

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024/2025

N° 81

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

BOUDEN Loubna

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 6 NOVEMBRE 2024

Contraceptifs oraux combinés et thromboses, où en est-on en 2022 ?

JURY

Président : Docteur Claire POUPLARD, Professeur d'Hématologie et Praticien Hospitalier, Faculté Pharmacie de Tours

Membres :

Docteur Sama DAKROUB, Pharmacien titulaire d'officine à Colombes.

Docteur Louise MASSON, Pharmacien adjoint d'officine à Tours.

Docteur Anaïs MAURIER, Pharmacien assistante spécialiste, service Pharmacovigilance au CHRU de Tours.

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INfectieuse
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
Lajoie	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 06/11/2024

L'étudiant
BOUDEN Loubna

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciement

La réalisation de cette thèse d'exercice représente l'aboutissement de deux années de travail, d'efforts et de persévérance. À ce titre, je tiens à exprimer ma gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à ce projet, de près ou de loin.

Je tiens dans un premier temps à remercier le Professeur Claire POUPLARD, cheffe du service hématologie-hémostase du CHU Trousseau à Tours pour son encadrement rigoureux, ses conseils avisés et son soutien indéfectible tout au long de cette aventure. Votre expertise et votre disponibilité ont été des atouts précieux dans l'aboutissement de ce travail.

Je tiens aussi à vous remercier de votre gentillesse, et des encouragements que vous m'avez prodigués.

De plus je tiens à vous remercier en votre qualité de Professeur d'hématologie à la faculté pour m'avoir donné envie d'en apprendre plus sur ce vaste domaine.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance envers l'ensemble de mes enseignants et encadrants de la faculté de pharmacie de Tours, pour leur enseignement de qualité, leur patience et leur bienveillance. Vous avez su éveiller en moi la curiosité intellectuelle et l'esprit critique nécessaires à la réalisation de ce travail

Je remercie chaleureusement le Dr. Louise MASSON, qui m'a aidé lors de la rédaction de ce rapport, pour le temps consacré à la lecture de cette thèse et pour les remarques judicieuses qu'elle m'a indiquées et surtout pour son amitié indéfectible.

Un grand merci au Dr. Sama DAKROUB pour sa sympathie sa disponibilité, ses idées et conseils, ainsi que pour son aide et ses encouragements au quotidien.

Aussi, j'aimerais remercier le Dr. Anaïs MAURIER d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je tiens aussi à remercier tout particulièrement mes parents Rachida et Salah pour m'avoir toujours poussé à me dépasser, m'avoir écoutée, aimée et soutenue tant financièrement que mentalement. Je tiens à les remercier d'avoir créé un foyer où la science et la culture était le centre de nos nombreuses discussions et débats. Et surtout les remercier de m'avoir apporté le privilège d'une double culture pleine de richesses.

Il m'est impossible d'oublier mes frères Issam et Hassan qui sont toujours là pour me soutenir.

Merci à toutes les personnes que j'ai rencontré durant mon cursus universitaire, mes amis Charlotte DUFLO, Clara BEAUMET, Mathieu PETITPIED et tous les autres qui ont rendu ces années aussi agréables.

Un grand merci à vous tous du fond du cœur.

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	2
SERMENT DE GALIEN.....	4
REMERCIEMENT	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
I. MECANISME D’ACTION DES PILULES OESTRO-PROGESTATIVES	11
a) <i>Cycle hormonal féminin</i>	11
b) <i>Impact des pilules œstro-progestatives sur le cycle hormonal</i>	18
c) <i>Critère de jugement d’efficacité d’une pilule : indice de Pearl.....</i>	20
II. DEVELOPPEMENT DES PILULES ŒSTRO-PROGESTATIVES	23
a) <i>Histoire du développement des pilules œstro-progestatives.....</i>	23
b) <i>Présentation des pilules Œstro-progestatives</i>	28
c) <i>17β-estradiol : innovation dans la diminution du risque de thromboses veineuses profondes</i>	31
III. PHARMACOVIGILANCE DES OESTRO-PROGESTATIFS	39
a) <i>Effets indésirables graves : Thrombose veineuse profonde :.....</i>	39
b) <i>Effets Indésirables Courants</i>	47
IV. RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA DELIVRANCE DES PILULES OESTRO-PROGESTATIVES : DOCUMENT PERSONNALISE D’AIDE A LA DELIVRANCE.....	49
CONCLUSION.....	52
ANNEXES.....	54
BIBLIOGRAPHIE :	58
ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
RESUME DE LA THESE	63

Liste des figures

Figure n° 1 : Cycle hormonal féminin (1).	11
Figure n° 2 : schéma du déroulement cellulaire de la phase folliculaire (4).	13
Figure n° 3 : Schéma de l'évolution du follicule lors de la phase lutéale (5).	15
Figure n° 4 : Coupes transversales histologique de l'endomètre au cours du cycle (6).	16
Figure n° 5 : Image de l'appareil génital féminin avec ou sans contraception orale (8).	18
Figure n° 6 : Graphique de l'évolution de l'utilisation des différentes méthodes de contraception remboursées chez les femmes françaises entre 2014 et 2019 (21).	27
Figure n° 7 : Vente annuelle de contraceptifs en France (22).	27
Figure n° 8 : Schéma de la molécule de 17 β -estradiol (26).	31
Figure n° 9 : Schéma quadriphasique de l'association valérate d'Estradiol/Diénogest (26).	34
Figure n° 10 : schéma de l'étude en cross-over de l'étude comparative entre la pilule E2V/DNG et l'association EE/LNG	35
Figure n° 11 : Tableau comparatif de l'évolution des taux de prothrombine 1+2 et des D-dimères au début de l'étude puis à la fin des 3 cycles consécutifs soit de E2V/DNG soit de EE/LNG.	37
Figure n° 12 : Tableau comparatif de l'évolution du taux des marqueurs pro-coagulants et anti-coagulants au début et à la fin des 3 cycles consécutifs soit de E2V/DNG soit de EE/LNG.	37
Figure n° 13 : Photo d'un patient présentant la symptomatologie de la TVP (43).	44
Figure n° 14 : Schéma du diagnostic différentiel d'une TVP (45).	45
Figure n° 15 : Image d'une échographie-Doppler d'un vaisseau possiblement thrombosé (44).	46
Figure n° 16 : Document personnalisé d'aide à la délivrance des Contraceptifs Oraux combinés (COC) à l'officine.	51

Liste des tableaux

Tableau I : Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS 2011	21
Tableau II : Liste des pilules œstro-progestatives disponible sur le marché français en 2023 (25).....	29
Tableau III : Tableau exhaustif des marqueurs hémostatiques étudiés.....	36

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

COC : Contraceptifs Oraux Combinés

CO : Contraceptifs Oraux

CBSM : Comité Britannique pour la Sécurité des Médicaments

DNG : Diénogest

E2V : Valérate D'Estradiol

EE : EthinylEstradiol

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assant

EP : Embolie Pulmonaire

FSH : Follicle Stimulating Hormone

FVL : Facteur V Leiden

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

LH : Luteizing Hormone

LNG : Lévonorgestrel

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

OR : Odd Ratio

PCa : Protéine C active

SHGB : Sex Hormon Binding Globulin

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

Introduction

Cette thèse d'exercice explore le lien entre l'utilisation de **contraceptif oral combiné (COC)** et le risque de développer une **thrombose veineuse profonde (TVP)** et l'évolution des données jusqu'en 2022. Les contraceptifs oraux combinés, largement utilisés pour la contraception, associent un œstrogène et un progestatif. Bien que leur efficacité contraceptive soit bien établie, leur utilisation est associée à un risque accru de complications thromboemboliques, dont la thrombose veineuse profonde.

La **maladie thromboembolique veineuse (MTEV)** regroupe deux entités cliniques liées, la thrombose veineuse profonde (**TVP**) et l'embolie pulmonaire (**EP**). Il s'agit d'une maladie fréquente, son incidence annuelle en France est de **180 cas pour 100 000 habitants** (1).

La **MTEV** est une maladie multifactorielle due à des facteurs de risques environnementaux tels que les **facteurs héréditaires**, **l'âge**, **l'obésité**, **l'immobilité** et ce qui nous intéresse, les **contraceptifs oraux combinés**.

Une revue de la littérature scientifique a permis de confirmer que les **COC** multiplie par 3 voir 4 le risque de **TVP**, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque, tels que **l'obésité**, **le tabagisme**, ou une **prédisposition génétique**. Les études montrent que ce risque varie selon la génération de contraceptif et le type de progestatif utilisé.(2)

Ces **COC** sont largement prescrit aujourd'hui, on dénombre environ **5 millions** de femmes utilisatrices en **France** et dans le monde et sont souvent présentés comme la méthode la plus sûre de contraception (3).

Mise sur le marché pour la première fois aux États Unis durant les années 60, leur découverte fut révolutionnaire et a permis des avancées indéniables pour le droit des femmes (4).

L'objectif de cette thèse est donc de faire le lien entre l'utilisation de **COC** et le risque de **TVP** tout en s'intéressant à un **nouveau contraceptif** mis sur le marché qui peut améliorer ce risque.

Aussi un travail personnel sera présenté pour permettre aux pharmaciens d'officine de pouvoir la délivrer avec plus de sécurité.

Les recommandations actuelles suggèrent une **évaluation approfondie des facteurs de risque** individuels avant la **prescription d'un COC**, ainsi qu'une vigilance accrue lors du suivi des patientes sous traitement. L'importance de **l'éducation des patientes** sur les symptômes de la **TVP** et la nécessité d'une **prise en charge rapide** en cas de suspicion sont également soulignées.

En conclusion, bien que les contraceptifs oraux combinés restent une méthode contraceptive efficace et largement utilisée, il est essentiel d'en évaluer les risques thromboemboliques pour garantir une utilisation sécurisée. Cette thèse propose ainsi des recommandations pour une meilleure gestion des risques associés à la prescription des **COC**.

I. Mécanisme d'action des pilules oestro-progestatives

a) Cycle hormonal féminin

Le **cycle hormonal féminin** est la clé de la compréhension des changements hormonaux chez la femme et surtout il nous permet de mieux comprendre le **mécanisme d'action des pilules**. Comme décrit par le graphique ci-dessous :

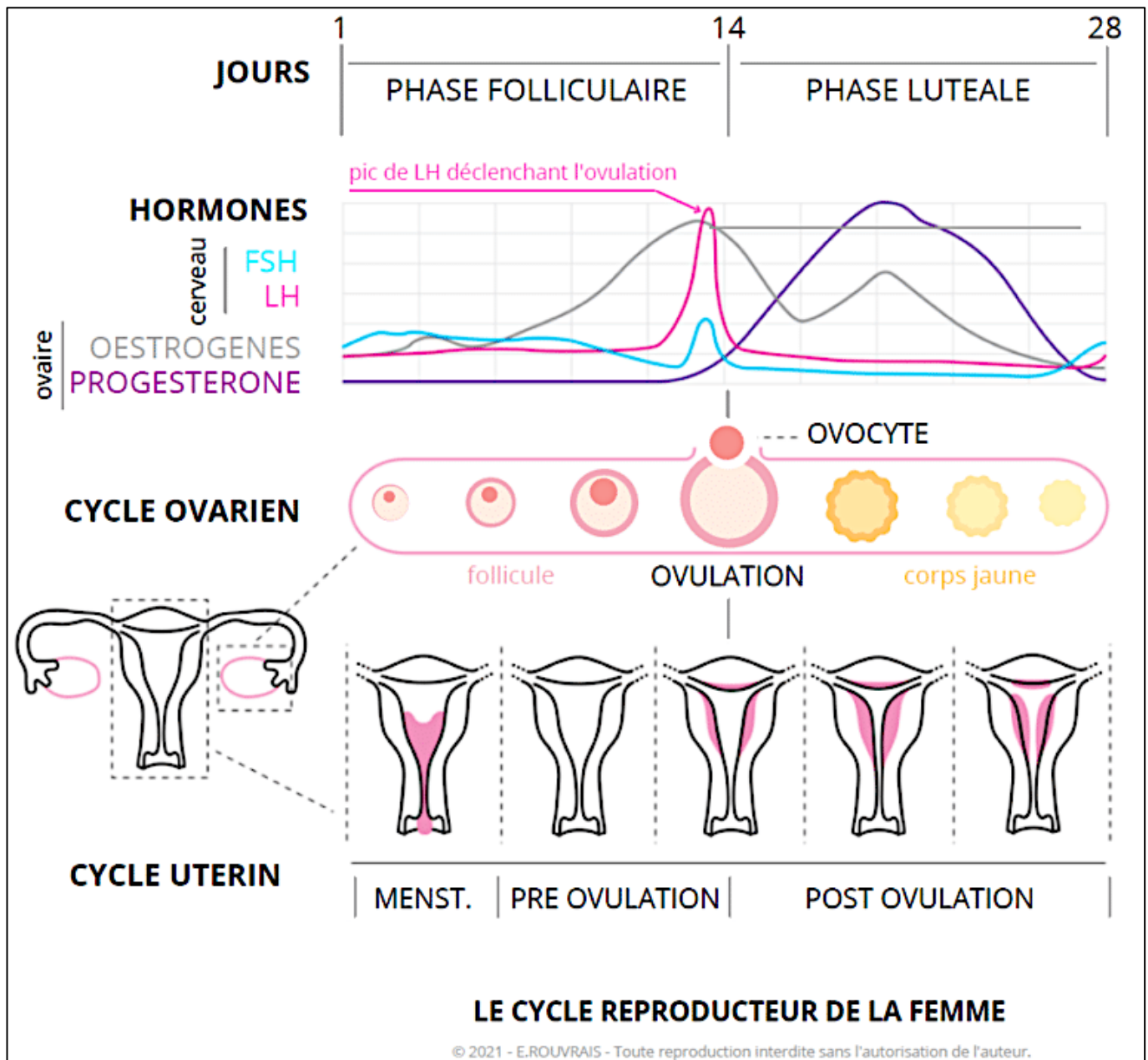


Figure n° 1 : Cycle hormonal féminin (5).

Chez la femme en âge de procréer le cycle hormonal consiste en **2 phases distincts** séparées par l'**ovulation**. Le cycle hormonal dure en moyenne **28 jours** et qui peut aller de 25 jours à 35 jours.

La première phase est la **phase folliculaire** qui commence du **1^{er} au 14^{ème} jour du cycle**. Dans cette phase les 5 à 8 premiers jours correspondent à la **période de menstruations**. Ces menstruations aussi appelées règles, correspondent à **l'écoulement périodique de sang** et à la desquamation de l'utérus par le vagin.

Elles sont provoquées par la **diminution rapide** de la production ovarienne **d'œstrogène** et de **progestérone** qui se produit à chaque cycle en l'absence de grossesse.

La perte de sang à ce moment donné correspond en termes de volume à 30 mL. Le sang ne coagule normalement pas.

Au niveau ovarien il y a 3 étapes distinctes :

- **Folliculaire**
- **Ovulatoire**
- **Lutéale**

Phase folliculaire

Tout d'abord il y a la **phase folliculaire** précoce qui est la **croissance des follicules** collectés, à ce moment du cycle les **cellules gonadotropes de l'antéhypophyse** contiennent peu de LH et de FSH et la production d'œstrogène et de progestérone est **faible**. Par conséquent, la sécrétion globale de FSH s'élève légèrement, **favorisant la croissance des follicules** recrutés.

De plus, l'élévation des taux de LH, **lentement progressive**, débute 1 à 2 jours après l'ascension de la FSH. Les follicules ovariens recrutés augmentent rapidement la **production d'œstradiol** ; l'œstradiol stimule la **synthèse de la LH et de la FSH** mais **inhibe leur sécrétion**.

Lors de la **seconde partie de la phase folliculaire** il y a une **sélection** d'un follicule.

Celui-ci va pouvoir se développer et accumuler des **cellules granuleuses** qui sont-elles primordiales car hormono-sécrétantes.

L'antrum augmente de volume à cause de liquide folliculaire pour arriver entre 18 à 20mm juste avant l'ovulation. Les taux de FSH diminuent et ceux de LH sont stables. Cette divergence entre les deux hormones est causée par le fait que l'œstradiol inhibe la sécrétion de FSH plus que de la LH.

Ce phénomène est illustré par le schéma ci-dessous :

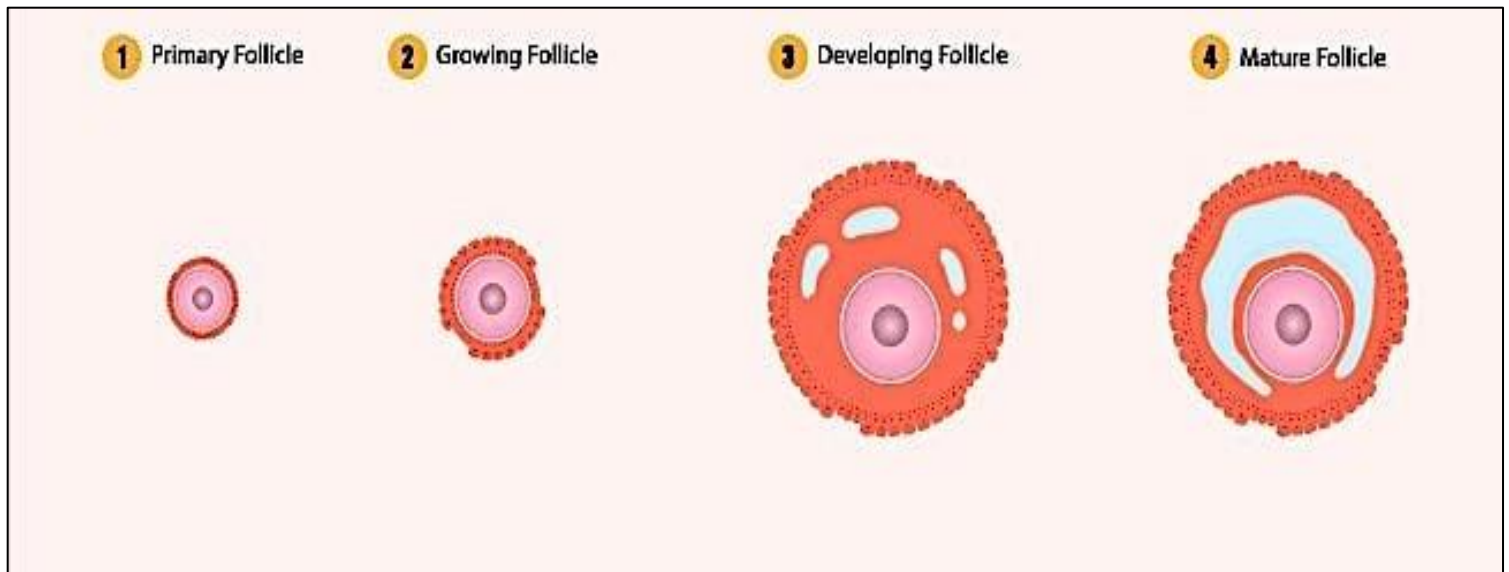


Figure n° 2 : schéma du déroulement cellulaire de la phase folliculaire (6).

