

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 24 Novembre 2014  
Par Melle Camille Bourey**

---

**Contraception Orale Œstroprogestative et Risque Thromboembolique Veineux**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Bernard Gressier, Pharmacologie, Université de Lille

**Assesseur(s) :** Professeur Annabelle Dupont, Hématologie, Université de Lille

**Membre extérieur :** Docteur Martine Vinatier, Pharmacien, Bondues

# Remerciements

Ce travail représente l'aboutissement de mes études de pharmacie. C'est un carrefour de ma vie professionnelle et je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnée tout au long de mon cursus universitaire.

Je tiens tout d'abord à remercier Madame le Professeur Dupont qui a accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et le temps passé à la préparation de cette thèse. Votre écoute, vos conseils et votre aide ont été des atouts importants dans la réussite de ce travail.

Je remercie Monsieur le Professeur Gressier de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

Mes remerciements vont également à Madame Vinatier. Vous m'avez fait découvrir cette profession, dès le collège, au cours du stage de troisième. Les nombreuses discussions que nous avons eues durant toutes ces années m'ont confortée dans le choix de mes études et de cette profession. Vous m'avez encouragée tout le long de ces années et vous m'avez donné la chance de m'améliorer durant le temps passé dans votre officine.

Un grand merci à mes encadrants de stage et à leur équipe qui m'ont soutenue tout au long de mes études.

Je remercie tout particulièrement mes parents qui m'ont fait confiance et m'ont permis d'étudier dans les meilleures conditions, ainsi que mon frère, ma sœur et le reste de ma famille pour leurs encouragements.

Les dernières lignes de ces remerciements iront à mes amis ainsi qu'à toutes les personnes rencontrées tout au long de mes études. Ces rencontres m'ont permis de m'épanouir sur le plan personnel tout comme sur le plan professionnel.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Patrick PELAYO  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Monique CAPRON  
Professeur Salem KACET  
Madame Stéphanie DAMAREY  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Damien CUNY  
Assesseurs : Mme Nadine ROGER  
Professeur Philippe CHAVATTE  
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

**Liste des Professeurs des Universités :**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Table des matières

Introduction.....	12
Partie 1 : Maladie thromboembolique veineuse .....	14
1 Définition et physiopathologie .....	14
1.1 Physiopathologie de l'hémostase.....	14
1.2 Thrombose veineuse .....	18
1.3 Maladie thromboembolique veineuse.....	19
2 Epidémiologie.....	20
3 Symptomatologie .....	21
3.1 Thrombose veineuse profonde ou phlébite.....	21
3.2 Embolie pulmonaire .....	22
4 Diagnostic .....	24
4.1 Thrombose veineuse profonde .....	24
4.2 Embolie pulmonaire .....	27
5 Facteurs de risques de maladie thromboembolique veineuse .....	28
5.1 Age.....	28
5.2 Intervention chirurgicale et immobilisation.....	28
5.3 Grossesse et post-partum .....	29
5.4 Antécédents familiaux ou personnels et thrombophilie.....	33
5.5 Cancers .....	34
5.6 Voyages de longue durée .....	34
6 Traitement de la maladie thromboembolique veineuse .....	35
6.1 Généralités sur les traitements anticoagulants .....	35
6.2 Héparines .....	35
6.3 Anti-vitamines K .....	37
6.4 Thrombolytiques systémiques .....	38
6.5 Nouveaux anticoagulants par voie orale.....	39
6.6 Traitements non médicamenteux.....	39
Partie 2 : Contraception orale œstroprogestative .....	40
1 Définition et généralités sur la contraception orale œstroprogestative .....	40
2 Différentes générations de pilules .....	41
2.1 Pilules œstroprogestatives.....	41
2.2 Pilules microprogestatives .....	43
2.3 Statistiques d'utilisation des contraceptifs oraux œstroprogestatifs .....	47

3	Pharmacologie et pharmacocinétique .....	49
3.1	Rappel sur le cycle menstruel.....	49
3.2	Mécanisme d'action de la contraception œstroprogestative.....	51
3.3	Pharmacocinétique .....	52
3.4	Autres effets des œstroprogestatifs.....	53
4	Effets indésirables et contre-indications de la contraception orale œstroprogestative .....	54
4.1	Effets indésirables .....	54
4.2	Contre-indications .....	57
5	Apports et risques de la contraception orale.....	59
5.1	Interactions médicamenteuses des contraceptifs oraux .....	61
6	Molécule contraceptive orale utilisée hors AMM.....	61
Partie 3 : Risque de maladie thromboembolique veineuse .....		63
1	Chez la femme sous contraception orale œstroprogestative .....	63
1.1	Epidémiologie.....	63
1.2	Mécanisme d'action .....	68
2	Chez la femme sous contraception orale microprogestative .....	71
3	Thrombophilie, contraception œstroprogestative et risque de maladie thromboembolique veineuse .....	71
4	Tabagisme, contraception œstroprogestative et risque de maladie thromboembolique .....	72
5	Obésité, contraception œstroprogestative et maladie thromboembolique veineuse.....	72
Partie 4 : Prévention des risques thromboemboliques veineux associés à la prise de contraceptifs ..		74
1	Quelle contraception pour quelle femme ?.....	78
2	Délivrance à l'officine des contraceptifs œstroprogestatifs .....	82
2.1	Validité de l'ordonnance et délivrance .....	82
2.2	Conseils à l'officine.....	82
2.3	Modalités d'administrations .....	86
2.4	Oubli d'un comprimé.....	86
2.5	Contraception d'urgence.....	87
3	Autres conseils de prévention.....	88
3.1	Conseils en cas de voyage .....	88
3.2	Conseils en cas d'apparition d'effets indésirables .....	88
Conclusion .....		90

Figures et tableaux .....	92
Annexe : vous et ... vos contraceptifs œstroprogestatifs .....	95
Abréviations .....	98
Bibliographie et webographie .....	99

## Introduction

L'accès à la contraception a été un progrès social et médical pour de nombreuses femmes dans le monde. Il existe aujourd'hui une grande diversité des méthodes contraceptives disponibles. Cependant, cette diversité n'est pas toujours mise à profit comme on peut le voir, par exemple en France, où près de 80% des femmes jeunes utilisent une contraception orale et tout particulièrement les contraceptifs œstroprogestatifs [1]. Ces derniers existent sous différentes formes, orale, percutanée ou vaginale, la principale voie d'administration de ces molécules étant la voie orale.

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

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

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

Les professionnels de santé comme les pharmaciens doivent jouer un rôle majeur de conseil lors de la délivrance de ces médicaments, tant sur les conseils associés à la prise d'un

contraceptif que sur les éventuels effets indésirables qui peuvent survenir. L'information des patientes est essentielle à la prise d'une décision quant au choix de la contraception, en particulier s'il s'agit de patientes à risque thromboembolique veineux.

Dans cette optique, nous aborderons dans ce travail, tout d'abord, la MTEV afin de mieux comprendre sa physiopathologie et ses facteurs de risque, la contraception orale œstroprogestative sera ensuite détaillée. Il sera alors possible d'entrer au cœur du sujet, la maladie thromboembolique veineuse associée à la contraception orale œstroprogestative, pour finalement appréhender le rôle du pharmacien dans la prévention et les conseils associés à la prise d'un tel contraceptif.

# Partie 1 : Maladie thromboembolique veineuse

## 1 Définition et physiopathologie

### 1.1 Physiopathologie de l'hémostase

L'hémostase est un processus physiologique mis en place dans l'organisme pour lutter contre les pertes sanguines suite à une effraction vasculaire. Lors de ce processus, il y a formation rapide d'un caillot constitué de plaquettes agrégées entre elles et enserrées dans un réseau de fibrine. Ce caillot se fixe au niveau de la brèche vasculaire.

Tant que l'endothélium des vaisseaux sanguins est intact, le sang reste fluide. En effet l'endothélium vasculaire sain empêche la formation du caillot en bloquant l'activation des plaquettes et des facteurs de la coagulation. De plus l'endothélium sain favorise la dégradation de la fibrine.

Suite à l'apparition d'une brèche dans la paroi vasculaire, certaines structures sous-endothéliales vasculaires vont provoquer l'activation des plaquettes et des protéines de la coagulation présentes dans le sang circulant. Cette activation entraînera une série de réactions qui conduiront à la formation d'un caillot fibrino-plaquettaire qui viendra combler la brèche vasculaire [3].

#### 1.1.1 Hémostase primaire

L'hémostase primaire est déclenchée suite à la formation d'une brèche vasculaire. Elle est immédiate et fait intervenir différents acteurs comme les cellules endothéliales, les plaquettes, le facteur Willebrand et le fibrinogène [4].

