charge de chaque patiente. Au cours de la consultation, le prescripteur pourra ainsi adapter son discours et aider la patiente dans le choix d'une méthode contraceptive. Notons que cet effort de formation doit venir des plus hautes instances.

Il est également recommandé aux prescripteurs d'informer sa patiente des risques de thromboses veineuses et artérielles en lui transmettant les gestes et les outils nécessaires pour réagir face à de telles situations.

Enfin, l'ANSM rappelle l'importance d'une surveillance clinique particulière lors de la première année d'utilisation ou lors d'un changement de contraceptif pour une autre génération. (185) Les contrôles ne semblent pas toujours être réalisés selon les recommandations officielles.

Il est prévu que le Ministère de la Santé et de la Solidarité saisisse l'ANSM afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque des contraceptifs de troisième génération. Elle saisira également la HAS dans l'optique d'établir de nouvelles recommandations. En effet, il n'existe pas à ce jour de recommandations sur les différents modes de contraceptions, ni sur les différentes générations de contraceptifs oraux. (185)

Le 23 octobre 2012, le Ministère de la Santé a présenté, dans le cadre du budget de la Sécurité sociale pour 2013, un amendement pour que la contraception (voire la consultation) des jeunes filles de 15 à 18 ans soit intégralement remboursée et anonyme. Cette mesure est en cours de discussion et rentrera dans le projet d'amélioration du système de soin autour de la contraception. Ainsi, d'autres changements seront certainement apportés dans un futur proche.

## **4.4. Rôle des professionnels de santé**

### **4.4.1. La pharmacovigilance**

Selon l'ANSM, la pharmacovigilance est « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré».

Les principales missions des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont de recueillir les effets indésirables déclarés par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, les sages-femmes), par les patients et associations de patients, ainsi que de renseigner la profession médicale sur leur territoire d'intervention ANSM.

Le rôle de ces structures est indispensable dans le recueil des accidents thrombotiques chez les femmes sous contraception hormonale afin d'améliorer le rapport bénéfice/risque de l'ensemble des spécialités associées. Deux projets portant sur la survenue des accidents thrombotiques sous contraception hormonale orale sont en cours de réalisation au sein du CRPV de Nantes dirigé par Mme le Professeur Jolliet. Le premier, actuellement en cours de réalisation et auquel je participe est une enquête observationnelle rétrospective réalisée en ambulatoire à partir d'un réseau d'angiologues de Loire Atlantique et de Vendée. Ce projet a pour objectif le recueil des accidents thrombotiques artériels et veineux chez la jeune femme en âge de procréer sous contraception hormonale orale. Le second, portera sur le recueil prospectif des accidents thrombotiques veineux sur cette même population au sein d'un service de médecine interne du CHU de Nantes.

### **4.4.2. Les prescripteurs**

Le rôle du prescripteur est également essentiel lors de l'initiation d'un traitement OP, mais aussi lors de son suivi. Ils sont représentés le plus souvent par les gynécologues et par les médecins traitants. La relation soignant-patiente est capitale pour instaurer un climat de confiance. Il existe des outils permettant d'aider les prescripteurs à adapter leurs consultations en fonction de la situation de la patiente, comme le modèle BERCER. Il a été démontré que la participation de la patiente dans le choix du mode de contraception est capitale, favorisant ainsi une bonne observance au traitement. En effet, une adhésion optimale de la patiente offre une meilleure qualité de vie à celle-ci et un moindre taux d'échecs à la contraception. (26)

Une amélioration de la communication sur la contraception doit être fournie sur le terrain. Les patientes doivent être informées des différents moyens de contraception existant et des risques associés. Bien que la France dispose d'un excellent taux de diffusion, des lacunes ou des représentations erronées sur le sujet persistent. Les professionnels de santé rencontrés au cours du parcours de soin sont en mesure d'informer ou d'orienter la patiente et de participer ainsi à l'éducation sexuelle si cela s'avère nécessaire.

Les Dr. Déculty ainsi que le Dr. Bernard ont réalisé chacun une thèse de médecine portant sur les connaissances des lycéens à Passy à propos de la contraception. Les conclusions s'accordent sur l'existence de représentations erronées sur ce sujet. De plus, une lycéenne sur cinq avait eu recours à la contraception d'urgence dont 83,9 % disaient utiliser une contraception de façon régulière. Cette étude met en évidence des lacunes chez les jeunes malgré un éventail d'outils de communication sur le sujet. (214)

#### **4.4.3. Le pharmacien d'officine**

Le pharmacien d'officine joue un rôle fondamental lors de la délivrance du médicament. mais aussi au cours du parcours de soin de la patiente, durant lequel il apporte les conseils indispensables à la compréhension du traitement en favorisant ainsi une bonne observance. La position de l'officinal est de taille puisque sa fonction lui permet d'échanger librement, sans rendez-vous et sans contrainte financière. C'est le professionnel de santé le plus accessible. Pour cette raison, le pharmacien d'officine peut entreprendre une évaluation du risque thrombotique artériel et veineux, permettant de compléter ou de confirmer l'analyse amorcée par le prescripteur.

Toutefois, la profession manque également de formation mais surtout d'outils et de temps pour réaliser son interrogatoire. Une proposition de questionnaire type pouvant apporter une aide lors de la délivrance d'un traitement contraceptif OP est présenté dans l'annexe 7.

Notons que cette tâche s'inscrit aisément dans le cadre de la loi HPST, qui élargit les missions de la profession (ex: délivrance de 6 mois supplémentaires des contraceptifs oraux sur une ordonnance datant de moins d'un an et dont la validité est expirée). Ce type d'enquête pourrait aussi rentrer dans le cadre du futur entretien thérapeutique, permettant une surveillance renforcée de la patiente lors de l'initiation d'un tel traitement, positionnant la profession dans l'éducation thérapeutique.

## Conclusion

Les accidents thrombotiques veineux et artériels sous contraceptifs oraux OP sont rares mais graves. La réévaluation récente du rapport bénéfice/risque montre que celui-ci reste positif, quelle que soit leur composition, à condition de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi. C'est pourquoi, lors d'une prescription, il est essentiel de savoir reconnaître la présence des facteurs de risque cardio-vasculaires qui contre-indiquent leur utilisation. L'incidence des accidents thromboemboliques veineux augmente sous traitement OP oral par rapport à celle des femmes non utilisatrices de contraceptifs OP oraux. Toutefois, elle demeure inférieure à celle observée au cours de la grossesse. Le sur-risque semble environ deux fois plus élevé pour les OP de troisième génération, contenant du désogestrel ou du gestodène, ainsi que pour les OP dits de "quatrième génération" contenant de la drospirénone, par rapport à ceux de deuxième génération à base de lévonorgestrel.

Cette prise de conscience intervient dans une période complexe. En effet, la situation actuelle de la France est souvent qualifiée de paradoxale. Malgré un dispositif de communication sur la contraception très large, le nombre de grossesses non désirées reste élevé. L'objectif de la politique familiale de l'Etat est de promouvoir l'accès à la contraception afin de limiter ces événements. L'annonce du déremboursement d'une catégorie de contraceptif aujourd'hui très utilisée, est diversement accueillie.

Les données dont nous disposons permettent de dire que la fréquence de survenue des thromboses veineuses et artérielles augmente avec l'âge et en cas d'excès de poids. Le risque de thrombose artérielle (IDM et AVC) chez une femme sous contraception hormonale orale est quant à lui, augmenté en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque connus d'athérosclérose: tabac, hypertension artérielle, diabète et hypercholestérolémie.

Le risque de thrombose veineuse est majoré en cas d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale. Il augmente d'autre part quand il existe des antécédents familiaux de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire (surtout chez les apparentés au premier degré, c'est-à-dire parent, frère, sœur ou enfant). Le risque est également majoré en cas de présence de

facteurs génétiques favorisant les thromboses veineuses (thrombophilie) : déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S et en cas de résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V dit de Leiden notamment). Le syndrome des antiphospholipides constitue en outre une contre-indication absolue à la prise d'une contraception OP.