Phase ovulatoire

L'**ovulation** correspond à l'**expulsion de l'ovule** au tiers supérieur de la trompe.

Le taux d'œstradiol **augmente** quand la phase ovulatoire débute. Le taux de progestérone commence également à augmenter.

La LH qui a été stockée au préalable va être libérée en quantité massive qui correspond au **pic de LH** qui induit l'ovulation dans la *figure n°1*.

Ce processus dure habituellement **entre 36 et 48 heures**. Il est accompagné d'une légère augmentation de la FSH.

Ce pic de LH apparait du fait de la stimulation, par les taux élevés de l'œstradiol, de sa libération par les cellules gonadotropes par un **rétrocontrôle positif**.

Le pic de LH est aussi stimulé par la **GnRH et la progestérone**. Au moment de ce dit pic, les taux d'œstradiol baissent alors que les concentrations de progestérone poursuivent leur ascendance.

Ceci est expliqué par le fait que le pic de LH stimule des enzymes qui déclenchent la rupture de la paroi du follicule et la **libération de l'ovule mature**.

Ce processus apparait **entre 16 à 32 heures**.

Enfin ce pic de LH déclenche également la fin de la première division méiotique de l'ovocyte en approximativement 36 heures.

Phase lutéale

Le follicule dominant est transformé en **corps jaune** après avoir libéré l'ovule.

Cette phase est plus constante en matière de durée. Elle dure en moyenne **14 jours**.

Si la fécondation n'a pas eu lieu le corps jaune dégénère.

Le corps jaune sécrète principalement la progestérone en quantité croissante jusqu'à atteindre un maximum aux environs de 25mg/jour **6 à 8 jours après l'ovulation**. Cette hormone va permettre de stimuler les sécrétions de l'utérus. Celles-ci sont cruciales à l'implantation embryonnaire.

Il est important de noter que la **progestérone** est une hormone **thermogène** et donc on pourra mesurer une **augmentation** de la température basale corporelle de 0,5°C tout le long de cette phase.

De plus, comme les taux d'œstradiol, de **progestérone** et d'**inhibine** circulants sont **élevés** pendant la majeure partie de la phase lutéale, **les taux de LH et de FSH diminuent**.

Dans le cas où il n'y a pas eu de fécondation, les taux d'œstradiol et de progestérone diminuent à la fin de cette phase, et le corps jaune dégénère en **Corpus albicans**.

Si en revanche la **fécondation** a eu lieu, on observera **une stase du corps jaune** qui restera fonctionnel au stade précoce de la grossesse. Il continuera à produire de la progestérone car

il sera stimulé par la gonadotrophine chorionique humaine qui est produite par l'embryon en développement.

Cette phase lutéale peut être représentée comme sur le schéma ci-dessous :

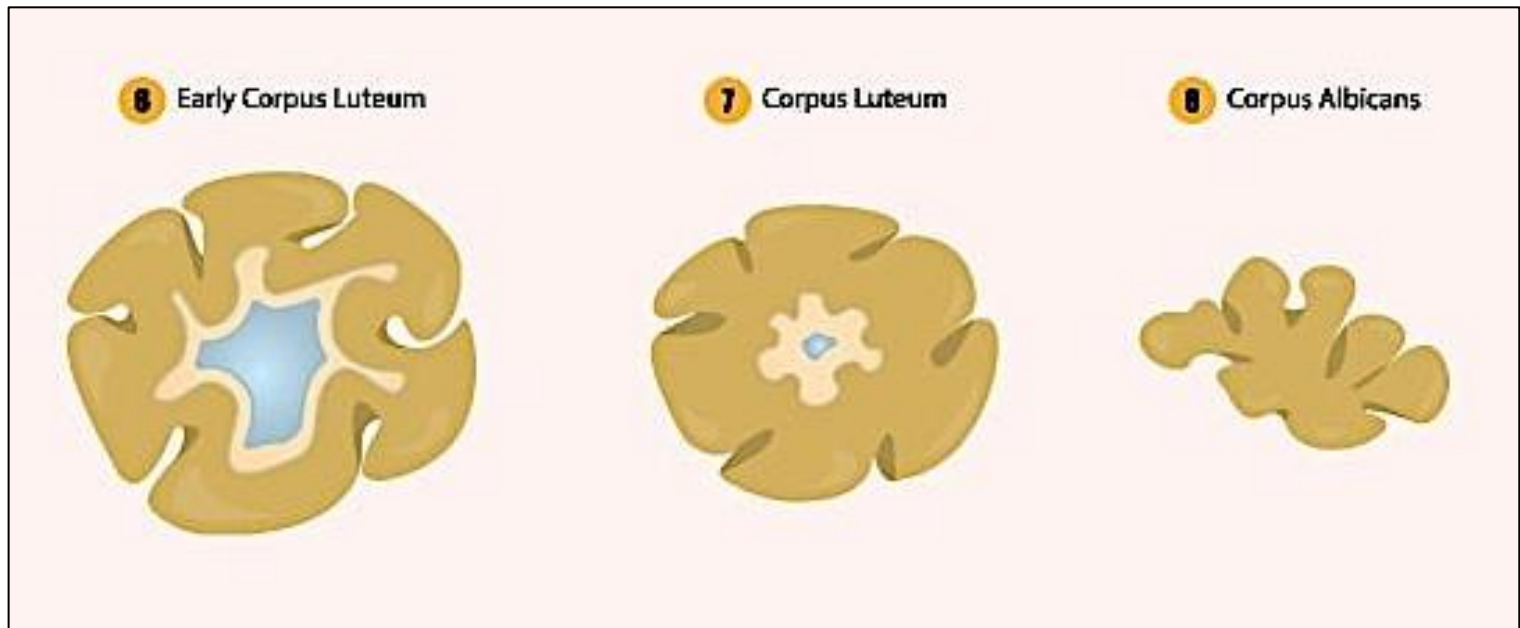


Figure n° 3 : Schéma de l'évolution du follicule lors de la phase lutéale (7).

Toutes ces phases représentent le déroulement du cycle hormonal féminin, mais ces **modifications hormonales** ont des conséquences sur les changements observés sur les organes génitaux en eux-mêmes.

Ils sont centraux dans la compréhension du cycle hormonal et donc dans les différents changements visibles chez la femme et vont avoir lieu à **différents niveaux anatomiques** à commencer par l'endomètre.

L'Endomètre :

Des modifications de l'utérus apparaissent. C'est un organe composé de **glandes** et de **stroma**. Il a une couche basale, une couche spongieuse intermédiaire et une couche de cellules épithéliales compactes qui tapisse la cavité utérine.

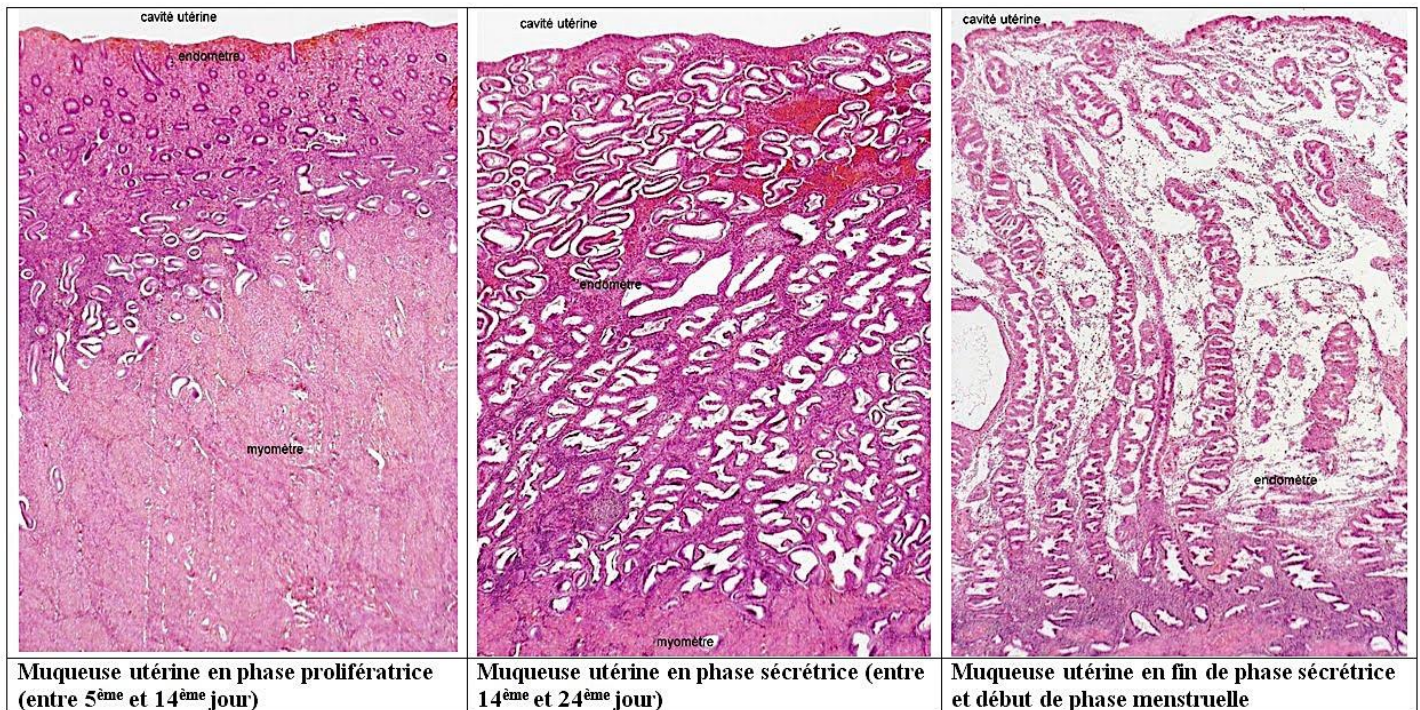
Les couches épithéliale et spongieuse forment ensemble le **functionalis**.

Le **functionalis** va être éliminée pendant **les menstruations**.

Pendant le cycle ovulatoire, l'endomètre va passer par 3 phases différentes qui sont :

- Menstruelle
- Proliférative
- Sécrétoire

Coupes transversales de l'endomètre au cours du cycle sexuel (MO x 02)



Banque de données (school of anatomy and Human Biology, The University of Western Australia)

Figure n° 4 : Coupes transversales histologique de l'endomètre au cours du cycle (8).

A la fin de la période **de menstruations**, l'endomètre est **fin** avec un stroma dense et des glandes étroites, rectilignes, revêtues d'un épithélium prismatique.

Lorsque les taux d'œstradiol **augmentent**, la couche basale intacte régénère l'endomètre jusqu'à son **épaisseur maximale** tardivement au cours de la phase ovarienne folliculaire (phase proliférative du cycle endométrial).

La muqueuse s'épaissit et les glandes tubulaires s'allongent, s'enroulent et deviennent tortueuses.

L'ovulation a lieu au **début** de la phase de sécrétion du **cycle endométrial**. Pendant la phase lutéale ovarienne, la progestérone **stimule les glandes endométriales** qui vont se dilater, se remplir de glycogène. Ces glandes endométriales sont sécrétoires, alors que la vascularisation du stroma augmente.

Lorsque les **taux d'œstradiol** et de **progestérone diminuent** pendant la phase lutéale et sécrétoire tardive, le stroma, lui, est bien plus œdémateux et **l'endomètre ainsi que des vaisseaux sanguins se nécrosent**.

Ce dernier phénomène provoque **l'hémorragie** et le **flux menstruel**.

L'activité fibrinolytique de l'endomètre diminue la formation de caillots sanguin dans le sang menstruel.

Le col de l'utérus :

Au niveau du col aussi des changements s'opèrent. **Le col** agit comme une **barrière** qui limite l'accès à la cavité utérine.

Pendant la phase folliculaire, l'augmentation des taux d'œstradiol accroît la vascularisation. Mais pas seulement elle agit aussi sur l'**œdème** du col et la quantité, l'**élasticité** et la **concentration en chlorure de potassium** de la glaire cervicale. L'orifice externe du col s'ouvre légèrement et se remplit de mucus au moment de l'ovulation.

Au cours de la phase lutéale, l'élévation des taux de progestérone rend la **glaire cervicale** plus **épaisse** et moins élastique, **diminuant** la capacité de **transport du spermatozoïde** qui vont passer initialement par le vagin.

Vagin :

Au commencement de la phase folliculaire, lorsque les taux d'œstradiol sont bas, l'épithélium vaginal est mince et pâle.

Plus tard **pendant la phase folliculaire**, lorsque les taux d'œstradiol augmentent, les cellules malpighiennes mûrissent et se kératinisent. Cela engendre un **épaississement épithélial**.

Lors de la phase lutéale, le nombre de cellules intermédiaires pré-kératinisées augmente et le nombre de globules blancs et de débris cellulaires se développe au fur et à mesure que les cellules malpighiennes matures desquament (9).

Grâce à la compréhension du fonctionnement du cycle hormonal féminin on peut maintenant pouvoir comprendre en quoi les contraceptifs oraux vont agir sur ce cycle.

b) Impact des pilules œstro-progestatives sur le cycle hormonal

De ce fait la description détaillée du cycle hormonal nous permet de mieux appréhender les effets des **COC** sur celui-ci et cela nous permet de comprendre les changements anatomiques que provoquent ces contraceptions comme sur l'illustration suivante :

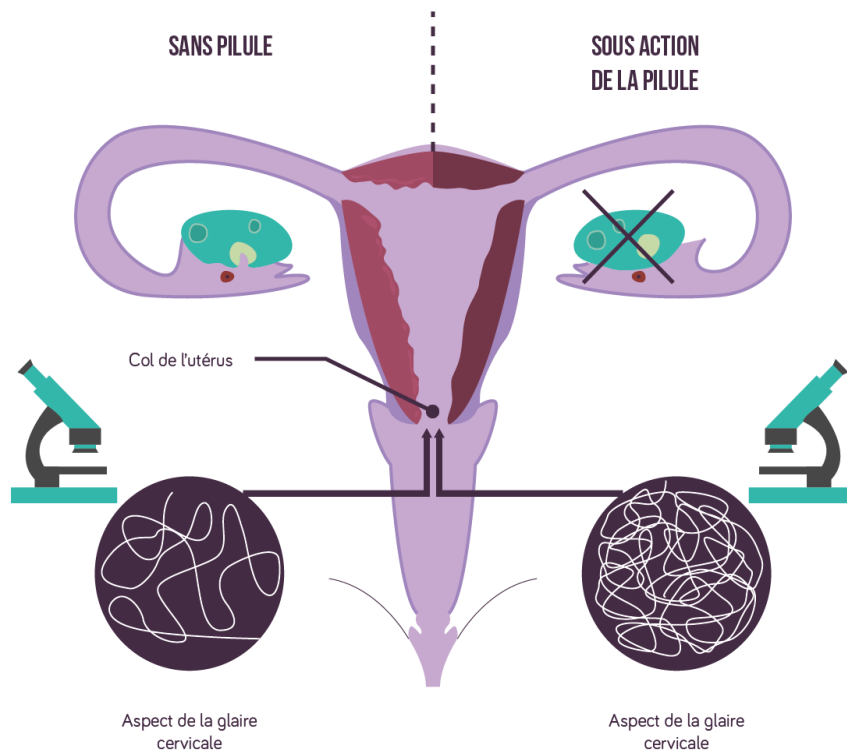


Figure n° 5 : Image de l'appareil génital féminin avec ou sans contraception orale (10).

Elles ont une action à plusieurs niveaux :

- Elles bloquent l'ovulation et le développement des follicules.

L'administration de **COC** engendre une **inhibition du développement folliculaire**, de l'**ovulation** et par conséquent du **corps jaune**.

Cela se traduit par une **réduction** marquée de la **sécrétion d'œstradiol** et l'absence de production de progestérone par l'**ovaire**.

Ces effets sur l'ovaire sont dus à l'**inhibition des contraceptifs oraux** sur l'**hypophyse** et donc sur la production et la sécrétion de la **FSH** (Hormone Folliculo Stimulante) et la **LH** (l'Hormone Lutéinisante) en particulier sur leur pic avant l'ovulation.

De plus l'**inhibition** des gonadotrophines hypophysaires est effectuée au niveau de l'**hypothalamus**, **bloquant** ainsi la production normale de la **GnRH** (hormone de libération des gonadotrophines) (11).

Cette suppression de l'afflux d'œstrogène est la principale raison pour le blocage de l'ovulation.

Toutefois, l'ovulation n'est pas toujours supprimée. Pour certains contraceptifs oraux qui contiennent **moins de 50µg d'œstrogène** le blocage de l'ovulation n'est efficace qu'à **95** voir **98%**.

- Elles modifient l'aspect de la muqueuse utérine, la rendant inapte à la nidation.

Dans le cas de la **muqueuse utérine**, c'est la **progestérone** qui va permettre ou pas la **nidation**. En temps normal, la progestérone (qui vient du terme « *pro* » : au nom de, et « *gestérone* » : gestation) prépare l'endomètre à l'implantation et au maintien de la grossesse.

Cependant, l'administration de **progestérone en continue à plusieurs effets contraceptifs**.

Un des effets est **le ralentissement du transport de l'ovule** (si l'ovulation a eu lieu) lorsque les progestatifs sont présents en début de cycle menstruel.

Si l'ovulation se produit, **l'exposition chronique aux progestatifs** favorise un endomètre atrophique au repos qui favorise **l'inhibition de l'implantation**.

- Elles modifient la glaire sécrétée au niveau du col de l'utérus et la rendent plus épaisse ce qui empêche le passage des spermatozoïdes (12).