La première réaction de l'organisme suite à l'apparition d'une brèche vasculaire consiste en une vasoconstriction localisée. Cela facilitera par la suite le processus d'hémostase en augmentant la concentration cellulaire, notamment en plaquettes, et en favorisant les interactions cellulaires et moléculaires (**Figure 1**)

## ❖ Lésion vasculaire

Vasoconstriction

1) Adhésion plaquettaire  
aux structures sous-  
endothéliales

2) Activation et 3) Agrégation  
plaquettaire



Formation du clou plaquettaire

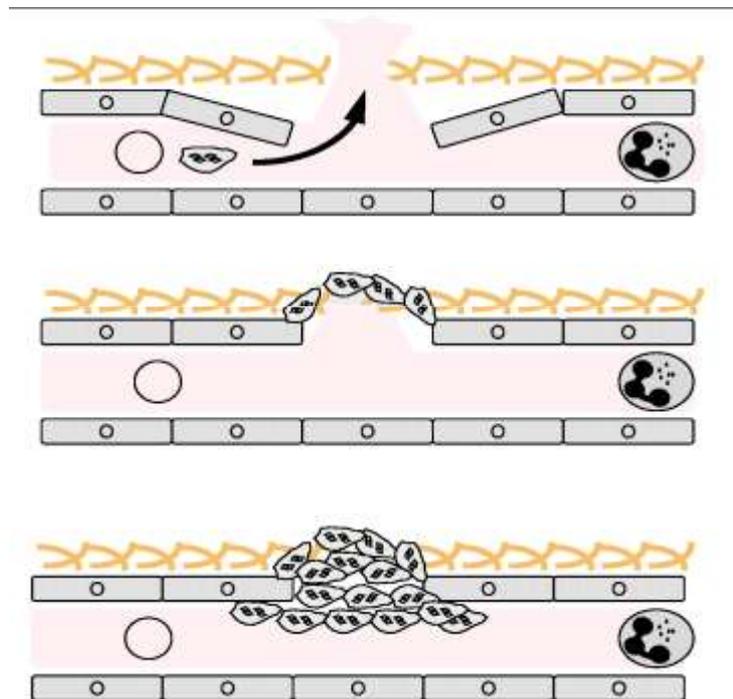


Figure 1 : Différentes étapes de l'hémostase primaire [5]

Les plaquettes adhèrent alors au sous-endothélium vasculaire via notamment le récepteur plaquettaire Gp Ib et le facteur Willebrand, protéine présente dans le sous-endothélium. Les plaquettes vont alors également s'activer et s'agréger grâce au fibrinogène qui établira des ponts entre les plaquettes via le récepteur plaquettaire Gp IIb/IIIa. Un thrombus fragile et réversible est alors formé. Les plaquettes libéreront également leur contenu granulaire, solidifiant le thrombus pour former le clou plaquettaire [4, 6].

### 1.1.2 Coagulation

La coagulation correspond à une cascade de réactions enzymatiques localisées à la surface des plaquettes activées et aboutissant à la formation de fibrine qui consolidera le clou plaquettaire [4].

Il existe 2 voies d'activation de la coagulation :

- La voie intrinsèque peut être activée par contact des facteurs de la coagulation avec des surfaces chargées négativement. Elle joue un rôle mineur dans ces processus,
- La voie extrinsèque, faisant intervenir le facteur tissulaire présent à la surface des fibroblastes et dans la couche la plus externe de la paroi vasculaire.

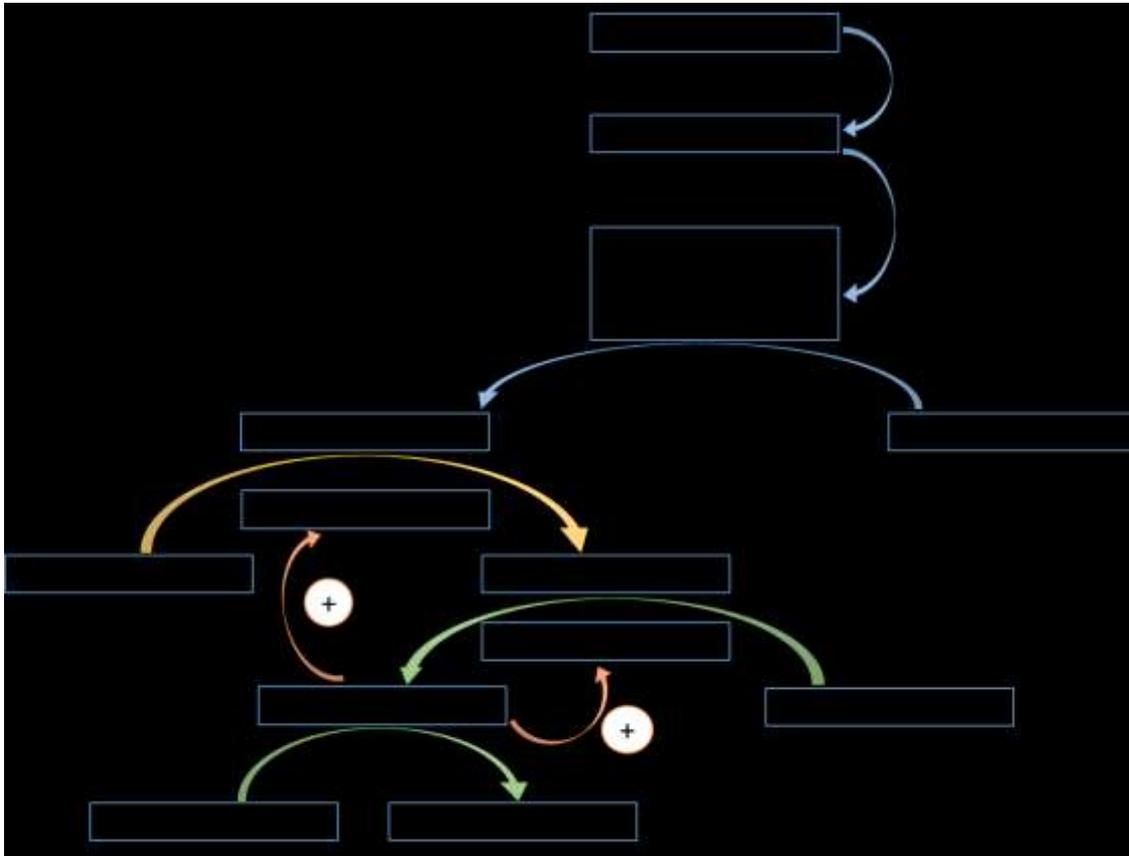


Figure 2 : Cascade de la coagulation : voie extrinsèque

Le facteur tissulaire mis en contact avec les facteurs de la coagulation présents dans le sang initiera la cascade de la coagulation (Figure 2). Suite à une lésion vasculaire, le facteur VII activé se fixe sur le facteur tissulaire. Le complexe ainsi formé active les facteurs IX et X en facteurs IX activé et X activé. Une fois le facteur IX activé, il s'associe au facteur VIII activé et au facteur X pour former le complexe tenase qui convertira le facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé quant à lui active le facteur II en présence du facteur V activé (complexe prothrombinase). Il y aura alors la conversion du facteur II en facteur II activé. Ce dernier, également appelé thrombine, est une enzyme très puissante dont le principal substrat est le fibrinogène. Elle permet ainsi la transformation du fibrinogène, protéine plasmatique soluble, en polymères de fibrine, protéine insoluble [6, 7, 8].

En présence de traces de thrombine, on observe une amplification de la coagulation. La thrombine active notamment les facteurs V et VIII qui jouent un rôle dans ces processus. Cela permet d'amplifier la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonnera les globules rouges et les plaquettes, conduisant à la formation d'un caillot fibrinoplaquettaire.

### 1.1.3 Régulation de la coagulation

Ce phénomène de coagulation est étroitement régulé afin que la formation du caillot soit immédiate, localisée et n'entraîne pas d'obstruction de la lumière vasculaire. En effet, un caillot localisé au mauvais endroit et au mauvais moment peut avoir des conséquences fatales.

Il existe différentes voies de contrôle de la coagulation (**Figure 3**) [4, 6, 7, 8].

