



**HAL**  
open science

# Contraception hormonale et risque thromboembolique : synthèse suite aux événements concernant les pilules de 3ème et 4ème génération, ainsi que Diane 35®

Laura Suzzi

## ► To cite this version:

Laura Suzzi. Contraception hormonale et risque thromboembolique : synthèse suite aux événements concernant les pilules de 3ème et 4ème génération, ainsi que Diane 35®. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01732047

**HAL Id: hal-01732047**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732047v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE  
2015**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

***THESE***

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 juin 2015, sur un sujet dédié à :

**Contraception hormonale et risque  
thromboembolique : synthèse suite aux événements  
concernant les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, ainsi  
que Diane 35®**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Laura SUZZI**

né(e) de 13 novembre 1990 à Metz (57)

**Membres du Jury**

**Président** : Mme Béatrice FAIVRE, Professeur des Universités, Biologie cellulaire, Hématologie

**Directeur de thèse** : Mr Julien PERRIN, Maître de Conférences, Praticien hospitalier, Hématologie biologique

**Juges** :

Mme Nadine PETITPAIN, Praticien hospitalier

Mme Anne MICQUE, Docteur en pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2014-2015**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Béatrice FAIVRE

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Officine**

**Responsables de la filière Industrie**

**Responsable de la filière Hôpital**

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

**Responsable de la Communication**

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

**Responsables des échanges internationaux**

**Responsable ERASMUS**

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Pierre LECTARD  
 Vincent LOPPINET  
 Marcel MIRJOLET  
 Maurice PIERFITTE  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Jean-Louis MONAL  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ENSEIGNANTS**

*Section  
 CNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>

François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

#### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

#### **\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# **SERMENT DES APOTHICAIRES**



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**De honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

## **Remerciements**

À mon directeur de thèse,  
Monsieur Julien PERRIN, maître de conférences en hématologie biologique à la faculté de pharmacie de Nancy et praticien hospitalier,  
Je vous remercie d'avoir accepté la direction de ma thèse,  
Pour votre disponibilité, votre investissement, les heures passées sur ce travail, pour votre aide et votre sympathie,  
Merci.

À ma présidente de thèse,  
Madame Béatrice FAIVRE, professeur des Universités en hématologie et biologie cellulaire à la faculté de pharmacie de Nancy,  
Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse,  
Pour votre enseignement et votre sympathie,  
Merci.

À mes juges,

Madame Nadine PETITPAIN, pharmacien hospitalier au centre de pharmacovigilance de Nancy,  
Je vous remercie d'avoir accepté d'être présente et de juger ma thèse,  
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Madame Anne MICQUE, docteur en pharmacie,  
Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse,  
Pour vos qualités en tant que maître de stage, votre gentillesse et votre dévouement,  
Merci.

À mes parents,

À ma mère Agnès, pour faire toujours le maximum pour tes filles, pour tout ce que tu as fait pour nous et pour tout ce que tu fais encore, pour ton soutien, merci.

À mon père Thierry, pour ton soutien durant toutes mes études, pour avoir tout mis en œuvre pour qu'on soit bien installées, pour tes encouragements, merci.

À ma sœur Aurélie, pour ces belles années de colocation à Nancy, pour m'aider pour que les choses aillent dans le bon sens, merci.

A Greg, pour rendre heureuse Aurélie et pour ta bonne humeur.

À mes grands-parents, Anne-Marie et Serge, Lucette et Robert,  
Pour votre gentillesse, votre humour, vos petits repas, vos déplacements dans mes nombreux lieux de travail, pour tous ces bons moments passés ensemble, merci.

À ma tante Fabienne,  
Pour être toujours présente quand quelqu'un a besoin de toi, de t'impliquer dans tout ce qu'on peut te demander, pour ta gentillesse, merci.

À mon oncle et parrain, Christophe, Manon et Lisa,  
Pour les moments partagés ensemble, votre bonne humeur et votre humour, merci.

À Thibaut,  
Pour me rendre heureuse, pour avoir pris soin de moi pendant que je rédigeais cette thèse, même quand il s'agit de comprendre les publications en anglais ; pour tes délicieux repas, merci.

À Christian,  
Pour ta gentillesse, tes messages, tes apéros et les cafés Jeanne d'Arc qui sont toujours agréables, pour ta bonne humeur et ton soutien, merci.

À Myriam,  
Pour votre gentillesse et vos bons repas, qui rendent les dimanches plus agréables.

À Nif,  
Pour cette belle amitié qui dure depuis des années, pour tous ces bons moments passés ensemble et ceux à venir, pour ton soutien indispensable, merci.

À mes amis messins,  
Solène, pour venir me faire un coucou réconfortant dès que tu es dans le coin.  
Andréa, de me permettre de faire des pauses Com (ou autre) dans ma thèse, pour toutes ces bonnes soirées passées ensemble.  
Valentin, pour ces soirées 7(7) qui sont toujours un plaisir.  
Angélique, pour toutes ces belles années partagées ensemble.  
Bruno, pour être une personne adorable et pleine d'humour, merci.

À mes amis de fac,  
Anne, pour ces belles soirées, qu'elles soient nancéennes, messines ou parisiennes.  
Stéphanie, pour nos bons moments à Nancy, à Paris, ou ailleurs, merci.  
Adnan, pour ton amitié.  
Stéphane, pour nos bons restaurants, nos bons vins, et tes conseils pharmaceutiques, merci.

Au groupe 5, en particulier Maxime S, Maxime T, Maxence, Kelly, Rony, Adrien,  
Pour m'avoir rendu ces années nancéennes plus agréables, en les remplissant de soirées, d'humour et d'entraide.

À la pharmacie de Noisseville,  
Pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre soutien, votre bonne humeur, et surtout pour m'avoir permis de toujours venir travailler avec le sourire.

A « Rinneco », pour ses appels qui sont toujours un plaisir.

À la pharmacie de Fontoy,  
Pour m'avoir permis d'acquérir plus d'expérience et de rigueur, tout en me laissant le temps de rédiger cette thèse.

À mes chats,  
Pour m'avoir tenu compagnie et marché dessus pendant que je rédigeais cette thèse.

## **Table des matières**

<b>Liste des figures .....</b>	<b>1</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>2</b>
<b>Liste des annexes .....</b>	<b>3</b>
<b>Abréviations et acronymes .....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>6</b>
<b>Partie I : Historique.....</b>	<b>7</b>
<b>Partie II : La contraception .....</b>	<b>10</b>
1) Rappels .....	11
a) Le cycle menstruel.....	11
b) Mécanisme d'action de la contraception hormonale .....	13
2) Les contraceptifs .....	14
a) Les méthodes naturelles.....	14
b) Les méthodes locales.....	14
c) DIU (Dispositif Intra – Utérin) ou stérilet au cuivre.....	14
d) Les contraceptifs combinés (Oestroprogestatifs) .....	14
e) Les contraceptifs progestatifs .....	15
3) Les molécules OP .....	18
a) Composante oestrogénique.....	18
b) Composante progestative .....	20
4) Le cas particulier de Diane 35® .....	30
<b>Partie III : Le risque de thrombose .....</b>	<b>31</b>
1) Nature du risque .....	32
2) Rappels .....	32
a) L'hémostase.....	32
b) Le métabolisme lipidique.....	35
c) Les plaques d'athérome .....	36
d) La SHBG.....	36
e) Le système hormonal rénine-angiotensine-aldostérone .....	36
3) Augmentation du risque de thrombose .....	37
a) Au niveau hépatique.....	37
b) Tension Artérielle.....	40
4) Les facteurs de risques.....	40

<b>Partie IV : Événements concernant le risque thrombo-embolique .....</b>	<b>43</b>
1) La contraception oestro-progestative .....	44
a) En France .....	44
b) En Europe .....	46
c) Dans le monde.....	49
2) Diane 35®.....	49
<b>Partie V : Principales études concernant le risque thrombo-embolique</b>	<b>51</b>
1) Les cas notifiés par le système de pharmacovigilance .....	52
a) Déclarations concernant les COC.....	52
b) Déclarations concernant Diane 35® et ses génériques .....	52
2) Données de pharmaco-épidémiologie .....	53
a) En France .....	53
b) International.....	63
3) Conclusions de l'arbitrage Européen .....	67
<b>Partie VI : Évolution des prescriptions .....</b>	<b>69</b>
1) Enquête FECOND.....	70
2) Données publiées par l'ANSM.....	73
3) Etude de l'évolution de la délivrance de Diane 35® .....	77
<b>Partie VII : En pratique à la pharmacie .....</b>	<b>78</b>
1) Documentation.....	79
2) Questions – Réponses (42).....	80
<b>Conclusion .....</b>	<b>87</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>88</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>95</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>97</b>

## **Liste des figures**

Figure 1 : Régulation hormonale du cycle menstruel (adapté de (9)) .....	11
Figure 2 : Variations physiologiques lors du cycle menstruel (10).....	13
Figure 3 : éthinylestradiol (18) .....	19
Figure 4 : 17 $\beta$ -œstradiol (18).....	19
Figure 5 : Structure des progestatifs (20) .....	21
Figure 6 : progestérone (21).....	21
Figure 7 : Testostérone (22).....	22
Figure 8 : 19-Nortestostérone (22).....	23
Figure 9 : Noréthistérone (22).....	23
Figure 10 : Lévonorgestrel (22).....	23
Figure 11 : Gestodène (22) .....	24
Figure 12 : Diénogest (22) .....	24
Figure 13 : Drospirénone (22) .....	25
Figure 14 : Schéma de la cascade de la coagulation (28).....	33
Figure 15 : Transport des acides gras dans l'organisme (32).....	36
Figure 16 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone (35).....	37
Figure 17 : Recommandations pratiques de la SFG (39).....	42
Figure 18 : Répartition des contraceptifs .....	54
Figure 19 : Nombre de cas de TV et de TA en fonction de l'âge des patientes .....	54
Figure 20 : Proportion de cas en fonction du type de contraception et du nombre de FR.....	55
Figure 21 : Devenir après les événements thromboemboliques .....	57
Figure 22 : Répartition des contraceptifs par génération.....	59
Figure 23 : Taux d'utilisation des COC en 2000 et 2010 (Inserm/Ined) .....	61
Figure 24 : Evolution des méthodes de contraception en France entre 2010 et 2013 selon l'âge des femmes .....	71
Figure 25 : Méthodes de contraception utilisées en France de 2013 selon l'âge des femmes .....	72

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Les molécules aujourd'hui.....	9
Tableau 2 : Comparaison des différentes méthodes contraceptives.....	16
Tableau 3 : Classification et profil d'activité des différents progestatifs (adapté de 17) .....	26
Tableau 4 : Contraception hormonale par voie orale .....	27
Tableau 5 : Contraception hormonale parentérale .....	29
Tableau 6 : Les facteurs de la coagulation .....	34
Tableau 7 : Effets des COC sur les paramètres hémostatiques (36) .....	38
Tableau 8 : Risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire .....	59
Tableau 9 : Risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire en fonction du progestatif.....	60
Tableau 10 : Comparaison du nombre de sujets hospitalisés pour EP par rapport à 2 « populations témoin » non utilisatrices de COC : hommes de 15-49 ans et femmes de 50-69 ans .....	62
Tableau 11 : Risque relatif de TEV en fonction du progestatif.....	64
Tableau 12 : Risque de TEV en fonction du progestatif (26).....	67
Tableau 13 : Meilleurs paramètres d'utilisation d'un OP.....	68
Tableau 14 : Répartition des différents types de pilules en 2010 et 2013 ...	70
Tableau 15: Répartition des COC en avril 2012 et en avril 2014 (73).....	75

## **Liste des annexes**

Annexe 1 : Evolution de l'utilisation COC et autres contraceptifs : données Celtipharm (janvier 2013 – avril 2014)

Annexe 2 : Document d'aide à la prescription : Contraceptifs hormonaux combinés

Annexe 3 : Document d'aide à la prescription : Diane 35® et ses génériques

Annexe 4 : Bon usage du médicament : Contraceptifs oraux estroprogestatifs

Annexe 5 : Carte d'information : Diane 35® et ses génériques

Annexe 6 : Les étapes d'une procédure d'arbitrage européen

## **Abréviations et acronymes**

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOMI : Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs

ATE : Arterial Thromboembolism

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BMJ : British Medical Journal

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CI : Contre – Indication

COC : Contraceptifs Oraux Combinés

CMUc : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

DIU : Dispositif Intra-utérin

EE : Éthinylestradiol

EI : Effet Indésirable

EMA : Agence Européenne du médicament

EP : Embolie Pulmonaire

FDA : Food and Drug Administration

FECOND : Fécondité – contraception – Dysfonctions sexuelles

FR : Facteur de Risque

FSH : Hormone Folliculo-stimulant

GnRH : Gonatotropin-Releasing-Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High Density Lipoprotein

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Indice de Confiance

IDM : Infarctus du Myocarde

INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LDL : Low Density Lipoprotein

LH : Hormone Lutéinisante

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse

NR : Non Remboursé

OP : Oestro-Progestative

PE : Précaution d'Emploi

PG : Progestérone

PGR : Plan de Gestion des Risques

PMSI : Programme Médicalisé de Système d'Information

PRAC : Comité pour l'évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance

PS : Professionnels de Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RA : Risque absolu

RR : Risque Relatif

RRa : Risque Relatif Ajusté

SHBG : Sex Hormone Binding Globulin

SMR : Service Médical Rendu

TA : Thrombose Artérielle

TE : Thromboembolie

TG : Triglycérides

TV : Thrombose Veineuse

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

VTE : Veinous Thromboembolism

## Introduction

En France, plus de 200 000 IVG (Interruption Volontaire de Grossesse) sont effectuées chaque année, souvent suite à une mauvaise observance ; ceci peut être dû à une mauvaise tolérance, à la peur d'un risque de thrombose ou à certaines modalités qui peuvent être perçues comme une contrainte. (1)

Le choix d'une méthode de contraception est donc primordial.

La pilule est un moyen de contraception facile d'accès et efficace lorsque l'observance est bonne, mais **une plainte a bouleversé le modèle de contraception français en 2012**, créant une crainte des « générations » de pilules.

Le risque thromboembolique concerne les pilules mais également les contraceptifs parentéraux contenant également des hormones oestroprogestatives (dispositif transdermique et anneau).

Cette thèse a pour but d'apporter des réponses par rapport à ces événements ; en effet, le pharmacien d'officine se doit de comprendre et de savoir expliquer le risque de ces contraceptifs et la conduite à tenir en cas de doute.

Après un bref historique et un rappel du cycle féminin et des différents modes de contraceptions existant (permettant d'aider chaque femme pour trouver le moyen qui lui correspond), j'exposerai les raisons d'une augmentation du risque de thrombose, les différents événements qui se sont déroulés en France et dans le monde concernant la contraception et Diane 35®, puis présenterai des études cliniques explicitant le risque de chaque molécule ou dosage, ainsi que l'évolution de l'utilisation de chaque contraceptif suite à ces débats.

Concernant Diane 35®, un grand nombre de prescription hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) a été observé, avec une utilisation comme contraceptif alors que celui-ci est indiqué uniquement dans certains cas d'acné, d'où l'importance d'une vigilance afin d'éviter certains événements.

# **Partie I :** **Historique**

La commercialisation de la contraception a connu de nombreuses difficultés : en 1872, la **loi Comstock** (Etats Unis) interdisait toute discussion à ce sujet car il était considéré comme dangereux pour les mœurs.

En 1912, **Margaret Sanger**, infirmière New – Yorkaise, assiste à la mort d'une mère de 3 enfants qui avait tenté d'avorter ; suite à cet événement, elle s'engage afin de permettre aux femmes un accès facile (bon marché et facile à prendre) à la contraception.

En 1916, elle crée la première clinique de « contrôle des naissances », elle est arrêtée. En 1923, elle crée le premier centre de planning ; en 1926, il y en avait 250 aux Etats Unis.

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

En 1951, on observe deux événements majeurs :

- Le premier centre de recherche qui travaille sur les hormones sexuelles (Docteur **Gregory Pincus**, biologiste, avec l'aide de **Margaret Sanger**).  
Ceci fut possible grâce à l'aide au financement de **Katherine Dexter McCormick**, militante féministe (les groupes féministes ont financé 2 millions de dollars).
- La synthèse de la noréthistérone (progestatif) à partir de racines d'ignames par **Luis E. Miramontes** et **Carl Djerassi**.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Diminution des doses d'œstrogène (pour améliorer la tolérance et diminuer le risque de thrombose).
- Changement de progestatifs dans le but de diminuer les EI (Effets Indésirables) et d'améliorer l'observance.
- Diminution des doses totales (pilules bi-phasiques ou tri-phasiques).

**Tableau 1 : Les molécules aujourd'hui**

Génération	Molécules
Première	Noréthistérone
Deuxième (dès 1973)	<b>Lévonorgestrel</b> , norgestrel
Troisième (dès 1984)	<b>Désogestrel</b> , <b>gestodène</b> , norgestimate
Quatrième (depuis 2001)	Chlormadinone, diénogest, nomégestrol, <b>drospirénone</b>

Le contraceptif injectable Depo Provera® est autorisé depuis 1981, l'anneau vaginal et le patch contraceptif sont disponibles depuis 2004.

En **1995**, des études épidémiologiques concernant les pilules de 3<sup>ème</sup> génération et le sur-risque de TVP ont provoqué un mouvement médiatique en Angleterre. De 2012 à 2014, de nombreux événements concernant le risque TE (Thromboembolique) se sont déroulés en France et dans le monde. (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8)

# **Partie II : La contraception**

## 1) Rappels

### a) Le cycle menstruel

Le cycle menstruel commence le premier jour des règles, sa durée moyenne est de 28 jours et l'ovulation a lieu autour du 14<sup>ème</sup> jour. Ce cycle est régulé à différents niveaux : l'**utérus** (destiné à accueillir l'embryon) régulé par les **ovaires**, eux-mêmes régulés par l'**axe hypothalamo-hypophysaire** constitué par l'hypothalamus et l'hypophyse.

L'hypothalamus sécrète le **GnRH** (Gonadotropin-Releasing-Hormone) de façon pulsatile ; cette sécrétion est modulée par les hormones ovariennes : progestérone et œstradiol (système de rétrocontrôle négatif). L'hypophyse sécrète les gonadotrophines (cf. glossaire) sous le contrôle de l'hypothalamus, via l'hormone GnRH : **LH** (Hormone Lutéinisante) qui stimule les sécrétions d'**œstrogène** et de **progestérone** par les ovaires et **FSH** (Hormone Folliculo-stimulant) qui stimule la croissance et la maturation des follicules (les ovaires d'une femme contiennent plusieurs centaines de milliers de follicules primordiaux qui contiennent des ovocytes, certains follicules vont mûrir et libérer un ovule).

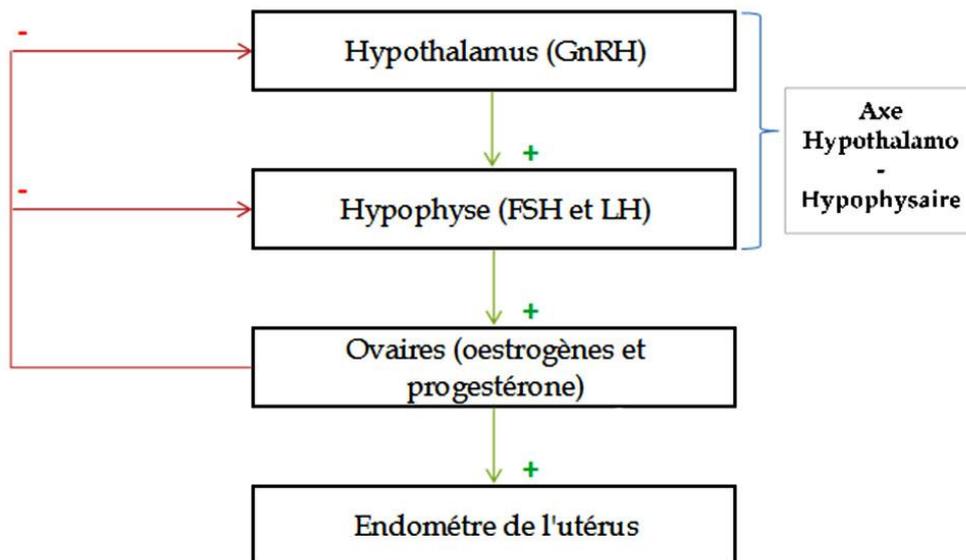


Figure 1 : Régulation hormonale du cycle menstruel (adapté de (9))

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

Il y a quatre phases dans le cycle :

- phase menstruelle
- phase folliculaire
- phase ovulatoire
- phase lutéale

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

Puis, la **phase folliculaire** dure 2 semaines. Le taux d'œstrogène est bas lors des menstruations, il y a donc une diminution du rétrocontrôle et augmentation des sécrétions par l'hypophyse de FSH et LH. L'augmentation progressive du taux de FSH prédomine et provoque la maturation de 3 à 30 follicules primordiaux, avec des récepteurs LH à leur surface. La stimulation des récepteurs LH va ensuite provoquer l'expression du gène de l'aromatase (enzyme transformant l'androstènediol en œstradiol) dans les follicules, d'où l'augmentation du taux d'œstrogène et l'arrêt des règles.

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

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

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

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

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

En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse, les taux d'œstrogène, de progestérone, de FSH et de LH diminuent : cette diminution provoque la phase menstruelle et le début d'un nouveau cycle. (9)

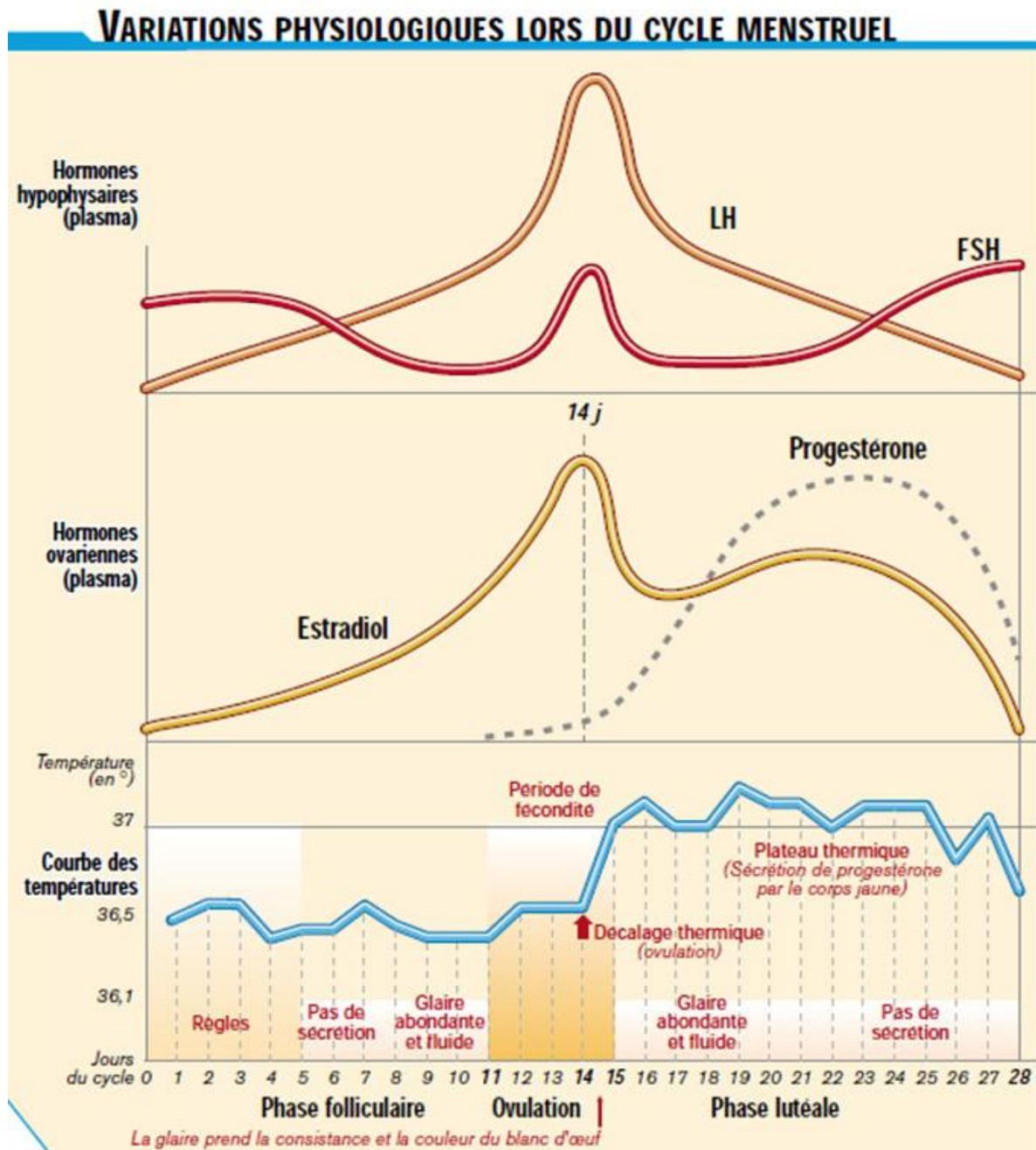


Figure 2 : Variations physiologiques lors du cycle menstruel (10)

### b) Mécanisme d'action de la contraception hormonale

La contraception hormonale est basée sur le principe de « triple verrou ». Elle bloque l'**ovulation** (concerne l'œstrogène et le désogestrel, ainsi que les progestatifs mais de façon inconstante) par inhibition de la sécrétion des gonadotrophines.

Les deux autres verrous sont dus à l'action du progestatif : celui-ci provoque une hypertrophie de l'**endomètre** ainsi qu'une augmentation de la densité et de la viscosité de la **glaire cervicale**, ce qui empêche le passage des spermatozoïdes à travers la celle-ci. Les progestatifs microdosés ont donc

une action sur l'endomètre et sur la glaire cervicale, mais de façon inconstante sur l'ovulation.

La présence d'œstrogène permet de diminuer les doses de progestatif et de corriger l'atrophie de l'endomètre (métrorragies). (10)

## 2) Les contraceptifs

### a) Les méthodes naturelles

- retrait
- abstinence périodique
  - MAMA : Méthode de l'Allaitement Maternel et de l'Aménorrhée (cf. glossaire) ; cette méthode demande un allaitement exclusif et une absence de règles les 6 mois suivant l'accouchement.
  - Méthode d'ovulation : suivi de la température corporelle.
  - Méthode des 2 jours : absence de rapport si il y a eu des sécrétions cervicales abondantes le veille ou le jour même.
  - Méthode des jours fixes : ou méthode Ogino, consiste à ne pas avoir de rapport du 8<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour du cycle (moment présumé de l'ovulation). (11)

### b) Les méthodes locales

- produits spermicides (éponges, crèmes, ovules)
- préservatifs (féminins et masculins)
- diaphragme : coupelle, en silicone ou en latex, que l'on place soi-même dans le vagin au contact du col de l'utérus.
- cape cervicale : dôme très fin, en silicone ou en latex également, que l'on place soi-même dans le vagin au contact du col de l'utérus.