Lorsqu'un facteur de risque de thrombose est identifié à l'occasion de la prescription d'un traitement OP, la prise en compte des contre-indications et des précautions d'emploi dans l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque peut conduire à proposer un mode de contraception non OP.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS. Définition de la contraception 2012 <http://www.who.int/topics/contraception/fr/-07092012>
2. D. Serfaty. La contraception. 4ème éd. Elsevier Masson; 2011
3. D. Kocoglu, Françoise Martial, Irène Naudy-Fesquet, Patricia Roos, Joëlle Tronyo. Tableaux de l'économie française. INSEE; 2012
4. Inspection générale des affaires sociales: la prévention des grossesses non désirées, contraception et contraception d'urgence; 2009
5. A. Schäffler, N. Monche. Anatomie physiologie biologie. 2ième éd. Maloine; 2004
6. Tortora, Derrickson. Principe d'anatomie et de physiologie. 4ième éd. de boeck; 2007
7. J. Quevauvillers. Dictionnaire médical. 5ème éd. Masson; 2004
8. OMS. Recherche sur la ménopause: bilan de la décennie 90 de: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/ageing/924120866X/fr/index.html-130912>
9. G. Furelaud, B. Calvino. cybernétique et physiologie de: <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cybernetique/04femme.htm-25102012>
12. Emilie Garay. Evaluation des connaissances des patientes consultant dans le centre d'orthogénie d'Evreux sur les différentes méthodes contraceptives et leur mode d'utilisation. [Faculté de médecine de Rouen]; 2012
13. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. N. Engl. J. Med. 2002 01;346(5):340-52
14. G. Lagier. Katzung Pharmacologie fondamentale et clinique. 9ème éd. Piccin; 2005
15. H. Guenard. Physiologie humaine. 3ième éd. Wolters Kluwer France; 2001
16. ANSM. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. 2005
17. Taieb J, Lachgar-Keltoum M. L'estradiol: caractéristiques immunoanalytiques. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 2011;26(5-6):280-6
19. Hochberg RB. Biological esterification of steroids. Endocr. Rev. 1998;19(3):331-48
20. Tang M, Abplanalp W, Subbiah MT. Association of estrogens with human plasma lipoproteins: studies using estradiol-17beta and its hydrophobic derivative. J. Lab. Clin. Med. 1997;129(4):447-52

21. C. Jouvét. Thèse: quelle première contraception orale œstroprogestative chez la femme de moins de 35 ans. [Nantes]; 2004
22. JP. Borel, A.Randoux, F-X. Maquart, C. Le Peuch, JC. Monboisse, G.Bellon. Biochimie dynamique. De Boeck et Larcier. 1997
23. T. Maudelonde. Activité progestative et récepteurs. 2010
24. Faculté de Médecine. Bases pharmacologiques du maniement des contraceptifs et des antagonistes des oestrogènes et de la progestérone DCEM 3. Université de Strasbourg.; 2012
25. William Ganong. Physiologie médicale. 21<sup>er</sup> éd. Prentice Hall Incl.; 2003
26. ANAES. Stratégie de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Recommandations pour la pratique clinique. 2004
27. Borgelt LM, Martell CW. Estradiol Valerate/Dienogest: A Novel Combined Oral Contraceptive. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(1):37-55
28. A. Pintiaux. Thèse: développement en Contraception d'un Modulateur Sélectif du Récepteur de la Progestérone: le VA2914. [Liège -Bruxelle]: Faculté de Médecine de Liège; 2008
29. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric*. 2005;8 Suppl 3:4-12
30. ANSM. Répertoire des médicaments (RCP). [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). 2012
31. ANSM. Mise au point-Contraception estroprogestative et pamplemousse: que risque-t-on vraiment? 2009
32. S. Ploteau. Prescription d'une contraception par un médecin généraliste. Inserm; 2012
33. X. Deffieux. Module: 2 De la conception à la naissance. DCEM 2eme cycle des études médicales. Estem. 2003
34. Académie de Lille. Niveaux d'action des pilules combinées. 2005
35. J. Lansac, F. Goffinet, B. Carbonne. Prise en charge des kystes de l'ovaire présumés bénins. 2001;(30 (Hors Série 1)):4S7-4S109
36. F. Mulet, P. Descamps, J. Lansac. Après une grossesse, interrompue ou non: prévoir une méthode provisoire avant d'élargir le choix. 2006 09;128(25-26):1059-61
37. Centre de Référence sur les Agents tératogènes. Ethinylestradiol. 2009
38. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonnet S, Kirzin J-M, Aiach M, Ochat N, et al. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(9):1594-600
39. Yildizhan R, Yildizhan B, Adali E, Yoruk P, Birol F, Suer N. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 30 microg combined with either gestodene or

- drospirenone on hemostatic parameters, lipid profiles and blood pressure. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009;280(2):255-61
40. Williams MJA, Williams SM, Milne BJ, Hancox RJ, Poulton R. Association between C-reactive protein, metabolic cardiovascular risk factors, obesity and oral contraceptive use in young adults. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004;28(8):998-1003
  41. Rifai N, Ridker PM. Proposed Cardiovascular Risk Assessment Algorithm Using High-Sensitivity C-Reactive Protein and Lipid Screening. *Clinical Chemistry.* 2001 01;47(1):28-30
  42. D. Hanriot. Effets de la protéine C réactive sur la biologie du monocyte humain dans l'athérosclérose à travers une analyse du transcriptome. *Henri Poincaré, Nancy I*; 2008
  43. M-C. Laurent. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique progestatifs et anti-androgènes. *Collège national des gynécologues et obstétriciens français*; 1996
  44. Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en santé. L'allaitement maternel. *Recommandations.* 2012
  45. L. Monassier. Cours de DCEM3- Bases pharmacologiques du maniement des contraceptifs et des antagonistes des œstrogènes et de la progestérone. *Faculté de Médecine de Strasbourg*; 2012
  46. JM. Kemmeren, A. Algra, JCM Meijers, BN. Tans G, Bouma, J. Curvers, et al. Effect of Second- and Third-Generation Oral Contraceptives on the Protein C System in the Absence or Presence of the Factor V Leiden Mutation: A Randomized Trial. *Blood.* 2004 01;103(3):927-33
  47. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit de Ellaone®. *Laboratoire HRA Pharma*; 2012
  48. SR Lake, SA Vernon. Emergency contraception and retinal vein thrombosis. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(5):630-1
  49. MA Blanco-Molina, M Lozano, A Cano , I Cristobal , LP Pallardo, I Lete. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 2012 mai;129(5):e257-262
  50. C Vasilakis, SS Jick, H Jick. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception.* 1999;59(2):79-83
  51. M van Rooijen, A Silveira, S Thomassen, L-O Hansson, J Rosin, A Hamsten, et al. Rapid activation of haemostasis after hormonal emergency contraception. *Thromb. Haemost.* 2007 janv;97(1):15-20
  52. ANSM. Contraceptifs oraux œstroprogestatifs et risque de thrombose veineuse- point d'information. 2011
  53. E Von Kaulla, W Droegemueller, N Aoki, KN Von Kaulla. Antithrombin 3 depression and thrombin generation acceleration in women taking oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971 03;109(6):868-73

54. P. Godeau, S. Herson, J-C. Piette. *Traité de médecine*. 4ème éd. Médecine Science Flammarion; 2004
55. T. Rabe, B. Luxembourg, M. Ludwig, J. Dinger, R. Bauersachs, H. Rott, et al. Contraception and Thrombophilia A statement from the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine and the Professional Association of German Gynaecologists. *Reproduktionsmed Endokrinol*; 2011
56. A van Hylckama Vlieg, FM Helmerhorst, JP Vandenbroucke, CJM Doggen, FR Rosendaal. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009 08;339(aug13 2):b2921-b2921
57. O Lidegaard, LH Nielsen, CW Skovlund, FE Skjeldestad, E Løkkegaard. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ de*: <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d6423.abstract>-12 06 2012
58. O Lidegaard, E Lokkegaard, AL Svendsen, C Agger. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009 13;339(aug13 2):b2890-b2890
59. JC Dinger, LAJ Heinemann, D Kühl-Habich. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344-54
60. Delluc, Le Moigne, Mottier. Risque de maladie veineuse thromboembolique chez la femme en âge de procréer. 2011;17(3):213-33
61. NR Poulter. Risk of fatal pulmonary embolism with oral contraceptives. *The Lancet*. 2000 06;355(9221):2088-2088
62. G Robinson. Pulmonary embolism. *The Lancet*. 2004;364(9430):244
63. A Blanco-Molina, M Monreal. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(2):211-5
64. AM Walker. Newer Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thromboembolism. *Contraception*. 1998;57(3):169-81
65. El Midaoui, Z. Souirti, O. Messouak, MF. Belahsen. Thrombose veineuse cérébrale. *EL Midaoui et coll.*; 2009
66. Pr. Nighogossian. Thromboses veineuses cérébrales Unité neurovasculaire Hôpital neurologique de Lyon. 20.10.10
67. B. Bonnemain. Thromboses veineuses cérébrales: revue de la littérature a propos de quatorze observations. [Nantes]: Faculté de Médecine; 1993