De plus un des autres effets de l'exposition chronique au progestatif est la **modification de l'environnement de l'endomètre**. De ce fait la capacitation qui se produit normalement dans l'utérus et proche des ovaires, est partiellement altéré par l'influence de la progestérone exogène.

La glaire cervicale est également affectée. La progestérone la rend plus **épaisses, filandreuses et étirables** qui la rend moins traversable pour les spermatozoïdes.

Ce qui *in fine* rend la fécondation difficile (13).

Ainsi l'association des œstro-progestatifs permet d'agir à différents niveaux du cycle et sur différentes zones anatomiques pour s'assurer d'une efficacité contraceptive la plus optimale possible.

D'ailleurs pour juger de l'efficacité des moyens de contraception qui sont utilisés, un indice a été mis en place dans les années 30.

c) Critère de jugement d'efficacité d'une pilule : indice de Pearl

Tout d'abord il est important de noter qu'aucune contraception n'est efficace à 100%.

De ce fait l'**efficacité** d'une contraception est évaluée par la **probabilité de l'occurrence** d'une **grossesse non désirée** en dépit de son utilisation.

Pour autant on distingue tout de même une efficacité **théorique** d'une efficacité **pratique** c'est pourquoi les stérilets font partie des méthodes les plus efficaces.

Nous nous intéresserons donc à l'efficacité théorique d'une méthode contraceptive.

Celle-ci se mesure par l'**indice de Pearl**, un indicateur statistique qui correspond à l'indice théorique égale au pourcentage de grossesses « accidentelles » sur un an d'utilisation optimal de la méthode.

Cet indice doit son nom à Raymond Pearl un biologiste américain fondateur de la biogérontologie qui l'introduisit en 1933.

En soit il permet de mesurer la fiabilité d'une méthode contraceptive dans son utilisation optimale (14).

L'indice de Pearl est exprimé en pourcentage et se calcule selon la formule suivante :

$$\text{Indice de Pearl} = \left(\frac{\text{Nombre de grossesse non planifiées} \times 1200}{\text{Nombre total de cycle menstruels observés}} \right)$$

Dans le cas où les cycles menstruels ne sont pas précisément enregistrés, on peut utiliser :

$$\text{Indice de Pearl} = \left(\frac{\text{Nombre de grossesses non planifiées} \times 12}{\text{Nombre total de femme observées (en années)}} \right)$$

Par exemple un **indice de Pearl = 3** signifie que **3 femmes sur 100** utilisant la méthode contraceptive en question pendant un an sont tombées enceintes dans cette même année.

Cette efficacité théorique est comparée à l'efficacité pratique, elle, calculée sur l'ensemble de l'échantillon y compris les couples n'ayant pas respectés la méthode.

Cela peut correspondre à un oubli de la prise de pilule ou bien à un usage incorrect du préservatif.

Ceci permet l'évaluation du risque de grossesse propre au moyen de contraception lui-même et le risque propre à son utilisation dans la vie courante.

On remarque qu'un écart important entre l'efficacité théorique et l'efficacité pratique est généralement dû à une **utilisation complexe** ou trop **contraignante** du moyen de contraception utilisé.

Ainsi, l'écart entre l'efficacité théorique et pratique est particulièrement élevé pour la pilule en raison du risque important d'oubli (15).

Le tableau suivant nous montre la comparaison entre l'indice de Pearl et l'efficacité pratique des différentes méthodes de contraception.

Efficacité comparative des principales méthodes contraceptives		
Méthode	Indice de Pearl ou efficacité théorique	Efficacité pratique
Pilule estroprogestative	0,3	8
Pilule progestative	0,3	8
Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel	0,2	0,2
Dispositif intra-utérin au cuivre	0,6	0,8
Préservatifs masculins	2	15
Spermicides	18	29
Diaphragme et spermicides	6	16
Cape cervicale	9 à 26	16 à 32
Méthodes naturelles	1 à 9	20
Implants	0,05	0,05
Vasectomie	0,1	0,15
Ligature des trompes	0,5	0,5

Tableau I : Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS 2011

Cependant cet indice a été contesté parce qu'il donne une moyenne statistique parfois trompeuse.

En effet au cours de la première année d'utilisation d'une méthode contraceptive le taux d'échec est supérieur aux années suivantes. Ce taux d'échec décroît significativement avec l'expérience.

Malgré sa large utilisation, l'indice de Pearl présente certaines limites :

- **Hypothèse de constance du risque** : L'indice suppose que le risque de grossesse est constant tout au long de l'étude, ce qui n'est pas toujours le cas.
- **Sensibilité au biais de sélection** : Les femmes qui participent aux études peuvent ne pas représenter l'ensemble de la population, ce qui limite la généralisation des résultats.
- **Utilisation typique vs utilisation parfaite** : L'indice de Pearl peut varier considérablement entre ces deux scénarios, rendant parfois difficile l'évaluation exacte de l'efficacité pour la population générale.

Concernant l'association du diénogest et du valérate d'oestradiol, d'après 3 essais sur un total de 2265 femmes de 18 à 50 ans pendant 7 à 20 cycles les résultats suivant ont été trouvés :

- Indice de Pearl pour les 18-35 ans = 1
- Indice de Pearl pour les 18-50 ans = 0,78 (16).

Le résultat de ces études en comparaison avec les contraceptifs oraux combinés classiques est positif car l'indice de Pearl est significativement plus bas (= 1) que celui du reste des pilules oestro-progestatives (= 8).

Bien que l'indice de Pearl soit couramment utilisé, d'autres mesures comme les **taux cumulatifs de grossesses** et les **courbes de survie de Kaplan-Meier** (annexe 1) sont parfois préférées pour une évaluation plus nuancée de l'efficacité contraceptive sur des périodes plus longues ou pour des analyses stratifiées.

II. Développement des pilules œstro-progestatives

a) Histoire du développement des pilules œstro-progestatives

L'histoire commence en **1950** à New York, après la rencontre entre la féministe Margaret Sanger qui avait impulsé le système de la planification familiale dans le début du **XXème siècle** et le biologiste de la reproduction Gregory Pincus.

Cette rencontre est soutenue par le gynécologue John Rock et par la riche mécène Katherine McCormick.

Le développement de la première pilule contraceptive est le résultat de nombreuses collaborations. Les premières avancées ont été permises par les travaux de **John Rick** qui menait des expériences sur l'infertilité et observa que de **fortes doses d'œstrogène** et **progestérone empêchent l'ovulation**.

En effet, la collaboration de Gregory Pincus et John Rick a permis le développement du premier contraceptif oral qui combine œstrogène et progestatif.

Au départ, ils ont, tous deux, repris les travaux de **Djeressi** qui a développé un progestatif de synthèse : le norethindrone.

Lors d'un premier essai clinique, ils ont obtenu une anovulation chez toutes les femmes avec l'utilisation de norethynodrel seul.

Lors d'un deuxième essai, réalisé avec du norethynodrel purifié, les résultats en termes de contraception et d'effets indésirables sont moins bons. C'est ainsi, que les deux chercheurs ont découvert que le premier essai avait été réalisé avec du norethynodrel contaminé par du mestranol qui est un œstrogène de synthèse.

C'est après cette **découverte fortuite** qu'ils ont décidé de produire le **premier contraceptif oral** associant **10 mg de norethynodrel** et **150 µg de mestranol** commercialisé sous le nom de **d'Enovid®**.

Les essais cliniques portant sur la contraception orale étant interdit aux États-Unis, les premiers essais ont donc été fait à Porto Rico et ont permis l'approbation par la FDA (Food and Drug Administration) de ce médicament en 1957 pour le traitement des troubles menstruels initialement. Ce n'est qu'en **1960** qu'elle a eu une extension d'**utilisation** en tant que **contraception**. (17)

Ainsi en 1961 **Enovid®** fut la première pilule contraceptive à avoir été commercialisée avec **5 mg de norethynodrel** et **75 µg de mestranol**. Ces premières pilules mises sur le marché sont dites « normo-dosées ». (18)

Pendant la première année de commercialisation de ce contraceptif oral (CO) des effets indésirables sont déclarés avec le premier cas d'EP survenu chez une infirmière. C'est à partir de ce moment-là que la réduction des effets indésirables est devenue une priorité et surtout la réduction du risque de MTEV.

En conséquence, en mai 1967 une **enquête cas-témoins** publiée dans le *British Medical Journal* retrouvait une association entre l'exposition aux CO et la survenue d'un épisode de MTEV : **48% des femmes ayant présenté un épisode de MTEV étaient exposées aux contraceptifs contre seulement 8% des témoins (13).**

En réponse à cette première crise, la réduction des doses d'hormones fut imposée aux laboratoires pharmaceutiques. Les progestatifs utilisés à ce moment ne permettaient pas de réduire les dosages en œstrogènes en raison d'un faible taux d'absorption.

C'est ainsi qu'un nouveau progestatif a été synthétisé : le **Lévonorgestrel (LNG)** qui est à l'origine d'un bouleversement pharmaceutique.

Cela a permis la synthèse des **premières pilules de deuxième génération**. Ces nouveaux Contraceptifs oraux combinés contiennent moins de **50µg d'éthinylestradiol** et sont dites « mini dosées ».

De nos jours, ce sont toujours les contraceptifs qui sont commercialisés et considérés comme la référence. La Haute Autorité de Santé (HAS) a même imposé leur **prescription en première intention** du fait que leur utilisation confère une **augmentation modérée du risque de MTEV**.

En effet, il faut savoir que **le risque de MTEV est multiplié par deux chez une patiente sous contraceptifs de deuxième génération comparativement aux femmes sans contraception hormonale**.

Après la résolution partielle du risque de MTEV, les laboratoires pharmaceutiques se sont lancés dans la recherche de nouveaux COC permettant de diminuer les effets secondaires leur étant associés et pouvoir améliorer la santé des patientes. C'est ainsi que certains progestatifs dérivés du Lévonorgestrel ont été créés : le **gestodène**, le **norgestimate** et le **désogestrel**. Ces 3 dérivés font partie des contraceptifs dit de **3^{ème} génération**.

Pendant **l'année 1995**, trois études d'épidémiologie publiées dans le *Lancet* ont été à l'origine du **deuxième « Pill scare »**. Ces études ont montré une **augmentation du risque de MTEV** chez les patientes prenant des COC de **3^{ème} génération** en **comparaison** avec celles de **2^{ème} génération** avec un **risque relatif RR = 2**.

C'est ainsi que l'année 1995 marque l'avertissement émis par le Comité Britannique pour la Sécurité des Médicaments (CBSM) suivi de sa **lettre « Dear Doctor »** du 18 octobre 1995.

Cette lettre, envoyée à plus de 190 000 médecins généralistes, pharmaciens et directeurs de centre de santé mais aussi présenté à la presse et les grands médias du pays, contient l'inquiétude selon laquelle les pilules contraceptives orales contenant du **gestodène** ou du **désogestrel** étaient associées à un **risque accru de thrombo-embolie veineuse**.

Celle-ci a eu un tel impact, qu'un grand nombre de femmes britanniques ont fait le choix de se diriger vers d'autres formes de contraception ou encore pour les plus inquiètes la décision d'arrêter toute forme de contraception a été prise.

Effectivement les données nationales britanniques ont suggérées une **forte association** entre le « **Pill scare** » et **l'augmentation notable du nombre de grossesses non désirées** particulièrement significative chez les femmes les plus jeunes, le recours à la contraception orale étant passé de **40%** à **27%** chez les moins de 16 ans entre 1995 et 1997 (19).

En parallèle des deux « Pill scares » mondiaux, la France a connu une **crise franco-française** en **2012** par suite du dépôt de plainte contre le laboratoire *Bayer*[®] d'une jeune femme après avoir subi une hémiparésie et une aphasie à cause d'un accident vasculaire cérébral dû à la prise d'un COC de **3^{ème} génération** (*Méliane*[®]) (20)(21).

Ce scandale a permis d'identifier deux problématiques majeures des contraceptifs oraux : les patientes sous COC n'étaient pas toujours au fait des effets indésirables et la promotion des nouveaux progestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} générations faite par les laboratoires pharmaceutiques ont introduit des biais dans la prescription des contraceptifs oraux combinés.

La conclusion d'un rapport de l'ANSM montre que **l'utilisation des contraceptifs oraux combinés** depuis 2014 est en **net diminution** même si elle reste la première méthode de contraception (22).

On peut voir la diminution de l'utilisation des COC sur le graphique suivant qui regroupe l'évolution de l'utilisation de toutes les méthodes de contraception remboursées sur le marché depuis 2014.

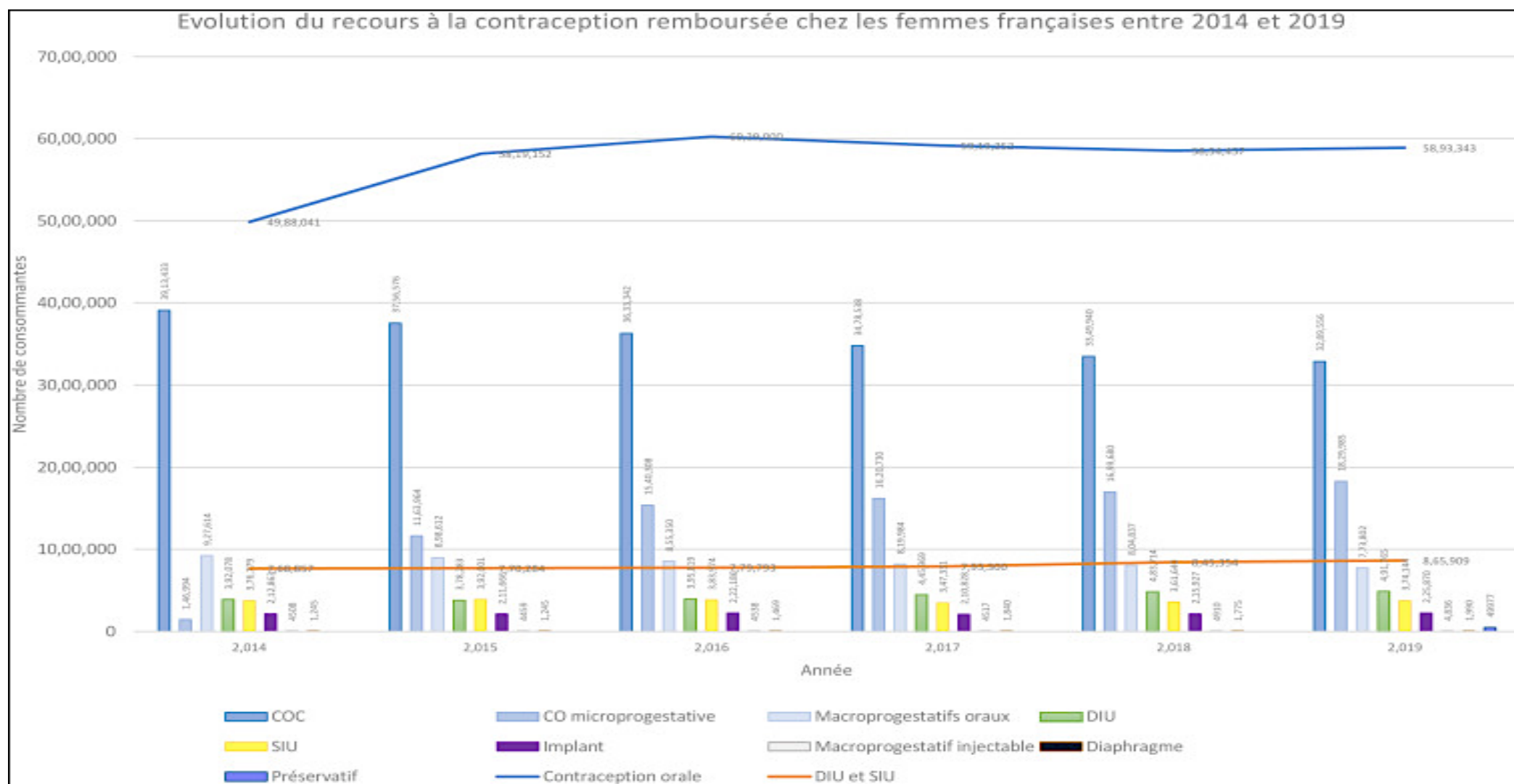


Figure n° 6 : Graphique de l'évolution de l'utilisation des différentes méthodes de contraception remboursées chez les femmes françaises entre 2014 et 2019 (23).

En effet la délivrance des COC de 3^{ème} et 4^{ème} génération a **diminué de 25 %** depuis l'année 2012 et inversement on voit une **tendance à la hausse** concernant ceux de 2^{ème} génération **d'environ 16 %**.

Pour corroborer ces résultats une étude plus récente de l'**ANSM** montre une utilisation des **COC en baisse de 36%** de 2010 à 2021 (24).