### c) DIU (Dispositif Intra - Utérin) ou stérilet au cuivre

Il est placé dans l'utérus qui rend la muqueuse utérine impropre à la nidation (réaction inflammatoire provoquée par le cuivre), mais il ne rend pas stérile et peut être utilisé chez la femme nullipare (n'ayant jamais accouché).

### d) Les contraceptifs combinés (Oestroprogestatifs)

Comme leur nom l'indique, ces contraceptifs ont une composante oestrogénique (analogue de l'œstrogène) et une composante progestative (analogue de la progestérone) : le type et la dose de chacune de ces composantes vont être déterminants dans le choix du contraceptif.

- pilules
  - Elles peuvent être mono, bi ou tri-phasique : augmentation progressive des doses d'œstrogène et de progestatifs en 2 ou 3 paliers dans le but d'améliorer la tolérance.  
La dose d'œstrogène peut être fixe ou variable tandis que celle de progestatif augmente dans toutes les pilules bi ou tri-phasiques.
  - Il existe des plaquettes de 21 (intervalle libre de 7 jours entre 2 plaquettes) ou 28 comprimés (pilules placebo destinées à limiter les oublis : intervalle libre de 4 jours ou 7 jours).
- dispositif transdermique (Evra®)
- anneau vaginal (Nuvaring®)

Les COC (Contraceptif Oraux Combinés) sont donc déterminés par un type et une dose d'œstrogène, un type de progestatif et une voie d'administration.

#### e) Les contraceptifs progestatifs

Il existe deux types de pilules progestatives en fonction du dosage : des micropilules (dosage en microgrammes) et des macropilules plus fortement dosées (dosage en milligrammes).

Les macropilules progestatives sont contraceptives mais n'ont pas l'AMM dans cette indication, contrairement aux micropilules.

- pilules
- DIU au lévonorgestrel
- implant
- injection (uniquement pour des femmes pour qui l'observance pose problème). (12) (13)

Le tableau suivant permet de comprendre les différences entre toutes ces méthodes.

**Tableau 2 : Comparaison des différentes méthodes contraceptives**

	Prix (€)	Accès	Modalités d'utilisation	Effets indésirables	A utiliser ...	Efficacité (%)	
						Indice de Pearl <sup>1</sup>	Pratique
Méthodes naturelles	0	Très facile	Simple	Aucun	Chaque rapport	1 à 9	20
<b>Méthodes locales</b>							
Spermicide	7 à 19 (NR)	Très facile	Simple, mais conseillé en association (méthode locale ou naturelle)	Rares (allergie, intolérance)	Chaque rapport	18	29
Préservatifs <sup>2</sup>	Très variable (NR)		Simple, le préservatif féminin peut être placé avant le rapport			Masculin : 2 Féminin : 5	Masculin : 15 Féminin : 21
Cape / diaphragme	45 à 60 mais réutilisable (diaphragme : 3,14€)		Simple, peut être placé avant le rapport			Cape : 9 à 26 Diaphragme : 6 (avec spermicide)	Cape : 16 à 32 Diaphragme : 16 (avec spermicide)
DIU au Cuivre	30,5 (65%)	Ordonnance	Simple, pose par un PS (Professionnel de Santé) Invasif <sup>3</sup>	Douleur, trouble des règles, infections et expulsions rares	Tous les 4 à 10 ans	0,6	0,8

<sup>1</sup> L'indice de Pearl est l'indice théorique en pourcentage pour un an d'utilisation de la méthode. Il est de 85% en absence de contraception.

<sup>2</sup> Les préservatifs ont un avantage fondamental : c'est le seul contraceptif qui protège contre les IST (Infections Sexuellement Transmissibles)

<sup>3</sup> La pose ou l'injection par un PS peut provoquer une douleur, mais a l'avantage d'éviter les oublis possibles avec d'autres contraceptions.

	Prix (€)	Accès	Modalités d'utilisation	Effets indésirables	A utiliser ...	Efficacité (%)	
						Indice de Pearl <sup>1</sup>	Pratique
<b>Contraceptifs oestroprogestatifs</b>							
Pilule	1,88 à 14 par plaquette (certaines NR, d'autres 65 %)	Ordonnance	Oublis possibles (12h maximum, 3h pour Cerazette®)	Hormones (progestatif + oestrogénique) : nombreux EI	Tous les jours	0,3	8
Patch	Environ 15 (pour 1 mois, NR)		Oublis/décollement possible (24 h maximum), visible	Augmentation du risque cardiovasculaire et de certains cancers	Toutes les semaines (3 semaines/4)	0,3	8
Anneau	Environ 17 (pour 1 mois, NR)		Oublis / expulsion possible (3h maximum)	Réaction au site pour le patch et l'anneau	3 semaines (pause 7 jours)	0,3	8
<b>Contraceptifs progestatifs</b>							
Pilule	Cerazette : 1,9 à 14/ plaquette (NR) Génériques Cerazette® et Microval® : 1,14/ plaquette (65%)	Ordonnance	Oublis possibles (3h maximum sauf Cerazette® : 12h)	Progestatif : EI liés à l'atrophie de l'endomètre	Tous les jours (plaquettes de 28)	0,3	8
DIU	100,39 (Jaydess®) et 111,13 (Mirena®) (65%)		Simple, pose par un PS <sup>3</sup> Invasif	Douleur, trouble des règles, infections et expulsions rares pour le DIU	Tous les 3 ans (Jaydess®) ou 5 ans (Mirena®)	0,2	0,2
Implant	104,56 (65%)		Simple, pose rapide par un PS <sup>3</sup> Invasif	Des symptômes locaux et une prise de poids pour l'implant	Tous les 3 ans	0,05	0,05
Injection	2,67 (65%)		Simple, injection par un PS <sup>3</sup> Invasif	Réaction au site pour l'injection	Tous les 3 mois	0,3	3

(9) (14)

Le choix d'un mode de contraception se fait donc en fonction des avantages et des inconvénients de chaque mode, en fonction des CI (Contre-indications) et des souhaits de la patiente.

Les pilules OP (Oestro-Progestative) ont :

- Des EI :
  - Troubles digestifs, rétention hydrique, céphalées, mastodynies (douleurs mammaires uni ou bi-latérales), modification de la libido, troubles de l'humeur, irrégularités menstruelles, acné vulgaire, hyperkaliémie pour drospirénone.
  - Une augmentation des risques cardio-vasculaires (notamment accidents coronariens, AVC, TVP et/ou EP).
  - Des cancers du col de l'utérus et du sein.
- Des interactions médicamenteuses (avec les inducteurs enzymatiques).
- Des CI : cardio-vasculaires, carcinologiques et hépatiques.

En cas de CI à la contraception OP, on se dirigera vers un progestatif ou un DIU, ou éventuellement une contraception mécanique. (5) (15)

Les pilules progestatives ont :

- Des EI : mastodynies, œdèmes, douleurs pelviennes, irrégularités menstruelles, aménorrhées.
- Des CI : en cas d'insuffisance hépatique, d'ictères (cf. glossaire) chroniques héréditaires, de cancers du sein, de l'utérus et de grossesse.

Depuis 2015, certaines pilules progestatives sont remboursées par la sécurité sociale, comme par exemple Optimizette gé® et Désogestrel® (génériques de la Cerazette®).

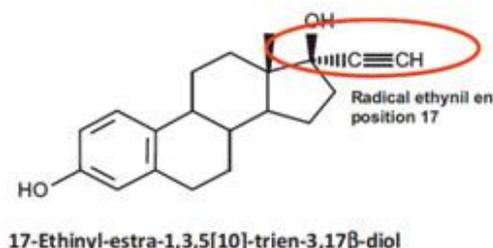
La contraception d'urgence n'augmente pas le risque de thrombose mais ne peut pas représenter un mode de contraception régulier. (5) (16) (17)

### **3) Les molécules OP**

#### **a) Composante oestrogénique**

Elle permet d'avoir une plus grande efficacité et un meilleur contrôle du cycle.

## Éthinylestradiol (EE)



**Figure 3 : éthinylestradiol (18)**

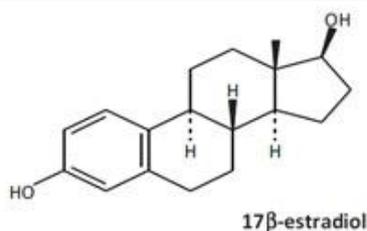
Il s'agit de l'œstradiol additionné d'un groupement éthyle en 17 $\alpha$ .

Ce groupement permet :

- Une meilleure absorption par résistance à la dégradation hépatique et intestinale.
- Une bonne biodisponibilité (cf. glossaire) par liaison uniquement à l'albumine dans le sang, et une absence de liaison à la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) qui inhibe l'action de l'hormone.
- Un cycle entéro-hépatique prolongé (cf. glossaire) et une demi-vie élevée (36 heures) grâce à une élimination lente.

Mais cette molécule peut modifier l'équilibre œstrogène/progestatif au niveau hépatique : impact sur la tolérance métabolique et sur la synthèse de facteurs liés à l'hémostase (cf. partie III).

## « Œstrogène naturel »



**Figure 4 : 17β-œstradiol (18)**

Il s'agit d'une alternative à l'EE, pour laquelle l'équilibre œstrogène/progestatif au niveau hépatique serait moins impacté ; mais le principal obstacle est la difficulté à obtenir un bon contrôle du cycle (saignements intercurrents, troubles diminuant l'observance).

En effet, il faut une imprégnation oestrogénique pour permettre la prolifération de la muqueuse et sa transformation en phase sécrétoire ultérieure, celui-ci est moindre avec l'œstradiol :

- L'absorption est moindre : le  $17\beta$ -œstradiol subit une dégradation intestinale et hépatique. L'absorption peut être améliorée par micronisation ou une estérification mais il faut tout de même des doses en milligrammes.
- L'affinité pour les récepteurs à l'œstrogène est la même mais le  $17\beta$ -œstradiol est rapidement métabolisé au niveau des cellules de l'endomètre.

Pour remédier à ces inconvénients, des solutions ont été proposées : des schémas multi-phase, des progestatifs très progesto-mimétiques. Actuellement, deux spécialités sont commercialisées avec un contrôle du cycle correct :

- Qlaira® : à base de diénogest et de valérate d'œstradiol (ester). Il s'agit d'une pilule **quadri-phasique** : prédominance oestrogénique en début de cycle puis prédominance progestative.
- Zoely® : à base de nomégestrol et de  $17\beta$ -œstradiol. Cette pilule est monophasique grâce à la demi-vie élevée du nomégestrol.

Les saignements intercurrents avec ces deux pilules semblent être proches de ceux observés avec les pilules OP faiblement dosées en EE ; de plus, le cycle s'améliore après plusieurs mois. Ces pilules ne sont pas remboursées. (18) (19)

## b) Composante progestative

Elle détermine la génération de la pilule (selon la date d'arrivée sur le marché).

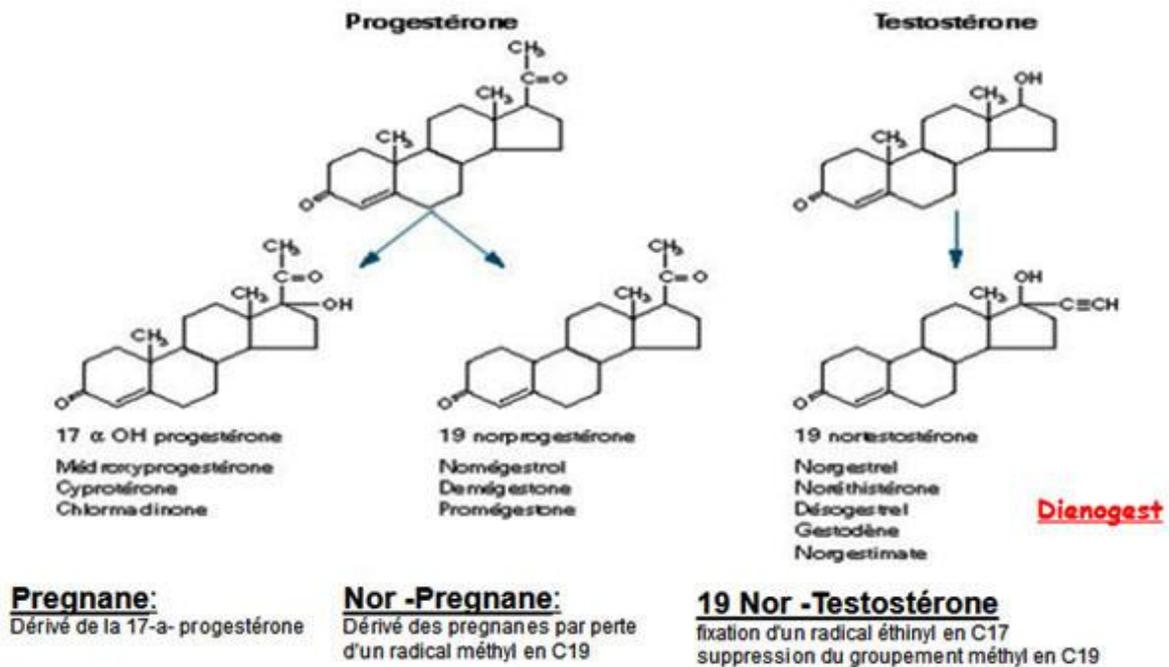
Les progestatifs ont de nombreuses actions :

- progestative
- anti-œstrogène
- anti-androgène (cf. glossaire)
- natriurétique (inhibition compétitive de la liaison de l'aldostérone aux récepteurs **minéralo-corticoïdes** (cf. glossaire) d'où une diminution de la rétention hydrosodée).

Les classes de progestatifs sont les suivantes :

- dérivés de la 17-hydroxyprogestérone
- dérivés norpregnane
- dérivés norstéroïdes : à partir de la testostérone
- autre : diénogest et drospirénone

A partir de la progestérone



✓ **Spironolactone**  
**Drospirénone**

Figure 5 : Structure des progestatifs (20)

A partir de la progestérone

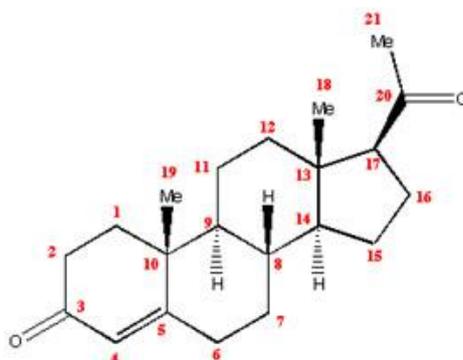


Figure 6 : progestérone (21)

Il s'agit des dérivés pregnanes et des dérivés norpregnanes.

Les dérivés pregnanes (4<sup>ème</sup> génération) sont des dérivés de la 17-hydroxyprogestérone (hydroxylation en C17 de la progestérone). Il s'agit de :

- chlormadinone
- médroxyprogestérone
- cyprotérone

L'hydroxylation permet de résister au premier passage hépatique (cf. glossaire) et donc d'augmenter la biodisponibilité. Par contre, la demi-vie est courte en raison d'une faible liaison à la SHBG.

La cyprotérone est fortement anti-androgénique, notamment au niveau des follicules pilo-sébacés, c'est la molécule présente dans Diane 35®. La médroxyprogestérone a une forte activité glucocorticoïde, elle est présente dans les progestatifs injectables.

Les dérivés norpregnanes (4<sup>ème</sup> génération) sont des pregnanes avec perte du radical méthyle en C19. Il s'agit de :

- démégéstrol
- promégéstrol
- **nomégéstrol**
- trimégestone

Ces dérivés ne possèdent pas d'activité androgénique alors que l'activité anti-gonadotrope est importante, ce qui présente un intérêt en thérapeutique. La trimégestone, molécule dotée d'une forte activité progestative, d'une faible activité androgénique, et n'ayant pas d'activité oestrogénique, est en étude de phase II.

A partir de la testostérone (1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> génération)

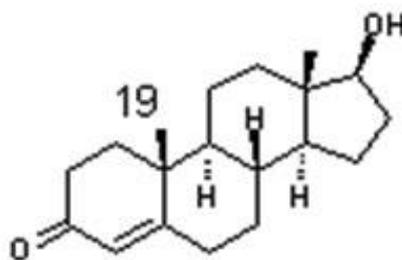


Figure 7 : Testostérone (22)

Il s'agit de **dérivés norstéroïdes**, obtenus par ajout d'un radical éthinyl en C17 et perte d'un groupement méthyle en C19 de la testostérone afin d'obtenir la 19-nortestostérone, ceci dans le but :

- d'augmenter la biodisponibilité (premier passage hépatique)
- d'induire un pouvoir progestatif.

La demi-vie est longue, de 10 à 50 heures, en raison d'une liaison aux protéines plasmatiques.

Les dérivés norstéroïdes ont :

- un puissant effet **anti-gonadotrope** (cf. glossaire), permettant de diminuer les doses d'œstrogène
- une activité **anti-œstrogénique** importante
- mais ils conservent l'activité androgénique de la testostérone (cela provoque des EI : prise de poids, acné, hirsutisme).

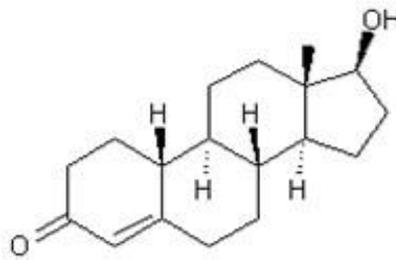


Figure 8 : 19-Nortestostérone (22)

- 1<sup>ère</sup> génération (estrans)

- **noréthistérone**
- éthinodiol
- lynestérol

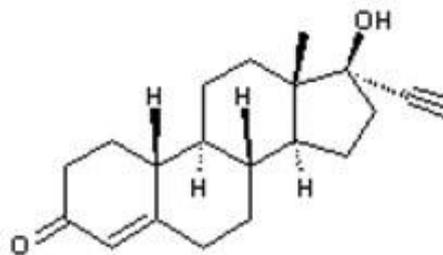


Figure 9 : Noréthistérone (22)

- 2<sup>ème</sup> génération (gonanes)

- norgestrel
- **lévonorgestrel** (forme active du norgestrel)

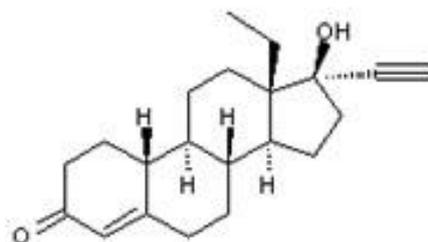


Figure 10 : Lévonorgestrel (22)

Le norgestrel est obtenu par ajout d'un groupement éthyl en C13 augmentant l'action progestative, **anti-gonadotrope**, mais aussi l'activité androgénique.

- 3<sup>ème</sup> génération (gonanes)

- norgestimate : prodrogue du lévonorgestrel et de la norelgestromine (la norelgestromine est considérée comme un progestatif de 3<sup>ème</sup> génération, elle est présente dans le patch Evra®)
- gestodène
- désogestrel (son métabolite actif est l'étonorgestrel, présent dans l'anneau vaginal Nuvaring®)

Ces molécules possèdent une plus faible activité androgénique (donc moins d'EI), moins d'activité anti-œstrogène (donc diminution des doses d'œstrogène), et un puissant effet anti-gonadotrope.

Le gestodène possède une action antiminéralo-corticoïde donc il diminue la rétention hydrosodée ; ce n'est pas le cas des autres dérivés norstéroïdes qui peuvent aggraver une HTA (Hypertension Artérielle). (23)

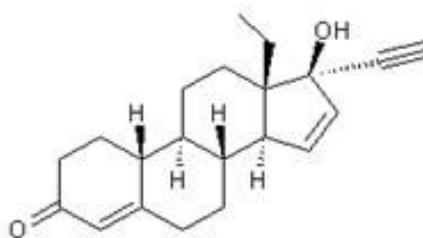


Figure 11 : Gestodène (22)

Autres Molécules : drospirénone, diénogest (4<sup>ème</sup> génération)

- diénogest : 19-norstéroïde sans groupe éthynyl en C17. Le diénogest a des propriétés anti-androgéniques, un fort effet sur l'endomètre (prometteur pour le traitement de l'endométriose), et n'a pas d'activité minéralo-corticoïde.

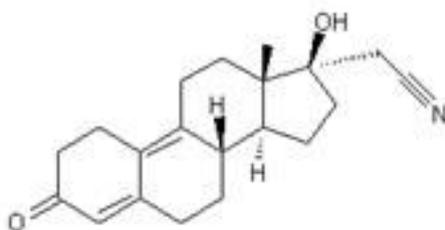
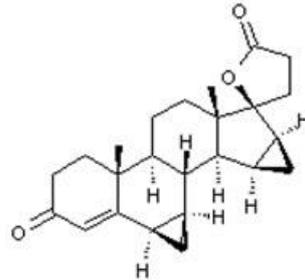


Figure 12 : Diénogest (22)

Valette® (EE 30µg + diénogest 2mg) semble avoir une bonne tolérance et des effets bénéfiques significatifs sur l'acné, la séborrhée (augmentation anormale de la sécrétion de sébum) et l'hirsutisme. Elle n'est pas commercialisée actuellement en France. (24)

- drospirénone : dérivé de la 17-spirolactone.  
Son profil pharmacologique est similaire à celui de la progestérone naturelle : propriétés antiminéralo-corticoïdes (point positif) et effet anti-androgénique.



**Figure 13 : Drospirénone (22)**

Les tableaux suivants permettent de comparer l'activité des différents progestatifs (tableau 3) et de connaître les contraceptifs hormonaux actuellement sur le marché (tableau 4 et 5).

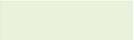
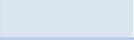
Tableau 3 : Classification et profil d'activité des différents progestatifs (adapté de 17)

Progestatif	Activité progestative	Activité anti - oestrogénique	Activité anti-gonadotrope	Activité androgène	Activité anti-androgène
Progestérone	++	+	+	0	+
Dérivés pregnanes (4 <sup>ème</sup> génération)					
Chlormadinone	++	+	+	0	0
Médroxyprogestérone	++	++	++	+	0
Cyprotérone	++	++	++	0	++++
Dérivés norpregnanes (4 <sup>ème</sup> génération)					
Démégestone	++++	+++	++	0	0
Promégestone	++++	++++	+++	0	0
Nomégestrol	++++	++++	+++	0	0
Dérivés norstéroïdes (1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>ème</sup> , 3 <sup>ème</sup> et 4 <sup>ème</sup> génération)					
Norethistérone	+	++++	+++	++	0
Norgestrel	+++	+++++	++++	++++	0
Norgestimate	+	++	+++	+	0
Gestodène	+++	++	+++++	+++	0
Désogestrel	+++	+	+++++	++	0
Diénogest	+	+	+	0	+
Drospirénone	++	+	+	0	+

Tableau 4 : Contraception hormonale par voie orale

Œstrogène				Progestatif
Oestroprogestatifs (dosage)				
Éthinylestradiol				
Minidosé (< 50 µg d'EE)			Normodosé (≥ 50 µg d'EE)	
Monophasique	Biphasique	Triphasique	Monophasique	
Leeloo® (20 µg) Lovavulo® (20 µg) Ludeal® (30 µg) Minidril® (30 µg) Zikiale® (30 µg)	Adepal® (30 à 40 µg) Pacilia® (30 à 40 µg)	Amarance® (30 - 40 - 30 µg) Daily® (30 - 40 - 30 µg) Evanecia® (30 - 40 - 30 µg) Trinordiol® (30 - 40 - 30 µg)		Lévonorgestrel
			Stediril® (50 µg)	Norgestrel
		Triella® (35 - 35 - 35 µg)		Noréthistérone
Cycleane® (20 µg ou 30 µg) Desobel® (20 µg ou 30 µg) Mercilon® (20 µg) Varnoline® (30 µg) Varnoline continu® (30 µg)				Désogestrel
Melodia® (15 µg) Minesse® (15 µg) Carlin® (20 ou 30 µg) Efezial® (20 ou 30 µg) Felixita® (20 ou 30 µg) Harmonet® (20 µg) Meliane® (20 µg) Minulet® (30 µg) Moneva® (30 µg)		Perleane® (30 - 40 - 30 µg) Phaeva® (30 - 40 - 30 µg) Tri-Minulet® (30 - 40 - 30 µg)		Gestodène
Cilest® (35 µg) Effiprev® (35 µg)		Tricilest® (35 - 35 - 35 µg) Triafemi® (35 - 35 - 35 µg)		Norgestimate

Bellara® (30 µg)				Chlormadinone
Jasminelle® (20 µg)				Drospirénone
Jasminelle continu® (20 µg)				
Yaz® (30 µg)				
Jasmine® (30 µg)				
Convuline® (30 µg)				
Drospibel® (20 µg)				
Belanette® (20 µg)				
Rimendia® (20 µg)				
Œstradiol (dosage)				
Qlaira® (3 - 2 - 1 mg)				Diénogest
Zoely® (1,5 mg)				Nomégestrol
<b>Progestatifs microdosés (dosage)</b>				
	Cerazette® (75 µg)			Désogestrel
	Microval® (30 µg)			Lévonorgestrel

-  1<sup>ère</sup> génération
-  2<sup>ème</sup> génération
-  3<sup>ème</sup> génération
-  4<sup>ème</sup> génération

**Tableau 5 : Contraception hormonale parentérale**

<b>Forme Galénique</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Œstrogène (dosage)</b>	<b>Progestatif</b>
Patch	Evra®	Éthinylestradiol (750 µg soit 20 µg/jour pendant 3 semaines)	Norelgestromine (6 mg soit 150 µg/jour pendant 3 semaines)
Anneau	Nuvaring®	Éthinylestradiol (2,7 mg soit 15 µg/jour pendant 3 semaines)	Étonorgestrel (11,7 mg soit 120 µg/jour pendant 3 semaines)
DIU	Mirena®		Lévonorgestrel (52mg soit 20 µg/jour pendant 5 ans)
DIU	Jaydess®		Lévonorgestrel (13,5 mg)
Implant sous – cutané	Nexpanon® (anciennement Impanon®)		Étonorgestrel (68 mg/ bâtonnet)
Suspension injectable en intra-musculaire	Depo - provera®		Médroxyprogestérone (150 mg)

2<sup>ème</sup> Génération  
 3<sup>ème</sup> génération  
 Progestatifs retards (3 mois pour Depo-provera® et 3 ans pour Nexpanon®)

(16) (9)

#### **4) Le cas particulier de Diane 35®**

Diane 35® est un traitement hormonal anti-acnéique et contraceptif à base de cyprotérone à 2 mg et d'EE dosée à 35 µg.