68. N Dayan, CA Holcroft, V Tagalakis. The Risk of Venous Thrombosis, Including Cerebral Vein Thrombosis, Among Women With Thrombophilia and Oral Contraceptive Use: A Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011 01;17(6):E141-E152
69. F Dentali, M Crowther, W Ageno. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2006 avr 1;107(7):2766-73
70. I Martinelli, E Sacchi, G Landi, E Taioli, F Duca, PM Mannucci. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N. Engl. J. Med.* 1998 06;338(25):1793-7
71. K. Hatz, C. Prünzte. Occlusions veineuse rétinienne. *Forum Med Suisse*; 2012
72. JF Kirwan, MD Tsaloumas, H Vinall, P Prior, EE Kritzinger, PM Dodson. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye*. 1997 janv;11(1):53-6
73. C Kuhli, L-O Hattenbach, I Scharrer, F Koch, C Ohrloff. High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002 mars;240(3):163-8
74. C Kuhli, I Scharrer, F Koch, C Ohrloff, L-O Hattenbach. Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 2004;137(3):459-64
75. M Edwards, S Longstaff, M Makris. Retinal vein occlusion, the contraceptive pill and the prothrombin 20210A allele. *Eye (Lond)*. 1999;13 ( Pt 2):269
76. MP Vessey, P Hannaford, J Mant, R Painter, P Frith, D Chappel. Oral contraception and eye disease: findings in two large cohort studies. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(5):538-42
77. RF Walters, DJ Spalton. Central retinal vein occlusion in people aged 40 years or less: a review of 17 patients. *Br J Ophthalmol.* 1990 janv;74(1):30-5
78. BC Tanis, MA Van den Bosch, JM Kemmeren, FR Rosendaal. Oral contraceptive and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001 12;1787-93
79. C Caulin. Vidal recos. Recommendations et pratique. 3ième éd. Vidal; 2009
81. O Lidegaard, E Løkkegaard, A Jensen, CW Skovlund, N Keiding. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N. Engl. J. Med.* 2012 06;366(24):2257-66
82. RP Vivo, SR Krim. ST elevation myocardial infarction in a teenager: case report and review of the literature. *South. Med. J.* 2009;102(5):523-6
83. RM Gowda, TJ Sacchi, IA Khan. Clinical perspectives of the primary spontaneous coronary artery dissection. *Int. J. Cardiol.* 2005 12;105(3):334-6
84. CL Shufelt, CN Bairey Merz. Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;53(3):221-31

85. V Gorenoi, MP Schönermark, A Hagen. Benefits and risks of hormonal contraception for women. *GMS Health Technology Assessment*:/pmc/articles/PMC3011324/?report=abstract- 25 06 2012
86. K Margolis, H Adami, J Luo, W Ye, E Weiderpass. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertility and Sterility*. 2007;88(2):310-6
87. INSERM. Dossier d'information: infarctus cérébraux et accidents vasculaires cérébraux. 2012
88. CD Bushnell. Oestrogen and stroke in women: assessment of risk. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):743-51
89. D.Lauque, H. Juchet. Thromboses veineuses de localisation inhabituel. SFMU et SAMU de France; 2007
90. C Durant, J Connault. Thromboses splanchniques au cours des cancers. Reims: Médecine Nationale Française de Médecine Interne; 2010
91. N Riva, MP Donadini, F Dentali, A Squizzato, W Ageno. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: Risk factors and treatment. *Thrombosis Research*. 2012;130:S1-S3
92. D Valla, Le MG, N Zucman, B Rueff, JP Benhamou. Risk of hepatic vein thrombosis in relation... [*Gastroenterology*. 1986] -PubMed- 06 09 2012
93. S Darwish Murad, A Plessier, M Hernandez-Guerra, F Fabris, CE Eapen, MJ Bahr, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann. Intern. Med*. 2009 août 4;151(3):167-75
94. I Martinelli, T Battaglioli, P Bucciarelli, S Passamonti, P Mannuccio Mannucci. Risk Factors and Recurrence Rate of Primary Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremities de: Pubmed-06 09 2012
95. M Abdollahi, M Cushman, FR Rosendaal. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb. Haemost.* 2003;89(3):493-8
96. SS Jick, H Jick. Cerebral venous sinus thrombosis in users of four hormonal contraceptives: levonorgestrel-containing oral contraceptives, norgestimate-containing oral contraceptives, desogestrel-containing oral contraceptives and the contraceptive patch. *Contraception*. 2006;74(4):290-2
97. AL Nightingale, RA Lawrenson, EL Simpson, TJ Williams, KD MacRae, RD Farmer. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(4):265-74
98. DB Petitti. Hormonal contraceptives and arterial thrombosis--not risk-free but safe enough. *N. Engl. J. Med*. 2012 06;366(24):2316-8

99. H Rott. Hormonal contraception in thrombophilic adolescents. *Hämostaseologie*. 2011 10;32(1):15-21
100. S Sidney, DB Petitti, GA Soff, DL Cundiff, KK Tolan, CP Quesenberry. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception*. 2004;70(1):3-10
101. L Choudhury, JD Marsh. Myocardial infarction in young patients. *Am. J. Med.* 1999;107(3):254-61
102. DA Jalowiec, JA Hill. Myocardial infarction in the young and in women. *Cardiovasc Clin.* 1989;20(1):197-206
103. HAS. Test de résistance à la protéine C activée, recherche de la mutation du facteur V de Leiden, recherche de la mutation du gène de la prothrombine. 2006
104. J.C. Wautrecht. La maladie veineuse thrombo-embolique : quel bilan de coagulation, pour qui, quand? *Rev Med Brux* - 2005
105. JF Davidson. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on investigation and management of thrombophilia. *Journal of Clinical Pathology*; 1990
106. A Vayá, Y Mira, J Mateo, C Falco, P Villa, A Estelles, et al. Prothrombin G20210A mutation and oral contraceptive use increase upper-extremity deep vein thrombotic risk. *Thromb. Haemost.* 2003;89(3):452-7
107. SF de Bruijn, J Stam, MM Koopman, JP Vandenbroucke. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ*. 1998 02;316(7131):589-92
108. J Rosing, G Tans. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives 1997-  
Pubmed-23 09 2012
109. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):998-1005
110. Vaillant-Roussel H, Ouchchane L, Dauphin C, Philippe P, Ruivard M. Risk factors for recurrence of venous thromboembolism associated with the use of oral contraceptives. *Contraception*. 2011;84(5):e23-e30
111. Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, Costallat LTL, Deus-Silva L, Voetsch B, et al. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2005 août;107(5):371-8
112. Kaul S, Suryaprabha T, Mridula Kr, Alladi S, Borgohain R, Narayan D, et al. Risk factors, clinical profile, and long-term outcome of 428 patients of cerebral sinus venous thrombosis: Insights from Nizam's Institute Venous Stroke Registry, Hyderabad (India). *Neurology India*. 2012;60(2):154

113. Center of Disease Control and Prevention. Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for contraceptive use, 2010: revised recommendations for the use of contraceptive methods during the postpartum period -Pubmed-05 07 2012
114. Khealani BA, Wasay M, Saadah M, Sultana E, Mustafa S, Khan FS, et al. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. *Stroke*. 2008;39(10):2707-11
115. Saadatnia M, Mousavi SA, Haghighi S, Aminorroaya A. Cerebral vein and sinus thrombosis in Isfahan-Iran: a changing profile. *Can J Neurol Sci*. 2004;31(4):474-7
116. Colditz GA. Oral Contraceptive Use and Mortality during 12 Years of Follow-Up: The Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*. 1994 05;120(10):821-6
117. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study  
Commentary: Oral contraceptives and myocardial infarction: reassuring new findings. *BMJ*. 1999 12;318(7198):1579-84
118. Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, You RX, Davis SM, Donnan GA. Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: The Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 2003;34(7):1575-80
119. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. 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 11;321(7270):1190-5
120. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*. 1995 12;346(8990):1582-8
121. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995 12;346(8990):1589-93
122. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*. 1995 12;346(8990):1593-6
123. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ*. 1996 01;312(7023):83-8
124. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet*. 2001 10;358(9291):1427-9
125. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives

- containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* [Internet]. 2011 de: <http://www.bmj.com/content/342/bmj.d2151.abstract-29> 06 2012
126. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011;342:d2139
  127. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception*. 2006;73(6):566-70
  128. de Bruijn SF, Stam J, Vandenbroucke JP. Increased risk of cerebral venous sinus thrombosis with third-generation oral contraceptives. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *Lancet*. 1998 05;351(9113):1404
  129. WHO scientific group meeting on cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 1997 11;72(48):361-3
  130. Poulter NR, Chang CL, Farley TM, Marmot MG, Meirik O. Effect on stroke of different progestagens in low oestrogen dose oral contraceptives. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1999 07;354(9175):301-2
  131. INPES. Communiqué de presse - Première hausse du tabagisme chez les femmes depuis la Loi Evin selon le Baromètre santé 2010 de: <http://www.inpes.sante.fr/70000/cp/10/cp101018b.asp-15> 07 2012
  132. El Menyar AA. Drug-induced myocardial infarction secondary to coronary artery spasm in teenagers and young adults. *J Postgrad Med*. 2006;52(1):51-6
  133. Leys D, Deplanque D, Mounier-Vehier C, Mackowiak-Cordoliani M-A, Lucas C, Bordet R. Stroke prevention: management of modifiable vascular risk factors. *J. Neurol*. 2002;249(5):507-17
  134. Wells AJ. Passive smoking as a cause of heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1994 août;24(2):546-54
  135. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991 mars;22(3):312-8
  136. Stanczyk FZ, Ploszaj S, Gentzsch E, Qian D, Mishell DR. Effect of oral contraceptives containing 20 and 35 µg ethinyl estradiol on urinary prostacyclin and thromboxane metabolite levels in smokers and nonsmokers. *Contraception*. 1999;59(1):17-23
  137. Roy S. Effects of smoking on prostacyclin formation and platelet aggregation in users of oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;180(6):S364-S368
  138. Lidegaard Ø. Smoking and use of oral contraceptives: Impact on thrombotic diseases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999 juin;180(6):S357-S363
  139. OMS. Voyages internationaux et santé. Situation au 1er Janvier 2010. 2010

140. Pr F. Bertrand Service de Médecine Générale d'Urgence HOPITAL ST ROCH C.H.U. de Nice. Maladie Veineuse thrombo embolique et voyage aérien. 2008
141. Ferrari E. Travel as a Risk Factor for Venous Thromboembolic Disease: A Case-Control Study. *Chest*. 1999 02;115(2):440-4
142. Martinelli I. Risk of Venous Thromboembolism After Air Travel<subtitle>Interaction With Thrombophilia and Oral Contraceptives. *Archives of Internal Medicine*. 2003 12;163(22):2771
143. Cannegieter SC, Doggen CJM, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med*. 2006 août;3(8):e307
144. Canova CR, Kuhn M, Hartmann K, Reinhart WH. Thromboembolic events in women treated with hormones. Acute cerebrovascular thrombosis in 2 young women receiving ovulation inhibitors. *Schweiz Med Wochenschr*. 1996 12;126(49):2119-26
145. Joseph Emmerich. Maladie des vaisseaux. Doin. 1998
146. G. Pernod, C. Biron-Andreani, P.-E. Morange, F. Boehlen, J. Constans, F. Couturaud, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French consensus guideline. Elsevier Masson; 2009
147. SFAR. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale Recommandations pour la pratique clinique (RPC). 2005
148. C. Mathiot. Cancer et complications thromboemboliques: liens avec la biologie tumorale 2007 de: <http://www.gitathrombose.org> -22 09 2012
149. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindier MJ, Osanto S, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(3):529-35
150. M. Gouault-Heilmann. Recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante. Sang Thrombose Vaisseaux; 2006
151. Centre National Contre le Tabagisme. Les manipulations de l'industrie du tabac / Marketing ciblé 2012 de: <http://www.cnct.fr/marketing-cible-67.html>-15 07 2012
152. INPES. La guerre du tabac sur le terrain culturel de: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/tabac/image-tabac/guerre-tabac.asp>-15 07 2012
153. Krasznai Z, Toth P. Myocardial infarction in an young patient associated with oral contraceptive, smoking and elevated cholesterol level. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012 01;285(6):1769-70
154. D. Vidal Durand, C. Le Jeune. Dorosz, Guide pratique des médicaments 2012. 31<sup>er</sup> éd. 2012

155. Culwell KR, Curtis KM. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception*. 2009;80(4):337-45
156. Pr. M. Mouillon. Les oblitérations vasculaires rétinienne. Faculté de Médecine de Grenoble; 2005
157. HAS, ANAES. Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral. 2002
158. C. Aubin, D. Jourdain Menninger, L. Chambaud. Evaluation des politiques de prévention des grossesses non désirées et de prise en charge des interruptions volontaires de grossesse suite à la loi du 4 juillet 2001. Inspection générale des affaires sociales; 2009
159. INPES - Baromètre santé 2000 de:  
<http://www.inpes.sante.fr/Barometres/Baro2000/synthese/sexualite.asp>-11 11 2012
160. Ministère de l'Emploi, du Travail et de la Santé, INPES. Contraception: Les Françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie? 2011
161. A. Vilain. Les interruptions volontaires de grossesse en 2007-DREES. 2009;(713)
162. L'association des centres de régulation des naissances de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, L'association nationale des directeurs d'action sociale et de santé des conseils généraux. L'organisation du système de soins en matière d'interruption volontaire de grossesse (IVG). Conseil supérieur de l'information sexuelle, de la régulation des naissances et de l'éducation familiale; 2011
163. Ministère des droits des femmes. Accès des mineures à la contraception, remboursement à 100% de l'IVG et revalorisation de l'acte: l'Etat de retour! 2012 de:  
<http://femmes.gouv.fr/acces-des-mineures-a-la-contraception-letat-de-retour-aux-cotes-des-regions-remboursement-a-100-de-livg-et-revalorisation-de-lacte-un-droit-fondamental-a-disposer-de-s/-03> 11 2012
164. INPES. Actualités 2012 - « Certaines femmes pensent à leur pilule quoi qu'il arrive. Si vous avez tendance à oublier, il y a d'autres contraceptifs plus adaptés: <http://www.inpes.sante.fr/30000/actus2012/032-contraceptif.asp>-02 11 2012
165. INPES. Actualités 2012 - La contraception d'urgence : combien de temps pour pouvoir en bénéficier? de: <http://www.inpes.sante.fr/30000/actus2012/022-contraception-urgence.asp>-02 11 2012
166. HAS. Note de cadrage-Mise à disposition à l'avance de la contraception d'urgence. 2011
167. APM International. Réactions nuancées des spécialistes au possible remboursement des pilules de troisième génération. 2012
168. APM International. La Commission de la transparence favorable au déremboursement des pilules de troisième génération. 2012
169. République française-Roselyne Bachelot-Narquin. Santé des femmes-Dossier de presse. 2009

170. Journal officiel de la république française. Arrêté du 1er septembre 2009 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Ministère de la santé et des sports; 2009
171. APM International. Inscription au remboursement de la pilule de 3ème génération Varnoline Continu. 2009
172. APM International. Marisol Touraine dérembourse les pilules de troisième génération. 2012
173. Arrêté du 17 décembre 2010 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Légifrance.gouv; 2010
174. La ministre de la santé. Arrêté du 15 novembre 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Légifrance.gouv; 2007
175. HAS. La Commission de transparence- Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement. 2011
176. Dr François Meyer. L'évaluation des \_médicaments à la HAS. HAS; 2011
177. Arrêts de commercialisation : Miniphase®:  
[http://www.wk-pharma.fr/mybdd/index.php?visu=45&article=45\\_514-09](http://www.wk-pharma.fr/mybdd/index.php?visu=45&article=45_514-09) 11 2012
178. HAS. Avis de la Commission de la transparence- Triella comprimé. 2008
179. Commission de la transparence. Avis de la Commission de transparence- Minidril. HAS; 2008
180. Commission de la transparence. Avis de la Commission de transparence- Adepal. HAS; 2008
181. Commission de la transparence. Avis de la Commission de transparence- Stediril. HAS; 2008
182. Commission de la transparence. Avis de la Commission de transparence- Trinordiol. HAS; 2008
183. Commission de la transparence. Avis de la Commission de transparence- Leeloo. HAS; 2010
184. Commission de la transparence. Avis de la Commission de transparence- Lovavulo. HAS; 2010
185. ANSM. PI: Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse: prescription des pilules de 2e génération contenant du lévonorgestrel en première intention. 2012.
186. Commission de la transparence. Avis de Commission de transparence-Cycléane 20-Cycléane 30. HAS; 2002
187. Commission de la transparence. Avis de la Commission de Transparence- Mercilon. HAS; 2002