L'agence de sécurité du médicament l'illustre par le graphique ci-après :

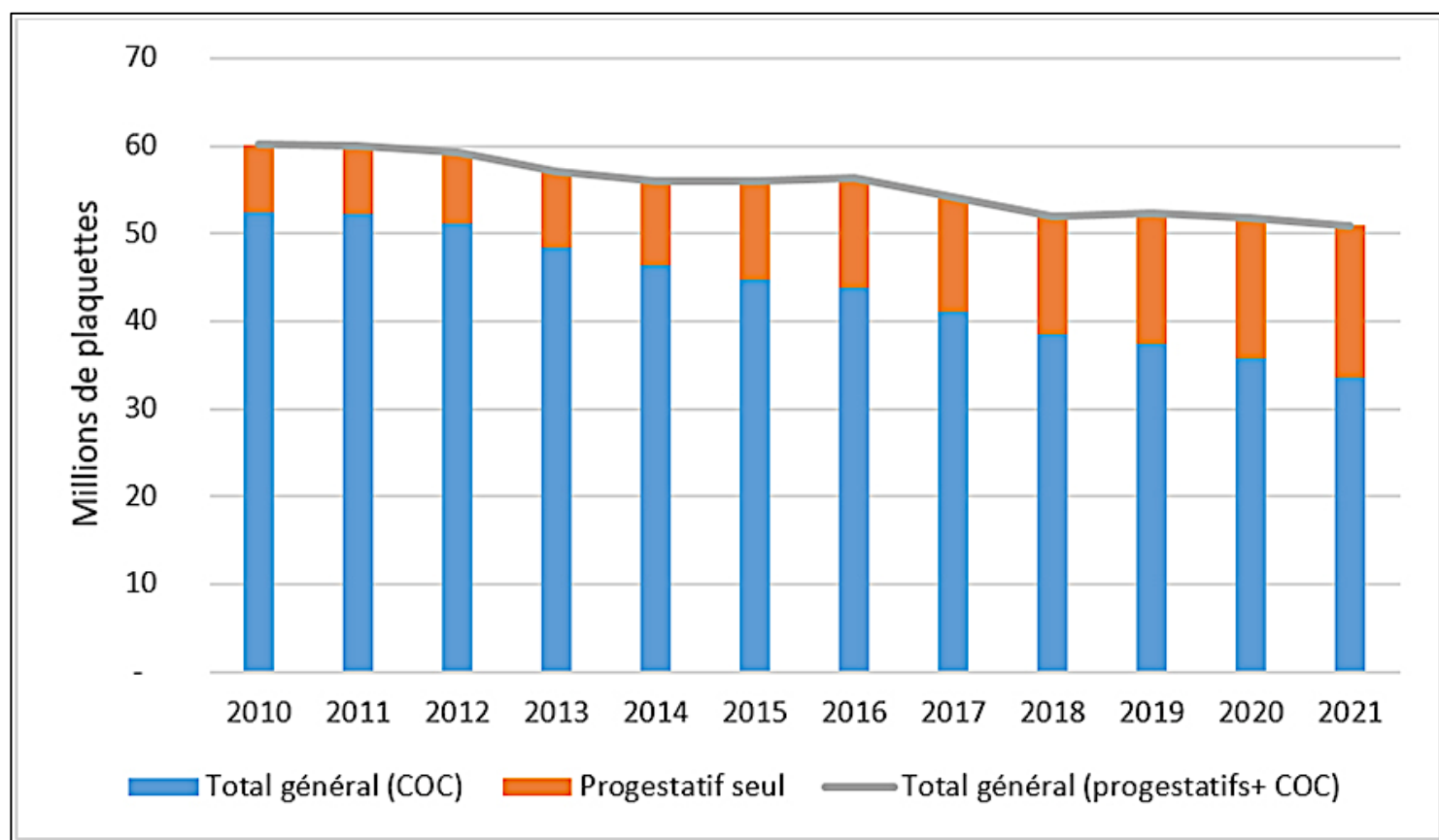


Figure n° 7 : Vente annuelle de contraceptifs en France (24).

Les conclusions de ces études montrent que le scandale médiatique concernant les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération qui a eu lieu au courant de l'année 2012 a eu un impact important sur le choix des femmes concernant leur méthode de contraception.

En effet la mise en lumière des effets indésirables thrombotiques, ainsi que le déremboursement par la Sécurité Sociale de ces deux catégories ont **engendré une diminution significative de la prise de ces COC**.

De plus un changement sociétal s'est amorcé et est aussi responsable de cette diminution dans l'utilisation des contraceptions hormonales en général avec un rejet des hormones ou d'alternatives considéré comme « chimique » (25).

Ce changement dans l'opinion publique s'accompagne d'un changement de manière de procéder pour les grands groupes pharmaceutiques. En effet certaines firmes pharmaceutiques ont mis les moyens en œuvres pour développer de nouvelles molécules innovantes ayant moins d'effets indésirables en général mais surtout thrombotiques.

C'est ainsi que le **laboratoire pharmaceutique Bayer** a investi dans la recherche continue d'une alternative plus sûre et mieux tolérées. Ce laboratoire s'est intéressé à une forme d'œstrogène plus proche de celui naturellement produit par l'organisme qui est le **valérate d'estradiol**.

En association avec le **diénogest** qui est un **progestatif de 4^{ème} génération** cela a permis de faire approuver pour la première fois en Europe la pilule **Qlaira®** en 2009.(26)

b) Présentation des pilules Œstro-progestatives

Les **contraceptifs oraux combinés** (COC), également appelés pilules œstro-progestatives, sont disponibles sous de nombreuses formulations. Chaque pilule combine un œstrogène (généralement l'**Éthinylestradiol** (EE)) et un progestatif, mais les types et les dosages de ces hormones peuvent varier considérablement. Ces variations influencent non seulement l'efficacité contraceptive, mais aussi le profil des effets indésirables et la tolérance du traitement chez les patientes.

Afin de mieux comprendre les options disponibles et de faciliter la comparaison entre les différentes formulations, le tableau ci-dessous récapitule les principales pilules œstro-progestatives actuellement sur le marché.

Ce tableau inclut des informations sur le **type d'œstrogène** et de **progestatif utilisés**, leur **dosage respectif**, ainsi que les **particularités cliniques** de chaque pilule.

<u>Génération de progestatif</u>	<u>Dénomination Commune</u>	<u>Phases</u>	<u>Dosage</u>	<u>Spécialités</u>
1ère	Noréthistérone	Triphasique	Noréthistérone 500 puis 750µg puis 1000µg EE 35µg	Triella*
2ème	Lévonorgestrel	Monophasique	Lévonorgestrel 150µg, EE 30µg	Minidril*, Ludéal.
				Optidril*
			Lévonorgestrel 100µg, EE 20µg	Leeloo*, Lovavulo*.
				Optilova*
		Biphasique	Lévonorgestrel 150µg puis 200µg, EE 30µg puis 40µg	Adépal*
		Triphasique	Lévonorgestrel 50µg puis 75µg puis 125µg, EE 30µg puis 40µg puis 30µg	Trinordiol* Daily Gé*
	Norgestrel	Monophasique	Norgestrel 500µg, EE 50µg	Stédril*
3ème	Désogestrel	Monophasique	Désogestrel 150µg, EE 20µg	Mercilon *
			Désogestrel 150µg, EE 30µg	Varnoline*
	Géstodène	Monophasique	Géstodène 75µg, EE 20µg	Harmonet* Méliane*
			Géstodène 75µg, EE 30µg	Minulet*
		Triphasique	Géstodène 50µg puis 70µg puis 100µg , EE 30µg puis 40µg puis 30 µg	Tri-Minulet* Perléane*
	Norgéstimat	Monophasique	Norgéstimat 250µg, EE 35µg	Effiprev*
		Triphasique	Norgéstimat 180µg puis 215 µg puis 250µg, EE 35µg	Triafémi*
4ème	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2mg, EE 30µg	Bélara*
	Drospirénone	Monophasique	Drospirénone 3mg, EE 30µg	Jasmine* Drospibel*
			Drospirénone 3mg, EE 20µg	Jasminelle* (continu) Yaz*
Valérate d'Estradiol	Diénogest	Quadriphasique	Diénogest 2mg, puis 3mg, E2V 3mg puis 2mg puis 1mg	Qlaira*

Tableau II : Liste des pilules œstro-progestatives disponible sur le marché français en 2023 (27).

Les pilules oestro-progestatives sont classées par un système de génération.

- Les pilules de **1^{ère} génération** contiennent de la noréthistérone comme progestatif.
- Sur le marché depuis 1973, les pilules de **2^{ème} génération** contiennent, elles, du levonorgestrel ou du norgestrel.
- Les **3^{ème} génération**, existant depuis 1984 contiennent comme progestatif du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate.
- A partir de 2001 les pilules de **4^{ème} génération** ont été mise sur le marché. Elles contiennent de la drospirénone, de la chlormadinone, du diénogest ou du nomégestrol.

Aujourd'hui toutes ces COC sont sur le marché même si celle de 3^{ème} et 4^{ème} génération ne sont plus prises en charge depuis 2013 à cause du risque accrue de TVP.

Ce risque correspond encore à une préoccupation majeure de la communauté scientifique c'est pourquoi les recherches sur la forme d'œstrogène la moins dangereuse ne se sont pas arrêter.

c) 17 β -estradiol : innovation dans la diminution du risque de thromboses veineuses profondes

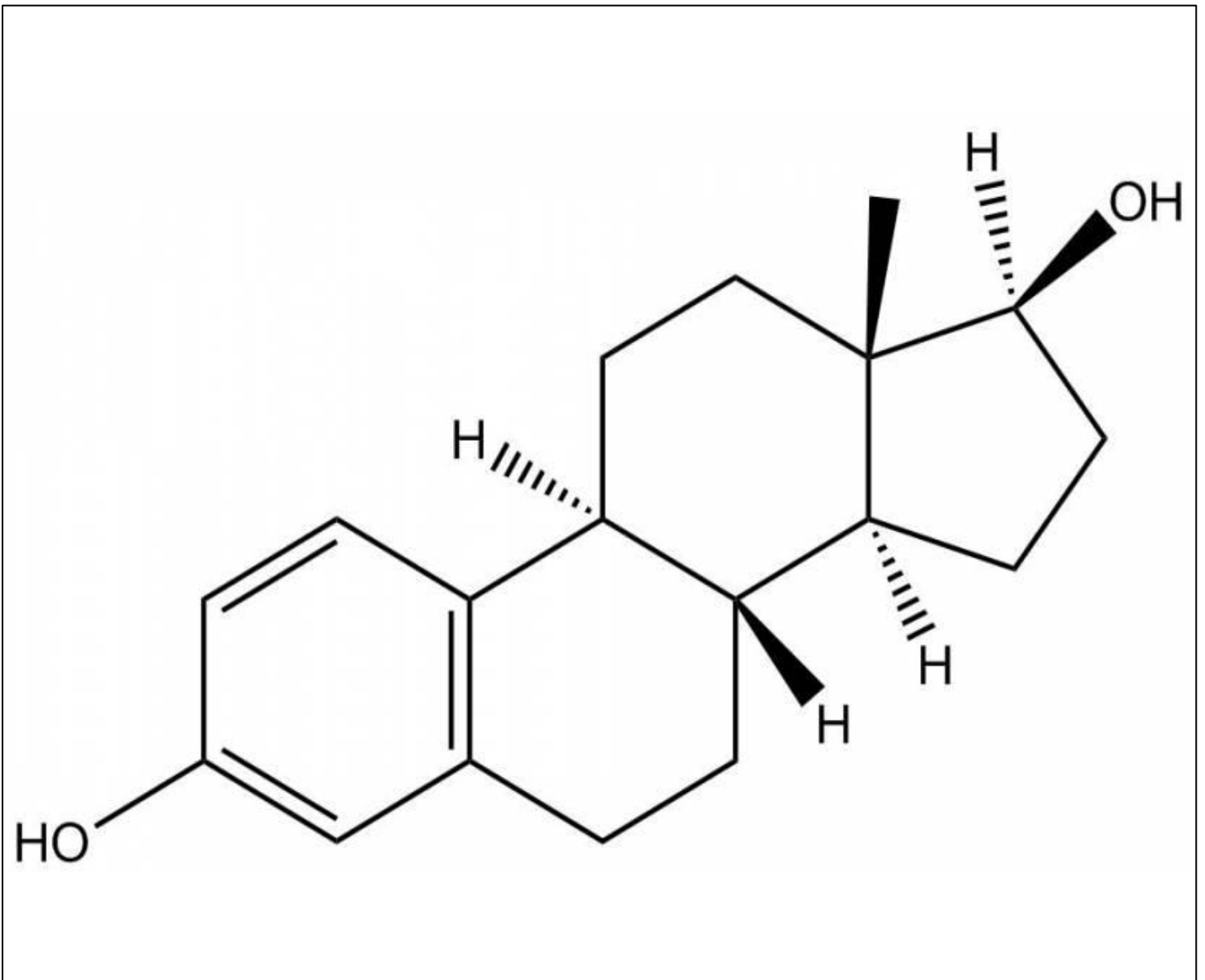


Figure n° 8 : Schéma de la molécule de 17 β -estradiol (28).

Le **17 β -estradiol** est l'œstrogène naturel de la femme aussi appelé E2. Par sa structure biochimique, il a un **impact hépatique moindre** que l'**éthynylestradiol**. Par cet impact moindre il permet une **meilleure tolérance métabolique** et **vasculaire** que l'EE jusqu'ici plus largement utilisé dans la contraception œstro-progestative orale (28).

Il a fallu réfléchir à une alternative à l'EE qui exerce une influence négative sur le métabolisme hépatique avec l'altération de la synthèse des protéines hépatiques tel que de nombreux

facteurs de coagulation et facteur de fibrinolyse ainsi que l'angiotensine et les lipoprotéines ce qui engendre un risque accru de TVP, d'hypertension, et d'hyperlipidémie (29).

D'un point de vue biochimique et pharmacologique le 17 β -estradiol est l'œstrogène le plus important en physiologie humaine.

En **prise orale** il est **rapidement hydrolysé** et donc à une **faible absorption** intestinale (30).

Pour autant **cette faible absorption peut être remédié par son administration sous forme de valérate d'estradiol** qui permet un meilleur clivage de la molécule d'estradiol et donc facilite son absorption.

Sa **demi-vie plasmatique** est assez courte environ **90 minutes**. Cependant en raison de la forte quantité d'œstrogène circulant **sous forme de dérivés sulfatés et glucuronidés** et de leur recyclage entéro-hépatique cela permet d'élargir sa **demi-vie entre 13 et 20 heures** après son administration orale.

Ce métabolisme hépatique particulier a donc un **impact positif** sur la synthèse des protéines hépatiques impliquées dans le contrôle de **l'hémostase**, de la **tension artérielle** et dans le **métabolisme des lipoprotéines**.

Il apparait donc comme une parfaite alternative à l'EE dans la synthèse de nouvelles COC.

Cependant, le développement des contraceptifs à base d'estradiol en association avec la norethistérone ou le désogestrel a été **interrompu assez rapidement**.

La raison étant un **mauvais contrôle du cycle ovulatoire** et l'apparition de saignement tout au long du cycle.

Pour autant des recherches approfondies ont permis de mettre en lumière la cause de ce dérèglement qui était dû à un mauvais calibrage de dosage entre l'association du 17 β -estradiol et le progestatif.

Ce qui s'explique par le fait que le 17 β -estradiol est rapidement métabolisé au niveau des cellules de l'endomètre par la 17 β -HSD et donc au dosage classique des contraceptifs oraux de 1 à 4mg/j cela limite son activité biologique de prolifération de l'endomètre ainsi que la synthèse des récepteurs à la progestérone.

Cela engendre donc une instabilité du stroma ainsi qu'une transformation sécrétoire qui explique les saignements et spottings au long du cycle.

Cette découverte a permis de comprendre la nécessité d'envisager un progestatif ayant une forte activité progestomimétique et surtout un très faible impact sur le métabolisme de l'estradiol ou encore de choisir des schémas pharmacologiques multiphasiques.

C'est ainsi que l'association entre le **17 β -estradiol sous forme de valérate et le diénogest a vu le jour**.

Elle est composée du **diénogest (DNG)** qui est un progestatif dérivé de la 19-nortestérone. Ce dérivé est caractérisé par une **forte activité progestomimétique** et surtout l'**absence totale d'activité ostrogénique, androgénique et gluco-minéralo-corticoïde**.

Il détient une **forte biodisponibilité** du fait de sa **non-liaison à la SHBG** (Sex Hormon Binding Globuline) avec un **tropisme endométrial** important.

Il permet donc une **inhibition de l'ovulation** à partir de la posologie de **1mg/j**, de plus il détient un fort indice utéro-trophique.

Après une sérieuse évaluation des différents schémas d'administration, un consensus a été trouvé sur l'administration de type quadriphasique qui correspond à la pilule *Qlaira*® aujourd'hui commercialisée.

De ce fait elle correspond à l'E2V (ou aussi valérate d'estradiol) à 3mg pendant 2 jours puis l'E2V à 2mg associé au DNG à 2mg pendant 5 jours ensuite pendant 17 jours à 2mg d'E2V et 3mg de DNG et enfin à 1mg d'E2V pendant 2 jours suivi de placebo pendant 2 jours. Soit un cycle complet de 28 jours vu ci-dessous.

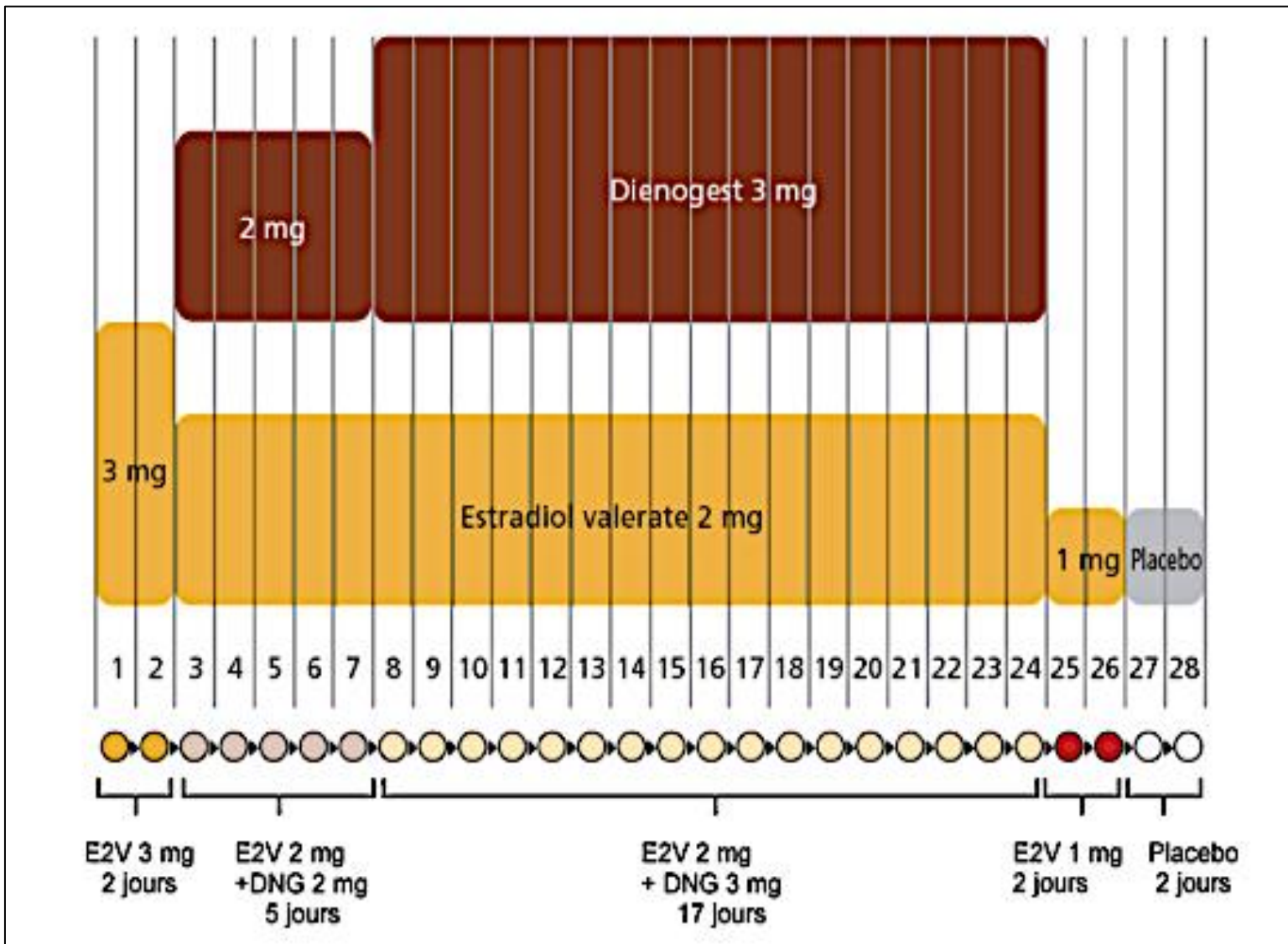


Figure n° 9 : Schéma quadriphasique de l'association valérate d'Estradiol/Diénogest (28).