La cyprotérone est un progestatif, ayant une action anti-gonadotrope, une action progestative et une action anti-androgénique (liaison à la 5α-Dihydrotestostérone) importante (cf. tableau 2). La cyprotérone est assimilée à un progestatif de 3<sup>ème</sup> génération, le risque de thrombose est similaire (cf. partie V).

Diane 35® a obtenu l'AMM en France en juillet 1987 dans l'indication suivante : « Traitement de l'acné chez la femme », celle-ci précisait que « l'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement ».

Actuellement, Diane 35® et ses génériques ont l'AMM dans le « traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer. Pour le traitement de l'acné, ce médicament doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques. Dans la mesure où ce médicament est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé avec d'autres contraceptifs hormonaux ».

L'AMM a été modifiée en France, suite à un retrait temporaire du marché, car ce traitement restait fréquemment utilisé chez les jeunes femmes ayant de l'acné qui souhaitent une contraception. Cependant, dans d'autres pays d'Europe, Diane 35® reste indiqué en ce qui concerne la contraception.

Les EI, PE et CI sont les mêmes que ceux d'une contraception OP. La posologie de Diane 35® est de 1 comprimé par jour (délai de 12 heures en cas d'oubli) pendant 21 jours suivi d'une pause de 7 jours.

En France, l'acétate du cyprotérone existe seul (Androcur®, pas d'AMM dans la contraception) ou associé à l'EE (Diane 35® et ses génériques). Les génériques de Diane 35® actuellement sur le marché sont : Minerva®, Evepar®. Ce médicament n'est pas remboursé. (16) (17) (25)

# **Partie III : Le risque de thrombose**

## 1) Nature du risque

L'augmentation du risque cardio-vasculaire concerne à la fois les événements veineux et les événements artériels. Le risque artériel se traduit par des infarctus du myocarde, des AVC ischémiques, et des artériopathies (cf. glossaire) des membres inférieurs ; le risque veineux se traduit par des TV (Thrombose Veineuse) des membres inférieurs, des embolies pulmonaires, des TV cérébrales et des TV superficielles, la thrombose des autres vaisseaux est rare. (26)

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

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

En effet, le risque augmente avec la dose d'œstrogène, mais diminue avec l'activité anti-oestrogénique du progestatif associé (cf. tableau 3).

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

Le risque est plus élevé la première année (« effet **starter** »), et on observe un retour au risque initial après 4 semaines d'arrêt de traitement. En revanche, le risque disparaît 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement. Il est toutefois important de souligner que le risque peut être qualifié de faible et qu'il reste moins élevé que celui encouru lors d'une grossesse. (27)

## 2) Rappels

### a) L'hémostase

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

#### L'hémostase primaire

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

## La coagulation

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

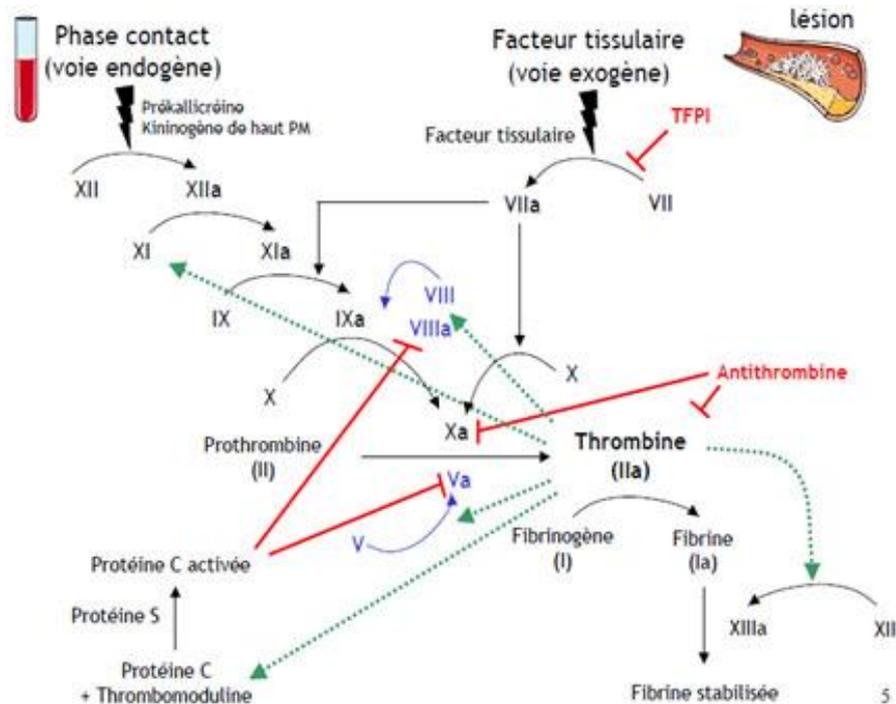


Figure 14 : Schéma de la cascade de la coagulation (28)

Les étapes de la coagulation sont les suivantes :

- L'initiation : elle débute par l'entrée en contact du facteur tissulaire avec le sang et aboutit à la transformation de la prothrombine (II) en **thrombine** (IIa) en **quantité minime**. Cette transformation a lieu sous l'action du **complexe prothrombinase** (Xa/Va), suite à l'activation du facteur X, via le contact entre le facteur tissulaire et le facteur VIIa.
- L'amplification : la thrombine provoque une activation de plaquettes, une activation de facteur V, VIII et IX, favorisant plus encore la formation de complexe prothrombinase, et donc une rétroaction positive sur la transformation de la prothrombine en thrombine, provoquant une génération explosive de thrombine.
- La propagation : la thrombine présente en masse transforme le fibrinogène en **fibrine**, qui polymérise et forme un gel englobant les plaquettes, formant le caillot. La thrombine active également le **facteur stabilisant** de la fibrine (XIII).

- L'extinction : c'est la fin de la cascade de la coagulation par action des facteurs inhibiteurs (principalement l'antithrombine). (29)

**Tableau 6 : Les facteurs de la coagulation**

Facteurs pro-coagulants	Facteurs inhibiteurs de la coagulation
<p><b>Facteur tissulaire</b></p> <p>Facteurs vitamine K dépendants (<b>II, VII, IX, X</b>) : synthèse au niveau hépatique en présence de vitamine K</p> <p>Facteurs <b>V</b> et <b>VIII</b> : cofacteurs d'activation</p> <p><b>Phospholipides</b> des surfaces cellulaires qui permettent l'association des complexes</p> <p><b>Fibrinogène</b></p>	<p><b>Antithrombine</b> : inhibe principalement la thrombine et le facteur Stuart (X)</p> <p>Système de la <b>protéine C</b> : la protéine C activée, en présence de la <b>protéine S</b>, inhibe les deux cofacteurs Va et VIIIa</p> <p><b>TFPI</b> (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) : inhibe le complexe Xa-VIIa-facteur tissulaire</p> <p><b><math>\alpha</math>1-antitrypsine</b> : inhibe principalement le facteur XIa</p> <p><b><math>\alpha</math>2-macroglobuline</b> : inhibe principalement la thrombine</p> <p><b>Système réticulo-endothélial et foie</b> : détruisent et éliminent les facteurs activés de coagulation</p>

### La fibrinolyse

C'est la destruction du caillot :

- Le plasminogène, inactif dans le plasma, est activé par des activateurs : t-PA (tissue-Plasminogen Activator) et urokinase principalement.
- Cela mène à la formation de plasmine, une enzyme protéolytique qui détruit la fibrine.
- La plasmine est ensuite neutralisée :
  - o l' $\alpha$ 2-antiplasmine, une glycoprotéine, forme avec la plasmine un complexe inactif
  - o le TAFI (Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor), une enzyme, inhibe la liaison plasminogène-fibrine
  - o le PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor) inhibe le t-Pa et l'urokinase. (30)

Il existe un équilibre finement régulé entre tous les acteurs : facteurs procoagulants, inhibiteurs, système fibrinolytique. La perte de cet équilibre peut provoquer une thrombose ou une hémorragie **au niveau veineux** surtout. Le foie intervient dans la production des facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse (excepté le facteur VIII et le t-Pa) ainsi que dans la synthèse des inhibiteurs de la coagulation (excepté le TFPI). (31)

#### b) Le métabolisme lipidique

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

Leurs rôles sont les suivants :

- Cholestérol : rôle dans la formation des membranes cellulaires, dans la synthèse des hormones stéroïdiennes et des sels biliaires.
- TG (Triglycérides) : source d'acides gras et réserve d'énergie au niveau des tissus adipeux, utilisable par les muscles.

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

- HDL (High Density Lipoproteins) : liaison du cholestérol avec l'apoprotéine A et formation du HDL-cholestérol : transport du cholestérol des tissus vers le foie et les reins pour qu'il soit catabolisé et éliminé. Il s'agit du « bon cholestérol ».
- LDL (Low Density Lipoproteins) : liaison du cholestérol avec l'apoprotéine B et formation du LDL-cholestérol : transport du cholestérol vers les tissus (formation des plaques athéromateuses par pénétration du cholestérol sous l'intima des vaisseaux). Il s'agit du « mauvais cholestérol ».
- IDL (Intermediate low Density Lipoproteins) : transport des TG et du cholestérol.
- VLDL (Very Low Density Lipoproteins) : contient des TG endogènes essentiellement et du cholestérol (une augmentation du taux de VLDL est associée à une augmentation du taux de TG).
- Les chylomicrons (les moins denses) : fixent principalement les TG alimentaires (de l'intestin vers les tissus). (9)

Les AGNE (Acide Gras Non Estérifiés) sont majoritairement liés à l'albumine, leur estérification permet la formation des lipides. Le schéma suivant permet de comprendre le métabolisme des lipides.

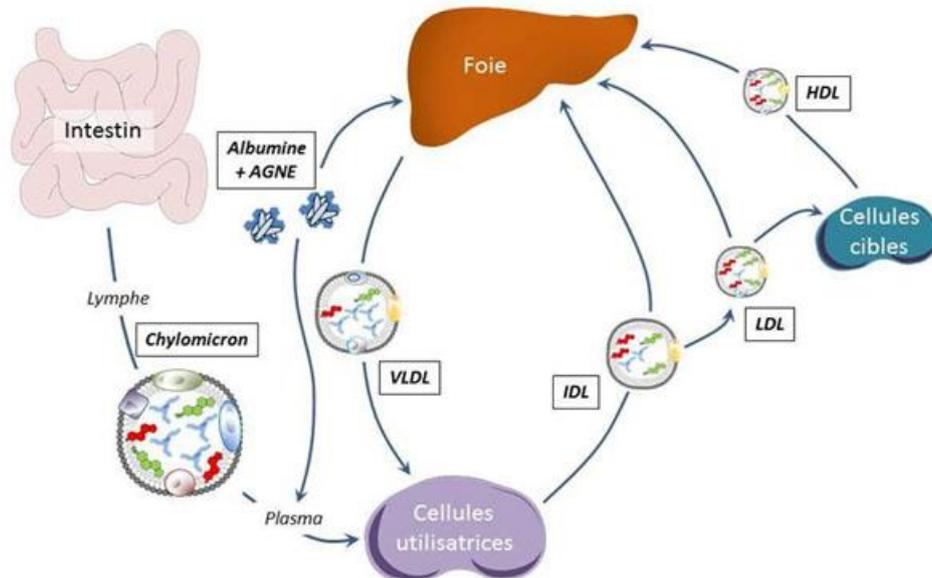


Figure 15 : Transport des acides gras dans l'organisme (32)

### c) Les plaques d'athérome

Une plaque d'athérome est un dépôt composé principalement de lipides (associé à du sang, des glucides, des fibres) sur la paroi des artères, provoquant une lésion de la paroi. Les **plaques** se caractérisent par une chape contenant des fibres collagènes et des cellules inflammatoires qui entoure un noyau rempli de débris cellulaires et de lipides.

La grande majorité des plaques d'athérome sont **asymptomatiques** et stables mais ces plaques peuvent conduire à une obstruction du vaisseau (d'où des symptômes : douleurs, vertiges, essoufflements, ...) ou une **rupture de la plaque** menant à une **thrombose** : IDM (artère coronaire), AVC (artère carotide), AOMI (Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs). (33)

### d) La SHBG

La SHBG est la protéine de transport de la testostérone et de l'œstradiol. Un taux élevé est synonyme d'une forte concentration en œstrogène et d'une faible concentration d'androgène, et vice-versa. (34)

### e) Le système hormonal rénine-angiotensine-aldostérone

Ce système permet un contrôle de la tension artérielle. La synthèse de l'angiotensinogène a lieu au niveau du foie, sa transformation en angiotensine par la rénine a ensuite lieu au niveau du rein, puis l'enzyme de conversion (située au niveau de l'endothélium pulmonaire et rénal) permet

d'obtenir l'angiotensine II qui a l'action suivante : une vasoconstriction, une sécrétion d'aldostérone au niveau des glandes surrénales et donc une rétention hydrosodée et une tension artérielle augmentée.

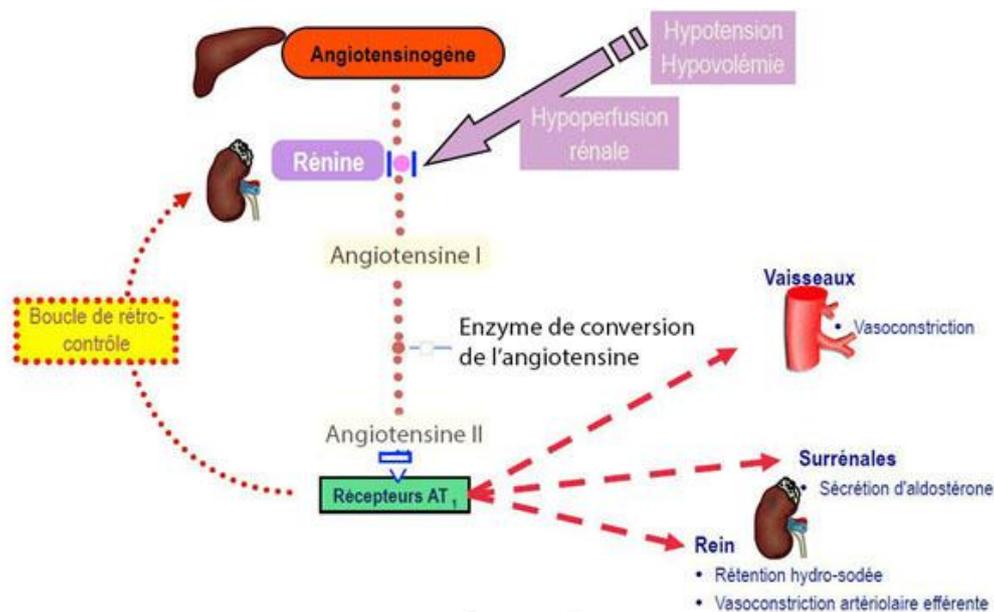


Figure 16 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone (35)

### 3) Augmentation du risque de thrombose

#### a) Au niveau hépatique

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

L'équilibre œstrogène/progestatif serait corrélé à :

- la capacité de synthèse des facteurs de coagulation
- une anomalie du métabolisme glucido-lipidique

#### Capacité de synthèse des facteurs de la coagulation

- Une augmentation des taux de certains facteurs procoagulants (fibrinogène, VII, X et particulièrement le facteur II et le facteur VIII) et une légère diminution du taux de facteur V. La différence du taux de facteur II entre 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération est néanmoins faible.
- Une diminution des taux d'inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, et particulièrement la protéine S et le TFPI). On

observe une plus grande diminution avec la 3<sup>ème</sup> génération, la drospirénone et l'acétate de cyprotérone.

- L'augmentation du taux de facteurs procoagulants et la diminution du taux d'inhibiteurs de la coagulation provoquent une résistance acquise à la protéine C, menant à une augmentation de la génération de facteur IIa. Il existe une corrélation négative entre taux de protéine S et de TFPI et résistance à la protéine C. Cependant, on observe une légère augmentation de l'activité de la **protéine C**, celle-ci est contrebalancée par une **augmentation** de certains de ses **inhibiteurs**.
- Une modification de l'activité fibrinolytique : diminution du taux de PAI-1, augmentation de l'activité du t-PA et du plasminogène favorisant l'activité fibrinolytique ; cela est partiellement compensé par une augmentation du TAFI.

Les progestatifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ont moins d'activité androgénique (le but étant de diminuer les EI) et moins d'activité anti-oestrogénique, ils augmentent donc la biodisponibilité de l'EE. Le « climat oestrogénique » est donc plus présent (augmentation du taux de SHBG), et l'équilibre entre l'activité oestrogénique et androgénique s'en trouve modifié : déséquilibre entre les processus de coagulation et de fibrinolyse favorisant la thrombose. Ces effets sont dose-dépendants mais persistent dans les pilules récentes faiblement dosées. Le risque de thrombose est multifactoriel : il y a une synergie entre les FR génétiques et acquis, ce qui explique qu'il y a un taux de thrombose plus élevé la première année.

Le tableau suivant résume les effets des COC sur les paramètres hémostatiques. (13)

**Tableau 7 : Effets des COC sur les paramètres hémostatiques (36)**

	2nd gen	3rd gen
Coagulation factors		
Prothrombin	↑	↑
Fibrinogen	↑	↑
Factor V	↓	↓
Factor VII	↑	↑
Factor VIII	↑↓	↑
Factor X	↑	↑
Anticoagulant system		
Antithrombin	↑↓	↓
α <sub>2</sub> -macroglobulin	↑	↑
α <sub>1</sub> -antitrypsin	↑	↑
Protein C inhibitor	↑↓	↑
Protein C	↑	↑
Protein S <sub>total</sub> and free	↓	↓
APCsr (aPTT-based assay)	↑↓	↓
APCsr (ETP-based assay)	↑	↑
Fibrinolytic system		
tPA, antigen	↓	↓
tPA, activity	↑	↑
PAI-1, Ag, ng/ml	↓	↓
PAI-1, act, U/ml	↓	↓
Plasminogen, act, %	↑	↑
TAFI, Ag, %	↑	↑

En ce qui concerne les contraceptifs non oraux, on pourrait penser que le risque est moindre, en raison de l'absence de premier passage hépatique, mais ce n'est pas le cas (cf. partie V.). Il est intéressant de noter que, en contraste avec la majorité des autres protéines impliquées dans la coagulation, une large fraction de TFPI est synthétisée par les cellules endothéliales ; cette synthèse dépend du taux d'œstrogène et/ou de progestérone.

Il existe peu d'études pour les progestatifs à base de progestérone seulement, celles-ci ne montrent pas d'implication dans le risque de thrombose et montrent des effets favorables sur les FR de thrombose, y compris la résistance à la protéine C et le taux de SHBG. (36)

### Anomalie du métabolisme glucido-lipidique

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

En ce qui concerne le métabolisme lipidique, les œstrogènes permettent un bénéfice vasculaire, l'effet des progestatifs est inverse ; les perturbations du métabolisme lipidique sont donc liées à l'effet androgénique des molécules et concerne principalement les **norstéroïdes**. Le profil lipidique est peu modifié par les microprogestatifs, les pregnanes et les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération, moins androgéniques. (37)

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

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

La chlormadinone n'a pratiquement pas d'effet sur le métabolisme lipidique et glucidique ainsi que les facteurs de coagulation. La cyprotérone, la drospirénone et le diénogest sont également bien tolérés au plan métabolique. (15) (5)

## b) Tension Artérielle

La tension artérielle est un facteur de risque de thrombose, l'hypertension favorisant l'épaississement des artères et la formation de plaques d'athérome. La tension artérielle peut être augmentée, cependant, l'augmentation reste faible et ne pose pas de problème chez les femmes sans FR associés n'étant pas sujettes à l'hypertension.

L'œstrogène naturel a un effet vasodilatateur et vasculoprotecteur connu. C'est pourtant la composante oestrogénique la principale responsable ; ceci s'explique par le fait que lors du premier passage hépatique de la molécule, il y a une stimulation de la synthèse d'angiotensinogène et donc une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Quand au progestatif, plus sa dose est élevée et plus il est androgénique, plus il a un impact sur la tension artérielle, les androgènes favorisant la rétention d'eau. Les progestatifs microdosés semblent dénués d'action sur la tension. (23)

## 4) Les facteurs de risques

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

Le prescripteur se doit :

- d'effectuer un interrogatoire sur les antécédents de la patiente et de sa famille
- d'identifier un tabagisme
- d'effectuer un examen clinique (détection d'une éventuelle HTA)
- d'effectuer un bilan biologique : cholestérol, TG, glycémie (entre 3 et 6 mois après le début du traitement puis à renouveler tous les 5 ans)
- d'informer la patiente et choisir avec elle la contraception adaptée. (38)

Le risque de thrombose est favorisé par :

- un âge supérieur à 35 ans
- l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- des troubles cardiovasculaires : fibrillation atriale (cf. glossaire), arythmie, coronaropathie, valvulopathie
- des trajets d'une durée supérieure à 4 heures
- certaines maladies (cf. glossaire) : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome urémique
- certaines médicaments : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, ...

Le risque de TV est particulièrement augmenté par :

- le tabagisme
- une immobilisation prolongée (supérieure à une durée de 3 jours)
- une intervention chirurgicale  
*Il est conseillé d'utiliser une contraception non hormonale 4 semaines avant une intervention ou une immobilisation et 2 semaines après un retour à une mobilité complète.*
- des antécédents familiaux ou personnels de TV  
*Une recherche de thrombophilie n'est effectuée que si la personne a un antécédent personnel ou familial concernant un parent du 1<sup>er</sup> degré avant 50 ans. (39)*
- une prédisposition génétique ou acquise (thrombophilie) :
  - o déficit en antithrombine, protéine C ou protéine S (inférieur ou égal à 50%)
  - o résistance à la protéine C activée ou mutation du facteur V de Leiden (il s'agit de la mutation du facteur V qui provoque la formation d'un facteur appelé facteur V Leiden, ce facteur V Leiden est résistant à la protéine C)
  - o hyperhomocystéinémie et le syndrome des antiphospholipides (cf. glossaire)
  - o mutation du gène de la prothrombine.  
*Tous ces examens ne sont pas remboursés !*
- un post partum précoce (4 semaines si accouchement par voie basse, 6 semaines pour césarienne).

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

- le tabagisme
- l'HTA (il s'agit d'une CI si celle-ci est supérieure à 160/100 mmHg et d'un FR si celle-ci est supérieure à 140/90 mmHg)  
*Il convient d'être vigilant à la prise de médicaments vasoconstricteurs, de dérivés de l'ergot de seigle ou de drogues.*
- le diabète (CI s'il y a présence de complications vasculaires)
- une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie
- des antécédents familiaux ou personnels d'IDM, AVC, AIT (Accident Ischémique Transitoire), angor (parents du 1<sup>er</sup> degré avant 50 ans)
- des antécédents de migraine avec aura
- la présence du syndrome des antiphospholipides : thrombophilie acquise
- le foramen ovale (anomalie de la cloison entre les deux oreillettes) ou ASIA (Anévrisme du Septum Inter-Auriculaire). (40)

Le médecin doit prévenir la patiente du risque (par exemple, par le biais d'un document écrit, précisant les risques, et les signes pouvant évoquer une phlébite ou une EP) et que celui-ci est plus élevé si celle-ci a des FR, fait de longs trajets, ou a accouché récemment. Il avait été évoqué après les événements médiatiques sur ce risque, que le médecin prescripteur doive

mentionner sur l'ordonnance qu'il a bien informé la patiente des risques, mais cette idée n'a pas abouti suite à la réticence des médecins. (41) (5) (13)

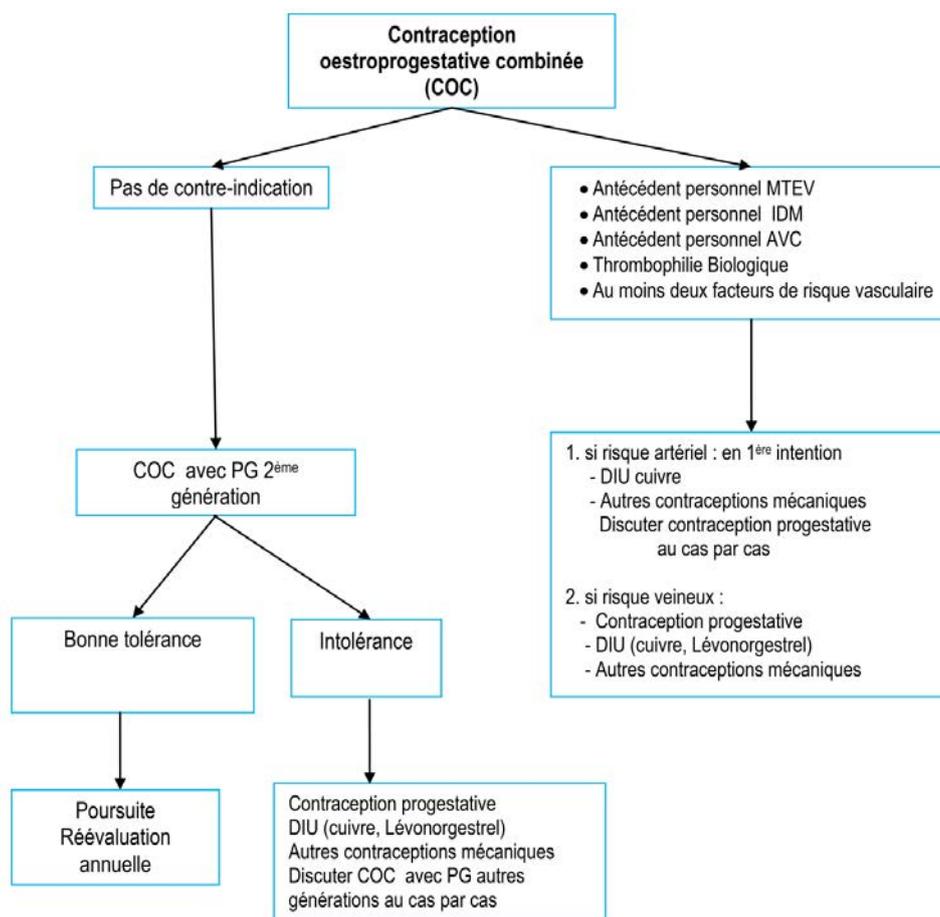
Ce risque de thrombose conduit donc à certaines CI de la contraception OP :

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

Les facteurs suivants sont considérés comme sérieux :

- o dyslipidémie sévère (LDL > 2,20 g/L ou TG > 2,00 g/L)
- o diabète avec symptômes vasculaires, hypertension sévère, dyslipoprotéinémie sévère ou tabagisme (plus de 15 cigarettes par jour) après 35 ans
- o prédisposition génétique ou acquise aux TV ou TA
- o présence ou antécédents de pancréatite, associée à une hypertriglycéridémie sévère
- o migraines avec antécédents d'aura. (42)

Les recommandations de la SFG (Société Française de Gynécologie) sont les suivantes :



**Figure 17 : Recommandations pratiques de la SFG (39)**

**Partie IV :**  
**Événements**  
**concernant le**  
**risque**  
**thrombo-**  
**embolique**

## 1) La contraception oestro-progestative

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

### a) En France

Dès 1997, les mentions légales des COC devaient informer de l'augmentation du risque, le RPC a ensuite été mis à jour régulièrement en fonction des données.