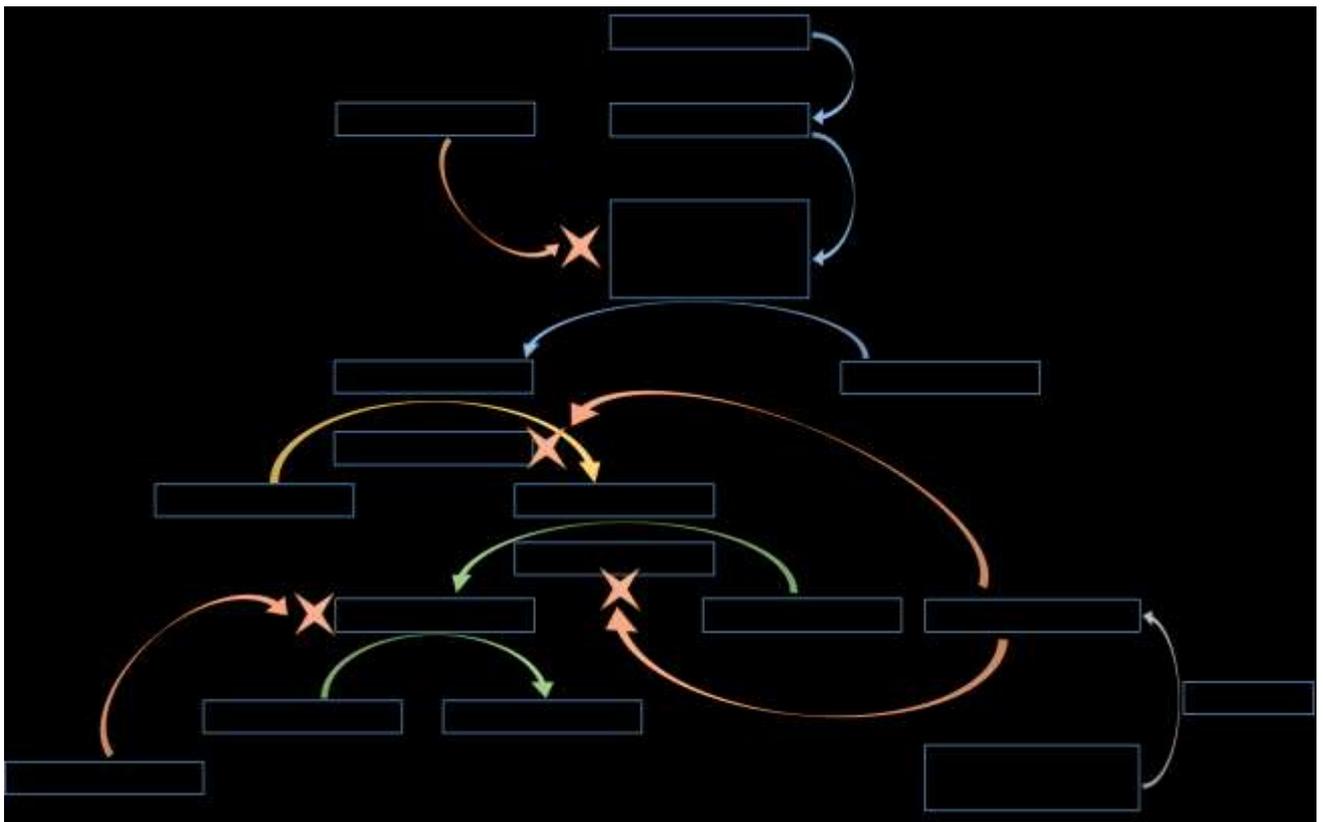


Figure 3 : Régulation de la coagulation

Parmi celles-ci, on retrouve

- l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) dont le rôle est d'inhiber le complexe facteur VIIa-facteur tissulaire,
- L'antithrombine qui inhibe la thrombine et plusieurs autres facteurs de la coagulation tels que les facteurs X activé et IX activé. Cette voie de contrôle permet d'empêcher efficacement la propagation de la coagulation hors du site de la lésion. L'héparine intervient à ce niveau en augmentant fortement l'activité de l'antithrombine.
- 2 autres facteurs de synthèse vitamine K dépendante : la protéine C et la protéine S. La protéine C est activée par la thrombine fixée sur la thrombomoduline, récepteur à la surface des cellules endothéliales. Une fois activée, la protéine C s'associera à la protéine S, qui joue un rôle de cofacteur de la protéine C, et inactivera les facteurs V activé et VIII activé.

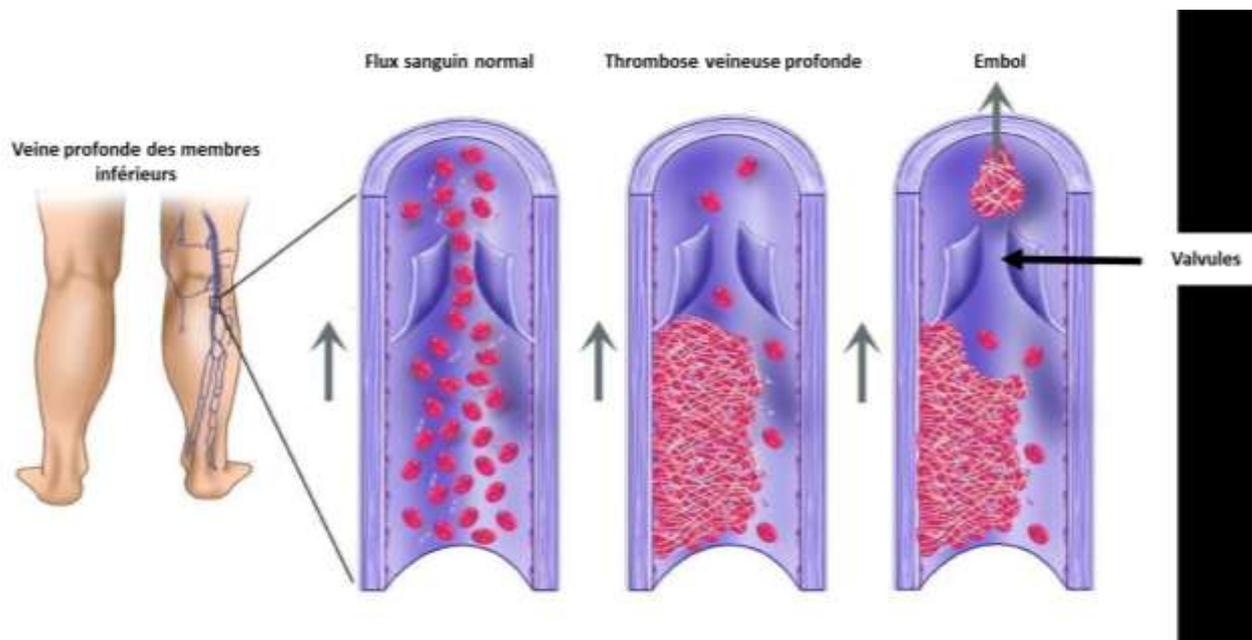
#### **1.1.4 Fibrinolyse**

La fibrinolyse correspond à la troisième étape de l'hémostase. Elle permet d'empêcher l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine.

Cette étape fait intervenir la plasmine, une enzyme protéolytique, capable de dégrader le caillot de fibrine et de détruire le fibrinogène. L'action de la plasmine entraînera la formation de produits de dégradation de la fibrine parmi lesquels on trouve les D-Dimères [9].

#### **1.2 Thrombose veineuse**

A la différence du mécanisme d'hémostase, dans le cas d'une thrombose, on observe la formation du thrombus dans un vaisseau où il n'est pas attendu. Le caillot va croître rapidement dans la lumière vasculaire et il risque de se fragmenter. Des embols pourront alors être envoyés dans la micro-circulation (**Figure 4**) [3].



**Figure 4 : Formation d'un thrombus veineux dans les membres inférieurs puis d'un embol [10]**

La thrombose veineuse correspond à une dérégulation du phénomène hémostatique normal, aboutissant à une occlusion plus ou moins totale de la lumière vasculaire.

Cette thrombose est due à un déséquilibre entre les mécanismes inhibiteurs et les mécanismes activateurs de l'hémostase. Dans ce cas, les inducteurs de l'hémostase seront prédominants par rapport aux inhibiteurs. Cela peut être expliqué soit par une augmentation des inducteurs de l'hémostase soit par une diminution des mécanismes inhibiteurs.

Ce déséquilibre provoquera une production importante de thrombine et la constitution d'un thrombus riche en fibrine [10].

### 1.3 Maladie thromboembolique veineuse

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) correspond à 2 entités cliniques distinctes [2] :

- La thrombose veineuse profonde(TVP), le plus souvent des membres inférieurs
- L'embolie pulmonaire

La MTEV peut être considérée comme une maladie multigénique et multicausale. Il existe 3 types de facteurs qui peuvent favoriser la formation d'une TVP [2, 11]. C'est ce que l'on appelle la triade de Virchow. Il s'agit de l'association :

- d'un ralentissement de l'écoulement sanguin, c'est-à-dire une stase veineuse,
- et/ou d'une altération de la paroi de la veine,
- et/ou d'une anomalie de l'hémostase induisant un état d'hypercoagulabilité.

La stase veineuse s'observe en cas d'insuffisance veineuse, d'une immobilisation prolongée, au cours d'une déshydratation sévère ou encore d'une insuffisance cardiaque évoluée.

Certaines anomalies de l'hémostase peuvent également jouer un rôle dans l'apparition de la MTEV. C'est le cas des états d'hypercoagulabilité (thrombophilie, grossesse, syndrome infectieux...) ou d'anomalies de la fibrinolyse [11].

Le thrombus commencera majoritairement à se former au niveau des zones de ralentissement du flux sanguin, les valvules par exemple. Le thrombus peut alors s'étendre, être occlusif ou se fragmenter pour migrer vers la circulation pulmonaire et entraîner une embolie pulmonaire [10].

## 2 Epidémiologie

En France, l'incidence des TVP des membres inférieurs est estimée à 300 000 par an (5 pour 1000 habitants) [12]. Celle des embolies pulmonaires est évaluée à 60 000 par an (1 pour 1000 habitants). La mortalité par embolie pulmonaire varie de 7 à 11% selon le délai de prise en charge des patients.

Par ailleurs, les TVP peuvent conduire à un syndrome post-phlébitique, complication chronique associant des signes fonctionnels de stase veineuse (jambe lourde et douloureuse), un œdème du membre inférieur plus ou moins marqué et des troubles trophiques. Cette complication des TVP des membres inférieurs touche près de 30% des patients 5 ans après l'épisode de TVP.

## 3 Symptomatologie

### 3.1 Thrombose veineuse profonde ou phlébite

Classiquement lors d'une TVP, le caillot se constitue et obstrue une veine du membre inférieur, en particulier dans le mollet.

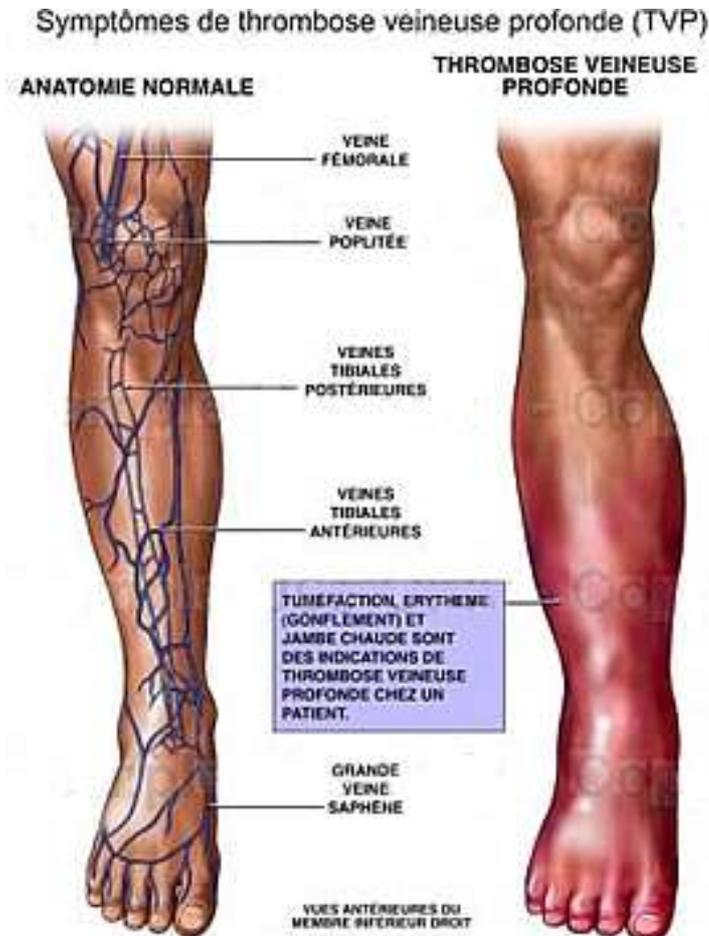
Les signes cliniques sont peu spécifiques et peu sensibles. Ainsi une phlébite peut parfois être asymptomatique. Les signes cliniques vont résulter de 2 facteurs : l'obstruction due au thrombus et la réaction inflammatoire au niveau de la paroi veineuse [13].