Comme démontré ci-dessus, le schéma d'administration de cette association est quadriphasique.

Cela s'explique par les besoins différents tout le long du cycle ; on remarque une dominance oestrogénique au début du cycle qui permet en effet la prolifération des cellules de l'endomètre et ainsi l'augmentation de la synthèse des récepteurs à la progestérone.

Ensuite on peut mettre en évidence une dominance progestative en milieu et fin de cycle assurant la stabilité du stroma. Ceci pallie tout à fait aux problématiques de spotting et saignements inter-menstruels rencontrés par les dosages classiques en diénogest.

Cette contraception est donc **commercialisée** en France depuis **2009**.

Il est important de souligner l'effet positif de cette contraception orale sur les effets indésirables thrombotiques.

Plusieurs études comparatives ont permis de mettre en évidence son impact sur l'hémostase.

La première étude a été faite en comparant la pilule triphasique composé par l'association d'EE (Ethinylestradiol) dosé à 30/40/30 µg et LNG (lévonorgestrel) dosé à 50/75/125 µg et E2V (valérate d'estradiol) et DNG (diénogest).

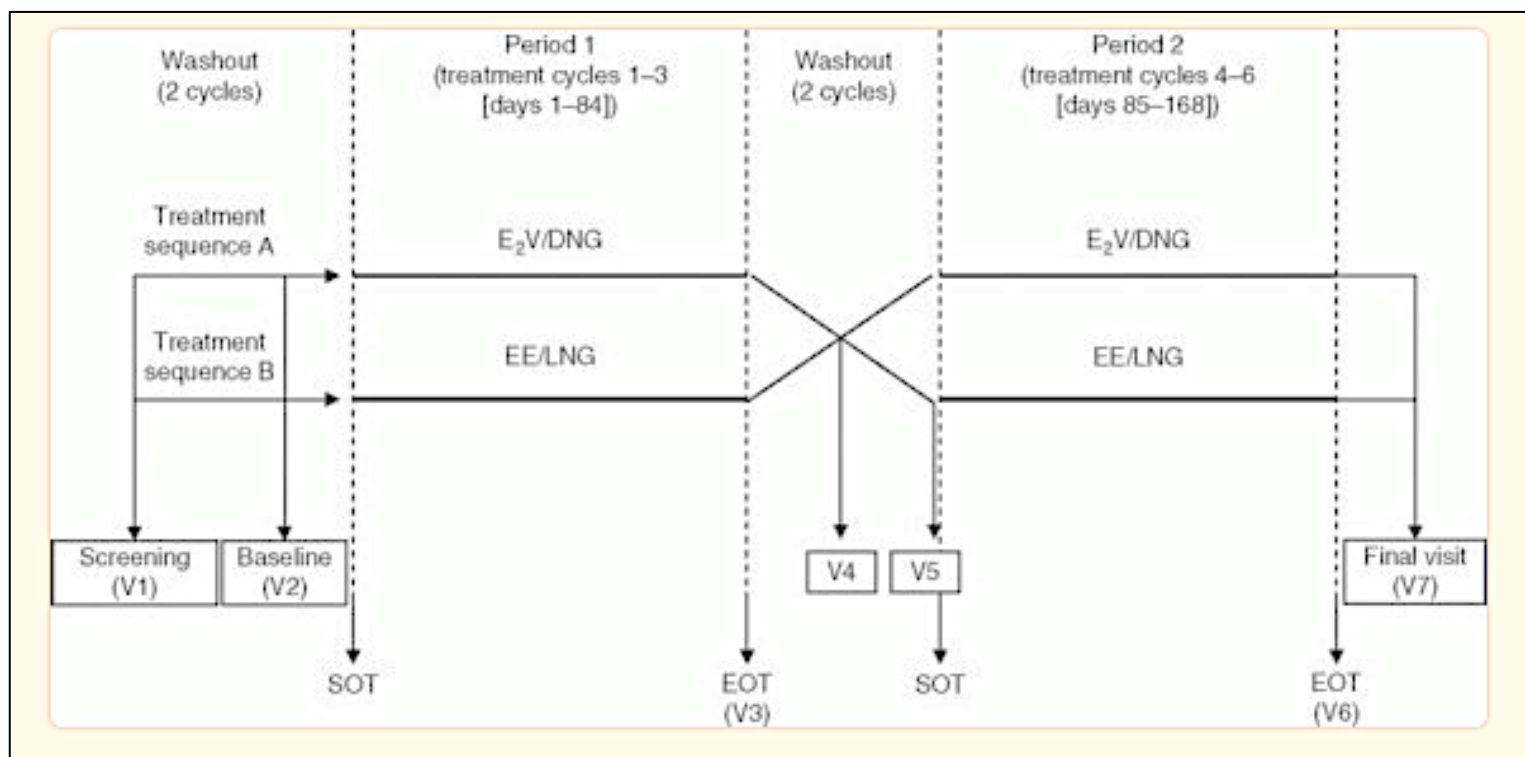


Figure n° 10 : schéma de l'étude en cross-over de l'étude comparative entre la pilule E2V/DNG et l'association EE/LNG (31).

L'étude a été réalisée sur plusieurs facteurs hémostatiques à différents niveaux :

Dans un premier temps cette étude s'intéresse aux changements absolus des paramètres intra-individuels par rapport au renouvellement initial de la thrombine et de la fibrine. Ces paramètres en question ont été évalués à l'aide des marqueurs comme les fragments de la prothrombine 1+2 et les D-Dimères après trois cycles consécutifs de traitement avec l'association du valérate d'estradiol et le diénogest ainsi que l'association entre l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel.

Dans un second temps on a étudié les changements absolus intra-individuels toujours par rapport aux valeurs initiales des paramètres pro-coagulants, anti-coagulants, du renouvellement de la thrombine et de la fibrine et des taux de SHGB. Tout ceci sur les même trois cycles (31).

Le tableau suivant indique les marqueurs hémostatiques qui ont été étudié pendant l'essai.

<u>Marqueurs hémostatiques étudiés</u>	
Renouvellement de la thrombine et de la fibrine (marqueurs d'activation) :	Fragment 1+2 de la prothrombine
	D-dimères
	Activité du facteur IIc (prothrombine)
Paramètres pro-coagulants :	Fibrinogène
	activité du facteur VII
	activité du facteur VIII
Paramètres anti-coagulants :	Activité de l'antithrombine III
	Activité de la Protéine C
	Activité de la Protéine S
	Résistance à la protéine C activée basée sur l'activation partielle du temps de thromboplastine
	le ratio de sensibilité de la Protéine C activé (Rosing test)

Tableau III: Tableau exhaustif des marqueurs hémostatiques étudiés.

Pendant la durée de ces trois cycles, la sécurité de l'étude a été évaluée par l'enregistrement des événements indésirables et par des examens physiques (signes vitaux et palpations mammaires) ainsi que gynécologiques (échographie trans-vaginale et frottis cytologique du col de l'utérus).

Ces mesures de sécurité ont été évalués lors de la première visite de dépistage et dans les deux semaines qui ont suivi l'arrêt de l'étude à la 7^{ème} visite.

Les résultats des mesures de cette étude peuvent être retrouvé dans les deux tableaux suivants :

Parameter [normal range and unit]	Baseline level (mean ± SD)		Absolute level at cycle three (mean ± SD)		Intra-individual absolute change from baseline to cycle three (mean ± SD)		Intra-individual relative change from baseline to cycle three (mean % ± SD)	
	E ₂ V/DNG	EE/LNG	E ₂ V/DNG	EE/LNG	E ₂ V/DNG	EE/LNG	E ₂ V/DNG	EE/LNG
Prothrombin fragment 1+2 [0.07–0.23 nmol/L]	0.180±0.064	0.192±0.146	0.183±0.064	0.216±0.075	0.000±0.041	0.026±0.161	2.579±21.845	35.693±49.996
D-dimer [0–500 ng/mL]	203.0±94.1	201.8±73.5	237.4±101.6	352.6±217.8	38.9±129.9*	157.9±198.3	37.3±69.3	88.1±99.3
Prothrombin (Factor II) [70–120%]	112.2±25.4	111.8±25.0	121.0±25.97	134.8±24.26	10.4±17.53	24.0±12.97	10.7±19.07	23.1±13.50

*p=0.01 vs EE/LNG.

Figure n° 11 : Tableau comparatif de l'évolution des taux de prothrombine 1+2 et des D-dimères au début de l'étude puis à la fin des 3 cycles consécutifs soit de E2V/DNG soit de EE/LNG (31).

Parameter [normal range and unit]	Baseline level (mean ± SD)		Absolute level at cycle three (mean ± SD)		Intra-individual absolute change from baseline to cycle three (mean ± SD)		Intra-individual relative change from baseline to cycle three (mean % ± SD)	
	E ₂ V/DNG	EE/LNG	E ₂ V/DNG	EE/LNG	E ₂ V/DNG	EE/LNG	E ₂ V/DNG	EE/LNG
Coagulatory								
Fibrinogen [1.8–3.5 g/L]	3.42±1.28	3.41±1.12	3.65±1.09	4.16±1.13	0.32±1.49	0.76±1.10	19.1±47.1	29.5±39.9
Factor VII activity (VIIc) [70–120%]	103.8±20.41	101.3±20.06	106.2±18.5	110.3±17.5	2.3±17.2	6.8±14.2	4.0±16.4	7.9±14.2
Factor VIII activity (VIIIc) [70–150%]	88.8±16.78	88.9±19.49	87.6±19.8	90.9±15.2	−1.3±12.9	2.6±12.2	−0.9±14.4	5.1±15.0
Anti-coagulatory								
Anti-thrombin III activity [75–125%]	97.1±9.55	97.5±9.91	96.1±7.6	95.0±8.7	−0.3±6.5	−3.0±6.7	0.1±6.5	−2.7±7.0
Protein C activity [70–150%]	113.6±23.42	112.0±20.43	111.1±17.4	117.8±18.7	−2.3±14.1	5.7±13.6	−0.5±11.7	6.2±13.6
Protein S activity [52–118%]	102.0±15.87	102.0±14.57	106.1±9.9	101.8±21.3	4.5±11.0	−0.8±20.6	6.3±14.3	0.2±20.8
APC resistance [2–5:Unit (ratio)]	2.79±0.51	2.84±0.47	2.72±0.46	2.77±0.49	−0.04±0.28	−0.08±0.40	−0.9±9.7	−1.9±14.0
APC sensitivity [0.9–2.2:Unit (ratio)]	2.06±0.91	1.87±0.85	2.16±0.93	2.39±0.93	0.09±0.43	0.56±0.66	7.7*±25.7	39.3±38.5

APC = activated protein C; *p=0.0006 vs EE/LNG.

Figure n° 12 : Tableau comparatif de l'évolution du taux des marqueurs pro-coagulants et anti-coagulants au début et à la fin des 3 cycles consécutifs soit de E2V/DNG soit de EE/LNG (31).

Cette étude a montré qu'il n'existait pas d'augmentation des concentrations du fragment 1 + 2 de la prothrombine et des D-dimères avec l'E2V/DNG et donc un impact moindre sur les marqueurs hémostatiques que avec l'association EE/LNG (31).

De plus la concentration en **SHBG est de +62,7%** avec E2V/DNG alors qu'elle est de **111%** avec la pilule triphasique. Or il a été prouvé qu'une **augmentation des concentrations de SHBG** était associé à une **augmentation du risque de thromboembolique veineuse**.

D'autres études sur le sujet viennent corroborer ces mêmes résultats.

Une deuxième étude randomisée s'est faite en **cross-over** sur **32 femmes** comparant E2V/DNG à une pilule monophasique qui associe 30 µg de EE et 150 µg de LNG.

La première phase de traitement s'est faite sur trois cycles suivi d'une pause de 2 semaines et ensuite une reprise de la contraception pendant 3 cycles en inversant le traitement.

Pour cette étude **l'objectif** premier était de monitorer les **variations des taux du fragment 1+2** de la **prothrombine** et des **D-dimères**. Dans un second temps l'objectif était la mesure des **variations des différents facteurs anti – ou pro- coagulants et de la SHBG**.

Pendant cette étude il a été observé une **stabilité des concentrations du fragment 1+2** de la **prothrombine** chez les femmes sous **l'association E2V/DNG** alors que ces mêmes concentrations augmentaient discrètement avec l'EE. Concernant les D-dimères, une **augmentation significativement plus faible était observée avec l'association E2V/DNG** (+38,9 +ou- 130%) par rapport à l'association EE/LNG (+159+ou-198%).

De plus des variations mineures ont été retrouvées concernant les autres facteurs et significativement moindre avec l'association E2V/DNG qu'avec l'EE/LNG (28).

Il est possible grâce à ces résultats de démontrer une meilleure tolérance métabolique et vasculaire au cours terme avec les pilules contenant du valérate d'estradiol qu'avec celle contenant de l'éthinylestradiol.

En conclusion, on remarque une **amélioration notable avec l'association E2V/DNG** sur le **risque de TVP** pour autant il faut rester vigilant et continuer d'enregistrer les résultats d'un point de vue clinique chez les patientes sous l'association E2V/DNG pour avoir une vision sur le long terme.

De plus cette contraception a été largement prescrite pour les patientes souffrant d'endométriose à partir de 2010 avec une évolution favorable des symptômes chez ces patientes (32) (annexe 3).

Ainsi on peut conclure que les recherches permettent d'espérer trouver une contraception orale avec beaucoup moins d'effets indésirables cependant il faut rappeler que les femmes sous COC risquent encore de subir des effets indésirables plus ou moins graves.

III. Pharmacovigilance des oestro-progestatifs

Après plus de 60 ans d'utilisation des contraceptifs oraux combinés la communauté médicale internationale à amasser de nombreuses **données de pharmacovigilance** des effets indésirables des pilules œstro-progestatives.

En effet au cours des années beaucoup d'effets indésirables ont été déclarés par de nombreuses patientes.

Certains effets indésirables sont plus courants et varient selon le CO utilisé.

a) Effets indésirables graves : Thrombose veineuse profonde :

L'effet indésirable **le plus dangereux** est **dû aux œstrogènes** et à son effet pro-coagulant qui engendre des **MTEV** se traduisant par des **TVP** qui se compliquent en **EP**.

1) Épidémiologie

La **MTEV** est plus fréquente chez le sujet âgé l'ensemble de la communauté médicale considère que cette pathologie est plutôt rare chez le sujet jeune.

Cependant des données récentes ont mis en lumière une **progression de l'incidence** de la MTEV chez la **femme en âge de procréer** au cours des dix dernières années pour atteindre une incidence annuelle de **4 cas pour 10 000 femmes (33)**.

L'explication en partie de cette augmentation des cas dans la population féminine vient de **l'utilisation de plus en plus large des contraceptifs oraux**.

Les risques de MTEV associé aux CO sont connus depuis les années 60.

C'est au cours de la première année de commercialisation de la pilule Enovid® qu'un premier cas de MTEV a été détecté chez une infirmière américaine. Depuis plusieurs cas ont été rapportés.

En conséquence de ces premiers cas, **une étude cas-témoin** a été réalisée en **1967** s'intéressant notamment au **risque de MTEV** chez les femmes utilisatrices de COC.

Ainsi la communauté médicale a été alertée par les résultats de cette étude. Et depuis les études cliniques se sont enchaînées et ont permis de mettre en relation le risque de MTEV et la prise de COC.

Dans une **étude comparative** néerlandaise **publiée en 2000** il a été démontré que le risque de MTEV apparaissait **3 fois supérieur** au cours des **6 premiers mois** d'utilisation en comparaison avec les utilisatrices de longue durée (défini par la prise de COC pendant une période supérieure à 1 an).

En effet lorsque le seuil était placé à un an d'utilisation, le risque estimé par l'OR était évalué à 1,9 (IC 95% = 0,6-6,1) chez les utilisatrices de moins d'un an comparativement aux utilisatrices de plus d'un an.

A noter dans cette publication que le paramètre génétique (**bilan de thrombophilie**) permettait fortement de **moduler le niveau de risque**. En effet, le bilan de thrombophilie était plus **fréquemment positif chez les patientes ayant thrombosé** rapidement après **l'initiation d'un COC**.

En particulier, l'OR était estimé à 18,5 (IC 95% = 1,9-175,7) au cours des 6 premiers mois d'utilisation chez les patientes présentant un facteur de risque génétique et à 11,0 (IC 95% = 2,1-57,3) au cours de la première année d'utilisation (34).

Plusieurs études ont confirmé ces résultats (35).

En 2000 Suissa *et al.* ont précisé que le **risque de MTEV** associé à la prise de COC redevenait **maximal à chaque réintroduction**, c'est-à-dire après une période d'arrêt d'au moins trois mois (36).

Plus récemment étude cas-témoin a montré que la **durée d'utilisation** du COC ne semble influencer le risque de MTEV que **chez les jeunes femmes** (37).

Toutes ces données d'épidémiologie sont importantes à noter lorsque la prescription de COC est mise en place et surtout elles nous obligent à s'intéresser à l'origine physiopathologique de cette maladie de plus près.

2) Physiopathologie

Au cours de **l'imprégnation hormonale** différents **paramètres** de la **coagulation** sont **modifiés**.