En 2007, certaines pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération obtiennent leur remboursement, mais la commission de la transparence précisait qu'il n'y avait pas d'amélioration du service médical rendu, compte tenu du risque accru de thrombose.

Le 26 octobre 2011, le BMJ (British Medical Journal) publie une **étude** qui montre que le risque de TE est deux fois plus élevé pour les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ; l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) en informe les PS et les patients via son site le mois suivant (14 novembre). (43)

Le 16 avril 2012, l'ANSM organise une réunion d'experts sur les contraceptifs oraux. Dès le 1<sup>er</sup> octobre 2012, les pilules de **2<sup>ème</sup> génération** à base de lévonorgestrel sont recommandées en **première intention** (mais il convient de ne pas stopper ou changer un traitement de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération si celui-ci se passe bien). (44)

Le 4 novembre 2012, la HAS (Haute Autorité de Santé) diffuse une **fiche de bon usage** concernant les contraceptifs OP. Cette fiche précise qu'il n'y a aucune étude qui démontre que les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération montrent un avantage du point de vue de la tolérance. (45)

Le 19 septembre 2012, la HAS rend son avis : le SMR est insuffisant, la Ministre des Affaires Sociales et de Santé Marisol Touraine prend alors la décision d'un **déremboursement** des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération.

En novembre 2012, le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) d'Evra® est modifié, mentionnant que le risque est 2 fois plus élevé avec Evra® qu'avec un contraceptif à base de lévonorgestrel. (46)

Le début du débat médiatique (journal Le Monde) a lieu suite au dépôt d'une **plainte** contre l'ANSM et le laboratoire Bayer en décembre 2012, par une femme de 25 ans ayant eu un AVC imputable au générique de la pilule Meliane® en juin 2012 ; cette femme était atteinte d'une anomalie de la coagulation (une mutation du gène de la prothrombine), découverte plusieurs années après l'accident ; d'autres plaintes sont déposées par la suite. Les réclamations des femmes sont un retrait du marché, ou une

information sur les risques, ainsi qu'un dépistage systématique des anomalies de coagulation avant le début du traitement.

Le député socialiste Gérard Bapt, qui a présidé la mission parlementaire d'enquête sur le Mediator®, n'hésite pas à souligner que « les recommandations de prescription de ce style de pilule ne semblent dans un certain nombre de cas pas respectées », et que « les pharmaciens délivrent ces pilules sans avoir les conseils et les précautions d'usage vis-à-vis des patientes ». (47)

Le 21 décembre 2012, l'ANSM informe à nouveau les prescripteurs. Elle précise :

- De privilégier les pilules de 2<sup>ème</sup> génération.
- De rechercher les FR avant de mettre en place un traitement.
- D'alerter les femmes sur le risque et alerter des signes cliniques.
- De surveiller la tolérance au traitement. (38)

Le 2 janvier 2013, le déremboursement des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération est avancé de 6 mois et prend effet le 31 mars 2013.

Le 4 janvier 2013 est organisée une réunion de concertation avec les PS spécialisés dans la prise en charge des femmes en âge de procréer (gynécologues obstétriciens, sages-femmes, infirmiers, plannings familiaux) et le 8 janvier, une autre réunion a lieu avec les représentants des PS prescripteurs et dispensateurs de COC.

Le 11 janvier 2013, l'ANSM met en ligne :

- des recommandations à l'attention des firmes concernant la **publicité** pour les contraceptifs OP
- le dossier «Pilules oestroprogestatives et risque thromboembolique veineux»

Lors du communiqué de Presse le 11 janvier 2013, Marisol Touraine réaffirme « l'importance de la contraception dans les meilleures conditions de sécurité ». Elle a déjà sollicité l'ANSM afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (campagne d'information auprès des PS) et annonce le lancement d'une procédure d'arbitrage Européenne par la France (cf. b).

Du 23 janvier au 11 mars 2013, un **numéro vert** est mis en place pour répondre aux questions des femmes : **16 117 appels**.

Le point d'information du 30 mai 2013 informe d'une **modification du RCP** de Nuvaring® : celles-ci mentionnaient que le risque de TV n'était pas

connu. Depuis avril 2013, la mise en garde suivante est présente dans les RCP de l'anneau Nuvaring® :

« Les études épidémiologiques ont montré des résultats contradictoires concernant le risque d'accidents thrombo-emboliques veineux avec l'utilisation de Nuvaring. Sur la base de cohortes prospectives et rétrospectives le risque relatif de thrombose veineuse associé à l'utilisation de Nuvaring comparé à l'utilisation de contraceptifs combinés oraux contenant du lévonorgestrel (appelés aussi contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération) varie de 0,96 (non augmenté) à 1,90 (augmenté) ». Les PE et CI sont donc les mêmes que pour les COC. (48)

En **février 2014** : une **lettre de l'ANSM** aux PS présente une évaluation des données concernant les risques TE sous COC à l'échelle Européenne suite à la procédure d'arbitrage lancée par la France (cf. b). (26) Le même mois, l'ANSM publie **un document d'aide à la prescription** concernant les COC rappelant dans quels cas la prise de COC est CI, dans quels cas il faut vérifier la pertinence de la prescription (présence de FR). Ce document rappelle aussi les informations à dire à la patiente : les situations où la patiente doit prévenir un PS qu'elle prend cette contraception, ainsi que les situations où le risque de thrombose est plus élevé (cf. Annexes). (41)

Le communiqué du 13 mai 2014 présente les résultats de **l'enquête FECOND** (Fécondité – Contraception – Dysfonctions sexuelles), montrant qu'il n'y a pas de désaffection des femmes pour la contraception (cf. partie VI). (49)

Une carte d'information sur les risques de formation de caillots sanguins sera intégrée dans les boîtes de chaque pilule.

## b) **En Europe**

En 1995, un mouvement médiatique provoque un vent de panique en Angleterre (« pill scare ») suite à trois publications rapportant un risque de thrombose. On a ensuite observé dans les années 2000 un recul du recours à la pilule. (13)

**En 2001**, le risque de thrombose des COC de 3<sup>ème</sup> génération est réévalué, les **recommandations** de l'EMEA (Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament) indiquent de prendre en compte le risque TE lors de l'initiation d'une contraception, le sur-risque doit être mentionné dans l'AMM. (50)

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

En mai 2011, le risque thrombogène des contraceptifs oraux à base de drospirénone est réévalué, le sur-risque lié à la drospirénone est équivalent à

celui des progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération. Le rapport bénéfice/risque reste positif mais le RCP est mis à jour.

Le 22 janvier 2013, **l'ANSM lance une procédure d'arbitrage Européenne** (cf. annexes). Le but est que les pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération soient indiquées en première intention, que les données de pharmacovigilance soient rendues publiques et qu'il soit plus facile pour les PS de déclarer un EI. La France et le Royaume-Uni sont en charge du dossier. (51)

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

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

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

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

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

- Une modification des AMM est effectuée, en particulier, une mise à jour des incidences de TV en fonction des données épidémiologiques les plus récentes.
- Des documents éducationnels et d'information à destination des femmes et des PS, établis au niveau européen, vont être adaptés au plan national.
- Des études épidémiologiques complémentaires doivent être réalisées pour les contraceptifs OP pour lesquels il n'existe pas de données ou des données insuffisantes concernant leur risque TE. (52)
- Pour les initiations de traitement et les femmes avec un risque de TE veineuse, il est recommandé de prescrire un COC avec un faible risque documenté de TE veineuse (lévonorgestrel, norethistérone, norgestimate). Les autres molécules sont donc à prescrire uniquement en continuité de traitement et chez des femmes pour lesquelles la tolérance le nécessite.
- Des mesures d'accompagnement sont mises en place : lettres aux PS, carte patiente, documents d'aide à la prescription, « questions-réponses ». (53)
- Une étude de sécurité après commercialisation est imposée, afin de mieux caractériser le risque d'événements TE dus à la chlormadinone. Le rapport final de cette étude doit être soumis avant décembre 2018.

Cependant, le CHMP a considéré que la rubrique Fertilité, grossesse et allaitement du RCP doit être modifiée pour mentionner l'augmentation du risque d'événement TE pendant la période du post-partum, pour assurer la cohérence avec la rubrique des mises en garde du RCP. Aucune autre modification n'a été jugée nécessaire. (54)

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission Européenne qui a adopté le 16 janvier 2014 une décision juridiquement contraignante pour la mise à jour des informations sur tous les contraceptifs OP dans toute l'Union Européenne. Une lettre d'informations destinée aux PS a par la suite été diffusée afin de les informer de ces conclusions. (55)

En 2013, on a observé une augmentation du nombre d'IVG (4,7 %), mais c'est aussi cette année là qu'a été mise en place la gratuité de cet acte ; on peut donc se demander quelle est la part de responsabilité des événements médiatiques et de la gratuité de l'IVG par rapport à cette diminution (cette question est source de débat). (56)

### c) Dans le monde

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

La FDA a finalisé en avril 2012 la réévaluation du risque de TV associé aux COC contenant de la drospirénone. La FDA a refusé, en 2013, la demande du groupe de consommateurs « Public Citizen » de retirer du marché les pilules de 3<sup>ème</sup> génération. La FDA considère donc que le rapport bénéfice/risque des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération reste positif. (13)

En décembre 2011, l'agence canadienne a rappelé que même s'il existe un sur-risque, le risque absolu de TV reste très faible chez les femmes prenant un COC contenant de la drospirénone. L'agence canadienne recommande aux PS d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque individuel avant de prescrire ces COC.

En Allemagne, un formulaire de consentement est proposé aux femmes.  
(6) (57) (58) (59) (13)

## 2) Diane 35®

Diane 35® est sur le marché depuis 1987, les mises en garde concernant le risque TE veineux et artériel ont été introduites dans le RCP dès octobre 1997 et actualisées selon le schéma commun des oestroprogestatifs en 1998 et 2011. (60)

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

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

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

Le rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable dans le traitement de l'acné et l'ANSM décide d'engager une procédure de suspension d'AMM (à la date du 21 mai 2013). (61)

En mai 2013, le PRAC :

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

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

**L'arbitrage de la Commission européenne**, rendu le 25 juillet 2013, a conclu à un rapport bénéfice/risque favorable, mais l'indication a été restreinte : elle est **limitée au traitement de deuxième intention de l'acné modérée à sévère** dans un contexte d'hyperandrogénie et/ou d'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer (après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique). Il a également été précisé que ces spécialités ont une action contraceptive et qu'elles ne doivent donc pas être prescrites en même temps qu'un autre contraceptif hormonal. Les informations concernant le risque TE associé à l'utilisation de Diane 35® et de ses génériques ont été renforcées dans l'AMM.

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

Suite à cette décision européenne, l'ANSM a donc levé la suspension des AMM : certaines spécialités ont été remises sur le marché français depuis janvier 2014. (62) (17)

En décembre 2014, une lettre aux PS informe de la mise à disposition de documents visant à minimiser le risque TE : document d'aide à la prescription et carte patiente (qui sera intégrée dans chaque boîte des spécialités concernées) ; ces documents sont validés par les autorités françaises et européennes dans le cadre du PGR (cf. annexes). (63)

**Partie V :**  
**Principales**  
**études**  
**concernant le**  
**risque**  
**thrombo-**  
**embolique**

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

### **1) Les cas notifiés par le système de pharmacovigilance**

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

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

#### **a) Déclarations concernant les COC**

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

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

Il y a eu **52 déclarations** de TA : 25 concernant la 2<sup>ème</sup> génération, 23 concernant la 3<sup>ème</sup> génération et 4 concernant la 4<sup>ème</sup> génération. Il s'agit principalement d'AVC (40%) et d'IDM (35%).

Entre le 4 janvier et le 31 janvier 2013, il y a eu 36 déclarations supplémentaires (31 TV et 5 TA), il y a toujours une recrudescence des déclarations après médiatisation. Ces nouvelles déclarations concernant principalement la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> génération. Les FR ne sont pas analysables de façon fiable car le nombre de cas est faible et ils n'ont été rapportés que dans moins d'un tiers des cas. (64)

#### **b) Déclarations concernant Diane 35® et ses génériques**

De 1987 (AMM en France) au 5 août 2014, 324 cas ont été déclarés :

- 315 de type veineux
- 7 de type artériel
- 2 non déterminés

**Les indications** du traitement ne sont rapportées que dans 147 cas et font apparaître une utilisation majoritaire pour contraception (55 %) et dans l'acné (33 %). **La présence de FR** est retrouvée chez 209 femmes (64,5 %), 51 femmes présentent à la fois un facteur de risque clinique et biologique, ces événements sont donc potentiellement évitables. (65)

## **2) Données de pharmaco-épidémiologie**

### a) **En France**

#### **Observation dans 30 hôpitaux français**

Il s'agit d'une étude effectuée par les centres régionaux de pharmacovigilance de 30 hôpitaux français ; les centres ont utilisé les données des PMSI (Programme Médicalisé des Systèmes d'Information), permettant d'obtenir des informations sur l'ensemble des hospitalisations sur le territoire français.

**Les objectifs** étaient d'évaluer, parmi les événements TE graves (AVC, IDM, EP) le nombre de femmes exposées à la contraception hormonale ou l'acétate de cyprotérone, d'analyser les FR et de quantifier la « sous – notification » spontanée.

**La Méthode** consiste en une requête dans les données des PMSI en mars 2013 : analyse des données administratives et cliniques des femmes de 15 à 49 ans non enceintes dont l'année de sortie de séjour est 2012. Ont été incluses, les femmes dont le dossier médical mentionnait la prise d'un contraceptif hormonal ou d'acétate de cyprotérone, depuis au moins un mois avant l'événement (appel au généraliste, gynécologue ou/et à la pharmacie si besoin). Pour l'acétate de cyprotérone, l'indication était également collectée.

**Les centres de pharmacovigilance ont inclus 2966 cas dont 803 (27,1%) avec exposition :**

- 56,3% d'événements veineux (43,1% d'EP et 13,2% d'AVC)
- 43,7% d'événements artériels (37,5% d'IDM et 6,2% d'ischémies cérébrales)

✓ Contraceptifs

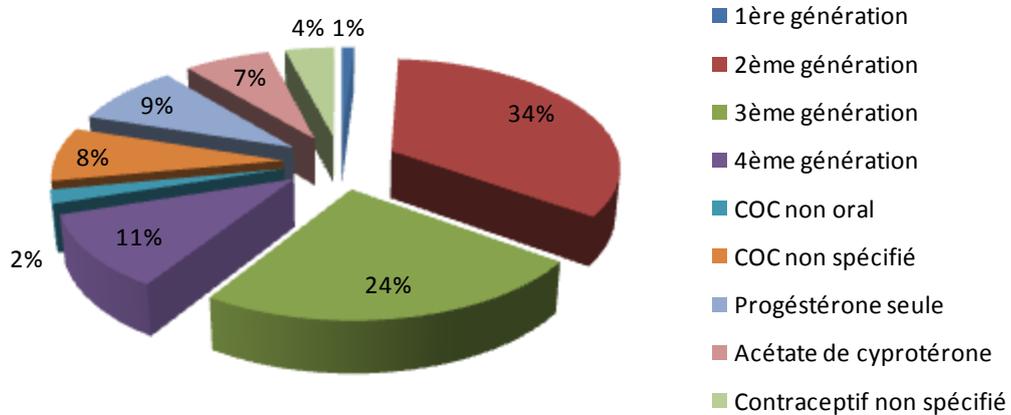


Figure 18 : Répartition des contraceptifs

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

✓ Profil artériel ou veineux

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

✓ Âge des patientes

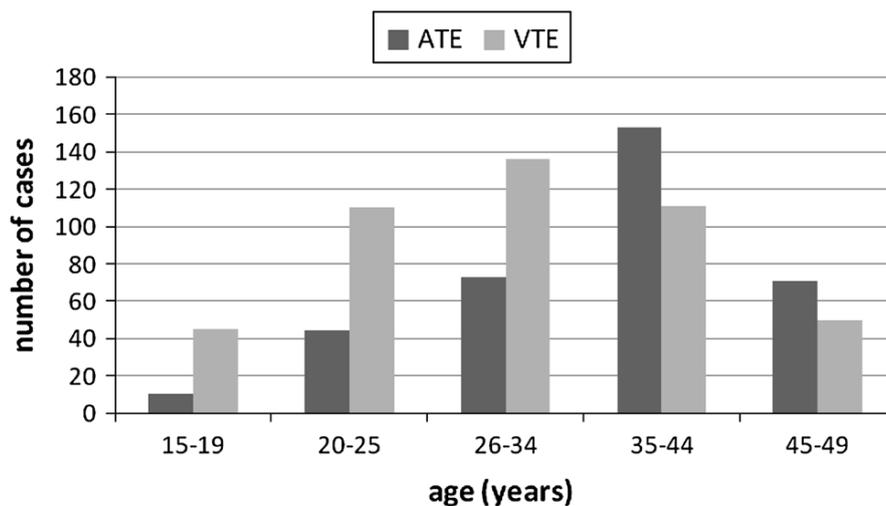


Figure 19 : Nombre de cas de TV et de TA en fonction de l'âge des patientes

L'âge moyen des femmes exposées était de  $33,5 \pm 9,5$  ans, l'âge est plus élevé pour les thromboses artérielles que pour les thromboses veineuses. Les femmes sont plus jeunes en ce qui concerne la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> génération par rapport à la 2<sup>ème</sup> génération ( $29,4 \pm 8,7$  ans pour la 4<sup>ème</sup> génération,  $32 \pm 9,0$  ans pour la 3<sup>ème</sup> génération vs  $34,7 \pm 9,8$  ans pour la 2<sup>ème</sup> génération). En revanche, l'âge est plus élevé pour la progestérone seule :  $38,5 \pm 7,6$  ans.

✓ Diane 35®

Sur les 51 cas d'événement thromboemboliques graves, l'indication était précisée dans 34 cas : 26 cas de **contraception**, 6 cas d'acné, 1 cas d'hirsutisme et 1 cas d'alopécie ; la principale indication était donc la contraception.

L'âge moyen de ces 51 femmes était de **28,1 ± 8,1 ans**, moyenne plus faible encore que pour les 3<sup>èmes</sup> et 4<sup>èmes</sup> génération, bien que l'âge moyen des femmes exposées était plus élevé :  $34,2 \pm 9,4$  ans.

✓ Nombre de facteurs de risques

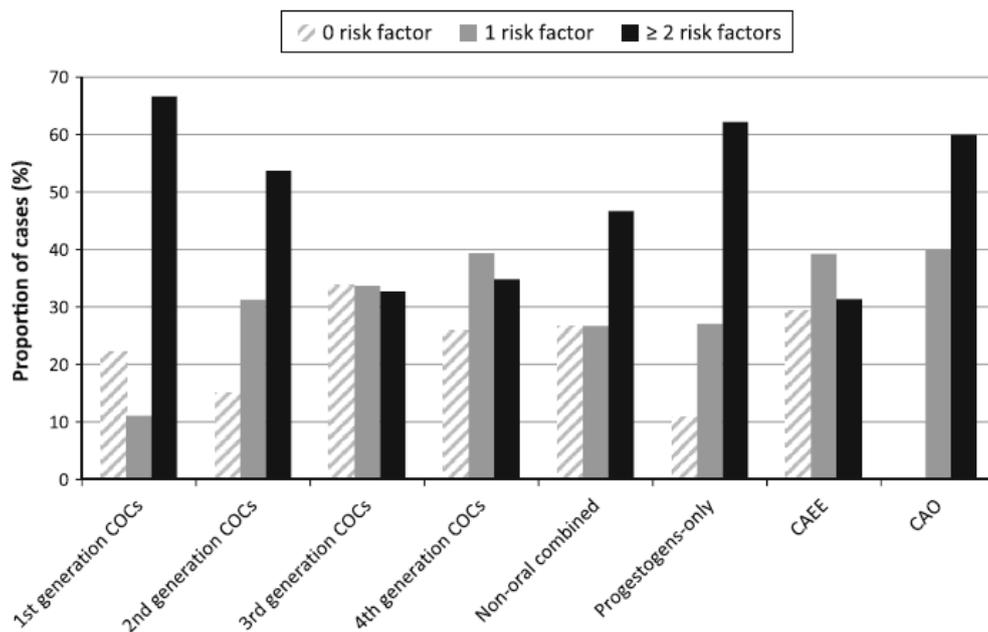


Figure 20 : Proportion de cas en fonction du type de contraception et du nombre de FR

Parmi les 803 cas, 21,7% étaient sans FR identifiés (148 TV et 26 TA). La proportion de cas sans FR était plus élevée pour la 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, les COC non oraux et l'acétate de cyprotérone associés, alors que la majorité des cas exposés à des COC de 2<sup>ème</sup> génération ou à de la progestérone seule avaient 2 FR ou plus. Le nombre de FR est plus faible pour les TV que pour les TA, tous les cas de TA avaient au moins 1 FR, quelle que soit la durée de traitement.

Deux facteurs de risques sont particulièrement présents pour les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération par rapport aux pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération :

- l'âge supérieur à 40 ans (26,8% vs 18,8%)
- l'obésité (21,1% vs 10,2%)

Il n'y a pas de différence significative pour les autres FR.

✓ Tabagisme

Parmi les cas identifiés, 38,2% concernent des femmes fumeuses. Le nombre de fumeuses est particulièrement élevé pour les TA : autour de 50% de fumeuses pour toutes les classes d'âge, sauf pour les moins de 20 ans (20%). Pour les TV, on note 30% de fumeuses pour toutes les classes d'âge.

✓ FR concernant les thromboses veineuses

Les FR les plus fréquents sont :

- âge supérieur à 40 ans
- thrombophilie diagnostiquée après l'événement
- obésité
- antécédent familial de TV
- voyage de plus de 5 heures

La thrombophilie a été diagnostiquée **après** la TV pour 84 femmes : on retrouve le plus fréquemment le facteur V Leiden (34 cas), des mutations du gène de la prothrombine (15 cas) et le syndrome des antiphospholipides (19 cas). Elle était **déjà connue** dans 5 cas : 3 mutations du facteur V Leiden, une résistance à la protéine C activée et un déficit en protéine S.

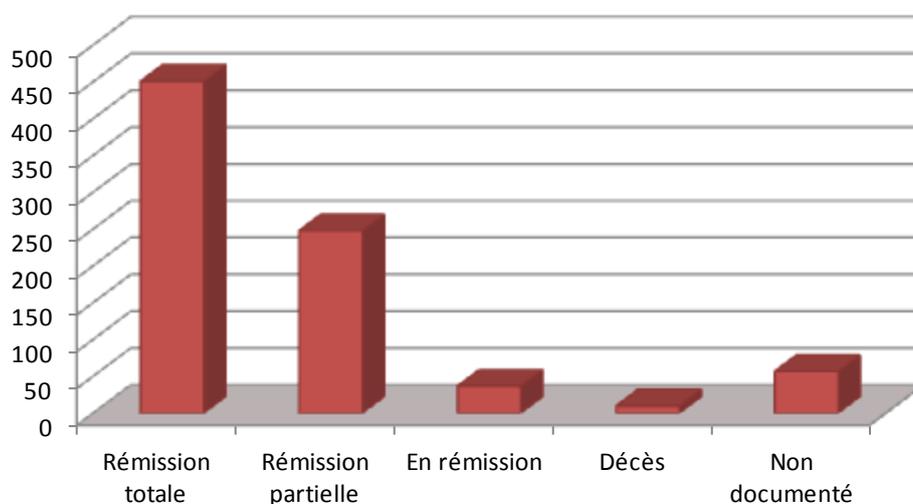
✓ FR concernant les thromboses artérielles

Les FR principaux sont le tabac et l'âge. La présence de migraine avec aura (qui est une CI à l'utilisation d'un COC) a été fréquemment identifiée.

✓ Durée de traitement

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

## ✓ Devenir après les événements TE



**Figure 21 : Devenir après les événements thromboemboliques**

L'issue a été fatale dans 1,3% des cas dont 7 thromboses veineuse (5 EP et 2 AVC) et 3 thromboses artérielles (1 IDM et 2 ischémies cérébrales).

## ✓ Sous-notification spontanée

Sur les 803 cas, 60 avaient été rapportés spontanément : 7,5% soit une sous-notification de 92,5% (IC<sub>95%</sub> : 70,0 – 97,3). Les cas reportés sont principalement les TV, avec un âge plus faible, durant la 1<sup>ère</sup> année de traitement et une plus grande proportion de femmes exposées aux pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ou acétate de cyprotérone combiné. Cette sous-notification est similaire à celle d'autres publications.

## **Conclusions**

La 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> génération présentent un profil « veineux », avec des patientes plus jeunes et avec un nombre de FR plus faible. Dans plus de la moitié des cas, les événements sont veineux ; de plus, le nombre de FR associés est significativement plus bas pour les thromboses veineuses que pour les thromboses artérielles. Les COC (et particulièrement la 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération) semblent donc plus fortement impliqués dans les TV.

Les FR principaux sont différents pour les thromboses veineuses et artérielles : pour les TV, il s'agit surtout de l'âge et de la présence d'une thrombophilie ; pour les TA, il s'agit surtout de l'âge et du tabagisme.

Les patientes prenant un progestatif seul avaient au moins un FR et présentaient un âge plus élevé ; ceci est cohérent avec leur prescription chez les patientes le plus à risque.

En ce qui concerne Diane 35®, on observe trop souvent l'indication « contraception » et les patientes victimes sont particulièrement jeunes. Il y a un certain nombre de femmes pour qui des COC ont été prescrits malgré la présence de CI, d'où la nécessité d'une meilleure information des prescripteurs.