La symptomatologie est dépendante de l'importance de ces 2 facteurs.

- Si le caillot est non occlusif et qu'il y a absence de syndrome inflammatoire, la symptomatologie pourra être absente,
- S'il y a une obstruction et une réaction inflammatoire, la symptomatologie sera bruyante.

Les signes cliniques sont principalement des signes locaux (**Figure 5**).

La douleur est le principal signe d'appel de la TVP. Elle est liée à plusieurs mécanismes : l'inflammation de la paroi veineuse, le spasme de la veine touchée et la stase veineuse. Cependant, elle peut être absente. Dans cette situation, elle peut être provoquée en palpant les trajets veineux ou en exerçant une compression manuelle du mollet.

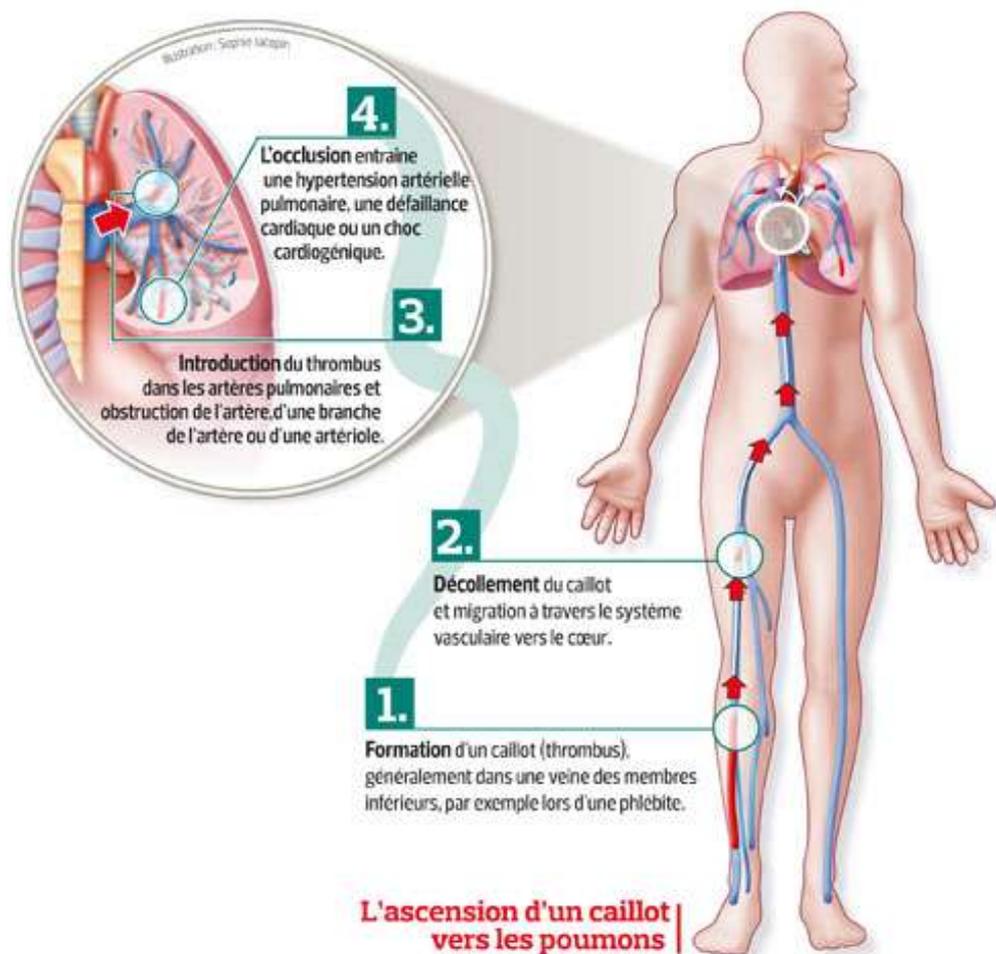


**Figure 5 : Signes locaux d'une thrombose veineuse profonde [14]**

Un œdème, une chaleur cutanée et une rougeur locale ne seront présents qu'en cas de gêne du retour veineux. La peau aura une couleur blanche, la température locale sera augmentée et une dilatation du réseau veineux superficiel pourra être observée de manière unilatérale. Ces signes peuvent parfois être accompagnés d'un fébricule aux alentours de 38°C, le pouls s'accélénera progressivement et le patient pourra présenter une sensation d'angoisse.

### **3.2 Embolie pulmonaire**

L'embolie pulmonaire est la complication la plus redoutée de la TVP. En effet, celle-ci est une urgence médicale qui met en jeu le pronostic vital du patient. Elle correspond à l'oblitération d'un tronc ou d'une branche de l'artère pulmonaire par un thrombus qui provient le plus généralement des membres inférieurs (**Figure 6**).



**Figure 6 : Migration d'un embol du membre inférieur vers la circulation pulmonaire pour constituer une embolie pulmonaire [15]**

Lors d'une embolie pulmonaire certains symptômes sont fréquents mais non spécifiques [11, 13] :

- une dyspnée de survenue brutale ou progressive sur plusieurs semaines,
- une douleur thoracique type pleurétique (point intercostal très douloureux),
- une tachycardie supérieure à 100 battements par minute et une tachypnée supérieure à 20 mouvements respiratoires par minute,
- une toux ou hémoptysie,
- une cyanose ou des signes de TVP,
- un état de choc voire une syncope,
- une mort subite.

Une embolie pulmonaire aigue aura des conséquences au niveau hémodynamique et au niveau respiratoire pouvant conduire au décès du patient. En effet, d'un point de vue hémodynamique, l'embolie pulmonaire provoquera une augmentation brutale des résistances artérielles pulmonaires ainsi qu'une hypoxie [13].

## 4 Diagnostic

### 4.1 Thrombose veineuse profonde

#### 4.1.1 *Score de Wells : score de présomption clinique*

Les signes cliniques d'une TVP sont peu spécifiques. C'est donc à partir de présomptions cliniques que se fait le diagnostic. La probabilité clinique est d'autant plus forte qu'il existe des circonstances favorisantes. Le score clinique de Wells permet d'évaluer le niveau de probabilité d'une TVP d'après différentes variables (**Tableau I**) [11, 13, 16].

**Tableau I: Présomption clinique de thrombose veineuse profonde selon le score de Wells**

Variable		Points
<b>Facteurs prédisposants</b>	Parésie ou paralysie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	1
	Chirurgie récente < 4 semaines ou alitement récent > 3 jours	1
	Cancer évolutif connu	1
	Antécédents de TVP	1
<b>Signes cliniques</b>	Sensibilité le long d'un trajet veineux profond	1
	Œdème généralisé du membre inférieur	1
	Œdème du mollet > 3 cm par rapport au mollet controlatéral (mesuré 10 cm sous la tubérosité tibiale antérieure)	1
	Œdème prenant le godet	1
	Développement d'une circulation collatérale superficielle (veine non variqueuse)	1
	Autre diagnostic probable	-2
<b>Probabilité clinique</b>		<b>Total</b>
Faible		< 0
Intermédiaire		1 ou 2
Forte		> 3

#### **4.1.2 Examens complémentaires**

##### **4.1.2.1 Les D-Dimères**

Ces molécules correspondent à des produits de dégradation de la fibrine. La présence des D-Dimères dans le sang témoigne de l'existence d'un thrombus en cours de destruction. Leur dosage est réalisé par une méthode automatisée au latex. Cette technique est fondée sur le principe de l'agglutination de microbilles de latex recouvertes par un anticorps monoclonal.

Les antigènes se fixent sur les microbilles et provoquent une agglutination du complexe antigène-anticorps [17].

La valeur prédictive d'un résultat positif de l'élévation des D-Dimères est relativement faible. En effet, de nombreuses causes peuvent être responsables d'une augmentation de la synthèse de fibrine et donc de D-Dimères : l'âge, le cancer, une infection, la grossesse, une inflammation ou une nécrose par exemple.

Au cours d'une MTEV la présence d'un thrombus actif, c'est à dire avec une activation simultanée de la coagulation et de la fibrinolyse, se traduit par un taux plasmatique de D-Dimères supérieur à 500 µg/L.

Ainsi, la valeur prédictive négative de l'augmentation des D-Dimères est supérieure à 95%. En effet, le diagnostic d'une MTEV est fortement improbable en cas de taux de D-Dimères normal. Ce dosage est donc principalement utilisé pour exclure le diagnostic de TVP ou d'embolie pulmonaire.

#### 4.1.2.2 Echo-doppler veineux

Cette technique de diagnostic va permettre de réaliser une exploration morphologique et hémodynamique du réseau veineux.

#### 4.1.2.3 Phlébographie

Il s'agit d'une technique par injection de produit de contraste iodé dans le but d'opacifier le réseau veineux profond pour le visualiser.