Si l'on prend l'exemple de la **grossesse**, on remarque **l'augmentation des taux de facteur VIII** et une **diminution des taux de Protéines S**.

Par ce même mécanisme les COC induisent de nombreux changements de la coagulation.

Ils **augmentent** les concentrations plasmatiques en facteur de l'hémostase tel que le **fibrinogène**, la **prothrombine**, les **facteurs VII, VIII, X** et **diminuent** celle des inhibiteurs de la coagulation : **Antithrombine, Protéines S** et le **facteur tissulaire (TFPI)**.

Les **COC** ont pour conséquence une **résistance acquise** à la **protéine C activée**.

Ce phénomène s'explique par la diminution du facteur tissulaire et de la Protéine S libre.

Dans le *British journal of hematology* paru en 1997 une congrégation de scientifiques dont J. Rosing ont publié un article de leur étude montrant que les utilisatrices de **COC** présentaient une **diminution significative** de la **sensibilité à la Protéine C activée (PCa)** en comparaison avec les non utilisatrices.

De surcroit, cette étude montre qu'il existe une plus **grande résistance** à la **PCa** chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés de **3^{ème} génération** **comparativement** aux utilisatrices de **2^{ème} génération**.

C'est ainsi que la différence qui pouvait être observer d'un **point de vue clinique** entre les deux différentes générations de COC s'est exprimé d'un **point de vue biologique** avec l'étude de la **résistance à la PCa**.

En outre, à concentration égale en EE, l'effet des différents progestatifs sur la résistance à la PCa a été évalué dans le cas de trois essais randomisés (38–40). Toutes ces études ont donc permis de confirmer **l'induction d'une résistance à la PCa** pour les progestatifs de **3^{ème} génération supérieure** à celle mesurée chez les utilisatrices de **COC** contenant du **LNG**.

Pour finir, il a aussi été prouvé que la **SHBG** (Sex Hormone binding globulin) qui lie spécifiquement la testostérone et la 17 β -estradiol serait **corrélée à la résistance à la PCa** chez les utilisatrices de COC (41).

La **SHBG** est une **glycoprotéine** dont la **concentration** plasmatique **augmente** de façon dose dépendante avec la prise d'œstrogène (39).

Encore une fois, ces différents phénomènes sont bien plus importants pour les contraceptifs oraux combinés de **3^{ème} génération** comparativement aux **2^{èmes} générations**.

Et ainsi nous permet de mettre en évidence le risque accru de MTEV sous contraceptifs œstro-progestatifs et tout particulièrement avec les contraceptifs de **3^{ème} génération**.

3) Facteurs de risques génétiques de thromboses et contraceptifs oraux combinés

Comme prouvé précédemment, la **MTEV est une pathologie assez complexe**.

Elle résulte de **plusieurs facteurs de risques différents**. Il existe **une prédisposition génétique** dans certains cas qui peuvent être associés à des facteurs de risques environnementaux.

Cette prédisposition génétique est un **facteur aggravant** le risque basal de MTEV chez un patient en causant un **état d'hypercoagulabilité**.

Dans le cas des facteurs environnementaux ce sont les COC qui sont les plus fréquemment retrouvés chez la femme.

C'est pourquoi il est important de faire le lien entre une prédisposition génétique et la prise de COC par l'aide d'un **bilan de thrombophilie**.

En 1995 une étude menée par le scientifique Bloemenkamp et un groupe de chercheurs aux Pays Bas, a montré que le **risque absolu de TVP associé aux COC** paraissait spécifiquement **élevé** chez les patientes portant la **mutation du FVL** (facteur V Leiden) et chez les femmes présentant des ATCD de TVP (42).

Dans cette étude 474 patients (des deux sexes) ayant souffert d'un premier épisode de TVP ont été intégrés à l'essai clinique.

La conclusion de l'essai montre que la **mutation du FVL** qui a pour conséquence une résistance à la **PCa** est présente chez **20% des patients** ayant fait un premier épisode de thrombose veineuse.

Mais surtout démontre **une forte interaction avec l'utilisation des COC**.

Chez les patients ne **portant pas la mutation du FVL** qui utilisent une COC le risque de TVP est **4 fois plus élevé**.

Chez les patients **portant la mutation du FVL** et qui utilisent une COC le risque de TVP dans ce cas est **30 à 50 fois plus élevé**.

Plus récemment en 2003, une étude **évaluant le risque de MTEV** associé à **l'augmentation** des taux de **facteurs pro-coagulants** (qui sont les facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII et le fibrinogène) chez les femmes sous COC a été faite (43).

La conclusion de cette étude permet encore une fois de montrer une **augmentation du risque de MTEV** chez les utilisatrices de COC présentant des **taux de facteurs supérieurs à 90%**.

En effet ces études démontrent une liaison acquise entre le risque important de MTEV et la prise de COC c'est pourquoi il est important d'en connaître la symptomatologie pour prévenir au plus vite ses complications.

4) Les symptômes cliniques de la TVP :

La symptomatologie de la thrombose veineuse profonde peut varier en fonction de la localisation et de la taille du thrombus, ainsi que l'état de santé du patient. Elle est assez insidieuse car elle est souvent très difficile à déceler.

Elle se traduit par les symptômes cliniques suivant :

- Douleur au niveau du membre affecté
 - **Douleur sourde ou crampiforme** : elle est généralement localisée au niveau du mollet ou parfois même de la cuisse et est décrite comme une sensation de crampe ou de lourdeur. La douleur a tendance à s'aggraver en position debout ou à la marche
 - **Douleur à la palpation** : une gêne du mollet lors de la dorsiflexion de la cheville, le genou en extension lors de la palpation peut apparaître. On l'appelle le signe de Homans.
- Œdème
 - **Œdème unilatéral** : généralement limité au membre où le caillot est présent, il affecte la jambe entière ou peut être localisé seulement au niveau de la cheville ou du mollet.
- Rougeur et chaleur
 - La peau devient **rougeâtre ou violacée** surtout au moment du pique de l'inflammation qui est caractérisé par une chaleur du membre touché par le thrombus.
- Dilatation des veines superficielles
 - La thrombose peut se traduire par une induration le long des veines, un œdème et un érythème. On peut parfois déceler des veines superficielles collatérales dilatées visibles et palpables.
 - **Varices aggravées** : chez les patients prédisposés on peut retrouver une exacerbation des varices préexistantes.
- Changements cutanés
 - **Pâleur et couleur cyanotique** : lorsque la TVP est à un stade avancé la peau du patient peut devenir bleutée en raison de la diminution du flux sanguin ou alors très pâle si la circulation artérielle est compromise.
 - Une sensation de **froid** peut être décrite par les patients au niveau du membre affecté ayant pour cause **la réduction drastique du flux sanguin** (44).



Figure n° 13 : Photo d'un patient présentant la symptomatologie de la TVP (45).

5) Examens diagnostic

Pour s'assurer que le diagnostic clinique soit véridique il est nécessaire de l'étayer par des examens plus poussés.

En première intention, le **dosage des D-dimères** permet de faire un diagnostic d'élimination. Les D-dimères sont le **produit de dégradation de la fibrine** et donc un des **constituant majeur du thrombus**. Un taux élevé suggère la présence et la lyse récente d'un thrombus.

En revanche le **résultat positif** de cet examen n'est **pas spécifique**, cela peut correspondre à d'autres pathologies (traumatisme, grossesse, maladie du foie, chirurgie récente...)

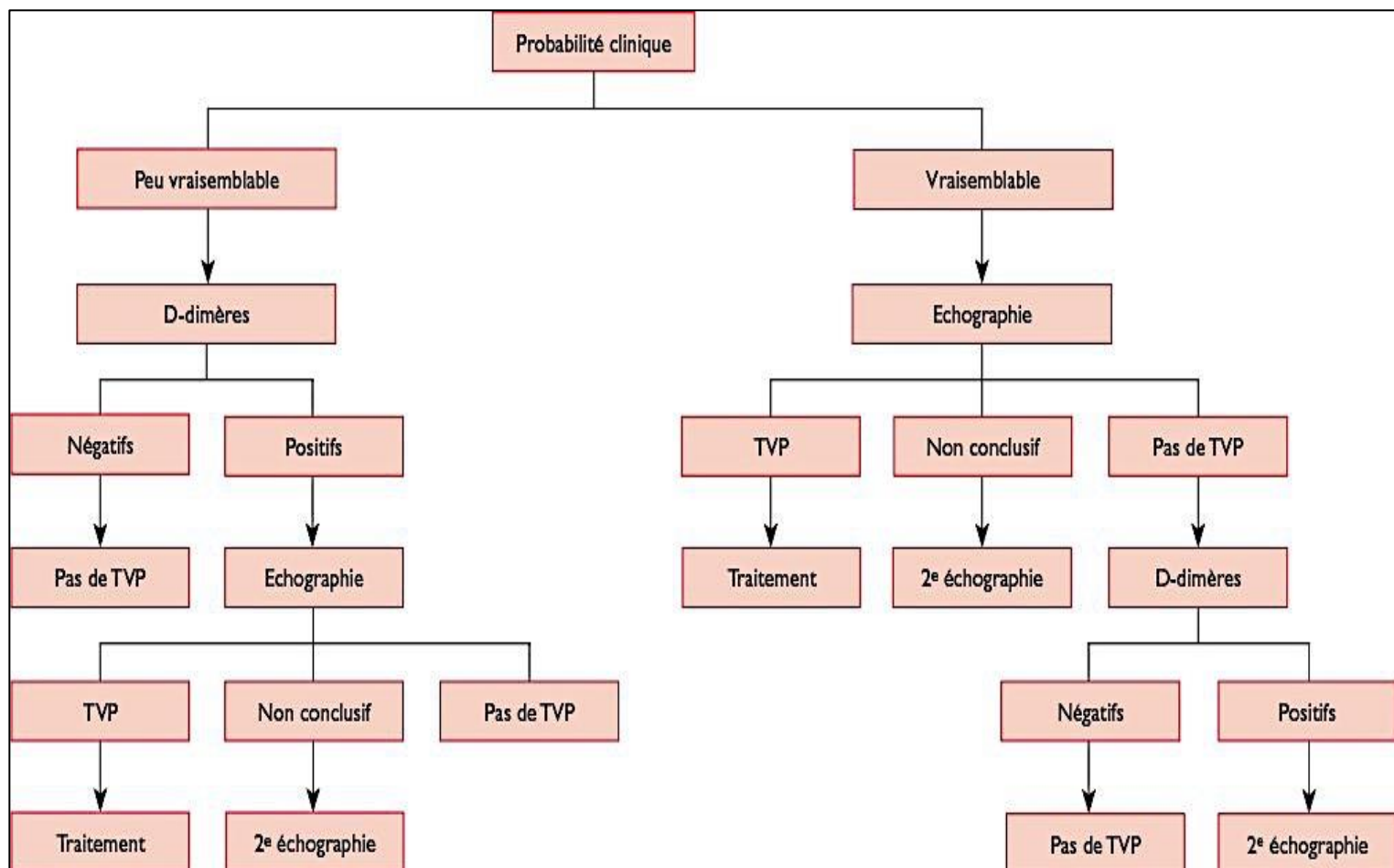


Figure n° 14 : Schéma du diagnostic différentiel d'une TVP (46).

En deuxième intention, une **échographie Doppler** sera faite. Si l'échographie montre une plausible thrombose comme on le voit sur l'image ci-dessous on passera à la deuxième étape.

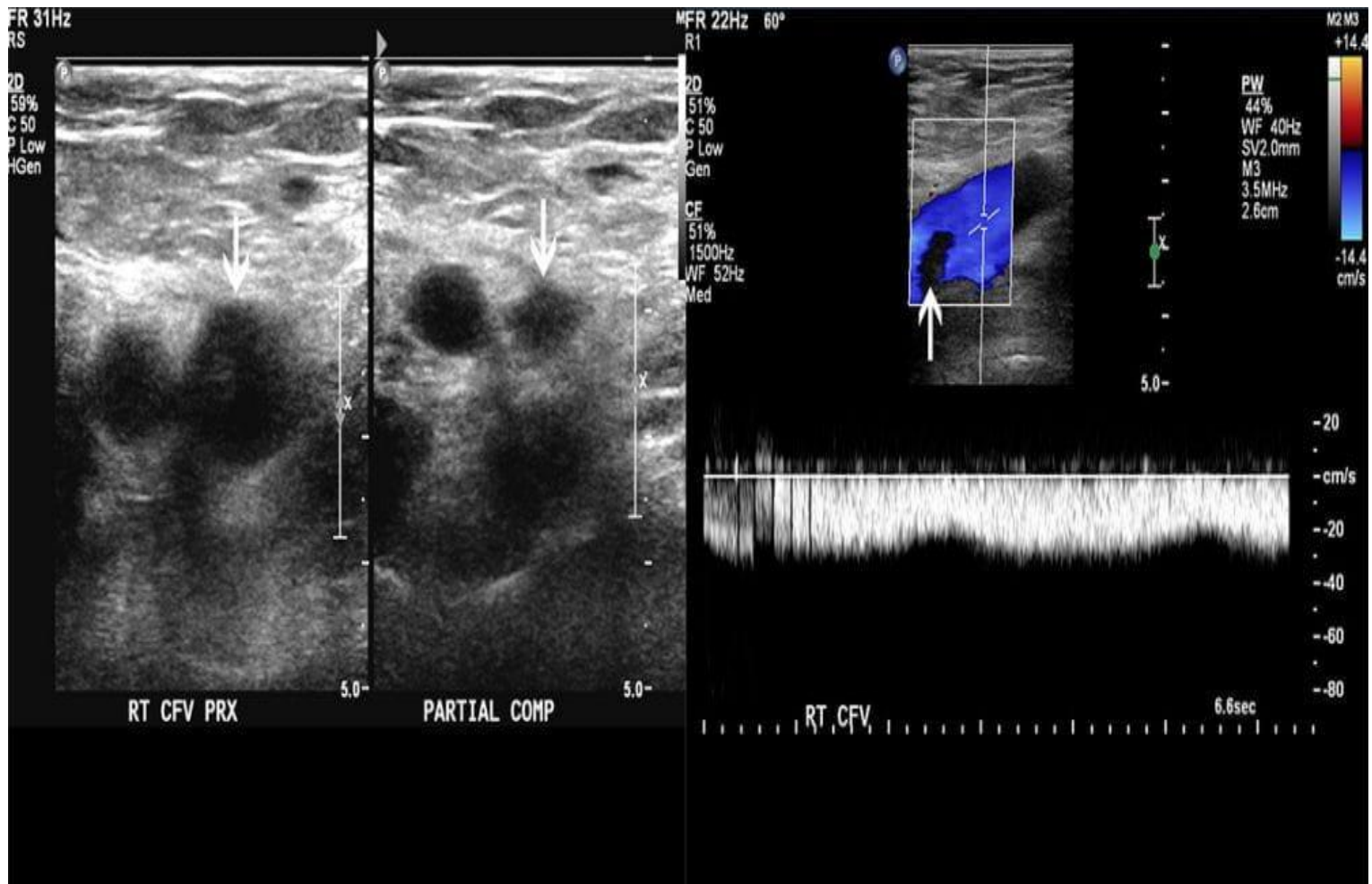


Figure n° 15 : Image d'une échographie-Doppler d'un vaisseau possiblement thrombosé (47).

En cas de positivité du dosage des D-Dimères, un **test plus sensible et plus précis** doit être fait.

Le **test ELISA** (enzyme-linked immunosorbent assay) qui a une **sensibilité de 95%** est l'un des tests plus spécifiques et permettra de mettre en évidence la présence d'un thrombus.

Il existe d'autres effets avec une gravité importante tel que le risque accru de cancer du sein et de l'utérus ou bien l'hypertension artérielle.

Cependant ces risques sont augmentés si la prise de COC est sur le long terme, mais les femmes sous COC se plaignent plus souvent d'effets indésirables qu'elles ressentent au court terme et qui ont leur importance dans l'observance et dans la santé féminine.

b) Effets Indésirables Courants

On a recensé une multitude d'effets indésirables au court terme et qui sont assez courant et il en existe des listes non exhaustives comme les :

⇒ Troubles menstruelles

- **Saignements Intermenstruels** : Les saignements légers ou les "spotting" entre les règles sont courants, surtout au cours des premiers mois d'utilisation des COC. Ces saignements sont souvent liés à l'adaptation du corps aux hormones et tendent à diminuer avec le temps.
- **Aménorrhée** : Certaines femmes peuvent connaître une absence de règles après l'arrêt des COC ou durant leur utilisation prolongée, en raison de la suppression de l'ovulation.

⇒ Troubles gastro-intestinaux

- **Nausées et Vomissements** : Ces effets sont fréquemment rapportés, en particulier au début du traitement. Ils sont souvent transitoires et peuvent être atténués en prenant les pilules le soir ou avec de la nourriture.
- **Ballonnements et Douleurs Abdominales** : Les variations hormonales peuvent provoquer une rétention d'eau et des symptômes gastro-intestinaux désagréables.

⇒ Effets sur la Peau et les Cheveux

- **Acné** : Bien que certains COC puissent améliorer l'acné, d'autres peuvent l'aggraver en fonction du type de progestatif utilisé.
- **Chloasma** : Des taches brunes sur le visage, souvent déclenchées ou aggravées par l'exposition au soleil, peuvent survenir chez certaines femmes prenant des COC.

⇒ Changements d'Humeur

- **Irritabilité et Dépression** : Les fluctuations hormonales induites par les COC peuvent provoquer des changements d'humeur, allant de l'irritabilité à des symptômes dépressifs. Les études montrent des résultats variés, mais une vigilance est nécessaire chez les patientes ayant des antécédents de troubles de l'humeur.

⇒ Effets sur la Libido

- **Diminution de la Libido** : La modification des niveaux hormonaux peut entraîner une baisse du désir sexuel chez certaines femmes. Cependant, cet effet est variable et peut être influencé par de nombreux facteurs personnels.

Pour mieux pallier ses effets indésirables courants il faut comprendre quel en est l'origine. Et chaque hormone peut engendrer des EI spécifiques.

Un déséquilibre au niveau **des œstrogènes** est responsable des effets indésirables suivant :

En risque à court terme :

- Maux de tête
- Trouble de l'humeur
- Modification de l'appétit
- Bouffées de chaleur
- Prise de poids
- Inflammation et Sécheresse vaginale
- Dépression
- Douleurs articulaires et musculaire (48).