### Les auteurs soulignent néanmoins certaines limites à cette étude :

- Les cas de TVP sans embolie pulmonaire ne sont pas inclus.
- Les cas fatals avant l'hospitalisation ou non diagnostiqués ne sont pas inclus.
- Certains dossiers médicaux sont pauvres : il faudrait une meilleure traçabilité de la contraception dans les dossiers médicaux.
- Il est difficile de connaître la durée de traitement.
- Les facteurs de risques peuvent être sous-estimés.
- Certains FR sont difficiles à quantifier (migraine « avec » ou « sans » aura, personne « fumeuse » ou « non-fumeuse »).
- Les investigations peuvent être incomplètes (par exemple, il n'existe pas de test de la mutation du gène de la protéine S).
- Il y a peu de cas concernant l'acétate de cyprotérone seul. (25)

### Etude de cohorte de l'Assurance Maladie

**L'objectif** est de déterminer les RA (Risques absolus) et les RRA (Risques Relatifs Ajustés) d'événements thrombotiques de type EP, IDM et AVC ischémique sous COC de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération.

**La méthode** consiste à identifier, à partir des données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) et du PMSI, les femmes de 15 à 49 ans ayant au moins eu un COC remboursé entre le 1<sup>er</sup> juillet 2010 et le 31 décembre 2011, à l'exclusion des femmes avec antécédents de cancer ou accident TE veineux ou artériel et à analyser le nombre de cas d'EP, IDM et AVC parmi ces femmes. Des variables de confusion ont été retenues pour l'analyse : âge, CMUc (Couverture Maladie Universelle Complémentaire : 12% de la population), score de dé-favorisation sociale, HTA, tabagisme médicalement pris en charge, suivi par un gynécologue de ville, dosage en EE, type de progestatif.

**Les résultats** sont les suivants : 4 343 962 femmes avec un âge moyen de 28 ans.

✓ Contraceptifs

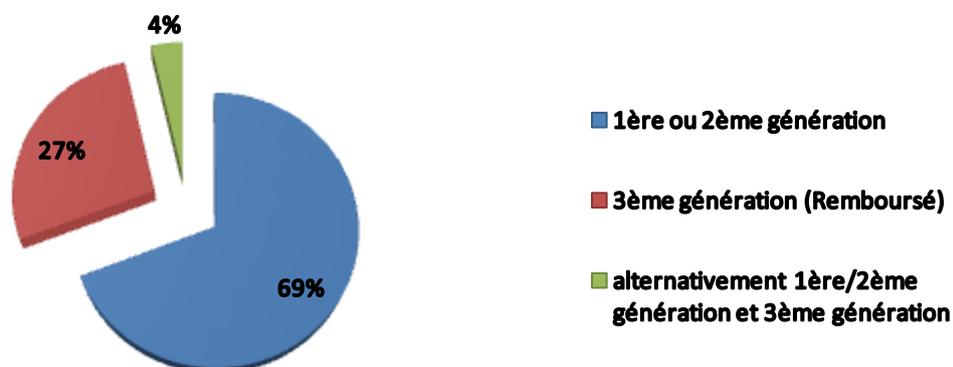


Figure 22 : Répartition des contraceptifs par génération

✓ Particularités de la 3<sup>ème</sup> génération :

Les femmes concernées sont plus jeunes (15-19 ans : 20,7 vs 18,1% pour les autres tranches d'âge), plus favorisées économiquement (CMUc : 7,8% vs 13,9%), moins à risque cardio-vasculaire (diabète, HTA, tabagisme). Elles ont également une dose associée d'EE plus faible. On aurait donc pu s'attendre à un nombre moindre d'événements thrombotiques avec la 3<sup>ème</sup> génération en France.

✓ Le risque d'EP

Le RA d'embolie pulmonaire chez les femmes prenant un COC est de 33/100 000. Le risque est deux fois plus élevé pour la 3<sup>ème</sup> génération par rapport à la 2<sup>ème</sup>.

Tableau 8 : Risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire

	RRa
Pilules de 3 <sup>ème</sup> génération par rapport aux pilules de 2 <sup>ème</sup> génération	2,04 (IC <sub>95%</sub> : 1,76 – 2,37)
Dosage à 20 µg d'EE par rapport à 30-40 µg	0,73 (IC <sub>95%</sub> : 0,31 – 0,86)
CMUc par rapport à son absence	1,5
45 – 49 ans par rapport aux 15 – 19 ans	4

Si on prend pour référence le lévonorgestrel avec un dosage à 30-40 µg d'EE, les RRa sont les suivants :

**Tableau 9 : Risque relatif ajusté d'embolie pulmonaire en fonction du progestatif**

Molécule	RRa
Norethistérone associé à 35 µg d'EE	0,41 (IC <sub>95%</sub> : 0,18 – 0,76)
Lévonorgestrel associé à 20 µg d'EE	0,74 (IC <sub>95%</sub> : 0,54 – 0,78)
Norgestrel associé à 50 µg d'EE	1,81 (IC <sub>95%</sub> : 1,06 – 2,88)
Désogestrel associé à 20 µg d'EE	1,53 (IC <sub>95%</sub> : 1,27 – 1,83)

Après ajustement avec dosage en EE (référence : lévonorgestrel =1), les RRa du désogestrel et du gestodène sont respectivement 2,14 (IC<sub>95%</sub> : 1,83 – 2,49) et 1,56 (IC<sub>95%</sub> : 1,13 – 2,09).

✓ Le risque artériel

Chez les femmes sous COC, le RA d'AVC est de 17/100 000 et celui d'IDM de 8/100 000. Ce risque est sensiblement le même pour toutes les générations étudiées. Seul le dosage en œstrogène influencerait sur ce risque : le RRa du dosage à 20 µg par rapport à celui de 30-40 µg est 0,93 (IC<sub>95%</sub> : 0,70 – 1,21) pour les AVC et de 0,61 (IC<sub>95%</sub> : 0,36 – 0,98) pour les IDM. On note une grande importance des FR suivants : âge (facteur multiplicatif de 22 pour l'AVC et 44 pour l'IDM entre le groupe le plus jeune et le groupe le plus âgé !), CMUc, diabète, HTA, tabagisme.

✓ Composite

Le RA pour les 3 événements étudiés est 58/100 000. Le RRa de la 3<sup>ème</sup> génération par rapport à la 2<sup>ème</sup> génération est de 1,52 (IC<sub>95%</sub> : 1,34 – 1,72) et le RRa du dosage à 20 µg par rapport au dosage à 30-40 µg est de 0,75 (IC<sub>95%</sub> : 0,66 – 0,86).

Cette étude présente une grande sensibilité, avec des résultats similaires des études plus récentes. La principale **limite** de l'étude est l'utilisation de bases de données informationnelles combinant informations administratives et médicales.

On peut **conclure** de cette étude, que le risque veineux est 2 fois plus élevé pour les pilules de 3<sup>ème</sup> génération par rapport à celles de 2<sup>ème</sup> génération, et que l'âge est un facteur de risque primordial. En ce qui concerne le risque artériel, il semblerait que la dose d'œstrogène soit déterminante, mais que le risque ne soit pas dépendant de la génération de la pilule.

## Estimation du nombre de cas d'accidents TE veineux attribuables aux COC entre 2000 et 2011

Les **objectifs** sont d'estimer, chez les femmes de 15 à 49 ans, le nombre de cas de TE veineuse liés à l'utilisation de COC, ainsi que la mortalité liée à ces cas. Ceci en prenant en compte l'exposition aux COC, leur génération et la classe d'âge des patientes.

La **méthode** consiste en l'exploitation de données issues des déclarations des ventes de médicaments auprès de l'ANSM, des enquêtes INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)/INED (Institut National des Etudes Démographiques), des données démographiques de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques).

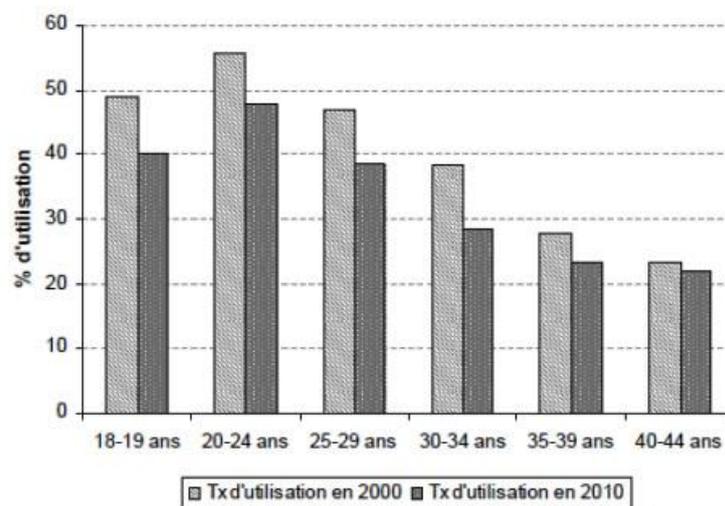


Figure 23 : Taux d'utilisation des COC en 2000 et 2010 (Inserm/Ined)

Le nombre moyen annuel de cas sur la période est de 2 529 :

- 778 cas (30,8%) attribuables aux COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération
- 1751 cas (69,2%) attribuables aux COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération.

Le risque serait multiplié par 2 chez les femmes sous 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération et par 4 chez les femmes sous 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération.

Le nombre médian annuel de **décès prématurés** liés à une EP attribuables aux COC sur la période est de **20 : 6** décès attribuables aux COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération et **14** décès attribuables aux COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. (66)

## Impact de la modification des méthodes de contraception sur la survenue d'EP

Suite aux événements de début 2013, certaines femmes ont modifié leur contraception, on peut s'attendre à une diminution de la morbidité TE veineuse suite à cela.

La **méthode** consiste à rechercher les hospitalisations pour EP chez les femmes de 15 à 49 ans non enceintes dans les données du PMSI pour les années 2010 à 2013 en France. Ceci a été suivi par le calcul de ratios comparant les années 2012 et 2013, et l'année 2013 à la moyenne des hospitalisations pour EP entre 2010 et 2012. L'exposition a été calculée à partir des données de l'INSEE, de l'enquête FECOND (2010, cf. partie VI), et des données de ventes de médicaments auprès de l'ANSM.

La première étape a été un calcul par modélisation de la réduction théorique suite à la modification de l'utilisation des COC. Pour chaque année, le nombre d'EP attendues est la somme des cas attendus au sein des trois catégories suivantes : non utilisatrices de COC, utilisatrices de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération et utilisatrices de COC 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (calcul en fonction du risque de base et du RR de chaque catégorie).

**Tableau 10 : Comparaison du nombre de sujets hospitalisés pour EP par rapport à 2 « populations témoin » non utilisatrices de COC : hommes de 15-49 ans et femmes de 50-69 ans**

Population	Par rapport à 2012	Par rapport à la moyenne 2010-2012
Femmes de 15 à 49 ans	<b>-11,2 %</b> (IC <sub>95%</sub> : -12,3 à -10,1%) Théorique : 9,8%	<b>-9,2%</b> (IC <sub>95%</sub> : -10,3 à -8,2%) Théorique : 10,3 %
Femmes de 15 à 19 ans	<b>-19,1%</b> (IC <sub>95%</sub> : -25,8 à -12,4%) Théorique : -13,7%	<b>-27,9%</b> (IC <sub>95%</sub> : -35,1 à -20,6%) Théorique : -14,4%
Femmes de 50 à 69 ans	<b>-3,5%</b> (IC <sub>95%</sub> : -4,1 à -3,0%)	<b>+2,4%</b> (IC <sub>95%</sub> : +1,9 à +2,9%)
Hommes de 15 à 49 ans	<b>+4,0%</b> (IC <sub>95%</sub> : +3,2 à +4,8%)	<b>+8,1%</b> (IC <sub>95%</sub> : +7,0 à +9,2 %)

En 2013, 2 704 femmes de 15 à 49 ans ont été hospitalisées pour EP. La diminution est particulièrement marquée chez les 15-19 ans. Chez les femmes âgées de 50 à 69 ans, il y a eu une faible diminution du nombre d'hospitalisations pour EP en 2013 par rapport à 2012. Cette diminution

n'est pas retrouvée avec un historique plus important. Chez les hommes de 15 à 49 ans, une augmentation du nombre d'hospitalisations pour EP a été observée en 2013.

Les hospitalisations ne peuvent être reliées aux expositions aux COC dans cette étude, la diminution observée est obtenue à partir du nombre total d'hospitalisations pour EP. Ce résultat seul ne suffit donc pas à appréhender le rôle des modifications du mode de contraception en France sur la morbidité TE veineuse. La réduction observée est compatible avec la réduction théorique attendue de 10% ; par ailleurs, le phénomène n'a pas été retrouvé dans les populations témoins.

La durée retenue a permis de disposer du recul nécessaire pour étudier l'évolution des cas d'EP sans craindre un éventuel changement important de pratique vis-à-vis du diagnostic d'EP ou/et du codage. Il convient de noter que dans l'hypothèse où la crise médiatique des pilules a pu entraîner une éventuelle augmentation du codage du nombre d'EP chez les femmes de 15 à 49 ans, la baisse observée pourrait être plus importante. (67)

#### b) International

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

- Une étude de cohorte danoise (Lidegaard, BMJ) : entre 1995 à 2009, plus de 8 millions de femmes de 15 à 49 ans sans historique de maladie thromboembolique ont été suivies. (68)
- Une étude cas-contrôle néerlandaise (Hylckama, BMJ) : entre 1999 et 2004, 1524 patientes ont été incluses (femmes de moins de 50 ans non enceintes, à plus de 4 semaines post-partum, sans DIU). (69)
- Une méta-analyse concernant le risque de thrombose avec différents COC, publiée dans le BMJ en septembre 2013. Elle est basée sur 26 études (publications avec au moins 10 événements). (70)
- Une méta-analyse parue dans le « Best Practice & Research Clinical » : recherche systématique dans la base de données Medline, d'articles qui incluent des femmes qui utilisent les pilules de 3<sup>ème</sup> génération, et le développement de nouveaux progestatifs, publiés en anglais et reportant les risque de TE veineuse parmi les utilisatrices de contraception hormonale. (71)

### Risque par rapport aux non-utilisatrices

Deux études montrent que le risque de TV est de **1,9 à 3,7 pour 10 000 femmes**, ce risque serait multiplié par 4 avec l'utilisation d'un COC. D'après la méta-analyse publiée dans le BMJ, le RR par rapport aux non-utilisatrices est de 3,5 (IC<sub>95%</sub> : 2,9 – 4,3) pour l'utilisation d'un COC, le risque est augmenté avec toutes les générations. (70)

**Tableau 11 : Risque relatif de TEV en fonction du progestatif**

Molécule	Risque relatif (étude danoise)	Risque relatif (étude néerlandaise)
Lévonorgestrel	2,9 (IC <sub>95%</sub> : 2,2 – 3,8)	3,6 (IC <sub>95%</sub> : 2,9 – 4,6)
Désogestrel	6,6 (IC <sub>95%</sub> : 5,6 – 7,8)	7,3 (IC <sub>95%</sub> : 5,3 – 10,0)
Gestodène	6,2 (IC <sub>95%</sub> : 5,6 – 7,0)	5,6 (IC <sub>95%</sub> : 3,7 – 8,4)
Drospirénone	6,4 (IC <sub>95%</sub> : 5,4 – 7,5)	6,3 (IC <sub>95%</sub> : 2,9 – 13,7)

D'après l'étude néerlandaise, l'utilisation de contraceptif oral augmente le risque par 5 (IC<sub>95%</sub> : 4,2 – 5,8) **par rapport aux non utilisatrices** et l'utilisation de l'acétate de cyprotérone par 6,8 (IC<sub>95%</sub> : 4,7 – 10,0). Le risque serait donc multiplié par un facteur compris entre 3,5 et 5 avec les COC (les valeurs sont très différentes d'une étude à l'autre, les méthodes d'analyses n'étant pas les mêmes).

### Risque par rapport au lévonorgestrel

Les études permettent de tirer les conclusions suivantes :

- Le risque est doublé avec la 3<sup>ème</sup> génération par rapport à la 2<sup>ème</sup> : le RR est de 1,7 (IC<sub>95%</sub> : 1,4 – 2,0). (71)
- Il n'y a pas de différence entre désogestrel, gestodène acétate de cyprotérone ou drospirénone, alors que norgestimate a montré un risque similaire au lévonorgestrel. D'après l'étude danoise, les RRA du désogestrel et du gestodène sont les suivants : 2,2 (IC<sub>95%</sub> : 1,7 – 3,0) pour désogestrel, 2,1 (IC<sub>95%</sub> : 1,6 – 2,8) pour le gestodène, 2,1 (IC<sub>95%</sub> : 1,6 – 2,8) pour la drospirénone.  
Le risque relatif des COC à base de gestodène, désogestrel, acétate de cyprotérone ou drospirénone associé à des doses d'EE de 30 à 35 µg était similaire et entre 50 et 80% supérieur par rapport aux COC à base de lévonorgestrel. En ce qui concerne l'acétate de cyprotérone, le RR est de 1,8 (IC<sub>95%</sub> : 1,4 – 2,3). (71)
- Les pilules de 3<sup>ème</sup> génération, drospirénone et l'acétate de cyprotérone montrent plus de résistance à la protéine C activée et de

déficit en protéine S, ainsi qu'une augmentation du taux de SHBG.  
(71)

### Risque en fonction de l'âge

L'incidence de TE veineuse double entre 20 et 40 ans et est de 10 pour 10 000 personnes autour de 45 ans avec une issue fatale dans 10% des cas.  
(71)

### Influence de la durée d'utilisation

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

### Influence de la molécule d'œstrogène

En ce qui concerne l'œstrogène naturelle, il n'y a pas de données cliniques sur le risque de TE veineuse actuellement, deux essais contrôlés et randomisés (cf. glossaire) suggèrent qu'elle serait moins délétère qu'une pilule de 2<sup>ème</sup> génération, en utilisant les marqueurs représentant du risque de TE veineuse, mais ceci doit être confirmé par, en outre, des données biologiques. De plus, l'impact de ces nouvelles préparations doit être évalué sur le risque thrombotique. (71)

### Influence de la dose journalière d'EE

Le risque serait positivement corrélé à la dose d'EE : il a été montré que réduire les doses d'EE de 100 à 50 µg et de 50 à 30 µg était associé à une diminution du risque thrombotique. Mais les données comparant le risque de thrombose avec 20 ou 30 µg restent peu concluantes. Deux grandes études ont récemment suggéré que réduire la dose de 30 à 20 µg pourrait être associé à une diminution du risque thrombotique, spécialement pour les utilisateurs de pilules de 3<sup>ème</sup> génération. Néanmoins, d'autres données sont nécessaires pour confirmer cela. (71)

Le plus grand risque a été trouvé avec du lévonorgestrel associé à des doses d'EE de 50 µg : la prescription de cette association en cas de spottings avec des doses plus faibles d'EE expose donc à un risque sérieux de TV. (70)

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

- lévonorgestrel + 20 ou 30 µg d'EE : il n'y a pas de différence alors qu'on observe une différence avec le désogestrel à 20 ou 30 µg par exemple, ceci peut être expliqué par des effets inhibiteurs plus ou moins puissant du progestatif sur les effets procoagulants de l'EE.
- gestodène + 20 µg d'EE. (70)

### Influence de la voie d'administration

La voie parentérale semble plus thrombotique que la voie orale ; par rapport aux contraceptifs utilisant la même dose de progestatif par voie orale, les risques relatifs sont les suivants : 1,5 (IC<sub>95%</sub> : 1,2 – 1,8) pour le patch et 1,7 (IC<sub>95%</sub> : 1,3 – 2,3) pour l'anneau vaginal. Une étude randomisée comparant l'impact de l'EE par voie orale et vaginale sur les variables hémostatiques et les protéines du foie sensible à l'œstrogène montre une même diminution d'activité du système d'inhibition de la coagulation, une même modification du taux de SHBG et plus de résistance à la protéine C activée. (71)

### Risque de la progestérone seule

Les progestatifs microdosés pourraient être inertes par rapport au risque TE veineuse : des études récentes ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de TE veineuse par rapport aux non utilisateurs (RR = 1,45 (IC<sub>95%</sub> : 0,92 – 2,26)).

Mais la progestérone est aussi présente dans d'autres contraceptifs, présentant différentes voies d'administration et différents types de molécules ; leur risque de TE veineuse a été peu étudié. Deux études ont rapporté que le risque de TE veineuse avec l'acétate de médroxyprogestérone injectable est augmenté : RR de 3,2 (IC<sub>95%</sub> : 1,8 – 2,7) par rapport aux non-utilisatrices ; ceci peut être associé à ses effets glucocorticoïdes délétères. Le DIU au lévonorgestrel a été étudié dans 2 études et le risque semble faible : RR de 0,6 (IC<sub>95%</sub> : 0,4 – 0,8). (71) L'étude danoise étudie le risque de l'implant au lévonorgestrel, mais celle-ci comporte peu de cas (5 cas parmi 29 497 personnes – années) et ne peut donc conclure que l'étonorgestrel n'est pas associé avec un risque de thrombose (RR = 1,4 (IC<sub>95%</sub> : 0,58 – 3,38)).

### Risque d'une femme souffrant d'une thrombophilie

En 1994, Vanderbroucke et al. a comparé les risques de TE veineuse chez des femmes avec et sans thrombophilie. Cette étude montre que le risque est 30 fois plus élevé chez les femmes utilisatrices de COC avec une thrombophilie que chez les femmes non utilisatrices sans thrombophilie. Plus récemment, Wu et al. a présenté une méta-analyse sur risque de TE veineuse chez des femmes utilisant des COC avec différentes thrombophilies. Les résultats sont les suivants :

- RR = 15,6 (IC<sub>95%</sub> : 8,7 – 28,1) pour mutation facteur V
- RR = 12,6 (IC<sub>95%</sub> : 1,4 – 115,8) pour déficit en antithrombine.
- RR = 6,3 (IC<sub>95%</sub> : 1,7 – 23,9) pour déficit en protéine C
- RR = 4,9 (IC<sub>95%</sub> : 1,4 – 17,1) pour déficit en protéine S.

Il n'y a pas de résultats significatifs en ce qui concerne la mutation du gène de la prothrombine car le nombre d'études est faible. Il n'y a pas d'étude pour les autres voies d'administration.

Le BMJ a également publié une étude prospective entre 1976 et 2012, étudiant l'espérance de vie, sur 36 ans, des femmes prenant un contraceptif hormonal : 3,6 millions de personnes années, 31 286 décès. Sous contraceptif, on observe plus de morts violentes ou accidentelles (RR = 1,20 (IC<sub>95%</sub> : 1,04 – 1,37)). Toutes les causes de mortalité ne semblent pas différer significativement entre les femmes qui ont eu recours à un contraceptif oral et celles qui n'en n'ont jamais utilisé. (72)

### **3) Conclusions de l'arbitrage Européen**

Le PRAC a passé en revue toutes les données disponibles issues d'études cliniques, d'études pharmaco-épidémiologiques, de la littérature publiée, de l'expérience après commercialisation, y compris les réponses soumises par les titulaires des AMM, par écrit et lors d'explications orales, ainsi que les points de vue exprimés lors d'une réunion d'experts *ad hoc* sur l'efficacité et la sécurité des COC.

Il a été montré que le risque de TE veineuse chez une femme est le plus élevé la première année qui suit le début de la prise de contraceptifs hormonaux ou lorsqu'elle reprend le traitement après une période sans utilisation d'au moins un mois. Il est connu que le risque de TA est également augmenté lors de l'utilisation de COC ; il n'y avait cependant pas de preuve de différences entre les COC quant à leur risque relatif de TE artérielle. (54)

	Risque (pour 10 000 femmes)	RR par rapport au lévonorgestrel
Sans contraceptif hormonal	2	
Lévonorgestrel Norethistérone Norgestimate	5 à 7	
Etonorgestrel Norelgestromine	6 à 12	1,0-2,0
Drospirénone Gestodène Désogestrel	9 à 12	1,5-2,0
Chlormadinone Diénogest Nomégestrol	non connu actuellement (études en cours)	

**Tableau 12 : Risque de TEV en fonction du progestatif (26)**

En Europe, 14 millions de femmes prennent un COC (5 millions en France). Au cours de la dernière décennie, on a observé une augmentation de prescription de COC contenant un autre progestatif que le lévonorgestrel (prescription de pilules plus récentes afin d'augmenter la tolérance).

**Le risque de TVP et de décès attribuables à une EP** chez les utilisatrices de COC en France a été estimé : il existe un sur-risque de maladie TE veineuse de 1167 épisodes annuels et à 9 décès supplémentaires annuels. Ce sur-risque est d'environ 10 000 maladies TE veineuse et 100 décès si on extrapole à toute l'Europe. (53)

Conclusion :

- Le risque peut être classé de la façon suivante :
  - pilule micro-progestative et DIU au lévonorgestrel
  - pilule de 2<sup>ème</sup> génération
  - pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, Diane 35®, patch et anneau vaginal (risque multiplié par 2 par rapport aux pilules de 2<sup>ème</sup> génération)

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

- La meilleure utilisation d'un contraceptif OP est la suivante :

**Tableau 13 : Meilleurs paramètres d'utilisation d'un OP**

Voie	Orale
Progestatif	Lévonorgestrel
Œstrogène	Œstradiol ou EE ? (manque de recul actuellement)
Dose d'EE	20-30 µg
Durée de traitement	Supérieure à 1 an
Prise en charge des FR	Régulière

- Les progestatifs seuls ne semblant pas concernés par l'augmentation du risque, on peut se demander pourquoi les COC restent majoritaires, l'intérêt est un meilleur contrôle de cycle et une meilleure tolérance (acné, aménorrhée, et/ou saignements).

**Partie VI :**  
**Évolution des**  
**prescriptions**

Suite aux événements et la à médiatisation concernant la contraception hormonale, beaucoup de femmes se sont posé des questions sur leur contraceptif. Les études montrent que durant l'année 2013, plus d'un million de femmes en France ont changé leur contraception.

Deux études permettent d'apprécier cette évolution :

- l'enquête FECOND réalisée par l'INSERM et l'INED
- les données Celtipharm publiées par l'ANSM

### 1) Enquête FECOND

Il s'agit d'une Comparaison des méthodes contraceptives en 2010 et en 2013 (avant et après le débat médiatique), l'**objectif** étant d'analyser plusieurs enjeux (contraception, grossesse non prévue, avortement, infertilité).

- Méthode

L'étude a été réalisée par téléphone, en France métropolitaine, et concerne des hommes et des femmes de 15 à 49 ans (5275 femmes et 3373 hommes en 2010 et 4453 femmes et 1587 hommes en 2013).

- Résultats

La proportion de femmes concernées par la contraception (non stériles, non enceintes, ayant des rapports hétérosexuels) n'en utilisant aucune était de **3% en 2010 et en 2013**. On peut donc affirmer que suite aux événements, il n'y a pas eu de diminution de l'utilisation globale de la contraception, mais plutôt une évolution des méthodes : **changement de méthode contraceptive pour une femme sur 5 suite aux débats**.