### 4.1.3 *Diagnostic étiologique*

Ce diagnostic repose sur la recherche d'un facteur de risque transitoire comme une chirurgie ou une immobilisation, d'un facteur de risque permanent comme un facteur de thrombophilie, désordre de l'hémostase héréditaire ou acquis associé à un état d'hypercoagulabilité. Si aucun de ces facteurs n'est mis en cause, la TVP est dite idiopathique.

## 4.2 Embolie pulmonaire

### 4.2.1 Diagnostic probabiliste

Une probabilité clinique d'embolie pulmonaire peut être calculée par 2 scores, Wells ou Genève (**Tableau II**) [11, 13, 16].

**Tableau II : Présomption clinique d'embolie pulmonaire selon le score de Wells**

Variable		Points
Facteurs prédisposants	Antécédents de TVP ou d'embolie pulmonaire	1.5
	Chirurgie récente ou immobilisation	1.5
	Cancer	1
Symptôme	Hémoptysie	1
Signes cliniques	Tachycardie (> 100 bpm)	1.5
	Signes cliniques de TVP	3
	Diagnostic différentiel peu probable	3
<b>Probabilité clinique</b>		<b>Total</b>
Faible		0 à 1
Intermédiaire		2 à 6
Forte		> 6

### 4.2.2 Examens complémentaires

Parmi les examens complémentaires de l'embolie pulmonaire, le dosage des D-Dimères et l'échographie doppler veineuse sont réalisés. La ventilation et la perfusion pulmonaire sont vérifiées par scintigraphie. En cas de scintigraphie normale et de score de probabilité clinique faible, le diagnostic d'embolie pulmonaire est éliminé. Si la scintigraphie montre une perturbation de la ventilation et de la perfusion pulmonaire, d'autres examens doivent être réalisés tels que l'angioscanner pulmonaire qui nécessite l'injection d'un produit de

contraste iodé. En cas de résultats négatifs et de score de probabilité faible ou intermédiaire, le diagnostic d'embolie pulmonaire est exclu.

## 5 Facteurs de risques de maladie thromboembolique veineuse

### 5.1 Age

Le processus de vieillissement entraîne des modifications des mécanismes de la coagulation sanguine. Ces modifications peuvent expliquer l'augmentation du risque thromboembolique veineux liée à l'âge (Figure 7) [2, 18, 19].

Parmi ces changements associés à l'âge, on retrouve, une augmentation progressive des concentrations plasmatiques de certains facteurs de la coagulation : les facteurs V, VII, VIII, IX et le fibrinogène.

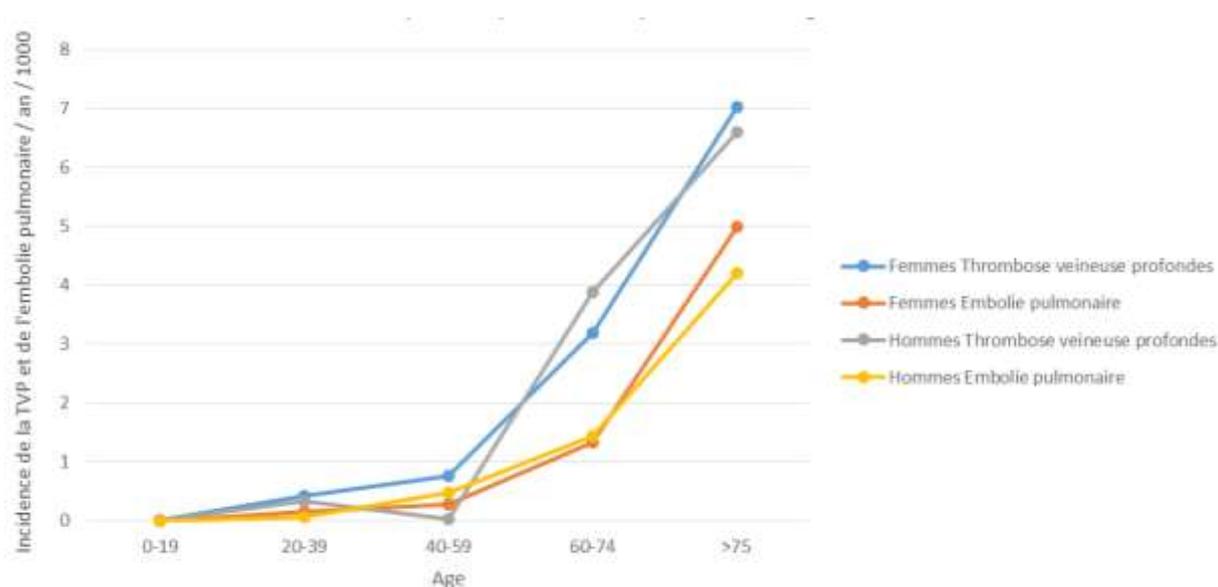


Figure 7 : Incidence de la TVP et de l'embolie pulmonaire en nombre de cas pour 1000 par an, selon le sexe et la classe d'âge (adapté de [2])

### 5.2 Intervention chirurgicale et immobilisation

L'augmentation du risque thromboembolique veineux peut être liée à des facteurs transitoires comme une chirurgie ou une immobilisation, combinant une stase veineuse avec une accumulation locale de facteur tissulaire et donc un état d'hypercoagulabilité. Au cours

de ces évènements, et tout particulièrement au niveau des membres inférieurs, le flux sanguin est relativement statique à proximité des valvules veineuses.

Le risque associé à une intervention chirurgicale dépend du type d'intervention et de la présence d'autres facteurs favorisant les TVP. Ce risque est pris en compte dans les chirurgies à risque élevé comme les chirurgies orthopédiques (traumatologie, prothèses du genou ou de la hanche) et carcinologiques ou dans les chirurgies à risque modéré (chirurgie abdominale). Dans ces situations, une prophylaxie par héparine est généralement mise en place [2, 19].

### 5.3 Grossesse et post-partum

#### 5.3.1 *Chez la femme enceinte*

##### 5.3.1.1 Epidémiologie

Des études rétrospectives ont permis d'estimer l'incidence de la MTEV au cours de la grossesse. Elle concernerait de 5 à 12 femmes pour 10 000 grossesses ce qui représente une multiplication par 7 des cas par rapport aux femmes du même âge qui n'attendent pas d'enfant [20, 21].

Par ailleurs, tout au long de la grossesse, on observe une augmentation progressive du risque de MTEV. Durant le premier trimestre ont lieu 22% des évènements thromboemboliques veineux, 32% pendant le deuxième et 46% au cours du troisième trimestre (**Figure 8**).

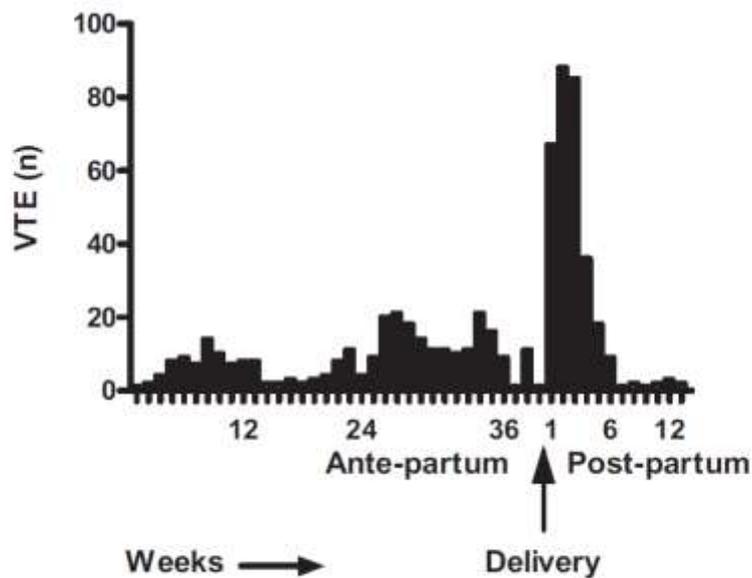


Figure 8 : Fréquence de la maladie thromboembolique veineuse au cours de la grossesse et du post-partum [22]

### 5.3.1.2 Mécanisme d'action

Toute grossesse s'accompagne de variations des paramètres de l'hémostase, hémodynamiques et vasculaires ce qui va provoquer un état d'hypercoagulabilité acquis. Cet état permet de protéger les femmes d'une éventuelle hémorragie au moment de l'accouchement. En contrepartie, ces variations peuvent entraîner des complications thromboemboliques. Pour que l'hypercoagulabilité soit maximale, au moment de l'accouchement et en post-partum, elle augmente progressivement au cours de la grossesse. En général, on observe une diminution modérée des plaquettes entre le cinquième et le neuvième mois de grossesse [23]. Cette thrombopénie modérée n'entraînera pas de complication hémorragique chez la patiente. Le nombre de plaquettes reviendra à la normale suite à l'accouchement. Cette modification peut être expliquée par une dilution des plaquettes liée à une augmentation du volume plasmatique et par l'augmentation de la destruction plaquettaire en partie compensée par une production accrue de plaquettes (Tableau III).

**Tableau III : Paramètres de l'hémostase diminuant pendant la grossesse (valeurs extrêmes pour les plaquettes, moyennes et déviations standards pour le facteur XI et la protéine S activée) [23]**

Paramètres	Semaines de grossesse		
	11 – 15 SA	26 – 30 SA	36 – 40 SA
<b>Plaquettes (G/l)</b>	106 - 358	101 - 331	91 – 317
<b>Facteur XI (%)</b>	93 ± 23	77 ± 18	56 ± 14
<b>Protéine S activée (%)</b>	62 - 112	43 - 70	34 – 60

Les facteurs de la coagulation sont également perturbés par la grossesse. Les principaux facteurs dont les taux augmentent sont le fibrinogène, le facteur VIII et le facteur Willebrand (**Tableau IV**). Par ailleurs, les inhibiteurs de la coagulation et la capacité fibrinolytique diminuent.