188. Commission de la transparence. Avis de Commission de transparence-Varnoline et Varnoline continu. HAS; 2002
189. Commission de la transparence. Avis de Commission de transparence-Mélodia. HAS; 2002
190. Commission de la transparence. Avis de Commission de transparence-Minesse. HAS; 2002
191. Commission de la transparence. Avis de Commission de transparence-Harmonet. HAS; 2002
192. Commission de la transparence. Avis de la Commission de transparence- Méliane. HAS; 2002
193. Commission de la transparence. Avis de la Commission de Transparence- Moneva. HAS; 2002
194. Commission de la transparence. Avis de la Commission de Transparence- Minulet. HAS; 2002
195. Commission de la transparence. Avis de Commission de transparence-Cilest. HAS; 2002
196. Commission de la transparence. Avis de Commission de transparence-Effiprev. HAS; 2003
197. Commission de la transparence. Avis de la Commission de Transparence- Phaeva. HAS; 2002
198. Commission de la transparence. Avis de Commission de transparence-Triminulet. HAS; 2002
199. Commission de la transparence. Avis de la Commission de la transparence- Réévaluation des contraceptifs oraux de 3ème génération. HAS; 2007
200. APM International. Marisol Touraine va saisir l'ANSM et la HAS. 2012
201. ANSM. Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse: prescription des pilules de 2e génération contenant du lévonorgestrel en première intention-Point d'information. 2012
202. ANSM. Les contraceptifs oraux combinés: questions/réponses. 2012
203. INED, N. Bajos, A. Bohet, M. Le Guen, C. Moreau. La contraception en France: nouveau contexte, nouvelles pratiques? 2012;(492)
204. C. de Peretti, F. Chin, P. Tuppin, Y. Béjot, M. Giroud, A. Schnitzler, et al. BEH-Personnes hospitalisées pour accident vasculaire cérébral en France : tendances 2002-2008. INVES; 06 032012
205. E. Eschwege, M-A. Charles, Pr. A. Basdevant. Obépi 2012- Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. INSERM / Kantar Health / Roche; 2012
206. Dr. F. Chleir. Recommandations actuelles pour les vols en avion « Société Française d'Angéiologie » de: <http://www.angiologie.fr/wp/?p=1677-22> 11 2012

207. FDA. FDA Drug Safety Communication: Updated information about the FDA-funded study on risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. 2011
208. AFP. Etats-Unis: l'avertissement sur certaines pilules contraceptives renforcé. Washington; 2012 04
209. HAS. Contraceptifs oraux de troisième génération-Réévaluation. 2012
210. Heinemann LAJ, Dinger JC, Assmann A, Minh TD. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation « pill scare ». *Contraception*. 2010 mai;81(5):401-7
211. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2012;87(1):93-100
212. HAS. Prise en charge des médicaments soumis à réévaluation de:  
  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_456052/prise-en-charge-des-medicaments-soumis-a-reevaluatio#c\\_456056-22](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_456052/prise-en-charge-des-medicaments-soumis-a-reevaluatio#c_456056-22) 11 2012
213. APM International. Plainte en vue contre bayer et l'ansm en raison des effets secondaires d'une pilule de troisième génération. 2012
214. C. Déculty, S. Bernard. Etat des lieux des connaissances sur la reproduction et la contraception, des lycéens du lycée de Passy (74), et comparaison selon l'orientation et le niveau scolaire. [Grenoble]: Joseph Fourier faculté de Médecine; 2012
215. Code de la Santé publique. Code de la santé publique - Article L5134-1 | Legifrance de: <http://www.legifrance.gouv.fr>
216. ANSM. Répertoire des groupes génériques. 2009
217. ANSM. Classification des contraceptifs oraux. 2011
218. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. 2012
219. M. Lefevre, PM. Kris-Etherton, G. Zhao, RP. Tracy. Dietary fatty acids, hemostasis, and cardiovascular disease risk. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(3):410-419; quiz 492

## Liste des annexes

**Annexe 1** : les différentes versions de l'article L 5134-1 du Code de la Santé Publique

**Annexe 2** : définition et structure des stéroïdes

**Annexe 3** : principaux effets physiologiques des œstrogènes

**Annexe 4** : tableau représentatif des différentes générations de contraceptifs œstroprogestatifs

**Annexe 5** : les inducteurs enzymatiques diminuant la biodisponibilité de l'EE

**Annexe 6** : représentation de la cascade de réactions de la coagulation in vivo

**Annexe 7** : schéma du modèle de BERCER selon l'OMS

**Annexe 8** - proposition d'un questionnaire à usage officinale, lors de la prescription d'une nouvelle contraception OP

## *Annexe 1 Les différentes versions de l'article L5134-1 du CSP*

### [«Version en vigueur du 22 juin 2000 au 14 décembre 2000](#)

Sous réserve des dispositions prévues à l'article L. 2311-4, la délivrance des contraceptifs est exclusivement faite en pharmacie. Les contraceptifs hormonaux et intra-utérins ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale. Les sages-femmes sont habilitées à prescrire les diaphragmes, les capes ainsi que les contraceptifs locaux. La première pose du diaphragme ou de la cape doit être faite par un médecin ou une sage-femme.

L'insertion des contraceptifs intra-utérins ne peut être pratiquée que par un médecin. Elle est faite soit au lieu d'exercice du médecin, soit dans un établissement de santé ou dans un centre de soins agréé. »

### [« Version en vigueur du 14 décembre 2000 au 7 juillet 2001](#)

- Modifié par Loi n°2000-1209 du 13 décembre 2000 - art. 1 JORF 14 décembre 2000

Les médicaments ayant pour but la contraception d'urgence et non susceptibles de présenter un danger pour la santé dans les conditions normales d'emploi ne sont pas soumis à prescription obligatoire.

Afin de prévenir une interruption volontaire de grossesse, ils peuvent être prescrits ou délivrés aux mineures désirant garder le secret. Leur délivrance aux mineures s'effectue à titre gratuit dans les pharmacies selon les conditions définies par décret.

Dans les établissements d'enseignement du second degré, si un médecin ou un centre de planification ou d'éducation familiale n'est pas immédiatement accessible, les infirmières peuvent, à titre exceptionnel et en application d'un protocole national déterminé par décret, dans les cas d'urgence et de détresse caractérisée, administrer aux élèves mineures et majeures une contraception d'urgence. Elles s'assurent de l'accompagnement psychologique de l'élève et veillent à la mise en oeuvre d'un suivi médical. »

[« Version en vigueur du 7 juillet 2001 au 11 août 2004](#)

- Modifié par Loi n°2001-588 du 4 juillet 2001 - art. 24 JORF 7 juillet 2001

I. - Le consentement des titulaires de l'autorité parentale ou, le cas échéant, du représentant légal n'est pas requis pour la prescription, la délivrance ou l'administration de contraceptifs aux personnes mineures.

La délivrance aux mineures des médicaments ayant pour but la contraception d'urgence et qui ne sont pas soumis à prescription médicale obligatoire s'effectue à titre gratuit dans les pharmacies selon des conditions définies par décret. Dans les établissements d'enseignement du second degré, si un médecin ou un centre de planification ou d'éducation familiale n'est pas immédiatement accessible, les infirmiers peuvent, à titre exceptionnel et en application d'un protocole national déterminé par décret, dans les cas d'urgence et de détresse caractérisés, administrer aux élèves mineures et majeures une contraception d'urgence. Ils s'assurent de l'accompagnement psychologique de l'élève et veillent à la mise en oeuvre d'un suivi médical.

II. - Les contraceptifs intra-utérins ainsi que les diaphragmes et les capes ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale et uniquement en pharmacie ou dans les centres de planification ou d'éducation familiale mentionnés à l'article L. 2311-4. Les sages-femmes sont habilitées à prescrire les diaphragmes, les capes, ainsi que les contraceptifs locaux. La première pose du diaphragme ou de la cape doit être faite par un médecin ou une sage-femme. »

[« Version en vigueur du 11 août 2004 au 23 juillet 2009](#)

- Modifié par Loi n°2004-806 du 9 août 2004 - art. 102 JORF 11 août 2004

III. - Les sages-femmes sont habilitées à prescrire une contraception hormonale dans les suites de couches, lors de l'examen postnatal et après une interruption volontaire de grossesse. »

[« Version en vigueur du 23 juillet 2009 au 31 décembre 2011](#)

- Modifié par LOI n°2009-879 du 21 juillet 2009 - art. 86 (V)
- Modifié par LOI n°2009-879 du 21 juillet 2009 - art. 87

III.-Les sages-femmes sont habilitées à prescrire les contraceptifs locaux et les contraceptifs hormonaux. La surveillance et le suivi biologique sont assurés par le médecin traitant.