Entre 2010 et 2013, la contraception sous forme de pilule est passée de 50 à 41% (il y avait déjà eu une baisse entre 2005 et 2010 : 14 points de perdus en 10 ans).

**Les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération représentent 10 % des méthodes contraceptives en 2013 (vs 19% en 2010).**

Tableau 14 : Répartition des différents types de pilules en 2010 et 2013

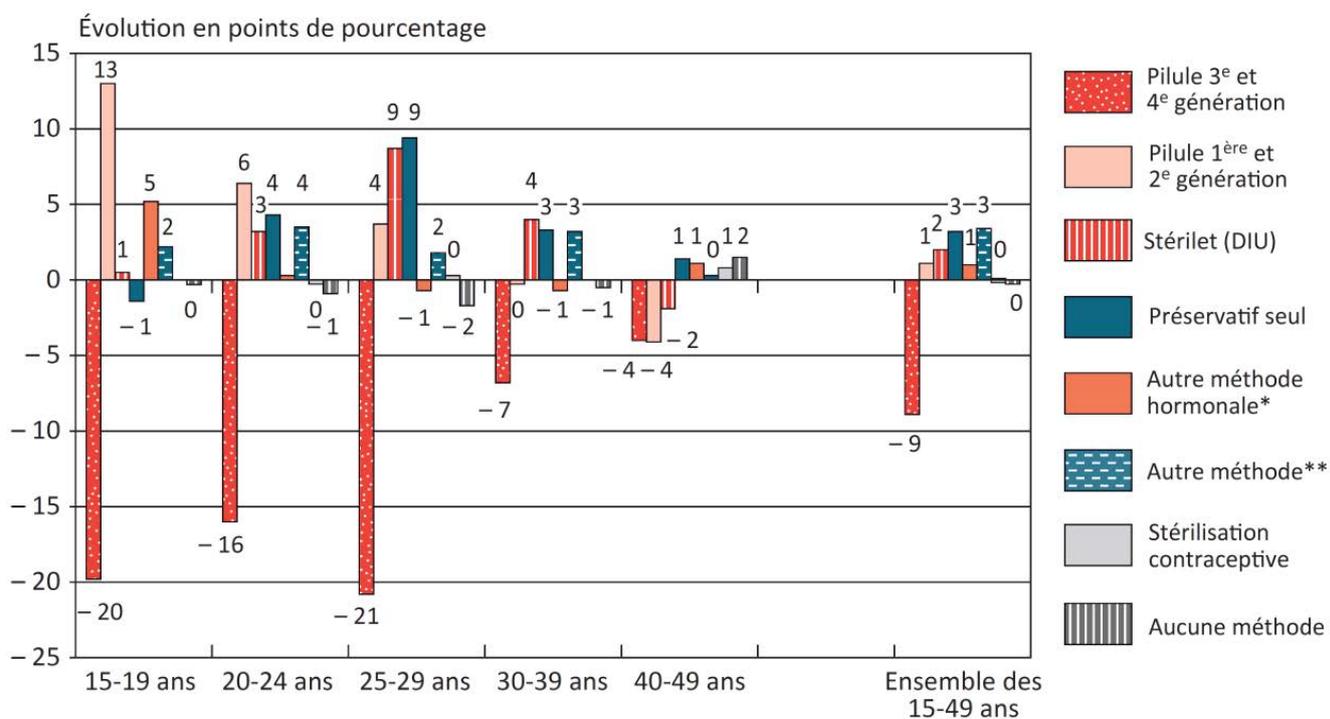
	Pilules de 3 <sup>ème</sup> et 4 <sup>ème</sup> génération	Pilules de 2 <sup>ème</sup> génération	Pilules progestatives
2010	40%	45%	15%
2013	25%	59%	16%

On observe une chute de l'utilisation des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération entre 2010 et 2013, en cohérence avec le débat de 2012 – 2013,

mais, parmi tous les moyens de contraception, la proportion des pilules de 2<sup>ème</sup> génération parmi l'ensemble des contraceptifs est restée stable (22% en 2010 et 23% en 2013) : il y a donc eu également un passage à d'autres moyens de contraception. La pilule reste la méthode la plus utilisée en 2013, mais on a observé une diversification des méthodes, avec une augmentation de l'utilisation des DIU (+ 1,9 points), des préservatifs (+ 3,2 points), et des méthodes de dates/retrait (+ 3,4 points).

La diminution de l'utilisation de la pilule concerne surtout les moins de 30 ans :

- Pour les 15-19 ans : perte de 20 points pour les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, augmentation de 13 points pour la 2<sup>ème</sup> génération.
- Pour les 25-29 ans : augmentation du stérilet et du préservatif surtout, perte de 21 points pour les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération.

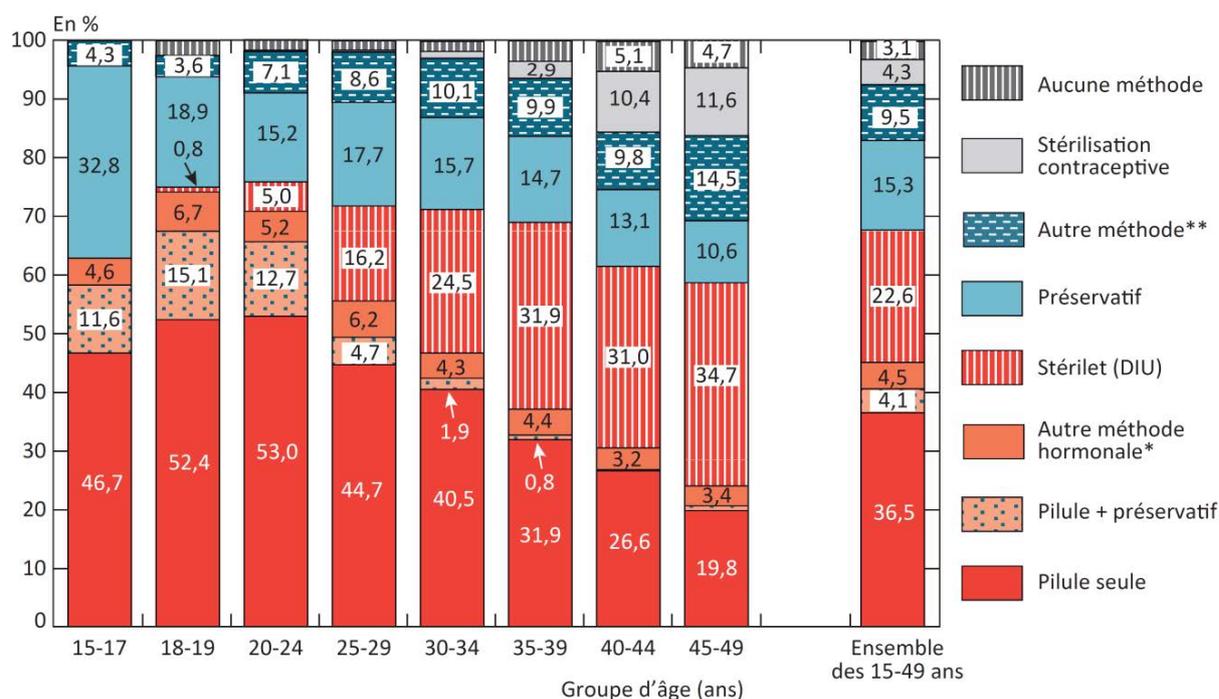


\* Implant, patch, anneau vaginal

\*\*Retrait, abstinence périodique, méthode locale

(N. Bajos et al., *Population & Sociétés*, n°511, Ined, mai 2014)

**Figure 24 : Evolution des méthodes de contraception en France entre 2010 et 2013 selon l'âge des femmes**



\* Implant, patch, anneau vaginal

\*\*Retrait, abstinence périodique, méthode locale

(N. Bajos et al., *Population & Sociétés*, n° 511, Ined, mai 2014)

**Figure 25 : Méthodes de contraception utilisées en France de 2013 selon l'âge des femmes**

On observe de nombreuses **inégalités sociales**, le souci est le passage à des méthodes naturelles moins efficaces pour les catégories sociales les plus précaires :

- Les ouvrières utilisent plus des méthodes naturelles, il n'y a donc eu que peu de modifications car elles utilisaient moins les nouvelles générations.
- Les techniciennes et employées utilisent plus les préservatifs et les pilules de 2<sup>ème</sup> génération.
- Pour les cadres, on a observé beaucoup de passage au DIU et aux pilules de 2<sup>ème</sup> génération.

En 2010, une femme sur deux utilisait une pilule de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération en première prescription. Il y a eu depuis une augmentation des autres moyens, par exemple, l'utilisation du stérilet a fortement augmenté, même chez les femmes sans enfant de plus de 24 ans (ce qui n'était pas le cas avant malgré les recommandations de la HAS), la demande a augmenté mais il y a des réticences (infections, douleurs).

Cette étude permet également d'apprécier l'information de la population par rapport au débat : 77% des femmes (91% de diplômées vs 63% de non diplômées) et 56% des hommes (78% des cadres, 45% des ouvriers) disent avoir entendu parler du débat médiatique.

Pour une femme sur 3, « la pilule est contraignante » et pour une sur 4, « la pilule fait grossir », il n'y a pas eu de changement entre 2010 et 2013. (6)

## **2) Données publiées par l'ANSM**

Il s'agit de données étudiant l'évolution de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs. Les données sont issues de la société Celtipharm (échantillon aléatoire de 3004 officines, stratifié sur le chiffre d'affaires, le type de ventes, la localisation et la zone de chalandise, donc représentatives des officines françaises) ; ces officines transmettent leur données de ventes plusieurs fois par jour depuis 2007.

L'**objectif** est d'observer les modifications de prescription et de dispensation suites aux événements concernant les COC.

- Méthode

Ces études comparent l'évolution de la dispensation de l'ensemble des contraceptifs (en dehors du préservatif) en ville, les comparaisons sont faites entre une période d'une année et la même période de l'année précédente.

Les COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération sont divisés en 3 classes selon le dosage en EE :

- 20 µg
- 30 – 40 µg
- plus de 50 µg

Il en est de même pour les COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération pour lesquels les classes dépendent du dosage et du type d'œstrogène :

- 15 – 20 µg d'EE
- 30 – 40 µg d'EE
- COC à base d'œstrogène « naturel »

Il y a également des classes d'âge :

- 15 à 19 ans
- 20 à 29 ans
- 30 à 39 ans
- 40 à 49 ans

Un indicateur permet de prendre en compte le fait que chaque contraceptif dispensé permet une contraception pour une durée différente : indicateur du nombre de mois de contraception vendus couvrant la période étudiée (par exemple : 3 mois pour une boîte de 3 plaquettes de pilules, jusqu'à la fin de la période étudiée pour un DIU).

- Résultats

## Contraceptifs Oraux Combinés

### **COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération**

Suite aux événements, l'utilisation des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération a fortement diminué. La consommation a diminué de 45% en 2013 par rapport à l'année 2012. Cette diminution de consommation a été immédiate (29% entre décembre 2012 et mai 2013) mais s'est fortement accentuée les mois suivants (baisse supérieure à 50% entre juin et décembre 2013). Cette diminution concerne toutes les tranches d'âge, et la distribution entre les différentes tranches d'âge a été peu modifiée.

En décembre 2013, elle était la suivante :

- 15 à 19 ans : 9%
- 20 à 29 ans : 42%
- 30 à 39 ans : 28%
- 40 à 49 ans : 20%

La diminution a été très marquée pour les pilules contenant de l'EE : en 2013, les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération à base d'EE ont connu une diminution de l'ordre de 40%, tandis que les pilules à base d'œstradiol ont connu une augmentation de 0,4%.

### **COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération**

Inversement, la consommation des COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération a augmenté suite aux événements, elle a augmenté de 30% en 2013. Cette augmentation a été immédiate (20% entre décembre et mai 2013) et s'est largement poursuivie les mois suivants (36% entre janvier 2013 et avril 2014). Cette augmentation concerne toutes les tranches d'âge mais la répartition a peu changé.

En décembre 2013, elle était la suivante :

- 15 à 19 ans : 17%
- 20 à 29 ans : 45%
- 30 à 39 ans : 25%
- 40 à 49 ans : 13%

En revanche, en ce qui concerne la dose d'œstrogène, l'évolution a été très différente et les prescriptions se sont dirigées sur des COC contenant une dose moindre d'œstrogène : la consommation de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération contenant 20 µg a plus que doublé en 2013, tandis que celle des COC contenant 30 à 40 µg a augmenté de 5,9% et que celle des COC contenant 50 µg a diminué de 10,1%.

## Répartition des différents COC

Le tableau suivant permet d'observer les modifications dans la répartition de l'utilisation des COC :

	Avril 2012	Avril 2014
<b>Total COC 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération</b>	<b>47</b>	<b>75</b>
30 à 40 µg d'EE	35	44
20 µg d'EE	11	<b>30</b>
> 50 µg d'EE	1	1
<b>Total COC 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération</b>	<b>48</b>	<b>21</b>
15 à 20 µg d'EE	29	11
30 à 40 µg d'EE	16	7
Œstradiol	3	3

Tableau 15: Répartition des COC en avril 2012 et en avril 2014 (73)

**La part des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération est donc passée de la moitié au quart des prescriptions de pilule.**

**Ratio**  $\frac{\text{COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération}}{\text{COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération}}$

Il était relativement stable avant les événements concernant les COC (53/47 en août 2012). Ce ratio a brutalement changé après ces événements : en mai 2013, il était passé à 73/27, en août il était de 76/24. Il évolue depuis lentement, en continuant d'augmenter : 79/21 en Avril 2014.

## COC toutes générations

**La consommation totale de COC a légèrement diminué, en 2013, la diminution était de 5,1%.** Mais la consommation totale de contraceptifs a très peu évolué, il y a donc un certain nombre de femmes qui ont changé de mode de contraception.

Entre décembre 2013 et avril 2014, la diminution était de 5,6%, mais si on considère Diane 35® comme un contraceptif (étant donné que ce médicament a longtemps été prescrit dans cette indication), la diminution est de 9% !

## Contraceptifs progestatifs

Leur utilisation a augmenté de 2,4% entre décembre 2012 et mai 2013, de 5,5% en 2013 et de 8,1% entre janvier 2013 et avril 2014 ; ce mode de contraception est donc de plus en plus utilisé.

### Contraceptifs combinés non oraux

Il s'agit pour deux tiers des anneaux et pour un tiers des dispositifs transdermiques. Le risque TE existant également avec les OP non oraux, une diminution a également été observée concernant ces derniers : cette diminution est régulière et était de 13% en 2013, de 15% entre janvier 2013 et avril 2014.

### Autres contraceptifs : implants, DIU progestatifs, DIU au cuivre

Ces moyens de contraception efficaces et ne contenant pas de combinaison OP, sont de plus en plus utilisés. L'augmentation a été immédiate : 25% entre décembre 2012 et mai 2013, 28% durant l'année 2013. Le DIU au Cuivre a connu une augmentation de 47% en 2013 (et représente donc en 2014 plus de 40% de cette catégorie « autres contraceptifs ») tandis que les implants et le DIU à base de progestatifs ont connu une évolution moindre : 18% en 2013.

L'augmentation de cette catégorie « autres contraceptifs » est surtout impressionnante en ce qui concerne les moins de 40 ans, l'évolution de l'utilisation du DIU au Cuivre ayant dépassé 50% chez les 20 – 29 ans et les 30 – 39 ans en 2013. La distribution en fonction de l'âge n'a cependant que peu évolué.

### Evolution de l'ensemble des contraceptifs

On observe une très légère diminution de l'utilisation de l'ensemble des contraceptifs : 0,5 % entre janvier 2013 et avril 2014. Entre décembre 2012 et mars 2013, cette diminution était de 1,6% (et de 5% si on compte Diane 35®).

### Diane 35®

On a observé une diminution de 62% entre décembre 2012 et février 2013, de 50% entre décembre 2012 et mai 2013, de 67% entre décembre 2012 et août 2013 (mais celle-ci a été retirée du marché de mai 2013 à janvier 2014).

### Contraceptifs d'urgence

On a observé une augmentation de l'utilisation des contraceptifs d'urgence de 1% entre décembre 2012 et février 2013, de 4,4% en 2013 et de 5,6% entre janvier 2013 et avril 2014. (73) (74) (75) (76)

### **3) Etude de l'évolution de la délivrance de Diane 35®**

On observe une très nette diminution depuis 2012 où plus de 1,45 millions de boîtes soit 4 millions de plaquettes avaient été vendues (stable depuis de nombreuses années), sur la base d'une consommation de 13 plaquettes par an, cela représente 315 000 femmes.

De janvier à mai 2013, environ 70 000 plaquettes ont été vendues (AMM suspendues en mai), entre janvier et juin 2014, 360 000 plaquettes ont été vendues. Mais il y avait 13 spécialités avant la suspension d'AMM, 3 spécialités seulement ont été remises sur le marché en janvier 2014.

Les données de l'enquête EPPM (Enquête Permanente de la Prescription Médicale), montrent un taux important d'utilisation hors AMM de Diane 35® et de ses génériques, les médecins généralistes et les gynécologues les prescrivant majoritairement à visée contraceptive (dans 89 et 77% des cas, respectivement). Cette étude a été réalisée entre décembre 2011 et novembre 2012. (62)

**Partie VII :**  
**En pratique à**  
**la pharmacie**

## 1) Documentation

Comme vu précédemment, les documents suivants ont été mis à disposition des PS :

- fiches de Bon Usage
- document d'aide à la prescription
- lettres aux PS

Sur le site de l'ANSM ([www.ansm-sante.fr](http://www.ansm-sante.fr)), deux dossiers permettent de consulter tous ces documents :

- le dossier « Pilules-oestroprogestatives et risque thrombotique »
- le dossier « Diane 35® et ses génériques »

On y trouve également des documents destinés aux femmes :

- la brochure « vous ... et vos contraceptifs oestroprogestatifs »
- des questions/réponses concernant la pilule contraceptive

Certains sites permettent également une meilleure prise en compte des FR. Sur le site de la HAS, une fiche « Quelle contraception pour la femme à risque cardio-vasculaire ? » est disponible. Un formulaire pour faire le point sur ses **facteurs de risques** est disponible que le site [www.monhypertension.com](http://www.monhypertension.com). Le site [www.automesure.com](http://www.automesure.com) possède une rubrique « Risque et pilule », il explique le risque de thrombose sous pilule et propose un questionnaire : la patiente remplit le questionnaire (âge, taille, poids, tabac, antécédents, glycémie, cholestérol, TA ...) en ligne, et peut ensuite l'imprimer pour le donner à son médecin. Ce site existe depuis 2000 et est validé par l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé) ; il permet au public, tout comme aux PS, de comprendre l'importance des différents « paramètres » de santé.

Un site pour **choisir sa contraception** a été mis en place par l'INPES, il s'agit de [www.choisirsacontraception.fr](http://www.choisirsacontraception.fr).

Ce site explique et présente les avantages et inconvénients de chaque moyen de contraception, une brochure « Choisir sa contraception » y est disponible. Il est possible pour les pharmaciens de commander les brochures « vous ... et vos contraceptifs oestroprogestatifs » et « Choisir sa contraception » sur le site [www.cespharm.fr](http://www.cespharm.fr).

Il existe également une **association rassemblant les victimes d'EP et AVC** suite à la prise de contraception hormonale : association de victimes d'EP et d'AVC : [www.avep-asso.org](http://www.avep-asso.org). (77)

## 2) Questions – Réponses (42)

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

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

La « génération » de pilule dépend du progestatif.

La patiente peut :

- Vérifier la composition sur la boîte.
- Consulter la liste des contraceptifs oraux commercialisés en France mise en ligne par l'ANSM.
- Demander directement à son pharmacien ou son prescripteur.

1 <sup>ère</sup> génération : noréthistérone
2 <sup>ème</sup> génération : lévonorgestrel, norgestrel
3 <sup>ème</sup> génération : désogestrel, gestodène, norgestimate
4 <sup>ème</sup> génération : chlormadinone, diénogest, nomégestrol, drospirénone

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

Il s'agit de l'âge (supérieur à 35 ans), l'obésité, les antécédents personnels ou familiaux d'accidents TE, une intervention chirurgicale ou une immobilisation prolongée.

Le risque est également majoré en cas de présence de facteurs génétiques favorisant les thromboses veineuses (thrombophilie).

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

- Dois-je arrêter la pilule de 3<sup>ème</sup> génération ou 4<sup>ème</sup> génération ?

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

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

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

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

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

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

- Pourquoi ne retire-t-on pas les pilules de 3<sup>ème</sup> génération ?

L'ANSM estime que les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération peuvent être utiles pour les femmes qui ne tolèrent pas les pilules de 2<sup>ème</sup> génération ou pour lesquelles un autre type de contraception n'est pas possible. Une réévaluation du bénéfice a conclu que le sur-risque de thrombose veineuse « *ne justifiait pas leur retrait.* ». (78)

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

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

- Quel est exactement le risque de thrombose des contraceptifs et de Diane 35® (facteur par rapport à une personne qui ne prend pas de contraceptif hormonal) ?

Le risque est environ multiplié par 2 par la prise de pilule de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération et par 4 avec les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ou Diane 35®.

- Y a-t-il eu une chute de l'utilisation de la contraception suite aux événements ?

Le mode de contraception des femmes a été modifié suite aux événements (plus de pilules de 2<sup>ème</sup> génération, plus de DIU et moins de pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération). Mais l'utilisation globale de la contraception n'a pas été modifiée.

- Pourquoi certaines pilules ont été déremboursées ?

Le déremboursement d'un médicament se justifie quand le SMR du médicament est jugé insuffisant pour justifier sa prise en charge par l'assurance maladie ; cette décision est prise sur la base de plusieurs critères, dont son efficacité et ses EI, sa place dans l'éventail thérapeutique et son intérêt pour la santé publique. C'est la commission de transparence de la HAS qui évalue le SMR des médicaments.

- Mon médecin m'a prescrit Diane 35®, mais je sais que ce médicament avait été supprimé du marché, n'est-il pas dangereux ?

L'ANSM a décidé de la suspension de ce médicament par précaution, le Comité Européen a conclu à un bénéfice – risque positif. La personne peut consulter son médecin pour discuter de son traitement et faire le point sur ses FR. Le risque de TV de ces médicaments est considéré comme étant similaire à celui des COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. Le risque de thrombose artérielle est identique à celui des autres COC : le risque absolu de thrombose reste très faible en cas d'absence de FR. Il s'agit d'un médicament mis sur le marché pour le traitement de l'acné. Il a également une efficacité contraceptive.

- Quelles sont les récentes recommandations émises par le Ministère de la Santé concernant les pilules contraceptives ?

Le Ministère de la Santé a recommandé de privilégier systématiquement la prescription aux patientes de pilules contraceptives de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération.

- Suite au déremboursement, dois-je aller voir mon médecin ou mon gynécologue pour me faire prescrire une nouvelle pilule ?

A l'occasion d'une prochaine consultation, votre médecin prescripteur ou votre sage-femme envisagera avec vous la méthode de contraception la plus appropriée à votre situation (autre contraceptif oral, DIU, etc.).

D'autres moyens de contraception répondant aux mêmes indications sont remboursés. Aussi, les femmes utilisant ces pilules peuvent, avec leurs médecins, et au moment du renouvellement de leur prescription, choisir un autre mode de contraception remboursé, si elles le souhaitent.

- Quels sont les risques de la prise des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ?

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

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

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

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

Les complications vasculaires des pilules sont connues et rares.

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

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

- Parmi les pilules de 2<sup>ème</sup> génération, quelles sont celles qui présentent le moins de risque ?

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

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

- Qu'est-ce qu'une thrombose veineuse ?

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

Les TV ou phlébites surviennent le plus fréquemment au niveau des membres inférieurs (jambes, mollet), mais celles-ci peuvent également se

produire dans d'autres vaisseaux (au niveau du bras, du système digestif, du cerveau).

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

La suspicion d'une TVP ou d'une EP nécessite une consultation médicale urgente et la réalisation d'examen complémentaires pour affirmer ou infirmer le diagnostic. En cas de doute, la patiente ne doit pas hésiter à composer le 15.

- Qu'est-ce qu'une thrombose artérielle ?

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

- Quels sont les signes cliniques évocateurs de phlébite ?

Une phlébite se manifeste par :

- œdème (gonflement) unilatéral de la cuisse, de la jambe ou seulement du mollet
- douleur unilatérale avec ou sans œdème, notamment au niveau d'un des deux mollets
- sensibilité
- rougeur, pâleur ou bleuissement
- chaleur

Ces symptômes se manifestent de façon unilatérale, au niveau de la cuisse, de la jambe ou du mollet le plus souvent. Attention aux erreurs de diagnostic, les événements TE pourraient être fatals dans 1 à 2% des cas. (54)

- Quels sont les signes cliniques évocateurs d'EP ?

L'**EP** constitue une urgence (peut aller jusqu'à un arrêt cardio-respiratoire), les symptômes se manifestent de façon soudaine. Celle-ci se manifeste par une douleur brutale au thorax, une dyspnée (essoufflement ou respiration rapide), une tachycardie, une toux pouvant s'accompagner d'expectorations sanglantes.

- Quels sont les signes cliniques évocateurs d'AVC ?

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

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

Il est également possible d'observer des thromboses au niveau d'autres artères, notamment au niveau des membres inférieurs : AOMI qui peut causer des difficultés à la marche (appelé « claudication intermittente »). (42)

- Quels sont les signes cliniques évocateurs d'IDM ?

Les symptômes de l'**IDM** sont très caractéristiques : douleur ou gêne inhabituelle brutale (pesanteur, serrement) au niveau du sternum, qui peut irradier dans le bras gauche ou/et la mâchoire, ou même les 2 bras ou les épaules, la douleur ne cesse pas au bout de 1 minute.

Sensation de lourdeur, indigestion, suffocation, sueurs, nausées, vomissements, sensations vertigineuses sont des symptômes de l'IDM.

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

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

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

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

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

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

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

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

Un bilan d'hémostase systématique (coagulation du sang) n'est pas nécessaire sauf en cas d'antécédents ou d'accidents vasculaires personnels ou familiaux. (42)

## **Conclusion**

De nombreux événements ont eu lieu en France en 2012 et 2013 concernant la contraception hormonale et Diane 35® ainsi que ses génériques, la médiatisation de ceux-ci ont eu des conséquences, le modèle contraceptif a été modifié, les recommandations ne sont plus les mêmes, les remboursements ne sont plus les mêmes (déremboursement des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, remboursement récent de pilules progestatives à base de désogestrel).

Mais il n'y a eu qu'une diminution minimale de l'utilisation de la contraception, les femmes ont donc encore confiance en leur contraceptif, mais ont besoin d'être informées pour choisir le plus adapté et être rassurées.