En risque à long terme :

- Infertilité
- Ostéoporose
- Maladies cardiovasculaires
- Diabète de type 2
- Déclin cognitif accéléré

Un déséquilibre au niveau **des progestatifs** est responsables des effets indésirables suivant :

- Spottings / métrorragies
- Diminution de la libido
- Sécheresse vaginale
- Acné
- Nausée
- Maux de tête

Une femme sous contraceptif oral combiné peut souffrir de plusieurs effets indésirables en simultané. Cela rend très difficile le quotidien des patientes de plus cela engendre une perte d'observance importante.

Ainsi, on observe une diminution du nombre de femmes sous COC, elles s'orientent vers des moyens de contraceptions moins contraignants. Comme le montre la **figure n°7**.

Les contraceptifs oraux combinés sont une méthode contraceptive efficace, mais leur utilisation peut s'accompagner d'une gamme d'effets indésirables allant de **symptômes légers** et **transitoires** à des **complications plus graves**.

Une **évaluation médicale approfondie** et une **surveillance continue** sont essentielles pour minimiser les risques et optimiser la tolérance du traitement. Le choix du COC doit être personnalisé, en tenant compte des antécédents médicaux de la patiente, de ses préférences et des risques potentiels.

IV. Rôle du pharmacien dans la délivrance des pilules oestro-progestatives : Document personnalisé d'aide à la délivrance.

Dans cette partie, nous avons mis en place un poster en vue d'accompagner les pharmaciens et leurs collaborateurs pour la bonne délivrance des COC à l'officine.

En effet, les pharmaciens jouent un rôle crucial dans la chaîne de soins, en particulier lorsqu'il s'agit de la délivrance des pilules contraceptives œstro-progestatives. Leur expertise ne se limite pas à la simple dispensation des médicaments ; ils sont également en première ligne pour conseiller les patientes, identifier les interactions médicamenteuses potentielles, et assurer une utilisation sécurisée et efficace des contraceptifs oraux.

Une délivrance correcte des pilules ne se limite donc pas à la conformité avec la prescription médicale ; elle implique également une compréhension approfondie des caractéristiques individuelles de chaque patiente, de ses antécédents médicaux, et de son mode de vie, afin de minimiser les risques d'effets indésirables et d'améliorer l'observance du traitement.

Pour cela, il est important que le médecin généraliste ou gynécologue avant la prescription et le pharmacien lors de la première délivrance s'enquière des ATCD médicaux personnel et familiaux, du mode de vie de la patiente et de son historique gynécologique.

Cela permettra de mettre en lumière, dans le cas échéant, des facteurs de risques spécifiques comme des troubles de la coagulation, migraine, hypercholestérolémie, HTA, Tabac....

Ainsi que des symptômes d'une insuffisance veineuse tel que les jambes lourdes en fin de journée, des gonflements au niveau de la cheville ou du mollet ainsi que des douleurs ou de l'eczéma.

Effectivement, en France plus de **50% des femmes** souffrent d'**insuffisance veineuse** avec **1 personne sur 5** entre l'**âge de 18 et 39 ans**, ce qui correspond à la moyenne d'âge de femmes sous contraceptif. (49)

Cette **anamnèse** permettra de mettre en avant une quelconque incompatibilité avec une délivrance de COC, et permettra de choisir la contraception la plus adéquate pour chaque patiente.

Dans le cas d'**antécédent de TVP** chez la patiente ou d'**ATCD familiaux** ou encore des habitudes tel que la **consommation de cigarettes** seront des raisons valables pour substituer les COC par une contraception orale à base de **progestatif seul**.

De surcroit, cela permettra de pouvoir présenter des alternatives non hormonales à des patientes de plus en plus inquiètes par l'apport d'hormones chronique dans leur organisme.

Enfin le pharmacien se doit de vérifier que des examens biologiques pour évaluer les risques ont été fait avant la prescription :

- Une NFS complète
- Un bilan hépatique : mesure des **ASAT ALAT** et **bilirubine**. Les COC à base d'éthinylestradiol peuvent influencer la fonction hépatique et avoir des conséquences sur le foie quand ils sont accompagnés d'autres facteurs de risques hépatiques (50).
- Un bilan lipidique : avec mesure du **LDL** et du **HDL**-cholestérol ainsi que les **triglycérides** étant donné que les COC peuvent augmenter les triglycérides et le cholestérol en sachant que ce sont des facteurs de maladie cardiovasculaires connus.
- La glycémie à jeun : les COC affectent la tolérance au glucose (51).
- Un bilan thyroïdien
- Un bilan d'hémostase : dans le cas d'ATCD personnel ou familial de MTEV survenue chez un parent du premier degré avant 60 ans. Ce bilan comprend un dosage d'antithrombine, protéine C, protéine S, résistance à la PCa, ou encore des recherches de la mutation du FVL et de la mutation de la prothrombine ou facteur II G20210A (52).

Ces bilans doivent être réalisés avant la première délivrance pour toutes patientes.

Si la patiente a des **ATCD** familiaux de dyslipidémie ils sont à **renouveler 3 à 6 mois** après la première délivrance.

Pour les patientes **sans ATCD personnels ou** familiaux et ayant un bilan normal avant la prescription avec une absence d'effets cliniques pendant la prise, ces bilans sont à renouveler **tous les 5 ans** (51).

De surcroît, il est important que chaque utilisatrice d'une contraception soit au fait des effets indésirables qu'elle peut rencontrer pendant leur utilisation. Et surtout comment y **réagir** pour éviter l'arrêt du traitement et la baisse d'observance avant d'avoir l'alternative la plus adéquate.

Nous aborderons les étapes cruciales à suivre lors de la délivrance, les questions à poser aux patientes pour évaluer les risques, ainsi que les bonnes pratiques pour informer les patientes sur l'utilisation correcte de leur contraception.

En conclusion, l'objectif de ce poster est d'aider les pharmaciens et les préparateurs à mieux gérer au comptoir la délivrance d'un COC ainsi qu'à renforcer la sécurité et l'efficacité de la délivrance en sensibilisant tant les patients que les pharmaciens sur les bonnes pratiques et les risques de TVP.

Délivrance des contraceptifs oraux combinés (COC) à l'officine

Objectif : Assurer une prescription sécurisée et adaptée des COC

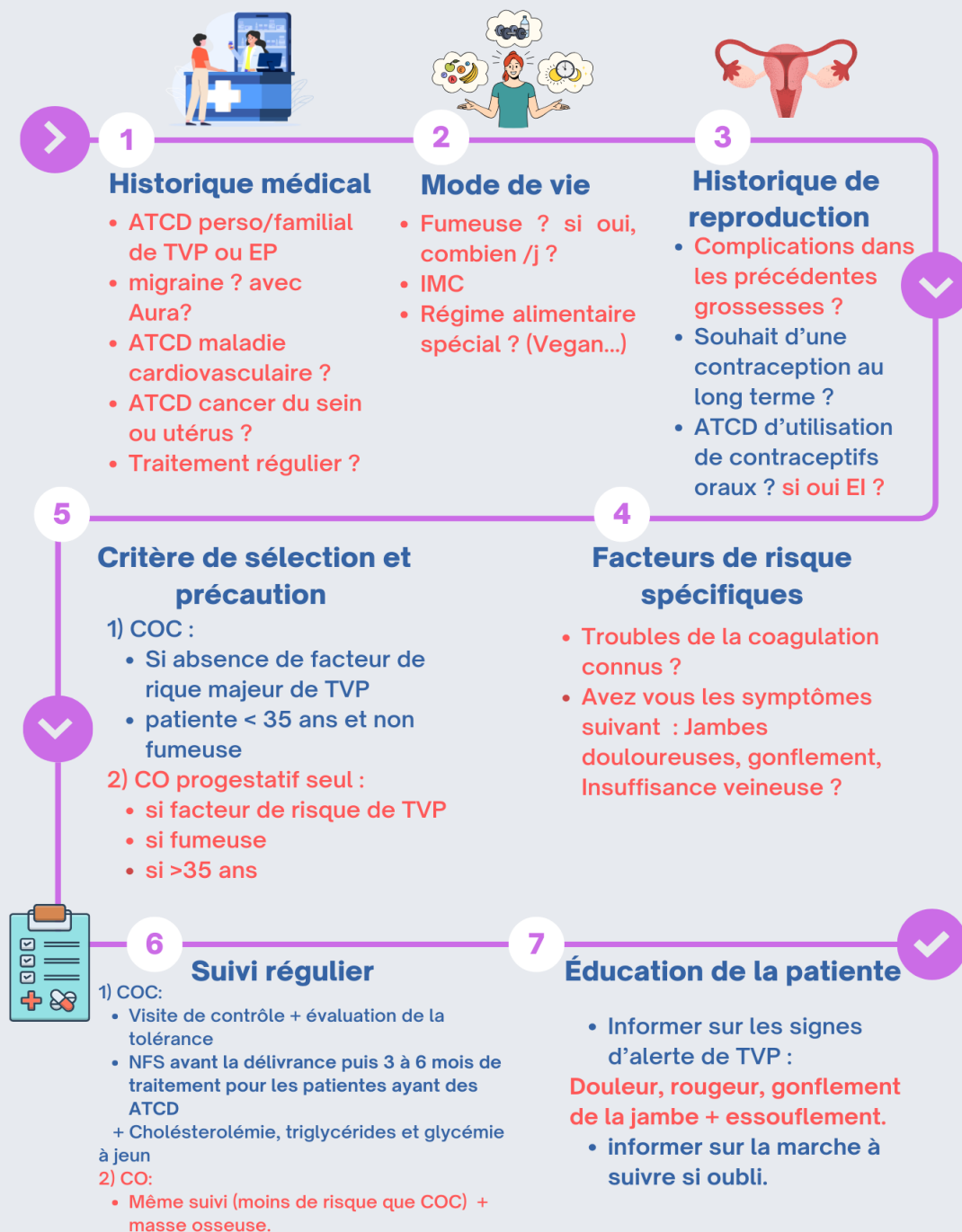


Figure n° 16 : Document personnalisé d'aide à la délivrance des Contraceptifs Oraux combinés (COC) à l'officine.

Conclusion

En 2022, le risque de MTEV induit par la prise d'un œstro-progestatif demeure un souci majeur pour les professionnels de santé et les patientes.

Les dernières décennies ont été marquées par une meilleure compréhension des mécanismes qui sous-tendent ce risque thromboembolique, et des efforts importants ont été réalisés pour réduire ce risque tout en proposant aux femmes des options contraceptives efficaces et bien tolérées.

Dans cet effort d'innovation et de réduction des risques thrombotiques un COC a été créé en se basant sur la forme naturelle de l'œstrogène endogène : le valérate d'estradiol.

Aux vues des premières études sur la nouvelle association E2V/DNG on peut conclure à une amélioration significative du risque thromboembolique.

Cependant ce risque reste tout de même plus important pour les femmes sous E2V/DNG que celles qui n'utilisent pas de pilules œstro-progestatives.

Même si cette innovation reste une avancée vers une utilisation avec moins de risques et effets indésirables cela reste un sujet médical et pharmaceutique sur lequel il est nécessaire, pour la santé de la femme, de continuer à faire progresser la recherche.

En outre, on remarque dans la population un manque d'information considérable concernant les effets indésirables des contraceptifs en général, et ce manque d'information est encore plus visible dans les catégories sociales qui ne disposent pas d'un accès à l'éducation supérieure.

C'est dans ce constat alarmant que le pharmacien peut jouer un rôle crucial de conseil et de d'éducation en collaboration avec les médecins prescripteurs (médecins généralistes et gynécologues).

Dans notre système de santé, le pharmacien d'officine et les préparateurs sont souvent la porte la plus accessible pour la population. Et c'est pourquoi il est important qu'ils bénéficient d'une connaissance vaste sur l'utilisation des COC, la déclaration des effets indésirables majeurs comme mineurs à la pharmacovigilance, et la détection des premiers signes de TVP chez les utilisatrices de COC.

De plus les études montrent que le risque de TVP est accru durant la première année d'utilisation de COC, ce qui démontre l'importance d'un interrogatoire clinique complet sur les ATCD personnel autant que familiaux et sur les facteurs de risques associés (obésité, tabac, maladies cardiovasculaires ...) et accompagnée d'examens sanguins avant même la première prise.

Ainsi, c'est la raison pour laquelle j'ai mis en place un poster à délivrer aux équipes officinales pour sensibiliser et faciliter la dispensation et le conseil au comptoir pour une délivrance de COC.

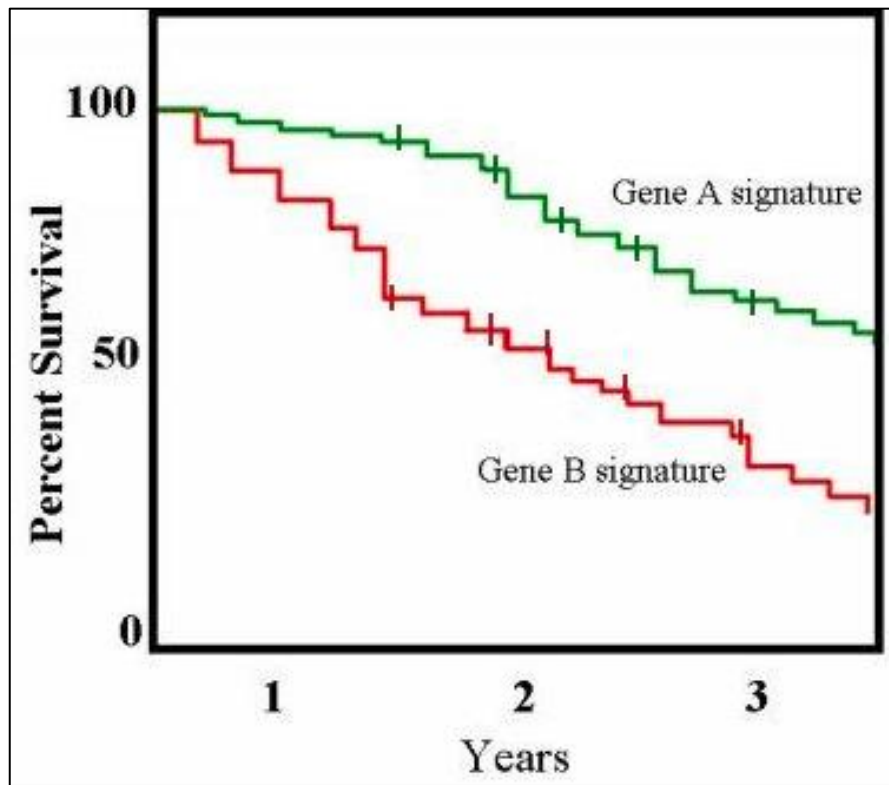
Bien que la pilule œstro-progestative reste un choix contraceptif populaire, avec 5 millions d'utilisatrices en France, et efficace, elle n'est pas dénuée de risques.

Les avancées scientifiques ont permis de mieux cerner et gérer ces risques, mais la vigilance reste de mise.

La sélection du contraceptif doit être fondée sur une évaluation individualisée des risques et des bénéfices, avec une communication claire entre le patient et le professionnel de santé.

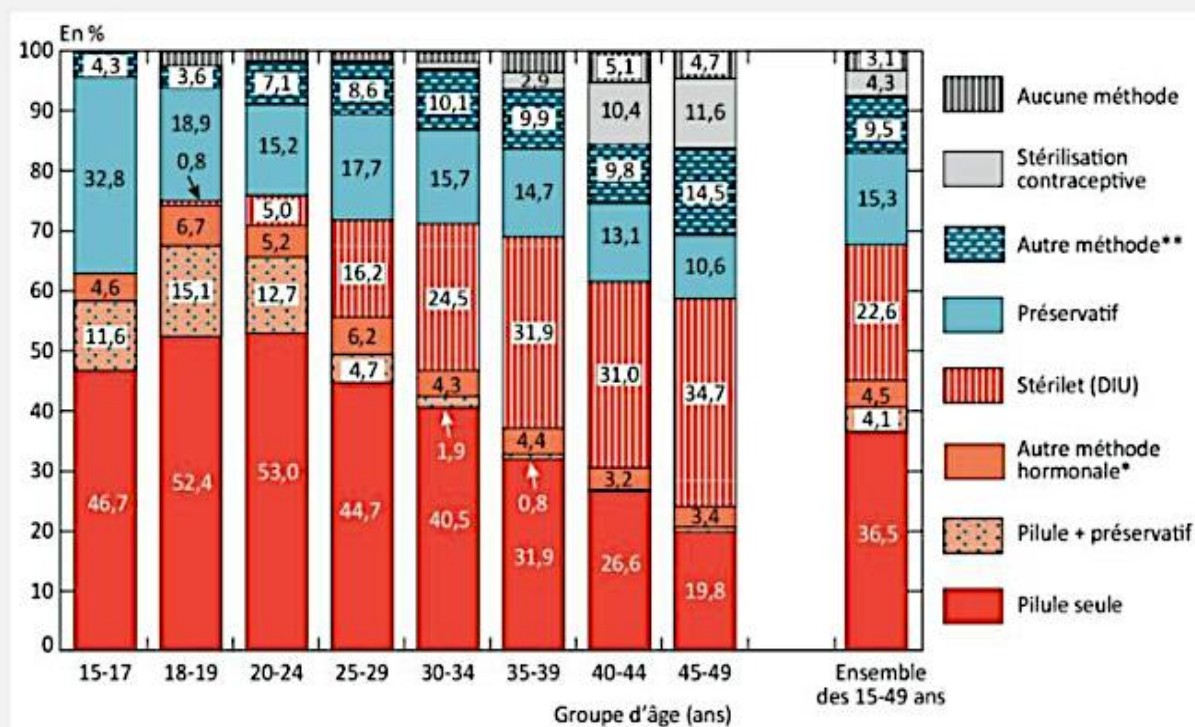
Annexes

Annexe 1 : Courbe de KAPLAN-MEIER : estimation de la fonction de survie d'après des données de durée de vie utilisé dans ce cas pour la mesure d'efficacité d'un contraceptif.



$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i < t} \frac{n_i - d_i}{n_i}.$$

Figure 2
MÉTHODES DE CONTRACEPTION UTILISÉES EN FRANCE EN 2013 SELON L'ÂGE DES FEMMES



* Implant, patch, anneau vaginal

** Retrait, abstinence périodique, méthode locale

Champ : femmes de 15-49 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports hétérosexuels et ne voulant pas d'enfant (soit 75 % de l'ensemble des femmes de 15-49 ans).