Dans les services de médecine de prévention des universités, la délivrance de médicaments ayant pour but la contraception, et notamment la contraception d'urgence, s'effectue dans des conditions définies par décret. Ces services s'assurent de l'accompagnement psychologique de l'étudiant et veillent à la mise en œuvre d'un suivi médical. »

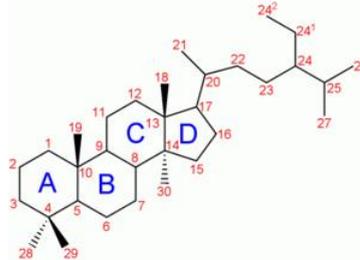
[« Version en vigueur au 31 décembre 2011](#)

- Modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 44

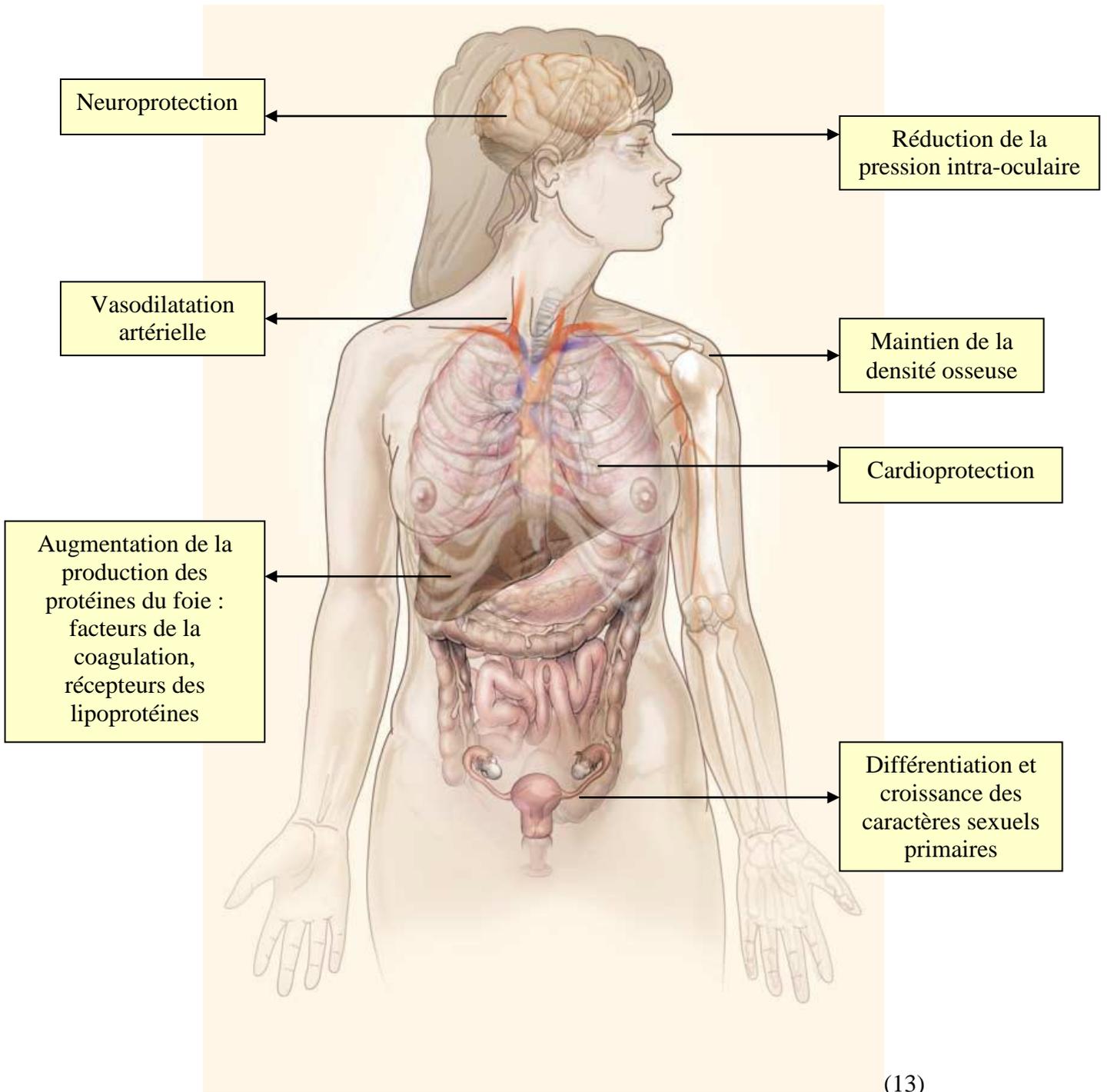
III.-Les sages-femmes sont habilitées à prescrire les contraceptifs locaux et les contraceptifs hormonaux. Dans les services de médecine de prévention des universités, la délivrance de médicaments ayant pour but la contraception d'urgence, s'effectue dans des conditions définies par décret. Les infirmiers exerçant dans ces services peuvent procéder à la délivrance et l'administration de ces médicaments. Ces services s'assurent de l'accompagnement psychologique de l'étudiant et veillent à la mise en œuvre d'un suivi médical » (215)

## *Annexe 2 : Définition et structure des stéroïdes*

Un stéroïde est une substance dérivée d'un stérol, constituée par quatre cycles unis de façon caractéristique, auxquels s'ajoutent une ou deux chaînes latérales. Les stéroïdes hormonaux sont sécrétés par les glandes endocrines: corticosurrénales, testicules, ovaires et placenta. (7)



### Annexe 3 : Principaux effets physiologiques des œstrogènes



Les œstrogènes ont des effets neuroprotecteurs et réduisent les fluctuations de l'humeur chez les femmes en péri-ménopause. Dans l'œil, ils diminuent la pression intraoculaire. La vasodilatation artérielle peut avoir une action cardioprotectrice. Dans le foie, les œstrogènes stimulent l'absorption de lipoprotéines sériques, ainsi que la production de facteurs de coagulation. Les œstrogènes préviennent également l'ostéoporose et augmente la viabilité cellulaire dans divers tissus. (13)

Annexe 4 : Tableau représentatif des différentes générations de contraceptifs œstroprogestatifs

GENERATION	PROGESTATIF	MONOPHASIQUE				BIPHASIQUE				TRIPHASIQUE			
		Dénomination	Dosages EE/Prgf (µg)	Gé	DDC du Princeps	Dénomination	Dosages EE/Prgf (µg)	G é	DDC du princeps	Dénomination	Dosages EE/Prgf (µg)	Gé	DDC du princeps
1 <sup>ère</sup> GENERATION	Noréthistérone	Ortho-novum® Arrêt le 12/06/12	35/1000		1980	Miniphase® Arrêt le 03/06/2010	30/1000 40/2000		1997	Triella®	35/500 35/750 35/1000		1982
2 <sup>ème</sup> GENERATION	Lévonorgéstre	Minidril®	30/150	Ludeal Zikial	1997	Adepal®	30/150 40/200	P ac ili a	1997	Trinordiol®	30/50 40/75 30/125	Daily gé Amarance	1985
		Leeloo®Lovavulo® Optilova®	20/100		2008								
	Norgestrel	Stediril®	50/500		1997								
3 <sup>ème</sup> GENERATION	Désogestrel	Cycleane20®=Mercilon	20/150	Desobel	1991								
		Cycleane30®=Varmoline	30/150	Desobel	1984								
	Gestodène	Melodia® =Minesse®	15/60		1999	Phaeva®= Tri- minulet®	30/50 40/70 30/100	Perleane ®	1988				
		Harmonet® = Méliane®	20/75	Carlin, Desobel Efezial Felixita									
		Moneva® =Minulett®	30/75										
Norgestimate	Cilest® = Effiprev®	35/250		1988					Tricilest® = Triafermi®	35/180 35/215 35/250		2002	
4 <sup>ème</sup> GENERATION	Chlormadinone	Belara®	30/2mg		2005								
	Drospirénone	Jasmine®	30/3mg	Convuline	2001								
		Jasminelle®	30/2mg	Belanette	2006								
		Yaz®	30/2mg		2008								

### Cas particuliers

- Diane 35® composée de 0,035mg d'acétate de cyprotérone et de 2mg d'EE, est commercialisée en 1987. La contraception n'est pas une indication mentionnée dans le RCP.
- Qlaira® est un contraceptif quadriphasique commercialisé en décembre 2008. C'est la seule spécialité à comporter du valérate d'oestradiol, associé au dienogest.

Gé : génériques

DDC : date de commercialisation

Dosage EE/Prgf : Dosage de l'éthinylestradiol et du Progestatif en microgramme

(216)(52)(217)

## *Annexe 5 : Les inducteurs enzymatiques diminuant la biodisponibilité de l'EE*

Les inducteurs enzymatiques sont en mesure de modifier les concentrations plasmatiques des médicaments fortement métabolisée par le foie. Il en résulte une moindre activité des contraceptifs OP. Les inducteurs enzymatiques à l'origine d'interactions cliniquement pertinentes sont notamment représentés par certains antiépileptiques, certains antituberculeux, antirétroviraux et le millepertuis.