Aujourd'hui, on sait que le plus faible risque concernant les contraceptifs OP, est celui du lévonorgestrel associé à de faibles doses d'EE ( $\leq 20 \mu\text{g}$ ).

Actuellement, les pilules OP les moins dosées le sont à  $15 \mu\text{g}$ , ceci a été possible en réduisant l'intervalle libre de 7 jours à 4 jours (24 pilules actives sur 28 au lieu de 21 pilules actives sur 28).

Il semble inefficace, par rapport au risque de thrombose, de continuer à diminuer les doses d'EE (le risque ne semble pas diminuer et la tolérance diminue).

Depuis 2009, les nouvelles pilules à bases d'œstradiol sont un espoir d'obtenir des pilules avec un moindre risque de thrombose et avec une bonne tolérance, mais nous n'avons actuellement que peu de recul à propos de celles-ci.

Il y a malheureusement un manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique (faible retour sur investissement, risque de procès...), mais certains continuent à rechercher : ONG (Organisation Non Gouvernementale), organisations internationales, fonds de recherche.

Actuellement, la prise en compte des facteurs de risque et leur suivi au cours du temps, permet d'obtenir un risque très faible et une utilisation plus sûre de ces médicaments.

## **Bibliographie**

1. **INED.** Evolution du nombre d'avortements et des indices annuels. *Ined.* [En ligne] [Citation : 11 Février 2015.] Disponible sur : <http://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/avortements-contraception/avortements/>.
2. **Chosson, M.** Il était une fois la contraception ... *www.bluets.org.* [En ligne] 18 Mars 2005. [Citation : 07 Juillet 2014.] Disponible sur : <http://www.bluets.org/spip.php?article173>.
3. **Le Gall, D.** *Identités et genre de vie.* s.l. : L'harmattan, 2008. pp. 185-186.
4. **Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes.** Pilules de 3 èmes et 4 èmes générations. *Santé.gouv.fr.* [En ligne] 11 Mars 2013. [Citation : 7 Juillet 2014.] Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/pilules-de-3eme-et-4eme-generation-contraceptif-oraux-combines.html>.
5. **Bureau, G.** Contraception orale et thrombose. [En ligne] 2014. [Citation : 18 juillet 2014.] Disponible sur : <http://soumission.sfh.cyim.com/data/ModuleMiseEnLigne/Generation/Html/Web/evenements/8/programmes/20/sessions/518.html>.
6. **Bajos, N; Bohet, Al; Panjo, H et al.** La crise de la pilule en France : Vers un nouveau modèle contraceptif ? [éd.] INED. *Population & Sociétés.* mai 2014, Mai 2014, 511.
7. **AFP (Agence France Presse).** La pilule contraceptive a 50 ans. *Le figaro.* [En ligne] 05 Mai 2010. [Citation : 18 Août 2014.] Disponible sur : <http://www.lefigaro.fr/flash-actu/2010/05/05/97001-20100505FILWWW00296-la-pilule-contraceptive-a-50-ans.php>.
8. **Frydman, R et Bouchard, P.** *La chimie Feministe, Pour ou Contre les hormones.* s.l. : Odile Jacob, 2006. pp. 31-34.
9. **Gervais, R; Talbert, M; Willoquet, G.** *Guide Pharmaco Clinique.* s.l. : Wolters kluwer, 2013.
10. **Pungier, V et Schenckéry, J.** La contraception homonale. *Le Moniteur des Pharmacies.* 2004, p. 14.
11. **INPES.** Les méthodes naturelles. *Choisirsacontraception.fr.* [En ligne] [Citation : 21 Octobre 2014.] Disponible sur : <http://www.choisirsacontraception.fr/moyens-de-contraception/les-methodes-naturelles/>.
12. **Gauthier, Y.** Jaydess : Un système de Diffusion Intra - Utérin. *Le Moniteur des Pharmacies.* Cahier, 2014, 3035.

13. **Bouchard, P, et al.** *Contraception orale et risque vasculaire* . s.l. : Académie Nationale de Médecine, 2013.
14. **HAS.** Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. 2013.
15. **Biron, P ; Brugere, S ; Chabbert-Buffer, N et al.** Thrombose et contraception estroprogestative : mise au point d'un groupe de travail pluridisciplinaire. *Elsevier*. 01 Mai 2013.
16. **Dorosz, P ; Le Jeune, C ; Vital Durand, D.** *Guide Pratique des Médicaments Maloine*. 2011.
17. **ANSM.** Diane 35 et ses génériques (acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg ) : Remise sur le marché français avec restriction de l'indication, modification des contre - indications et renforcement des mises en garde. *Lettre aux professionnels de santé*. 2014.
18. **Trémollières, F.** *Gynécologie, Obstétrique et Fertilité*. 2012. pp. 109-115. Vol. 40.
19. **Mercier, AL.** Tiens, des pilules « naturelles » ! *Le Pharmacien de France*. [En ligne] Février 2013. [Citation : 24 Novembre 2014.] Disponible sur : <http://www.lepharmaciendefrance.fr/fevrier2013/enquete-tiens-des-pilules-naturelles.html>.
20. **Plu - Bureau, G.** Les mastopathies bénignes. [En ligne] [Citation : 19 janvier 2015.] Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/des/mastopathies.pdf>.
21. **Parella, T.** Sample : Progesteron. *Spectra Database*. [En ligne] [Citation : 9 Février 2015.] Disponible sur : <http://triton.iqfr.csic.es/guide/tutorials/specdata/progesterone.html>.
22. **Gomez G.** Oestroprogestatifs. *Abecedaire de chimie organique*. [En ligne] [Citation : 9 Février 2015.] Disponible sur : <http://webpeda.ac-montpellier.fr/wspc/ABCDORGA/Famille4/PROGEST.htm>.
23. **Laurent, MC.** *Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique*. Rennes : s.n., 1996. pp. 157-167. Vol. XX.
24. **Serfaty, D ; D’Arcangues, C.** Perspectives d’avenir en contraception hormonale. *Gyneweb*. [En ligne] 2003. [Citation : 28 Novembre 2014.] Disponible sur : <http://www.gyneweb.fr/Sources/contraception/avenir.htm>.
25. **Gourbil, M; Grandvilllemin, A; Beyens, MN et al.** Thromboembolic Events in Women Exposed to Hormonal Contraception or Cyproterone Acetate in 2012 : A Cross-Sectional Observational Study in 30 Franch Public Hospitals. *pubmed.gov*. [En ligne] 2014. [Citation : 19 mai 2015.] Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634164>.

26. **ANSM.** Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques. *Lettre aux professionnels de santé*. 2014.
27. **Jamin, C.** Les pilules de "seconde génération" : sont elles la réponse aux risque vasculaires ? *Conférence*. Metz : s.n., 2014. Gynecole.
28. **Benjamin, R.** Physiologie de la coagulation. [En ligne] 2013. [Citation : 15 décembre 2014.] Disponible sur : [http://b2pcr-esi.bcpp.master.univ-paris-diderot.fr/M1/UE8/cours/2012/UE8b/Richard-Courscoag\\_2013.pdf](http://b2pcr-esi.bcpp.master.univ-paris-diderot.fr/M1/UE8/cours/2012/UE8b/Richard-Courscoag_2013.pdf).
29. **Chassot, PG ; Marcucci ,C.** Coagulation, anticoagulation et hémostasie. *Précis d'anesthésie cardiaque*. [En ligne] [Citation : 12 Avril 2015.] Disponible sur : <http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/Chapitre8/voicellul.html>.
30. **Allain, P.** Fibrinolyse. *Pharmacorama*. [En ligne] Août 2008. [Citation : 27 Avril 2015.] Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa6.php>.
31. **Ditisheim, S ; Goossens, N ; Hadengue, A et al.** Coagulation et cirrhose : un nouveau regard. *Revue Médicale Suisse*. [En ligne] 2012. [Citation : 21 Décembre 2014.] Disponible sur : <http://rms.medhyg.ch/numero-352-page-1652.htm>.
32. **De Leiris, J ; Boucher, F ; Tanguy, S.** Conversion de l'énergie chimique des plantes en énergie musculaire. *Encyclopédie de l'énergie*. [En ligne] Avril 2014. [Citation : 27 Avril 2015.] Disponible sur : <http://encyclopedie-energie.org/notices/conversion-de-1%E2%80%99%C3%A9nergie-chimique-des-plantes-en-%C3%A9nergie-musculaire>.
33. **Jeunemaitre, X.** Athérosclérose. *Inserm*. [En ligne] Février 2012. [Citation : 21 Décembre 2014.] Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose>.
34. **Admed Laboratoires.** Dosage de la SHBG. *Admed*. [En ligne] 15 Septembre 2008. [Citation : 21 Décembre 2014.] Disponible sur : <http://www.admed-ne.ch/f/home.asp>.
35. **Collège Universitaire Enseignants Néphrologie.** Fonctions endocrines du rein. *Collège Universitaire Enseignants Néphrologie*. [En ligne] 2010. [Citation : 30 Mars 2015.] Disponible sur : <http://cuen.fr/umvf/spip.php?rubrique234>.
36. **Rosing ,J ; Tchaikovski, S.** Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Elsevier*. 2010.
37. **Graesslin, O; Quereux, C.** Mise au point sur la contraception. 2005, Vol. 34.

38. **ANSM.** Contraceptifs oraux combinés (COC) et risque de thrombose veineuse : Préférer les pilules de deuxième génération contenant du lévonorgestrel. *Lettre aux professionnels de santé* . 2012.
39. **SFG (Société Française de Gynécologie).** *Contraception hormonale et risque vasculaire.* 2013.
40. **Becker, M ; ElAdssi, H ; Petitpain, N et al.** Etude thrombose grave, Contraception Hormonale et Acétate de Cyprotérone. Nancy : s.n., 2013.
41. **ANSM.** Contraceptifs Oraux Combinés. *Document d'aide à la prescription.* 2014.
42. **ANSM.** Questions – Réponses pilule contraceptive. *Questions/Reponses.* 2013.
43. **ANSM.** Contraceptifs oraux estroprogestatifs et risque de thrombose veineuse - Point d'information. *ANSM.* [En ligne] 14 novembre 2011. [Citation : 20 novembre 2014.] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contraceptifs-oraux-estroprogestatifs-et-risque-de-thrombose-veineuse-Point-d-information>.
44. **ANSM.** Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse : prescription des pilules de 2e génération contenant du lévonorgestrel en première intention. *Point d'information.* 1 Octobre 2012.
45. **HAS.** Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1re ou 2e génération. *Fiche de bon usage.* 2012.
46. **ANSM.** EVRA (patch contraceptif) et risque de thrombose veineuse : préférer un contraceptif oral combiné (COC) de 1ère ou 2ème génération. *Point d'information.* 2013.
47. **Coq-Chodorge, C.** Vos 4 étrennes pour 2013. *Le Moniteur des Pharmacies.* 2013, 2964.
48. **ANSM.** Anneau vaginal Nuvaring : Risque de thrombose veineuse ou artérielle associé à cette contraception estroprogestative. *Point d'information.* 2013.
49. **Ministère des Affaires Sociales et de la Santé.** Pilules de 3ème et 4ème génération : L'étude « Fecond 2013 » (INED-INSERM) confirme la diversification des modes de contraception. *Communiqué de presse.* 2013.
50. **ANSM.** Contraceptifs oestroprogestatifs de 3ème génération et risque thromboembolique veineux. *ANSM.* [En ligne] 28 Septembre 2001. [Citation : 20 Novembre 2014.] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contraceptifs-oestroprogestatifs-de-3eme-generation-et-risque-thromboembolique-veineux>.

51. **Ministère des Affaires Sociales et de la Santé.** Pilules de 3ème et 4ème générations : Marisol Touraine réaffirme l'importance de la contraception dans les meilleures conditions de sécurité. *Communiqué de presse.* 2013.
52. **ANSM.** Contraceptifs hormonaux combinés (pilules, anneau vaginal et patch) : Position finale du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) - Point d'information. *ANSM.* [En ligne] 25 novembre 2013. [Citation : 25 novembre 2014.] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Contraceptifs-hormonaux-combines-pilules-anneau-vaginal-et-patch-Position-finale-du-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP-Point-d-information>
53. **ANSM.** L'utilisation des contraceptifs depuis 1 an et les actions mises en place. 2014.
54. **EMA.** Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché et explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC. 2014.
55. **ANSM.** Les bénéfices des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) restent supérieurs aux risques. 2014.
56. **ANSM.** Embolie et pilules : résultats de l'enquête ANSM. *Univadis.* [En ligne] 14 Novembre 2014. [Citation : 28 Novembre 2014.] Disponible sur : [http://www.univadis.fr/actualites-metier/1af9f790ac14e3e3224e44dc56be9e92?utm\\_source=newsletter+email&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=medical+updates+-+weekly&utm\\_content=38718&utm\\_term=automated\\_weekly](http://www.univadis.fr/actualites-metier/1af9f790ac14e3e3224e44dc56be9e92?utm_source=newsletter+email&utm_medium=email&utm_campaign=medical+updates+-+weekly&utm_content=38718&utm_term=automated_weekly).
57. **Barkin, N; Ferreira, E; Skalli, S.** Les contraceptifs oraux sous le feu des projecteurs français. *pharmactuel.* 2014.
58. **ANSM.** Quelles sont les actions mises en place par l'ANSM pour limiter le risque thromboembolique lié aux pilules estroprogestatives ? *ANSM.* [En ligne] [Citation : 20 Novembre 2014.] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-sont-les-actions-mises-en-place-par-l-ANSM-pour-limiter-le-risque-thromboembolique-lie-aux-pilules-estroprogestatives/%28offset%29/6>.
59. **ANSM.** Quelles ont été les principales étapes de la ré-évaluation des pilules estroprogestatives ? *ANSM.* [En ligne] [Citation : 25 Novembre 2014.] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-ont-ete-les-principales-etapes-de-la-re-évaluation-des-pilules-estroprogestatives/%28offset%29/2>.
60. **ANSM.** Réévaluation du rapport bénéfice/risque de Diane 35. 2013.
61. **ANSM.** Pour la sécurité des patientes, l'ANSM engage une procédure de suspension de l'AMM de Diane 35 et de ses génériques. *Communiqué.* 2013.

62. **ANSM**. Diane 35 et ses génériques. *ANSM*. [En ligne] [Citation : 27 Novembre 2014.] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/%28offset%29/0>.
63. **ANSM**. Diane 35 et ses génériques (acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg) : mise à disposition de documents visant à minimiser le risque thromboembolique. *Lettre aux professionnels de santé*. 2014.
64. **ANSM**. Quelles sont les données sur le risque thrombotique issues de la base nationale de pharmacovigilance ? *ANSM*. [En ligne] [Citation : 2 Decembre 2014.] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estrogenes-et-risque-thrombotique/Quelles-sont-les-donnees-sur-le-risque-thrombotique-issues-de-la-base-nationale-de-pharmacovigilance/%28offset%29/4>.
65. **ANSM**. Données sur le risque thromboembolique veineux lié à l'utilisation de Diane 35. 2014.
66. **ANSM**. Estimation du nombre de cas d'accidents thrombo-emboliques veineux attribuables aux COC en France entre 2000 et 2011. *Point presse*. 2013.
67. **ANSM**. Impact de la modification récente des méthodes de contraception en France sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans. 2014.
68. **Lidegaard, Ø ; Løkkegaard, E ; Svendsen, A et al**. Hormonal contraception en risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009, 339.
69. **Helmerhorst, F ; Hylckama, V ; Vandembroucke, J et al**. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type : results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009, 339.
70. **De Bastos, M; Dekkers, O; Helmerhorst, F et al**. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis : systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 12 Septembre 2013.
71. **Canonico, M, et al**. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism : An epidemiological update. *Best practice & Research Clinical*. 2013, Vol. 27.
72. **Charlton, B, et al**. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow - up in the Nurses' Health Study : prospective cohort study. *BMJ*. 2014.
73. **ANSM**. Evolution de l'Utilisation en France de Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à Avril 2014. 2014.
74. **ANSM**. Evolution de l'Utilisation en France de Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à août 2013. 2013.

75. **ANSM.** Evolution de l'Utilisation en France de Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à mai 2013. 2013.
76. **ANSM.** Evolution récente de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs : decembre 2012 - Fevrier 2013. 2013.
77. **Galan, G.** Pilules oestroprogestatifs - Le risque thromboembolique expliqué aux patientes. *Le Moniteur des Pharmacies*. 2013, 2974.
78. **Gauthier, Y et Clausener, M.** Pilule : que répondre aux patientes ? *Le moniteurs des Pharmacies*. 2013, 2966.

## **Glossaire**

Aménorrhée : absence de règles chez la femme en âge de procréer.

Androgène : hormones provoquant l'apparition des caractères sexuels masculins, naturellement sécrétées par les glandes surrénales, les testicules, mais aussi les ovaires chez la femme.

Artériopathie : pathologie concernant une artère.

Biodisponibilité : désigne le pourcentage du médicament administré qui parvient dans le compartiment central.

Crohn (maladie de) : une maladie inflammatoire chronique du système digestif, qui évolue par poussées (ou crises) et phases de rémission.

Cycle entéro-hépatique : un médicament pris par voie orale passe dans la veine porte via l'intestin, puis au niveau du foie où il va être conjugué créant des métabolites qui vont passer dans les voies biliaires puis retourner dans l'intestin, où ils pourront être absorbés à nouveau (élimination lente).

Drépanocytose : maladie héréditaire, atteignant l'hémoglobine et provoquant des globules rouges en forme de croissant ou de faucille.

Fibrillation atriale : action non coordonnée des cellules auriculaires aboutissant à des battements des oreillettes, irréguliers et rapides.

Glaire cervicale (Mucus cervical) : substance visqueuse produite au niveau du col de l'utérus qui constitue une barrière protectrice.

Glucocorticoïde : il s'agit du cortisol et de ses dérivés de synthèse, ayant une activité anti-inflammatoire, anti-allergique, immunosuppresseur mais également des effets sur le métabolisme des glucides, des protéides, des lipides et des électrolytes (provoquant des effets tels qu'une hyperglycémie, de l'ostéoporose, une rétention d'eau ...).

Gonadotrope : qui agit sur les gonades ou organes reproducteurs.

Gonadotrophines : hormone gonadotrope (FSH et LH)

Ictère : coloration jaune de la peau et des muqueuses due à l'accumulation dans les tissus de bilirubine.

Lupus Erythémateux Disséminé : maladie inflammatoire chronique auto-immune, une éruption cutanée sur le visage en forme de masque de loup est caractéristique, mais la maladie peut aussi toucher d'autres parties du corps (systèmes nerveux, veineux, digestif, articulaire, musculaire, ...)

Minéralo-corticoïde : il s'agit d'une classe de stéroïdes caractérisés par leur similarité avec l'aldostérone et leur influence sur le métabolisme hydrosodique (action sur le récepteur nucléaire des minéralo-corticoïdes, favorisant la rétention d'eau).

Monocyte : leucocytes jeunes intervenant dans la phagocytose, qui vont évoluer en différents types de phagocytes (comme le macrophage).

Premier passage hépatique : destruction ou transformation d'une partie du médicament suite à son absorption par voie orale et son passage par le foie.

Randomisé : réparti de manière aléatoire.

Rectocolite hémorragique : affection inflammatoire de la muqueuse digestive évoluant par poussées, de cause inconnue, qui atteint le rectum et s'étend de manière continue plus ou moins haut, respectant le grêle.

Syndrome des antiphospholipides : maladie auto-immune systémique caractérisée par la présence d'anticorps sériques antiphospholipides (dirigés contre les phospholipides entrant dans la constitution de la membrane des cellules) chez des patients ayant des évènements thrombotiques et/ou des complications obstétricales récurrentes.

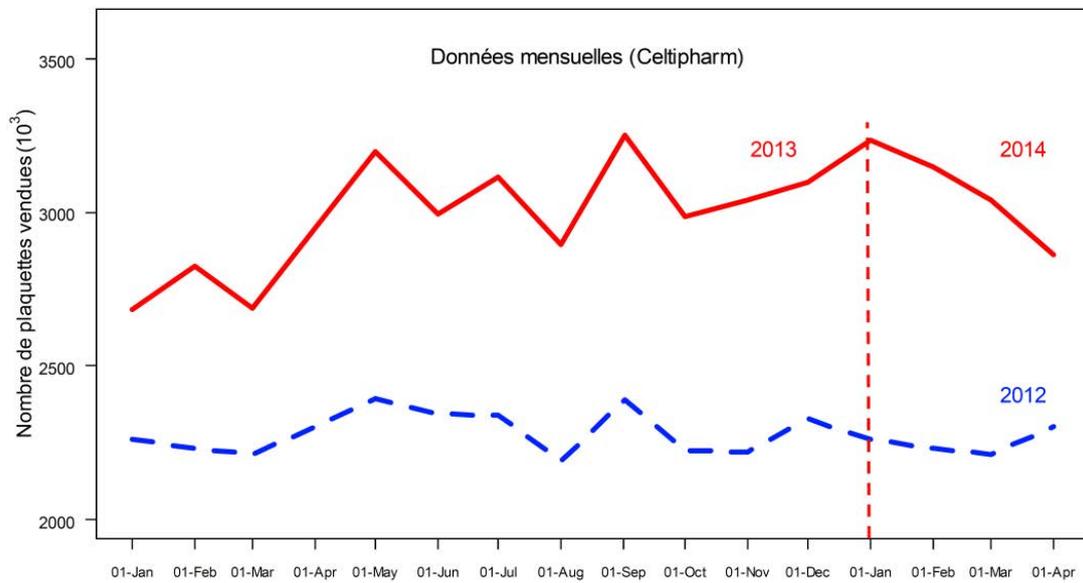
Syndrome urémique : destruction des globules rouges et augmentation du taux d'urée dans le sang.

Système réticulo - endothélial : Ensemble de cellules jouant un rôle d'épuration de l'organisme (phagocytose, participations aux réactions de défense immunitaire).

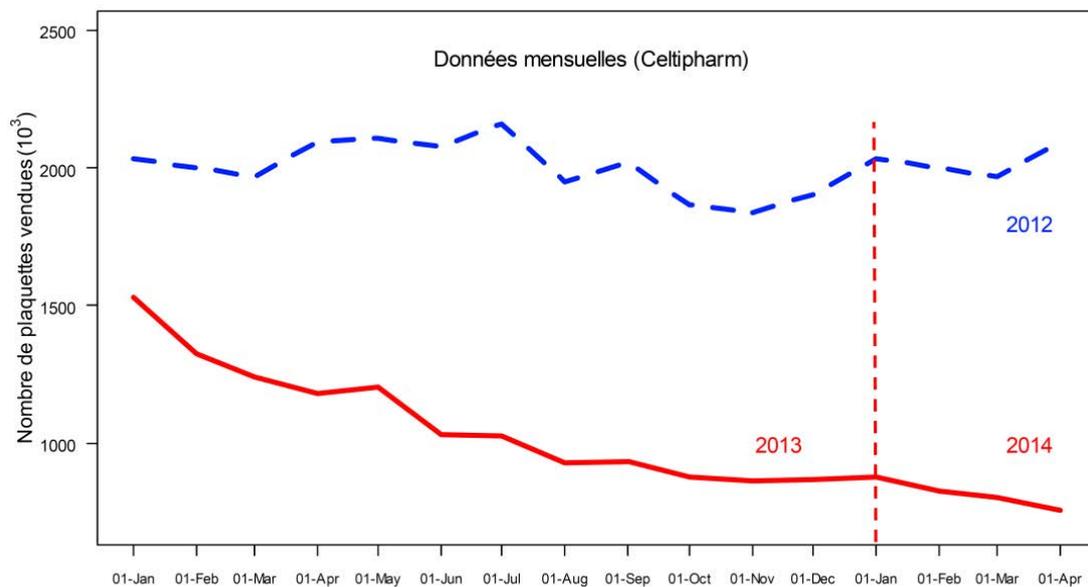
## Annexes

### Annexe 1

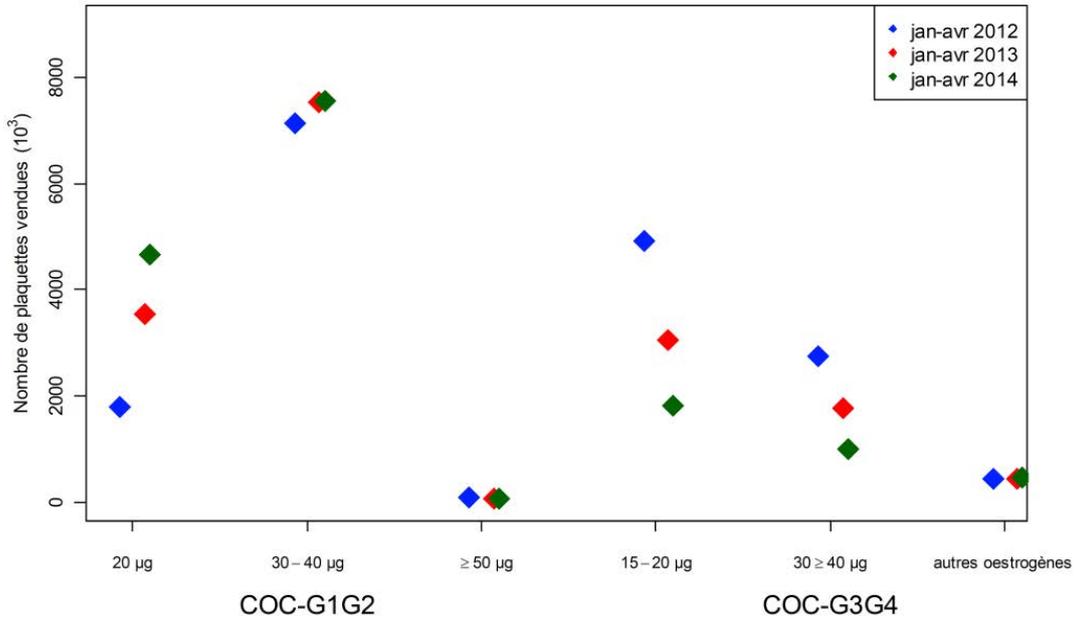
Evolution de l'utilisation COC et autres contraceptifs : données Celtipharm (Janvier 2013 – Avril 2014)