Les taux circulants de protéine C ont une évolution plus complexe. Après une augmentation au cours du deuxième trimestre de grossesse, le taux va finir par diminuer durant le troisième trimestre pour ré-augmenter progressivement en post-partum. On notera une diminution, de manière progressive et importante, de la protéine S qui va perdurer 2 mois en post-partum. Ce déficit en protéine S contribue fortement à l'état d'hypercoagulabilité observé au cours de la grossesse.

La variation du taux de protéine S associée à l'augmentation des taux de facteurs de la coagulation (VIII, IX et X) entraîne une résistance à la protéine C activée. Celle-ci va s'accroître jusqu'à l'accouchement.

Durant la grossesse, une diminution progressive de la capacité fibrinolytique est observée. Celle-ci sera minimale au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ces modifications vont permettre de prévenir une éventuelle hémorragie au moment de la séparation du placenta.

Paradoxalement, le taux des D-Dimères, témoins d'une formation importante de caillots de fibrine et d'une fibrinolyse réactionnelle, augmentent tout au long de la grossesse.

**Tableau IV : Paramètres de la coagulation augmentant ou restant stables pendant la grossesse (moyennes et valeurs extrêmes) [23]**

Paramètres	Normes	Semaines de grossesse		
		11 - 15	26 - 30	36 – 40
Fibrinogène (g/L)	2 – 4	3.6 (2.6 - 5.2)	3.8 (2.6 – 5.4)	4.4 (2.9 – 6.2)
Facteur VIII (%)	50 - 150	122 (53 – 283)	188 (67 – 528)	212 (75 – 570)
Facteur Willebrand (%)	60 - 150	133 (56 – 313)	210 (80 – 492)	376 (133 – 1064)
Facteur VII (%)	70 – 120	111 (60 – 206)	158 (75 – 332)	171 (87 – 336)
Facteur X (%)	70 – 120	103 (62 - 169)	126 (74 – 203)	127 (72 – 208)
Facteur V (%)	70 – 120	93 (46 – 188)	82 (34 – 195)	85 (39 – 184)
Facteur II (%)	70 – 120	125 (70 – 224)	120 (73 – 214)	115 (68 – 194)

### 5.3.2 *Chez la femme en post-partum*

#### 5.3.2.1 Epidémiologie

Chez la femme en post-partum l'incidence des maladies thromboemboliques concernerait entre 3 et 7 femmes pour 10 000 femmes qui viennent d'accoucher [20, 21]. Dans la période post natale, le risque d'épisode thromboembolique sera maximum pendant les 6 premières semaines après l'accouchement. Au-delà, le risque revient au niveau d'avant la grossesse [22].

#### 5.3.2.2 Mécanisme d'action

Dans les 3 heures qui suivent la séparation du placenta, une importante augmentation du taux des D-Dimères sera observée, tout comme un pic d'activité procoagulante, proplaquettaire et hypofibrinolytique (**Tableau V**).

**Tableau V : Paramètres de la coagulation augmentant ou restant stables pendant le post-partum (moyenne) [23]**

Paramètres	Normes	Post-partum		
		1 semaine	8 semaines	> 12 semaines
Fibrinogène (g/L)	2 – 4	4.6	2.6	2.7
Facteur VIII (%)	50 – 150	213	86	109
Facteur Willebrand (%)	60 – 150	351	93	78
Facteur VII (%)	70 – 120	104	94	91
Facteur X (%)	70 – 120	101	91	92
Facteur V (%)	70 – 120	98	80	84
Facteur II (%)	70 - 120	110	106	107

L'augmentation du risque thrombotique au cours de cette période est corrélée à la correction rapide du taux de plaquette, dans le même temps qu'une accentuation du déficit en protéine S. Conjointement, les facteurs de la coagulation retrouvent des taux normaux. L'hypofibrinolyse sera également corrigée.

#### 5.4 Antécédents familiaux ou personnels et thrombophilie

Le risque de MTEV augmente chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse [2].

Les thrombophilies sont des prédispositions héréditaires ou acquises à développer des thromboses vasculaires. Chaque anomalie constitue un facteur de risque indépendant de MTEV. Des anomalies de l'hémostase appelées thrombophilies biologiques peuvent favoriser l'apparition de MTEV (**Tableau VI**). En effet, ces anomalies modifient l'équilibre existant entre la coagulation et l'inhibition de la coagulation. Il s'agit principalement de déficit en inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéine C et protéine S.

D'autres anomalies peuvent être à l'origine d'une activité procoagulante. Il s'agit de la mutation R506Q du facteur V Leiden qui entraîne une diminution d'inhibition du facteur V

activé par la protéine C activée et de la mutation G20210A du gène de la prothrombine, associée à des taux plus élevés du facteur II dans le plasma et à une augmentation de la génération de thrombine.

**Tableau VI : Prévalence dans la population générale et risque relatif de maladie thromboembolique veineuse pour différents types de thrombophilie [24]**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Prévalence dans la population générale (%)</b>	<b>Risque relatif</b>
Déficit en antithrombine	0.02	15-20
Déficit en protéine C (hétérozygote)	0.2 - 0.4	15-20
Déficit en protéine S (hétérozygote)	0.03-0.13	15-20
Facteur V Leiden (hétérozygote)	3-7	5 – 7
Mutation G20210A du gène de la prothrombine (hétérozygote)	0,7-4	2 - 3

## 5.5 Cancers

Certains cancers peuvent provoquer une stase veineuse par compression et invasion des vaisseaux sanguins. Ces cancers favoriseraient également la libération de facteur tissulaire via les organes concernés par le processus métastatique [2].

## 5.6 Voyages de longue durée

Au cours des voyages de plus de 6 heures, le risque thromboembolique veineux est multiplié par 2 en moyenne. Cela ne concerne pas seulement les voyages en avion mais aussi les transports en bus, train et voiture. La durée du voyage augmente également le risque tout comme le nombre de voyages effectués. Ce risque est connu sous le nom de « syndrome de

la classe économique » et s'observe de manière significative pour des voyages de plus de 6 heures [2].

## 6 Traitement de la maladie thromboembolique veineuse

### 6.1 Généralités sur les traitements anticoagulants

Les anticoagulants sont utilisés dans le traitement curatif des MTEV et dans le traitement préventif des accidents thrombo-emboliques artériels et veineux.

Le traitement curatif a pour but de limiter l'extension du thrombus, de réduire le risque immédiat d'embolie pulmonaire, de prévenir l'apparition de récurrence et de minimiser les séquelles suite à une TVP. En général, les héparines de délai d'action immédiat sont utilisées en premier puis un relais par AVK, de délai d'action différé, est instauré.

L'objectif du traitement préventif est de diminuer le risque d'accident thromboembolique dans certaines situations à risque.

### 6.2 Héparines

#### 6.2.1 Héparines non fractionnées

Ce type d'anticoagulants regroupe différentes molécules :

- Héparinate de sodium : Héparine sodique [25, 26, 27]
- Héparinate de calcium : Calciparine® [25, 26, 28]

En cas de traitement curatif de la MTEV, la posologie sera de 400 à 600 UI/Kg/jour à adapter en fonction du temps de céphaline activé (TCA). L'administration se fait pour l'héparine sodique le plus souvent par perfusion intraveineuse continue suite à un bolus initial de 80 UI/Kg. La Calciparine® est administrée par voie sous-cutanée en 2 ou 3 injections par jour. La durée de traitement devra être la plus courte possible pour éviter l'apparition d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

Dans le traitement préventif, la Calciparine® est utilisée par voie sous-cutanée à des doses de 5000 UI 2 à 3 fois par jour, si le patient présente une contre-indication aux héparines de bas poids moléculaire. Le traitement durera 7 à 10 jours et pourra être prolongé en cas de thrombophilie ou de cancer.

D'un point de vue pharmacocinétique, les HNF sont détruites au niveau digestif. Elles ne seront administrées que par voie sous-cutanée pour la Calciparine® ou par voie intraveineuse pour l'héparine sodique.

L'héparine sodique va avoir un délai d'action de quelques minutes et l'action se prolongera pendant environ 3 à 6 heures. Par contre, la Calciparine® agira plus tardivement dans un délai de 1 à 2 heures et la durée d'action sera de 8 à 12 heures.

La demi-vie des HNF est dose dépendante et elle se situe entre 30 et 150 minutes.

Ces molécules ont une élimination principale par le système réticulo-endothélial c'est-à-dire via les cellules endothéliales et les macrophages. Il n'y a pas de passage transplacentaire.

### **6.2.2 Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)**

Les molécules de cette famille actuellement sur le marché en France sont :

- Daltéparine sodique : Fragmine®
- Enoxaparine sodique : Lovenox® [25, 26, 29]
- Tinzaparine sodique : Innohep® [25, 26, 30]
- Nadroparine calcique : Fraxiparine®

Chaque HBPM, administrée par voie sous-cutanée dispose d'un schéma posologique qui lui est propre. De ce fait, en curatif, le Lovenox® suit un schéma de 2 injections par jour espacées de 12 heures avec une dose par injection de 100 UI anti-Xa/kg. L'Innohep® sera administré en curatif 1 fois par jour à la dose de 175 UI anti-Xa/kg. En général, la durée du traitement par HBPM n'excède pas 10 jours.

Au niveau de la pharmacocinétique, le métabolisme des HBPM se fait essentiellement au niveau hépatique. L'administration étant réalisée par voie sous-cutanée, la résorption est rapide et quasiment totale.

La demi-vie des HBPM est plus longue que celle des héparines non fractionnées. Elle avoisine les 3 à 4 heures. Leur élimination se fera essentiellement par voie rénale.