<b>Antiépileptiques</b>		Carbamazépine Fosphenytoine Oxcabazépine Phénobarbital Phénytoine Primidone Topiramate
<b>Antirétroviraux</b>	<b>IP boostés par le ritonavir</b>	Atazanavir/r Fosamprénavir/r Lopinavir/r Darunavir/r Saquinavir/r
	<b>INNTI</b>	Efavirenz Névirapine
<b>Psychostimulant</b>		Modafinil
<b>Antituberculeux</b>		Rifabutine Rifampicine
<b>Antifongique</b>		Griséofulvine
<b>HTA pulmonaire</b>		Bosentan
<b>Phytothérapie</b>		Millerpertuis

IP : Inhibiteurs de Protéases, INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (2,218)

## *Annexe 6 : Rappels physiologiques de l'hémostase*

L'ensemble des facteurs de la coagulation forment un équilibre. Une vue d'ensemble du processus de formation de thrombus est présenté dans la figure ci-dessous. Elle représente les trois systèmes biologiques qui contribuent à la formation d'un thrombus: l'agrégation plaquettaire, la coagulation et la fibrinolyse,

### **L'agrégation plaquettaire**

Les plaquettes sont des cellules circulantes qui jouent un rôle clé dans le système de l'hémostase. En adhérant aux vaisseaux sanguins endommagés, elles sont les premières responsables des événements déclencheurs conduisant à la coagulation du sang. Les plaquettes s'activent suite à une lésion du vaisseau sanguin, en se liant aux protéines sous-endothéliales de la paroi du vaisseau. Elles peuvent également s'activer en se liant aux récepteurs de la thrombine, de l'épinéphrine, ou de l'adénosine diphosphate et représentent une importance capitale pour la propagation de la réponse hémostatique (cf. annexe 6). L'activation des plaquettes permet aussi l'assemblage du complexe enzymatique et la mise en place de la fonction procoagulante des facteurs nécessaires à l'hémostase, y compris le fibrinogène et le facteur VIII. Les plaquettes jouent un rôle supplémentaire dans le développement de la lésion athérosclérotique.

### **La coagulation**

Le processus de la procoagulation nécessite d'une surface (estimé à la taille d'une plaquette activée). À l'exception d'une petite quantité de facteur **IIa** dans la circulation (la forme active du facteur VII), les enzymes procoagulantes n'existent pas sous forme active dans le sang. Au contraire, elles circulent sous forme «pro», et nécessitent une activation. L'événement déclencheur est considéré comme l'exposition du facteur tissulaire sous-endothélial, qui se complexe avec le facteur **VIIa** pour démarrer la cascade de réactions. (cf. figure 22)

La formation du complexe facteur tissulaire-facteur VIIa résulte de l'activation en cascade d'enzymes pro-coagulantes (y compris les facteurs **IX**, **X** et **XI**), aboutissant à la conversion rapide de la prothrombine en thrombine, puis menant à la fibrine à partir du fibrinogène en plus de l'agrégation plaquettaire, et enfin au développement d'un caillot hémostatique.

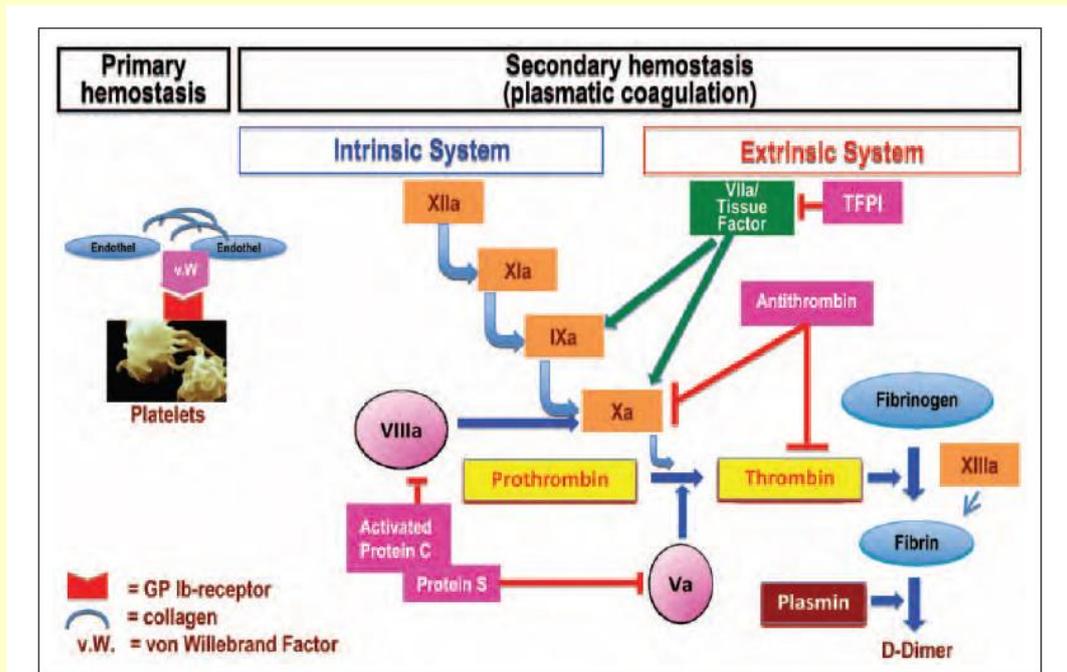


Figure 22- Hémostase primaire et secondaire(55)

Quatre protéines plasmatiques jouent un rôle clé dans l'anticoagulation: l'antithrombine, la protéine C, la protéine S, l'inhibiteur de la voie tissulaire, ou TFPI : *Tissu Factor Pathway Inhibitor*. Seule la protéine C nécessite une activation, mais tous exigent des cellules endothéliales pour une anticoagulation efficace. L'antithrombine se lie à l'héparine pour être activée, une composante de la surface cellulaire. Ceci a conduit à l'utilisation généralisée de l'héparine pharmacologique (une forme purifiée de l'héparine) comme anticoagulant.

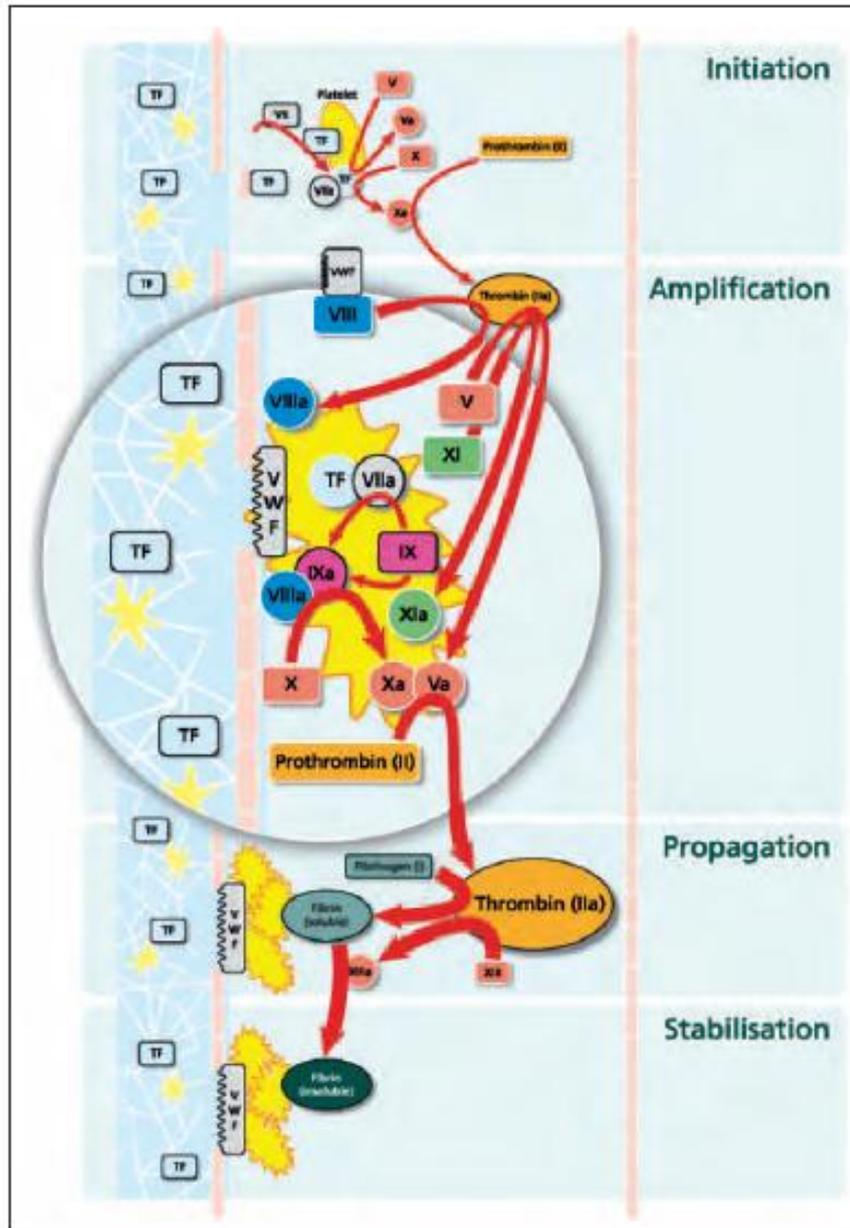
**La baisse du niveau de ces anticoagulants est le plus souvent associée à des thromboses veineuses. Cela est particulièrement vrai lorsqu'il existe une ou plusieurs déficiences (protéine C, protéine S, antithrombine) ou lorsqu'on retrouve des mutations de facteurs (mutation du facteur V de Leiden, mutation du gène de prothrombine). Cela se produit également lors de situations à risque, comme la grossesse, le tabagisme, en plus de l'utilisation de la contraception œstroprogestative.**