— (N. Bajos et al., *Population & Sociétés*, n° 511, Ined, mai 2014) **Source :** Enquête Fécond (2013), Inserm-Ined.

Annexe 3 : Comparaison des dosages de diénogest oral dans la réduction de la sévérité de l'endométriose

Table I

rAFS stage	Pts classified at each rAFS stage (%)			
	dienogest 2 mg (n=29)		dienogest 4 mg (n=35)	
	baseline	24 weeks ^a	baseline	24 weeks
None		23.8		20.0
Stage I	34.5	52.4	42.9	50.0
Stage II	37.9	9.5	34.3	26.7
Stage III	27.6	4.8	22.9	3.3
a Data were unavailable for two pts (9.5%).				

Dosage comparison of oral dienogest in reducing the severity of endometriosis. Proportion of patients (pts) classified at each stage of the revised American Fertility Society (rAFS) classification of endometriosis at baseline (no pt was at stage IV) and after 24 weeks of therapy, in a randomized, open-label trial comparing treatment with dienogest 2 and 4 mg once daily[[31](#)]



FICHE MÉMO

CONTRACEPTION CHEZ LA FEMME À RISQUE CARDIOVASculaire

ANNEXE

Méthodologie

La fiche mémo « Contraception chez la femme à risque cardio-vasculaire » est fondée **sur les critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives**, établis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 4^e édition, 2009). Il a été indiqué par l'OMS que la finalité de ce document est de proposer aux responsables de l'élaboration des politiques et aux décideurs, ainsi qu'aux membres de la communauté scientifique, un ensemble de recommandations qui permettent d'élaborer ou de réviser les lignes directrices nationales relatives aux critères d'acceptabilité médicale des méthodes contraceptives.

Les critères d'éligibilité émis par l'OMS ont été soumis à un groupe de lecture (voir détail ci-après) pour adaptation au contexte français selon les recommandations de bonne pratique et les pratiques professionnelles les plus récentes.

Si nécessaire, **les critères d'éligibilité ont été adaptés selon les particularités liées au contexte français**: fiche mémo HAS, recommandations françaises les plus récentes, avis du groupe de lecture, données réglementaires dont les résumés des caractéristiques des produits (RCP).

Les précisions apportées par l'OMS, ainsi que les spécificités et données de pratique françaises, et les positions du groupe de lecture sont rapportées ci-après.

Méthodes contraceptives

OMS

Les méthodes contraceptives évoquées par l'OMS sont les suivantes : contraceptifs oraux combinés (COC) minidosés, patch contraceptif combiné, anneau contraceptif combiné intravaginal (AIV), contraceptifs injectables combinés (non commercialisés en France), pilules progestatives pures (PPP), acétate de médoroxyprogesterone retard (AMPR), énanthate de noréthistérone (NET-EN) (non commercialisé en France), implants au lévonorgestrel (non commercialisés en France, seuls les implants à l'étonogestrel sont commercialisés) et à l'étonogestrel, dispositifs intra-utérins au cuivre (DIU-Cu), DIU libérant du lévonorgestrel (DIU-LNG), DIU au cuivre pour la contraception d'urgence, méthodes barrières, méthodes naturelles, aménorrhée lactationnelle, coït interrompu, stérilisation féminine et masculine (stérilisation chirurgicale).

Fiche mémo HAS « Contraception chez la femme à risque cardio-vasculaire »

La fiche mémo ne traite pas des méthodes de contraception définitives ; le guide OMS n'abordant que les méthodes de stérilisation chirurgicale et ne traitant pas de la contraception définitive par insertion de dispositif intratubaire par voie hystéroscopique. Pour information complémentaire, voir fiche mémo « Stérilisation à visée contraceptive chez l'homme et chez la femme » et « Méthodes contraceptives : focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles », HAS, 2013.

Thrombose veineuse profonde (TVP)/embolie pulmonaire (EP)

OMS

En 2010, une actualisation a été réalisée par l'OMS afin de dissocier les situations de TVP/EP aiguë de celles sous traitements anticoagulants.

Mentions figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)

La contraception progestative peut être utilisée en cas d'antécédents de thrombose (sauf la contraception progestative injectable). Cependant par précaution, elle est contre-indiquée en cas de thrombose en cours (cf. RCP¹) et doit être arrêtée si un accident thromboembolique veineux survient pour la 1^{re} fois au cours de son utilisation. L'implant progestatif (étonogestrel) doit être retiré en cas de thrombose ; le progestatif injectable contenant de l'AMPR (acétate de médoroxyprogesterone) est contre-indiqué en cas d'accidents ou d'antécédents de thromboses veineuses ou artérielles, obésité, diabète, HTA ; le DIU-LNG (lévonorgestrel) est contre-indiqué en cas de thrombophlébite évolutive ou embolie pulmonaire évolutive.

¹Voir les RCP correspondants : pilules progestatives (désogestrel 0,075 mg CERAZETTE® et génériques non remboursés, lévonorgestrel 0, 030 mg, MICROVAL®, remboursée) ; DIU-LNG (lévonorgestrel 52 mg [20 microgrammes/24 heures, Mirena®] ; progestatif injectable (acétate de médoroxyprogesterone 150 mg, DEPO PROVERA®) ; implant progestatif (étonogestrel 68 mg, NEXPLANON) ; MIRENA® 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin B/1 dispositif (CIP: 339292-8).

Bibliographie :

1. items_224_MTEV.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/items_224_MTEV.pdf
2. VIDAL [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Recommandations Contraception. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/contraception-1626.html>
3. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 25 oct 2011;343(oct25 4):d6423-d6423.
4. Thévenot A. ► Libre comme un homme. La grande histoire de la pilule, Jonathan Eig, Globe/L'école des loisirs, traduit par Morgane Saysana, 2017 [2014], 430 p. *Rech Fam*. 2018;15(1):181-3.
5. Bing [Internet]. [cité 15 oct 2023]. schema du cycle menstruel chez la femme. Disponible sur: [https://www.bing.com/images/search?q=schema du cycle menstruel chez la femme&FORM=IQFRBA&id=14DB5CBBCF30FDC5C8280ED4A0BA15A390B24E9D](https://www.bing.com/images/search?q=schema+du+cycle+menstruel+chez+la+femme&FORM=IQFRBA&id=14DB5CBBCF30FDC5C8280ED4A0BA15A390B24E9D)
6. phase folliculaire - Résultats - de la recherche d'images [Internet]. [cité 22 août 2024]. Disponible sur: https://fr.images.search.yahoo.com/yhs/search;_ylt=AwrkqOqRH8dmoikTwXSPAwx.;_ylu=Y29sbwMEcG9zAzEEdnRpZAMEc2VjA3BpdnM-?p=phase+folliculaire&type=fc_A4C68524C03_s58_g_e_d_n4_c999¶m1=7¶m2=eJwjtFugzAMRX%2FFj61Ugh0gwPoEtP2AaU%2BrqipjKUSEBgHVpn39nKqypXt8ZVu3s9%2Fn%2FeX9QIhpSeq8u9x5TlmDz9KylGXJZCfGJBeUo8gS8fQ649m8zYwPzTT6P%2BucjjOBsBl1a%2B%2BrX%2Fo9sBoHbIBf4BcIr5Rd8y3oaXLmx3wNdo0z%2Fp0o2Az9OrodODsY6Ew7%2BC20%2FexHEXmPgaFg0Tc929dJyLbYV97HYuYn1wnJJj9hdMK0joiOx6jGqowOdSNVVVRFI4uw34ZliTKNkJs%2BKH%2FjliSkSj7%2FAQhPU%2BU%3D&hsimp=yhs-4004&hspart=fc&ei=UTF-8&fr=yhs-fc-4004#id=6&iurl=https%3A%2F%2Fwww.alamy.com%2Faggregator-api%2Fdownload%3Furl%3Dhttps%3A%2F%2Ffc8.alamy.com%2Fcomp%2F2DHMH9J%2Fmaturation-of-a-follicle-diagram-of-folliculogenesis-2DHMH9J.jpg&action=click
7. IVI. IVI France. 2020 [cité 22 août 2024]. Qu'est-ce que la phase lutéale? Quel est le lien avec la fertilité? Disponible sur: <https://ivi-fertilite.fr/blog/phase-luteale/>
8. adminath. Mon utérus [Internet]. Le fil rouge. 2022 [cité 22 août 2024]. Disponible sur: <https://lefilrougedoula.fr/mon-uterus/>
9. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine>
10. Modes d'action des molécules de synthèse sur la procréation - 1ere [Internet]. [cité 22 août 2024]. Disponible sur: <https://www.schoolmouv.fr/cours/modes-d-action-des-molecules-de-synthese-permettant-de-maitriser-la-procreation/fiche-de-cours>
11. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*. 1 nov 1999;181(5):1263-9.
12. Pilule œstroprogestative (combinée) : mode d'action, liste, contre-indications [Internet]. 2019 [cité 13 juin 2023]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/2063676-pilule-oestroprogestative-combinee-mode-action-liste-contre->

indications-effets-secondaires/

13. Shearin RB, Boehlke JR. Hormonal Contraception. *Pediatr Clin North Am.* juin 1989;36(3):697-715.
14. Varney H, Kriebs JM, Gegor CL. *Varney's Midwifery.* Jones & Bartlett Learning; 2004. 1480 p.
15. Efficacité des moyens contraceptifs [Internet]. [cité 22 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/contraception/efficacite-moyens-contraceptifs>
16. Qlaira: une nouvelle contraception chère, une innovation surtout commerciale [Internet]. [cité 23 juin 2024]. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=125
17. Davenport-Hines R. Social medication. *Nature.* nov 1995;378(6552):112-112.
18. Risk of thromboembolic disease in women taking oral contraceptives. A preliminary communication to the Medical Research Council by a Subcommittee. *Br Med J.* 6 mai 1967;2(5548):355-9.
19. Furedi A. The public health implications of the 1995 « pill scare ». *Hum Reprod Update.* 1999;5(6):621-6.
20. Pilule : Marion Larat, l'injustice transformée en combat. 14 déc 2012 [cité 6 sept 2024]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2012/12/14/marion-larat-l-injustice-transformee-en-combat_1806475_1651302.html
21. Desmichelle S. *Sciences et Avenir.* 2014 [cité 6 sept 2024]. Quel impact a vraiment eu le scandale des pilules de 3e et 4e génération ? Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/quel-impact-a-vraiment-eu-le-scandale-des-pilules-de-3e-et-4e-generation_28090
22. Etat des lieux et evolution de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (COC).
23. Donval L, Oufkir N, Bondu D, Daoud E, Dumas E, Reyat F, et al. Évolution des pratiques contraceptives en France : un état des lieux de 2014 à 2019. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 juill 2022;50(7):535-41.
24. ANSM [Internet]. [cité 23 août 2024]. Dossier thématique - Contraception. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/contraception>
25. Bajos N, Rouzaud-Cornabas M, Panjo H, Bohet A, Moreau C, l'équipe Fécond. La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? *Popul Sociétés.* 2014;511(5):1-4.
26. Search | Bayer Global [Internet]. [cité 1 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.bayer.com/en/search>
27. Bing [Internet]. [cité 26 nov 2023]. tableau de la pilule oestroprogestative. Disponible sur: <https://www.bing.com/images/search?q=tableau+de+la+pilule+oestroprogestative&qsn&form=QBIDMH&sp=-1&lq=0&pq=tableau+de+la+pilule+oestroprogestative&sc=10-39&sk=&cvid=C0E374A8D2FC43358E6976DB97C4E712&ghsh=0&ghacc=0&ghpl=>
28. Trémollières F. Contraception orale estro-progestative : quelle différence entre éthinylestradiol et estradiol ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* févr 2012;40(2):109-15.
29. Hoffmann H, Moore C, Zimmermann H, Elger W, Schwarz S, Gräser T, et al. Approaches to the replacement of ethinylestradiol by natural 17 β -estradiol in combined oral contraceptives. *Exp Toxicol Pathol.* 1 sept 1998;50(4):458-64.
30. Kuhn W, Gansau C, Mahler M. Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17 beta-estradiol. *Arzneimittelforschung.* 1993;43(9):966.
31. Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic Effects

- of a Novel Estradiol-Based Oral Contraceptive. *Drugs RD*. juin 2011;11(2):159-70.
32. Dienogest | Drugs [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://link-springer-com.proxy.scd.univ-tours.fr/article/10.2165/11206320-000000000-00000>
 33. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 10 mai 2012;344(mai10 3):e2990-e2990.
 34. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher Risk of Venous Thrombosis During Early Use of Oral Contraceptives in Women With Inherited Clotting Defects. *Arch Intern Med*. 10 janv 2000;160(1):49.
 35. Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 1 sept 1997;56(3):141-6.
 36. Suissa S. Recurrent use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Hum Reprod*. 1 avr 2000;15(4):817-21.
 37. Martinelli I, Maino A, Abbattista M, Bucciarelli P, Passamonti SM, Artoni A, et al. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. *Thromb Res*. 1 mai 2016;141:153-7.
 38. An open label, randomized study to evaluate the effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: Outline of the protocol. *Contraception*. 1 juin 1999;59(6):345-55.
 39. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM, Tans G, Bouma BN, Curvers J, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood*. 1 févr 2004;103(3):927-33.
 40. Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, Thomassen MCLGd, Nicolaes GA, Meijers JC, et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *The Lancet*. 11 déc 1999;354(9195):2036-40.
 41. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, Thomassen S, Rosendaal F, Rosing J, et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):992-7.
 42. Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Büller HR. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *The Lancet*. 16 déc 1995;346(8990):1593-6.
 43. Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2003;1(10):2186-90.
 44. Correction to Grade in: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150(4):988.
 45. Thrombose veineuse profonde. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Thrombose_veineuse_profonde&oldid=208380371
 46. RMS_460_342_fig01.jpg_i1140.jpg (1004×481) [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/var/site/storage/images/rms-n-460/images/rms_460_342_fig01.jpg/248131-1-fre-CH/RMS_460_342_fig01.jpg_i1140.jpg
 47. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 18 févr 2024]. *Revue générale de l'hémostase - Hématologie et oncologie*. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/h%C3%A9mostase/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-h%C3%A9mostase>
 48. Tout Savoir sur les Oestrogènes : Fonctions, Effets, Risques et Régulation [Internet]. 2023 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.docteur-fitness.com/oestrogenes>

49. IFOP [Internet]. [cité 24 août 2024]. Les Français et leurs jambes - L'insuffisance veineuse, au-delà de l'esthétique. Disponible sur: <https://www.ifop.com/publication/les-francais-et-leurs-jambes-linsuffisance-veineuse-au-dela-de-lesthetique/>
50. FMC-HGE [Internet]. 2002 [cité 3 sept 2024]. Foie et traitements hormonaux – Dans quelle situation doit-on arrêter le traitement hormonal ? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2002-nantes/foie-et-traitements-hormonaux-dans-quelle-situation-doit-on-arreter-le-traitement-hormonal/>
51. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Contraception : prescriptions et conseils aux femmes. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1752432/fr/contraception-prescriptions-et-conseils-aux-femmes
52. ~.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://webmailetu-zimbra.univ-tours.fr/service/home/~/?auth=co&loc=fr&id=58701&part=3>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) BOUDEN Loubna.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21302878

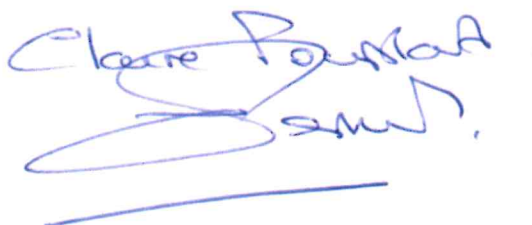
N° Thèse : 81

Nom et Prénom : BOUDEN Loubna

Sujet : Contraceptifs oraux combinés et thromboses, où en est-on en 2022 ?

Tours, le : 6 Novembre 2024

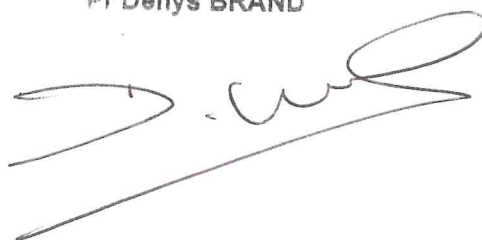
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant :BOUDEN, Loubna	N° 81
TITRE DE LA THÈSE <u>Contraceptifs oraux combinés et thromboses, ou en est-on en 2022 ?</u>	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Les contraceptifs oraux combinés, associant un œstrogène à un progestatif, sont largement utilisés dans la contraception féminine. Cependant ils sont associés à un risque accru de thrombose veineuse profonde qui est une complication grave de ces contraceptifs. Ce risque est lié principalement à la présence d'œstrogènes qui est pro-coagulant. Depuis leur introduction, plusieurs études ont mis en lumière le lien entre les contraceptifs oraux combinés et leur risque thrombotique. Ce risque est particulièrement élevé chez la femme présentant des facteurs de risques tels que l'obésité, le tabagisme, l'âge ou encore des antécédents familiaux cardiovasculaires. Cependant de nombreuses recherches ont été faites dans le but de diminuer ce risque et c'est pourquoi une innovation à base de valérate d'estradiol, un dérivé naturel d'œstrogène associé au diénogest a été mise sur le marché en 2009. Dans ce travail de thèse nous nous sommes intéressés à cette nouvelle association et son impact positif dans la réduction du risque thrombotique. De plus nous avons mis en place une fiche informative pour les professionnels de santé en pharmacie en vue de les aider à conseiller et à prévenir au mieux ce risque pour les femmes sous contraceptifs oraux combinés qui sont au nombre de 5 millions en France.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Contraceptifs oraux combinés (COC), œstroprogestatifs, pilule, valérate d'œstradiol, thromboses veineuses profondes (TVP) .	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Docteur Claire POUPLARD, Professeur d'Hématologie et Praticien Hospitalier, Faculté Pharmacie de Tours. MEMBRES : Docteur Sama DAKROUB, Pharmacien titulaire d'officine à Colombes. Docteur Louise MASSON, Pharmacien adjoint d'officine à Tours. Docteur Anaïs MAURIER, Pharmacien assistante spécialiste, service Pharmacovigilance au CHRU de Tours.	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 6 Novembre 2024 à la Faculté de pharmacie (Tours).	