### **6.2.3 Effets indésirables des héparines**

Les héparines peuvent entraîner des manifestations hémorragiques. Dans le cas d'un surdosage, il faudra arrêter immédiatement le traitement et éventuellement procéder à l'administration de l'antidote en intraveineuse lente : le sulfate de protamine.

Parmi les effets indésirables, on retrouve également une hypersensibilité à l'un des constituants, une alopecie et une ostéoporose en cas de traitement de longue durée à fortes doses. Des nécroses cutanées peuvent également apparaître.

Le principal effet indésirable des héparines correspond à une thrombopénie induite par l'héparine, apparaissant le plus souvent dans les 5 à 21 jours qui suivent l'introduction du médicament. Elle nécessite un arrêt immédiat du traitement hépariné. C'est pour cette raison qu'une évaluation des taux de plaquettes est réalisée régulièrement chez les patients sous HNF ou HBPM.

#### **6.2.4** *Contre-indications et précautions d'emploi des héparines*

Les HBPM seront contre-indiquées à dose curative en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

### **6.3** **Anti-vitamines K**

Trois molécules sont sur le marché en France :

- Acenocoumarol : Sintrom®
- Fluindione : Previscan® [31, 32, 33]
- Warfarine : Coumadine® [31, 32, 34]

Les Anti-vitamine K (AVK) sont des analogues structuraux de la vitamine K qui ont un effet anticoagulant indirect. Ils inhibent la synthèse des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K : les facteurs VII, IX, II et X.

Il existe un délai de latence entre la prise de l'AVK et l'apparition de l'effet anticoagulant. Ce ne sont donc pas des traitements d'urgence.

Le Previscan® et la Coumadine® ont une demi-vie de 30 à 45 heures environ et leur action persistera 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement.

Les médicaments à base d'Acénocoumarine ont une durée d'action courte (2 jours) et la demi-vie est de 8 à 9 heures.

La posologie des AVK est strictement personnelle. Elle est adaptée en fonction de l'International Normalized Ratio (INR). Pour le traitement d'une TVP ou d'une embolie pulmonaire, l'INR cible devra être compris entre 2 et 3. C'est un traitement qui est administré en relais de l'héparine pour une durée de 3 mois minimum.

En dehors des hémorragies, le Previscan® peut être à l'origine de cytopénies ou d'éruptions cutanées. Les effets indésirables pour les dérivés coumariniques sont relativement rares.

En raison de leur métabolisme, de très nombreux médicaments interagissent avec les AVK. Certains majorent le risque hémorragique, c'est le cas par exemple pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains antiépileptiques, des antifongiques azolés... D'autres inhibent l'action des AVK. Parmi ces molécules on retrouve le millepertuis, la rifampicine ou encore des œstrogènes. Il est donc important que le patient prévienne tout praticien de la prise d'un traitement anticoagulant.

L'alimentation peut également jouer un rôle dans la métabolisation des AVK. En effet, la consommation excessive d'aliments riches en vitamine K (choux, foie...) peut provoquer une résistance aux AVK. Dans ce cas, une adaptation posologique sera nécessaire. Le régime alimentaire doit donc être stable.

#### **6.4 Thrombolytiques systémiques**

Les molécules de cette famille actuellement sur le marché en France sont :

- Altéplase : Actilyse®
- Tenectéplase : Metalyse®
- Streptokinase : Streptase®
- Urokinase : Actosolv®

Les thrombolytiques favorisent la dissolution du thrombus en transformant le plasminogène en plasmine. La dégradation de la fibrine est donc plus rapide [31].

Ces médicaments sont indiqués en première intention dans le traitement de l'embolie pulmonaire à haut risque compliquée d'une hypotension artérielle.

L'actilyse® est administré en bolus de 10 mg puis 90 mg en 2 heures. Les traitements thrombolytiques sont associés à une HNF.

Les traitements thrombolytiques peuvent conduire à des hémorragies. Ils seront contre-indiqués en cas de thrombose artérielle récente ainsi qu'en cas de chirurgie majeure récente.

## **6.5 Nouveaux anticoagulants par voie orale**

Depuis juillet 2012, de nouveaux anticoagulants sont apparus sur le marché. Ils sont administrés par voie orale et ont un délai d'action immédiat. Cependant, on dispose de peu de recul sur ces molécules. Il s'agit des molécules suivantes :

- Rivaroxaban : Xarelto® en traitement curatif et préventif de la MTEV et en prévention des évènements thromboemboliques veineux en cas de chirurgie de la hanche et du genou
- Apixaban : Eliquis® en prévention des évènements thromboemboliques veineux en cas de chirurgie de la hanche et du genou
- Dabigatran étexilate : Pradaxa® en prévention des évènements thromboemboliques veineux en cas de chirurgie de la hanche et du genou

## **6.6 Traitements non médicamenteux**

En complément de ces traitements, il y a le plus souvent mise en place d'une contention veineuse.

## Partie 2 : Contraception orale œstroprogestative

### 1 Définition et généralités sur la contraception orale œstroprogestative

L'utilisation de la contraception orale œstroprogestative est relativement récente. La première pilule combinée a été commercialisée aux Etats Unis en 1960 et en France dans les années 1970 suite à la loi Neuwirth du 28 décembre 1967 sur la contraception [35]. L'utilisation des contraceptifs est un progrès médical ainsi que social majeur, permettant d'éviter les grossesses non désirées et les interruptions volontaires de grossesse qui en résultent.

Dans ce type de contexte, au fil des années, il a paru nécessaire de diversifier les contraceptifs. Les femmes ont ainsi aujourd'hui la possibilité de choisir leur contraceptif parmi une large gamme de produits. Malgré cette diversité, la contraception orale œstroprogestative reste la plus utilisée avec 6,1 millions de femmes utilisatrices en France, plaçant les Françaises à l'une des premières places au plan mondial (**Tableau VII**) [36]. Notons que, malgré l'importante offre contraceptive en France et sa fréquence d'utilisation, environ 1/3 des grossesses demeurent toujours qualifiées de « non prévues » par les femmes, dont les 2/3 surviennent sous contraception [37, 38]

**Tableau VII : Distribution des méthodes contraceptives utilisées chez les femmes de 15 à 49 ans en France (chiffres issus du baromètre de santé publique publié en 2012) [36]**

Méthode contraceptive	Nombre d'utilisatrices	% d'utilisatrices
Pilule	6.1 millions	59.2
Stérilet progestatif	0.98 millions	9.5
Implant	134 550	1.3
Stérilet en cuivre	1.48 millions	14.3
Préservatif	1.17 millions	11.3
Retrait	113 850	1.1
Abstinence périodique	41 400	0.4
Spermicide	72 450	0.7
Stérilisation	183 195	1.77

L'utilisation d'une contraception qu'elle soit orale ou non a pour objectif d'empêcher l'ovulation, la fécondation ou l'implantation de l'œuf.

## 2 Différentes générations de pilules

### 2.1 Pilules œstroprogestatives

Ce type de contraceptif correspond à l'association d'un progestatif de synthèse, dérivé de la progestérone et d'un œstrogène de synthèse, dérivé du 17  $\beta$ -estradiol, le plus souvent l'éthinyl-estradiol. On parle également de contraceptif oral combiné. Il existe par ailleurs différentes générations de contraceptifs œstroprogestatifs.

La différence entre les générations de pilules est due à la molécule de progestatif présente dans l'association et à la concentration en éthinyl-estradiol (**Tableau VIII**). Les pilules de 2<sup>ème</sup> génération sont apparues dans les années 70/80, celles de 3<sup>ème</sup> génération ont été commercialisées à partir des années 90 et celles de 4<sup>ème</sup> génération sont apparues en 2001 [1, 36, 39].

Jusqu'à récemment l'éthinyl-estradiol était le seul œstrogène de synthèse utilisé en contraception œstroprogestative. Des pilules de 4<sup>ème</sup> génération, commercialisées depuis peu, contiennent d'autres œstrogènes : le valérate d'estradiol ou le 17  $\beta$ -estradiol. A ce jour, il y a peu de recul concernant l'utilisation de ces pilules.

**Tableau VIII : Différentes générations des contraceptifs œstroprogestatifs en fonction de la quantité et du type d'œstrogène et de progestatif [40]**

<b>Concentration et type d'œstrogène</b>	
<b>1<sup>ère</sup> génération</b>	≥ 50 µg éthinyl-estradiol
<b>2<sup>ème</sup> génération</b>	< 50 µg éthinyl-estradiol
<b>3<sup>ème</sup> génération</b>	< 50 µg éthinyl-estradiol
<b>4<sup>ème</sup> génération</b>	< 50µg éthinyl-estradiol ou Valérate d'estradiol ou 17 β-estradiol

<b>Type de progestatif</b>	
<b>1<sup>ère</sup> génération</b>	Noréthistérone
<b>2<sup>ème</sup> génération</b>	Lévonorgestrel
	Norgestrel
<b>3<sup>ème</sup> génération</b>	Norgestimate
	Gestodène
	Désogestrel
	Etonorgestrel
<b>4<sup>ème</sup> génération</b>	Drospirénone
	Acétate de nomegesterol
	Acétate de chlormadinone
	Dienogest
	Acétate de cyprotérone

L'objectif du changement de progestatif est d'obtenir une action antigonadotrope plus puissante du progestatif afin de diminuer les doses d'éthinyl-estradiol, d'améliorer la tolérance et le profil métabolique, selon des mécanismes qui restent à éclaircir et au final d'avoir une meilleure observance du contraceptif.

La classification des pilules qui se fait essentiellement en fonction du type de progestatif utilisé ne préjuge pas des avantages ou inconvénients d'une génération sur les autres et comme le précise l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) : « ce terme

génération ne doit pas laisser entendre que les pilules les plus récentes sont préférables aux précédentes » (**Tableau IX**) [41].