### La fibrinolyse

Le plasminogène est le précurseur de la plasmine, l'enzyme qui clive la fibrine et brise le caillot de sang (cf. annexe 4). Le plasminogène est activé en plasmine par l'enzyme tissulaire du plasminogène activateur, ou le t-PA. Cette découverte a conduit à l'utilisation du t-PA comme agent thrombolytique, ce qui augmente les options pour la fibrinolyse thérapeutique et

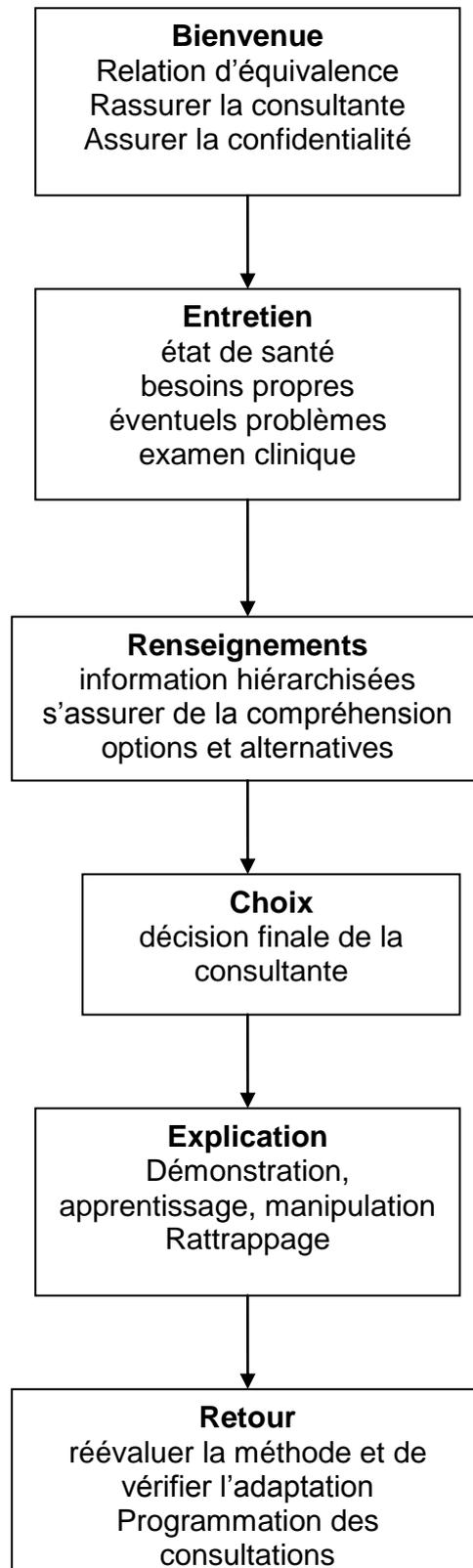
contribue à l'utilisation de cette thérapie dans le cadre d'un infarctus du myocarde. Le t-PA, qui circule sous forme active, nécessite une surface de fibrine pour activer efficacement le plasminogène en plasmine, de sorte que très peu de plasmine soit formée en l'absence de fibrine.(219)

*Annexe 7: Représentation de la cascade de réactions de la coagulation in vivo*



(55)

*Annexe 8: Schéma du modèle de BERCER selon l'OMS (26)*



*Annexe 8 : Proposition d'un questionnaire à usage officinale, lors de la prescription d'une nouvelle contraception OP*

QUESTIONNAIRE A USAGE OFFICINALE A REMPLIR AVEC LA PATIENTE  
PRESCRIPTION D'UNE NOUVELLE CONTRACEPTION OESTROPROGESTATIVE

Cachet de la pharmacie:

Date :

**Renseignements concernant la patiente :**

1- Age / Date de naissance : .....

2- Poids : ..... Taille : ..... IMC (Kg/m<sup>2</sup>) = .....

3- Nom du médecin traitant : .....

4- Nom du gynécologue : .....

5- Nom de la spécialité prescrite : .....

6- Contraception antérieure ? Oui Non

Si oui, laquelle : .....

7- Pour quelle raison(s) changer de contraception ?

- a. Effets indésirables
- b. Déremboursement
- c. Orientation du médecin
- d. Autre : .....

8- Antécédents d'accidents thrombotiques (ex: phlébite, embolie pulmonaire, AVC, IDM, thrombose veineuse cérébrale, autres thromboses)

Personnels Oui Non

Si oui, lesquels .....

Familiaux Oui Non

Si oui, lesquels .....

9- Présence d'un facteur de thrombophilie constitutionnelle ou acquise ? Oui Non

Si oui, précisez s'il existe :

une mutation du facteur V	un déficit en protéine C	un déficit en antithrombine
une mutation du facteur II	un déficit en protéine S	une hyperhomocystéinémie
un syndrome anti-phospholipide	autre : .....	

**10- Antécédents personnels**

Hypertension	Diabète	Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie
Thrombocytémie primitive	Tumeurs primitives	Bêta-Thalassémie	
Lupus érythémateux disséminé	Drépanocytose	VIH	

Autre(s) : .....

**11- Tabagisme** ; Oui Non

Si oui, combien de cigarettes par jour : .....

**12- La patiente tolère-t-elle bien la contraception prescrite après 3 mois de traitement** ; Oui Non

Si non, pour quelles raisons ? .....

**Remettre une documentation explicative sur la contraception à la patiente**

Remarques: .....

.....

**Nom-Prénom :** ZOUNGRANA Anne-Laure

**Titre de la thèse :** La survenue des accidents thrombotiques chez la femme en âge de procréer, sous contraception hormonale orale

---

**Résumé de la thèse :**

La contraception hormonale orale est le moyen de contraception le plus utilisé en France depuis son lancement dans les années 60. Les accidents thrombotiques artériels et veineux font partie des effets indésirables connus des traitements œstroprogestatifs. Le premier cas fut rapporté en 1961. Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), les spécialités de 3<sup>ème</sup> génération contenant du désogestrel ou du gestodène, ainsi que les spécialités de 4<sup>ème</sup> génération contenant de la drospirénone auraient un risque thromboembolique veineux deux fois plus élevé que celui associé aux contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération, à base de lévonorgestrel. Cependant le rapport bénéfice/risque de ces contraceptifs reste positif à ce jour.

Le risque thromboembolique associé aux contraceptifs oraux combinés est bien décrit et grave mais reste rare avec une incidence demeurant inférieure à celle observée au cours de la grossesse.

De nombreux facteurs modulent le risque de thrombose veineuse et artérielle. Ils peuvent être liés au terrain de la patiente, (âge, surpoids, thrombophilie). Ils peuvent être également associés à la nature du contraceptif ou être liés à l'environnement (tabagisme ou immobilisation prolongée). Le rapport bénéfice/risque du contraceptif envisagé doit donc être évalué pour chaque patiente. Par ailleurs, bien que le risque soit rare, en l'absence d'études comparatives montrant un bénéfice supplémentaire pour les pilules de 3<sup>ème</sup> génération et pour les pilules contenant de la drospirénone, la prescription par les pilules de 2<sup>ème</sup> génération contenant du lévonorgestrel est recommandée en première intention.

Ces nouvelles recommandations interviennent dans une période paradoxale, où la France se trouve partagée depuis plusieurs années entre la mise en place d'un dispositif de communication sur la contraception très large, et l'annonce du déremboursement d'une catégorie de contraceptifs aujourd'hui très utilisée et diversement accueillie.

---

**MOTS CLES :** CONTRACEPTION HORMONALE ORALE, ACCIDENTS THROMBOTIQUES

---

**JURY :**

**PRESIDENT :** M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie  
Faculté de pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** Mme Pascale JOLLIET, Professeur de Pharmacologie, CHU de Nantes  
Melle Anne-Lise RUELLAN, Pharmacien, CHU de Nantes  
Mr. Marc PISTORIUS, Docteur en médecine interne, CHU de Nantes  
Mr. Pierre CHAMPION, Docteur en pharmacie, Vertou