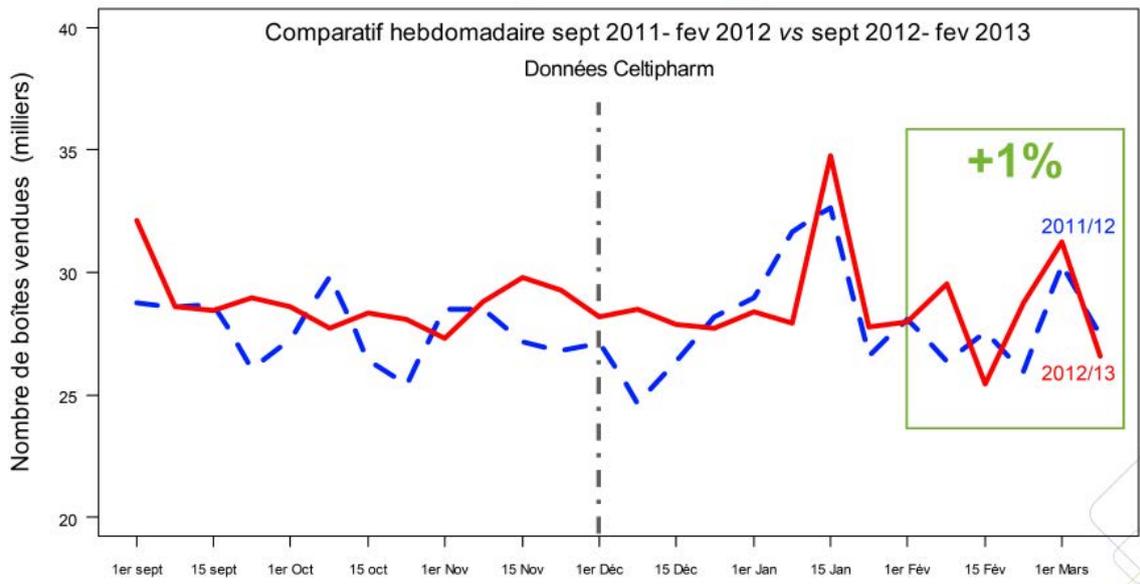
Evolution de l'utilisation des COC de 1ère et 2ème génération



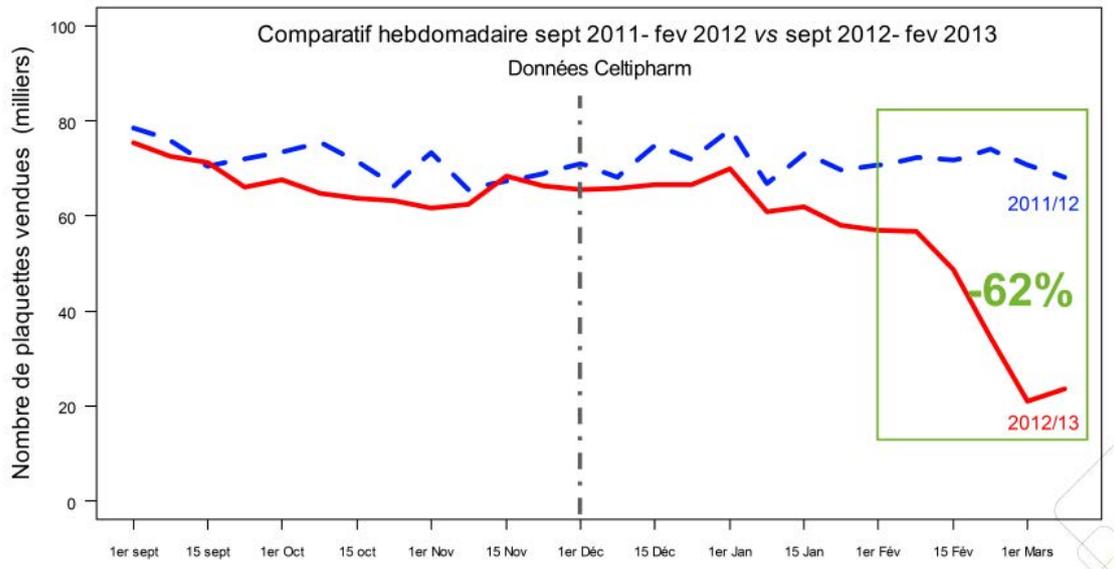
Evolution de l'utilisation des COC de 3ème et 4ème génération



Evolution de l'utilisation des COC par génération et dose en EE



Evolution de l'utilisation de la contraception d'urgence



Evolution de l'utilisation de Diane 35®

## Annexe 2

### Document d'aide à la prescription : Contraceptifs hormonaux combinés



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

#### DOCUMENT D'AIDE A LA PRESCRIPTION CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS

**Veillez utiliser ce document d'aide à la prescription conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit lors de toute consultation relative à l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (CHC).**

- L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) est associée à un risque thromboembolique (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).
- Le risque thromboembolique associé aux CHC est plus élevé :
  - au cours de la première année d'utilisation ;
  - lors de la reprise d'une contraception hormonale combinée après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Les CHC contenant de l'éthinylestradiol en association avec du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont considérés comme ceux qui présentent le risque thromboembolique veineux (TEV) le plus faible.
- Le risque encouru par une patiente dépend également de son risque thromboembolique intrinsèque. La décision d'utiliser un CHC doit par conséquent prendre en compte les contre-indications et les facteurs de risques de la patiente, en particulier ceux liés au risque thromboembolique (voir les encadrés ci-dessous ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit).
- La décision d'utiliser tout autre CHC que l'un de ceux associés au risque le plus faible de TEV doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend :
  - le risque thromboembolique associé à ce CHC ;
  - l'influence de ses facteurs de risque intrinsèques sur son risque de thrombose ;
  - la nécessité de rester attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

**Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas de CHC. La patiente a-t-elle :**

<input type="checkbox"/>	des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?
<input type="checkbox"/>	un trouble personnel connu de la coagulation ?
<input type="checkbox"/>	des antécédents de migraine avec aura ?
<input type="checkbox"/>	un diabète avec complications vasculaires ?
<input type="checkbox"/>	une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique $\geq 160$ mmHg ou une pression diastolique $\geq 100$ mmHg ?
<input type="checkbox"/>	une hyperlipidémie importante ?
<input type="checkbox"/>	une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est elle prévue ? Si tel est le cas, <u>suspendre l'utilisation et conseiller une méthode de contraception non hormonale au moins pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les 2 semaines suivant le retour à une mobilité complète.</u>

**Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence de l'utilisation d'un CHC**

<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle plus de 35 ans ?
<input type="checkbox"/>	La patiente fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, il est impératif de lui

	conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mmHg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle un parent proche ayant présenté un évènement thromboembolique (voir liste ci-dessus) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle des migraines ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle diabétique ?
<input type="checkbox"/>	La patiente a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
<input type="checkbox"/>	La patiente est-elle sur le point de faire un long voyage aérien (> 4 heures) ou effectue-t-elle des trajets quotidiens de plus de 4 heures ?
<input type="checkbox"/>	La patiente présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
<input type="checkbox"/>	La patiente utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?

**La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'un CHC. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risques de chaque patiente peuvent évoluer avec le temps. Il est important d'utiliser ce document à chaque consultation.**

**Veillez-vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle utilise un contraceptif hormonal combiné si elle :**

- doit subir une intervention chirurgicale ;
- doit subir une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre) ;
- Dans ces situations, il est recommandé de discuter avec la patiente de l'opportunité d'utiliser une méthode de contraception non hormonale jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.

**Veillez également informer votre patiente que le risque de caillot sanguin est accru si elle :**

- fait des trajets prolongés (> 4 heures) ;
- présente toute contre-indication ou tout facteur de risque relatifs aux CHC ;
- a accouché au cours des semaines précédentes.
- Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

Veillez **conseiller à votre patiente de vous informer** en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus. **Veillez encourager vivement vos patientes** à lire la notice d'information de l'utilisateur qui figure dans l'emballage de chaque CHC, y compris la description des manifestations associées à la formation de caillots sanguins, auxquelles elles doivent rester attentives.

***Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont vous avez connaissance au Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) ou dans le dictionnaire Vidal®.***

### Annexe 3

## Document d'aide à la prescription : Diane 35® et ses génériques

### DOCUMENT D'AIDE A LA PRESCRIPTION

#### Acétate de Cyprotérone/Ethinylestradiol (ACP/EE) : DIANE 35 et ses génériques

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

**Veillez utiliser ce document d'aide à la prescription régulièrement et conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit.**

#### Indication pour laquelle ACP/EE est prescrit :

« Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.

Pour le traitement de l'acné, ACP/EE doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où ACP/EE est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux. »

- L'utilisation d'ACP/EE est associée à un risque thromboembolique rare mais important (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).
- Le risque encouru par une patiente dépend également de son risque thromboembolique intrinsèque. La décision d'utiliser ACP/EE doit par conséquent prendre en compte les contre-indications et les facteurs de risque de la patiente, en particulier ceux liés au risque thromboembolique (voir les encadrés ci-dessous ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit).
- Le risque thromboembolique associé au traitement par ACP/EE est plus élevé :
  - au cours de la première année d'utilisation ;
  - lors de la reprise du traitement après une interruption de 1 mois ou plus.
- La décision d'utiliser ACP/EE doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend :
  - l'influence de ses facteurs de risque intrinsèques sur son risque de thrombose ;
  - le risque thromboembolique associé à ACP/EE ;
  - la nécessité de rester attentive à toute manifestation clinique de thrombose.

*Rappelez-vous qu'il faut envisager la possibilité de survenue d'un événement thromboembolique chez les femmes en bonne santé en âge de procréer, même en cas de symptomatologie non spécifique, inexpliquée, comme une douleur dans la jambe, une toux / dyspnée, ou des céphalées.*

Si vous cochez l'une des cases de cette section, ne prescrivez pas ACP/EE. La patiente :	
<input type="checkbox"/>	utilise-t-elle de façon concomitante un autre contraceptif hormonal ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle des antécédents personnels ou un événement actuel de thrombose, par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un angor ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle connaissance d'une prédisposition personnelle à un trouble de la coagulation sanguine ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle des antécédents de migraine avec aura ?
<input type="checkbox"/>	est-elle atteinte de diabète avec complications vasculaires ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle une pression artérielle très élevée, par exemple une pression systolique $\geq 160$ mmHg ou pression diastolique $\geq 100$ mmHg ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle une hyperlipidémie importante ?
<input type="checkbox"/>	Une intervention chirurgicale majeure ou une période d'immobilisation prolongée est-elle prévue ? Si tel est le cas, <i>conseillez à la patiente d'arrêter l'utilisation d'ACP/EE et d'utiliser un traitement non hormonal pour son affection cutanée et, si nécessaire, une méthode de contraception non hormonale au moins</i>

pendant les 4 semaines précédant l'intervention ou l'immobilisation et les deux semaines suivant le retour à une mobilité complète\*.

**Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez avec la patiente la pertinence du traitement par ACP/EE. La patiente :**

<input type="checkbox"/>	présente-t-elle un IMC supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle plus de 35 ans ?
<input type="checkbox"/>	fume-t-elle ? Si la patiente fume et est âgée de plus de 35 ans, il est impératif de lui conseiller vivement d'arrêter de fumer ou d'utiliser un traitement non hormonal pour son acné et/ou son hirsutisme.
<input type="checkbox"/>	présente-t-elle une pression artérielle élevée, par exemple une pression systolique entre 140 et 159 mmHg ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle un parent proche (par exemple parent ou fratrie) ayant présenté un événement thromboembolique (voir liste ci-dessus) à un âge relativement jeune (par exemple avant l'âge de 50 ans) ?
<input type="checkbox"/>	ou quelqu'un de sa famille proche présente-t-il une lipidémie élevée ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle des migraines ?
<input type="checkbox"/>	présente-t-elle un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie ?
<input type="checkbox"/>	est-elle diabétique ?
<input type="checkbox"/>	a-t-elle accouché au cours des semaines précédentes ?
<input type="checkbox"/>	présente-t-elle toute autre maladie susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique) ?
<input type="checkbox"/>	utilise-t-elle tout autre médicament susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, chimiothérapie, etc.) ?

**La présence de plus d'un facteur de risque peut remettre en cause la pertinence de l'utilisation d'ACP/EE. Il faut garder en mémoire que les facteurs de risque de chaque patiente peuvent évoluer avec le temps et qu'il est nécessaire de les réévaluer régulièrement à l'aide de ce document.**

**Veillez-vous assurer que votre patiente a compris qu'elle doit prévenir un professionnel de santé qu'elle prend ACP/EE si elle doit subir :**

- une intervention chirurgicale ;
  - une période d'immobilisation prolongée (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si elle a une jambe dans le plâtre).
- *Dans ces situations, il est recommandé d'envisager avec la patiente l'arrêt du traitement par ACP/EE jusqu'à ce que le niveau de risque redevienne normal.*

**Veillez également informer votre patiente que le risque de caillot sanguin est accru si elle :**

- fait des trajets prolongés (par exemple sur un vol long-courrier) ;
  - présente un ou plusieurs des facteurs de risque listés ci-dessus relatifs au traitement par ACP/EE ;
- *Dans ces situations, votre patiente doit être particulièrement attentive à toute manifestation clinique de thrombose.*

Veillez **conseiller à votre patiente de vous informer** en cas d'évolution ou d'aggravation de l'une des situations mentionnées ci-dessus.

**Veillez encourager vivement votre patiente** à lire la notice d'information qui se trouve dans la boîte d'ACP/EE, y compris la description des manifestations associées à la formation de caillots sanguins, auxquelles elle doit rester attentive.

\* Ceci doit être évalué au regard du risque de thromboembolie veineuse après un arrêt du traitement par ACP-EE de 4 semaines ou plus.

## Annexe 4

### Bon usage du médicament : Contraceptifs oraux estroprogestatifs



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

#### BON USAGE DU MÉDICAMENT

## Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération

- Les contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) sont parmi les moyens les plus efficaces (indice de Pearl < 1) pour la prévention des grossesses non désirées.
- L'efficacité des différents types de COEP est du même ordre.
- Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thromboembolique artériel ou veineux. Avant leur prescription, il est indispensable de rechercher des facteurs de risque thromboembolique personnels ou familiaux. Chez les femmes ayant des facteurs de risque constituant une contre-indication, un autre mode de contraception devra être proposé.
- Les COEP dits de 3<sup>e</sup> génération (C3G, contenant du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate) exposent les femmes à un surrisque d'accident thromboembolique veineux par rapport aux COEP dits de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération (C1G ou C2G).
- Aucune étude n'a démontré que les C3G apportaient un bénéfice supplémentaire par rapport aux C1G/C2G sur les effets indésirables comme l'acné, la prise de poids, les nausées, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrhée et les méno-métrorragies.
- Du fait de leur moindre risque thromboembolique veineux pour une efficacité comparable, la HAS considère que les contraceptifs oraux de 1<sup>re</sup> ou de 2<sup>e</sup> génération doivent être préférés à ceux de 3<sup>e</sup> génération.

### 1. Quels sont les différences entre les « générations » de contraceptifs oraux estroprogestatifs ?

- Selon le progestatif utilisé, la plupart des COEP ont été divisés en trois classes ou « générations », appellation qui laisse entendre que les plus récents sont préférables aux précédents, sans que ce soit avéré. Ces trois « générations » (C1G, C2G et C3G) utilisent le même estrogène, l'éthinyl-estradiol (EE) à des doses variées, associé à un progestatif norstéroïdien (*voir au verso les autres COEP*). Cette classification ne préjuge en rien des avantages ou inconvénients d'une « génération » par rapport aux autres.
- Tous les C1G/C2G sont remboursables. En revanche, seuls certains C3G ont été inscrits au remboursement. Les laboratoires concernés n'ayant pas demandé le remboursement des autres COEP de cette classe (*en italiques dans le tableau ci-dessous*), ceux-ci ne sont pas remboursables.

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

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

### 2. Certains contraceptifs oraux estroprogestatifs sont-ils plus efficaces que d'autres ?

- Les COEP sont l'un des moyens contraceptifs les plus efficaces. Leurs indices de Pearl (nombre de grossesses pour 100 femmes prenant un COEP pendant un an) sont inférieurs à 1, à condition qu'il n'y ait pas d'oubli de prise.
- Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les COEP : leurs indices de Pearl sont tous du même ordre.

### Autres contraceptifs oraux estroprogestatifs

Les COEP plus récents utilisent des progestatifs de types différents. Les laboratoires concernés n'ayant pas demandé leur remboursement, la HAS n'a pas eu à se prononcer sur ce point.

Selon les données disponibles, il n'y a pas d'argument pour les préférer aux précédents. De plus, il est apparu que **les COEP contenant de la drospirénone présentent un surrisque thromboembolique par rapport aux C2G\***.

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

### 3. Certains contraceptifs oraux estroprogestatifs sont-ils mieux tolérés que d'autres ?

- Aucune étude jusqu'à présent n'a démontré que les C3G avaient un intérêt clinique supplémentaire par rapport aux C1G/C2G sur les effets indésirables comme l'acné, la prise de poids, les nausées, les jambes lourdes, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrhée ou les méno-métrorragies.

### 4. Comment réduire le risque de survenue d'un événement thromboembolique (veineux ou artériel) lié aux contraceptifs oraux estroprogestatifs ?

- Tous les COEP entraînent une augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. C'est pourquoi toute prescription de COEP doit être précédée d'une recherche des facteurs de risque personnels ou familiaux de thrombose.
- En effet, si le risque cardiovasculaire lié aux COEP est faible dans l'absolu, il est accru en cas d'association à d'autres facteurs de risque, à réévaluer à chaque prescription, notamment :
  - tabagisme : l'arrêt du tabac doit être préconisé et accompagné ;
  - anomalies de la coagulation, d'origine génétique en particulier : il faut les rechercher en cas d'antécédents familiaux (et bien sûr personnels) d'accidents cardiovasculaires ;
  - âge : le risque thromboembolique augmentant avec l'âge, le rapport bénéfice/risque des COEP devra être réévalué individuellement et de façon régulière à partir de 35 ans.
- Par ailleurs, les utilisatrices de COEP doivent être informées des signes évocateurs d'accident vasculaire.

### 5. Quel est le risque thromboembolique veineux avec les C3G par rapport aux C1G/C2G ?

- De l'ensemble des travaux publiés, il ressort que le risque d'événement thromboembolique veineux est accru avec les C3G par rapport aux C1G/C2G\*.
  - Chez la femme en bonne santé sans autre facteur de risque, ce risque est d'environ 0,02 % par an avec les C1G/C2G\* ; avec les C3G, il passe à 0,04 % par an (soit 4 accidents par an au lieu de 2 pour 10 000 utilisatrices).
  - Le risque thromboembolique veineux lié aux COEP est maximal dans les 12 premiers mois. Il diminue avec la durée de prise de la contraception, mais le surrisque lié aux C3G par rapport aux C1G/C2G\* persiste.
- Lors de la prescription d'une contraception orale estroprogestative, il convient de préférer les C1G/C2G\*.
- Le surrisque thromboembolique veineux ne justifie pas un arrêt brutal d'une C3G jusque là bien supportée. À l'issue de la prescription en cours, le prescripteur envisagera avec la femme déjà sous C3G la méthode contraceptive la plus appropriée pour elle (autre contraceptif oral, dispositif intra-utérin, etc.).

\* : contenant moins de 50 µg d'éthinyl-estradiol (EE).



**Compte tenu des données scientifiques disponibles et au regard de l'existence d'alternatives (les C1G et C2G), le service médical rendu par les contraceptifs oraux estroprogestatifs dits de troisième génération est insuffisant pour leur prise en charge par la solidarité nationale.**

# HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

## Annexe 5

### Carte d'information : Diane 35® et ses génériques

#### CARTE PATIENTE

##### DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ou générique

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### Indication pour laquelle [Nom du médicament] est prescrit :

[Nom du médicament] est utilisé pour traiter l'acné, associée ou non à une peau très grasse, et/ou la pilosité excessive chez les femmes en âge de procréer.

Vous ne devez prendre [Nom du médicament] que si les autres traitements anti-acnéiques, notamment les traitements locaux et les antibiotiques, n'ont pas permis d'améliorer votre maladie de peau.

En raison de ses propriétés contraceptives, le médicament devra vous être prescrit uniquement si votre médecin considère qu'un traitement par un contraceptif hormonal est approprié.

#### INFORMATIONS IMPORTANTES SUR [NOM DU MÉDICAMENT] ET LE RISQUE DE CAILLOTS SANGUINS

Tous les médicaments œstroprogestatifs combinés tels que [Nom du médicament] augmentent le risque, rare mais grave, de survenue d'un caillot sanguin. Le risque global de survenue d'un caillot sanguin est faible mais les caillots peuvent avoir des conséquences graves et, dans de très rares cas, entraîner le décès.

Il est très important que vous connaissiez les situations dans lesquelles vous avez un risque plus élevé de développer un caillot sanguin, les signes et symptômes auxquels vous devez rester attentive, et les mesures que vous devez prendre.

#### Dans quelles situations le risque de développer un caillot sanguin est-il le plus élevé ?

- Au cours de la première année d'utilisation de [Nom du médicament] (et également si vous recommencez à l'utiliser après une interruption de 1 mois ou plus) ;
- Si vous avez un surpoids important (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>) ;
- Si vous avez plus de 35 ans ;
- Si un membre de votre famille proche a développé un caillot sanguin à un âge relativement jeune (avant l'âge de 50 ans) ;
- Si vous avez accouché au cours des semaines précédentes.

Si vous fumez et que vous avez plus de 35 ans, il est fortement recommandé d'arrêter de fumer ou d'utiliser un traitement non hormonal pour votre acné et/ou votre hirsutisme.

#### Vous devez consulter un médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Une douleur sévère ou un gonflement affectant l'une de vos jambes, pouvant s'accompagner d'une sensibilité, d'une sensation de chaleur ou d'un changement de la couleur de la peau : pâleur, rougeur ou bleuissement. Vous présentez peut être une **thrombose veineuse profonde (phlébite)**.
- Un essoufflement ou une respiration rapide, survenant de façon soudaine et inexplicable ; une douleur sévère dans la poitrine pouvant s'intensifier en cas de respiration profonde ; une toux soudaine sans cause évidente (pouvant s'accompagner d'un crachat de sang). Vous présentez peut-être une complication grave suite à une thrombose veineuse profonde, appelée **embolie pulmonaire**. Cela se produit lorsque le caillot sanguin se déplace de la jambe au poumon.
- Une douleur dans la poitrine, souvent aiguë, mais parfois seulement une gêne, une oppression ou une sensation de poids dans la poitrine, une gêne dans la poitrine irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, accompagnée d'une sensation de lourdeur associée à une indigestion ou une suffocation, des sueurs, des nausées, des vomissements ou des sensations vertigineuses. Vous faites peut-être une **crise cardiaque** (infarctus du myocarde).
- Une faiblesse ou un engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un seul côté du corps ; des troubles de la parole ou de la compréhension ; une confusion soudaine ; une perte de vision soudaine ou une vision trouble ; des maux de tête/migraines sévères plus intenses que d'habitude. Vous faites peut-être un **accident vasculaire cérébral** (AVC).

#### Soyez attentive aux symptômes associés à un caillot sanguin, en particulier :

- si vous venez de subir une intervention chirurgicale ;
- si vous restez immobilisée pendant longtemps (par exemple à cause d'une blessure ou d'une maladie, ou si vous avez une jambe dans le plâtre) ;
- si vous avez fait un long voyage (par exemple sur un vol long-courrier).

#### Pensez à informer votre médecin, infirmier/ère ou chirurgien que vous utilisez [Nom du médicament] :

- si vous devez ou venez de subir une intervention chirurgicale ;
- si un professionnel de santé vous demande si vous prenez des médicaments.

Pour plus d'informations, veuillez lire la notice d'information de l'utilisateur ou consulter le site de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **Annexe 6**

### Les étapes d'une procédure d'arbitrage européen

- Lancement auprès de l'EMA
- Analyse (certains pays sont en charge du dossier)
- Retour du PRAC (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)
- Prise de position par le comité des médicaments
- Décision de la commission Européenne
- Mesures de sécurisation d'utilisation de ces médicaments

**TITRE**

**Contraception hormonale et risque thromboembolique : synthèse suite aux événements concernant les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, ainsi que Diane 35®**

**Thèse soutenue le 30/06/15**

**Par Laura SUZZI**

**RESUME :**

Fin 2012, la médiatisation d'un cas de thrombose sous pilule de 3<sup>ème</sup> génération a provoqué un débat médiatique et un changement du modèle contraceptif en France. Mais ce fait concerne également l'Europe et le monde.

Suite à ces débats, des procédures d'arbitrage Européennes ont provoqué des changements dans les autorisations de mise sur le marché des médicaments, ainsi que dans les recommandations.

Cette thèse a pour but de faire le bilan par rapport au risque de thrombose qu'a une femme lorsqu'elle prend un contraceptif hormonal, quels que soient la génération ou le mode d'administration. Elle vise donc à expliquer le mécanisme d'action de ces molécules, permettant de comprendre la nature du risque associé, ainsi que d'apprécier le risque relatif et absolu des différents contraceptifs. Elle présente également les événements concernant la « peur des nouvelles générations » en France et dans le monde, ainsi que le changement du modèle contraceptif en France depuis 2012.

Enfin, un « questions/réponses » permettant de répondre au mieux aux questions des femmes sur leur doute par rapport à leur contraception, en particulier lors de la délivrance de leur contraception au comptoir de l'officine, est présenté.

**MOTS CLES :** Contraception ; Thrombose ; Acétate de cyprotérone ; Pilule, Génération

<b>Directeur de thèse</b>	<b>Intitulé du laboratoire</b>	<b>Nature</b>
<b>Monsieur Julien PERRIN Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier</b>	<b>Laboratoire d'Hématologie Biologique</b>	<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Thème</b> <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

**1 – Sciences fondamentales**  
**X – Médicament**  
**5 - Biologie**

**2 – Hygiène/Environnement**  
**4 – Alimentation – Nutrition**  
**6 – Pratique professionnelle**

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : mardi 30 juin 2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par : SUZZI Laura

Sujet : Contraception hormonale et risque thromboembolique : Synthèse suite aux événements concernant les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, ainsi que Diane 35®

Jury :

Président : Mme FAIVRE, Professeur des Universités, Biologie cellulaire, Hématologie  
 Directeur : M. PERRIN, Maître de Conférences, Praticien hospitalier, Hématologie biologique  
 Juges : Mme PETITPAIN, Praticien hospitalier  
 Mme MICQUE, Docteur en pharmacie

Vu,

Nancy, le 20 mai 2015

La Présidente du Jury

Directeur de Thèse

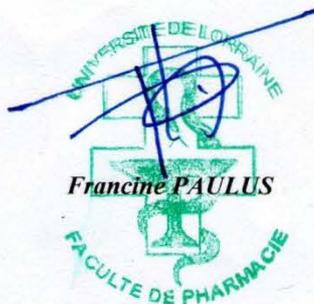
Mme FAIVRE

M. PERRIN




Vu et approuvé,

Nancy, le 28.05.2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le - 2 JUIN 2015

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation  
Le Vice-Président

Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6903