Les pilules œstroprogestatives peuvent également être classées selon la séquence d'administration des hormones stéroïdes (**Tableau IX**). Il existe des pilules monophasiques pour lesquelles le dosage des hormones est identique pour l'ensemble des comprimés. Les contraceptifs biphasiques ou triphasiques correspondent à 2 ou 3 combinaisons hormonales différentes au cours du mois. Au début du cycle, le contraceptif contiendra une faible concentration d'œstrogène et de progestérone. La quantité de ces hormones augmentera au cours du cycle. L'objectif de ce changement de concentration est de tenir compte du cycle naturel avec une diminution du taux de progestatif et une concentration basse d'œstrogène en fin de cycle.

Dans certains types de contraceptifs œstroprogestatifs, des comprimés placebo sont utilisés. Il s'agit d'un schéma d'administration continue dont le but est de limiter le risque d'oubli.

## **2.2 Pilules microprogestatives**

Ce type de contraceptif contient un seul type d'hormone : un progestatif très faiblement dosé. Il peut s'agir soit du lévonorgestrel à 30µg soit du désogestrel à 75µg (**Tableau X**). Les pilules microprogestatives ont une action anti-ovulatoire et elles agissent également sur l'épaississement de la glaire cervicale [42, 43].

Tableau IX : Principaux œstroprogestatifs combinés commercialisés en France [1]

Classe de contraceptif	Type de progestatif	Nom commercial	Dose d'œstrogène/progestatif et jours d'utilisation /cycle de 28 jours		Phase
<b>Utilisant l'éthinyl-estradiol</b>					
<b>1<sup>ère</sup> génération</b>	Noresthisterone	Triella®	35µg / 0,5-0,75-1mg	21 jours	Triphasique
<b>2<sup>ème</sup> génération</b>	Lévonorgestrel	Leeloo®, Optilova®, Lovavulo®	20µg / 100µg	21 jours	Monophasique
		Minidril®, Ludéal®, Zikiale®	30µg / 150µg	21 jours	Monophasique
		Trinordiol®, Daily®, Evanecia®, Amarance®	30-40-30µg / 50-75-125µg	21 jours	Triphasique
		Adepal®, Pacilia®	30-40µg / 150-200µg	21 jours	Biphasique
	Norgestrel	Stediril®	50µg / 500µg	21 jours	Monophasique
<b>3<sup>ème</sup> génération</b>	Norgestimate	Effiprev®	35µg / 250µg	21 jours	Monophasique
		Triafemi®	35µg / 180-215-250µg	21 jours	Triphasique
	Gestodène	Melodia®, Edenelle®, Optiness®, Sylviane® Minesse®	15µg / 60µg	28 jours	Monophasique continue
		Harmonet®, Meliane®, Efezial®, Felixita®, Carlin®	20µg / 75µg	21 jours	Monophasique
		Minulet®, Moneva®, Carlin®, Efezial®, Felixita®	30µg / 75µg	21 jours	Monophasique

		Perleane®, Phaeva®, Triminulet®	30-40-30µg / 50-70-100µg	21 jours	Triphasique
Classe de contraceptif	Type de progestatif	Nom commercial	Dose d'œstrogène/progestatif et jours d'utilisation /cycle de 28 jours		Phase
3 <sup>ème</sup> génération	Désogestrel	Mercilon®, Cycleane®, Desobel®	20µg / 150µg	21 jours	Monophasique
		Varnoline®, Desobel®	30µg / 150µg	21 jours	Monophasique
		Varnoline continu®	30µG / 150µg	21 jours + 7 placebo	Monophasique continue
4 <sup>ème</sup> génération	Acétate de chlormadinone	Belara®	30µg / 2mg	21 jours	Monophasique
	Acétate de cyprotérone	Diane 35®	35µg / 2mg	21 jours	Monophasique
	Drospirénone	Jasmine®, Convuline®, Drospibel®	30µg / 3mg	21 jours	Monophasique
		Jasminelle®, Belanette®, Drospibel®	20µg / 3mg	21 jours	Monophasique
		Jasminelle continu®	20µg / 3mg	21 jours + 7 placebo	Monophasique continue
		Yaz®	20µg / 3mg	24 jours + 4 placebo	Monophasique
	<b>Utilisant le valérate d'estradiol</b>				
Dienogest	Qlaira®	3-2-2-1mg / 0-2-3-0mg	26 jours + 2 placebo	Quadriphasique	

	<b>Utilisant le 17 <math>\beta</math>-estradiol</b>				
	Acétate de nomegestrol	Zoely®	1,5mg / 2,5mg	24 jours + 4 placebo	Monophasique

**Tableau X : Principaux microprogestatifs commercialisés en France [42, 43]**

<b>Classe de contraceptif</b>	<b>Type de progestatif</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Dose de progestatif et jours d'utilisation /cycle de 28 jours</b>	
<b>2<sup>ème</sup> génération</b>	Lévonorgestrel	Microval®	30 $\mu$ g	28 jours
<b>3<sup>ème</sup> génération</b>	Désogestrel	Cerazette®, Désogestrel®, Antigone®	75 $\mu$ g	28 jours

## 2.3 Statistiques d'utilisation des contraceptifs oraux œstroprogestatifs

Au cours de l'année 2009, l'Etat a inscrit au remboursement une pilule de 3<sup>ème</sup> génération : Varnoline continu®. Suite à cette inscription, d'autres spécialités ont suivi avec pour objectif d'améliorer l'accès des femmes en âge de procréer à la contraception. Durant l'année 2010, la vente des pilules de 3<sup>ème</sup> génération a alors augmenté pour atteindre 32% de part de marché, les contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération restant tout de même les plus prescrits avec 50% de part de marché [44]. Les contraceptifs dits de 4<sup>ème</sup> génération à base de drospirénone, d'acétate de cyprotérone ou d'acétate de chlormadinone représentaient alors 16,5% des ventes.

En 2013, le ministère de la Santé a annoncé le déremboursement des pilules contenant un progestatif de 3<sup>ème</sup> génération et, en parallèle, l'ANSM a mis en en garde les prescripteurs en leur rappelant la nécessité de privilégier la prescription des contraceptifs œstroprogestatifs de 2<sup>ème</sup> génération. Ceci a conduit à une évolution importante de l'utilisation des contraceptifs œstroprogestatifs [45]. Selon l'ANSM, depuis janvier 2013, la vente de contraceptifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération a chuté d'environ 48% par rapport aux ventes de 2012 sur les mêmes périodes (**Figure 9**). Cette diminution a atteint 60% au début de l'année 2014. A l'inverse, la vente de contraceptifs de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération a augmenté en moyenne de 32% depuis janvier 2013 et elle a atteint 36% sur la période de janvier à avril 2014 (**Figure 10**). Par ailleurs, globalement, la vente de contraceptifs œstroprogestatifs toutes générations confondues a reculé de 5.6% sur l'année 2013 et le début de l'année 2014. Concernant la période de janvier à avril 2014, le recul est estimé à 9% comparé à la même période en 2012.

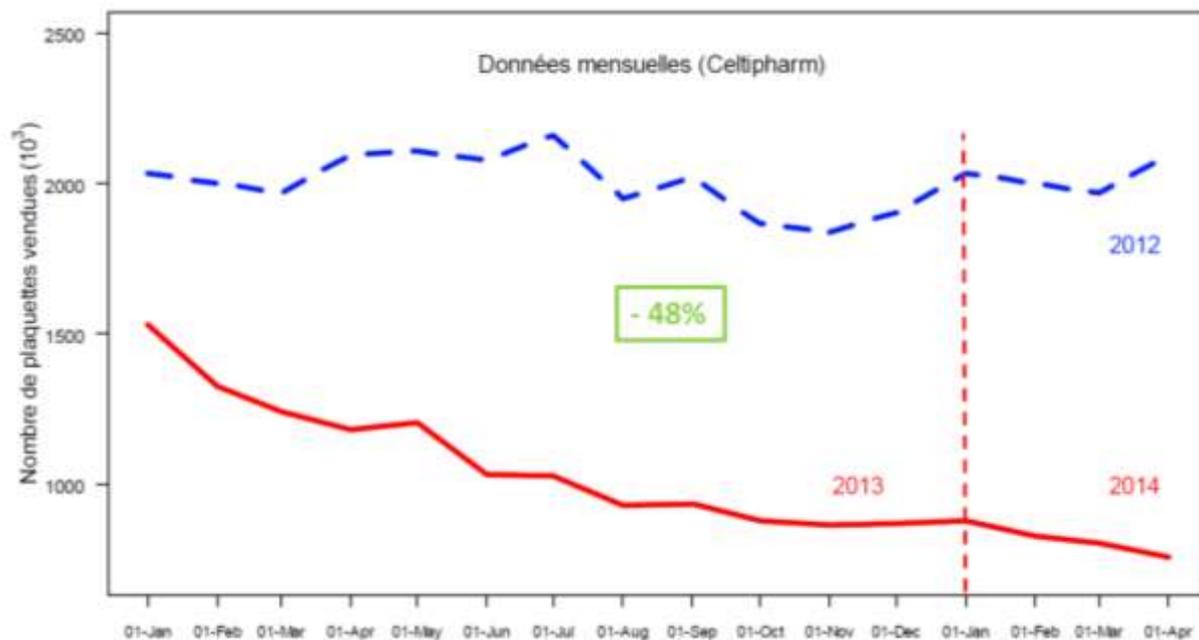


Figure 9 : Evolution de l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. Comparaison des données mensuelles de janvier 2013 à avril 2014 par rapport aux mêmes périodes de 2012, chiffres de l'ANSM [45]

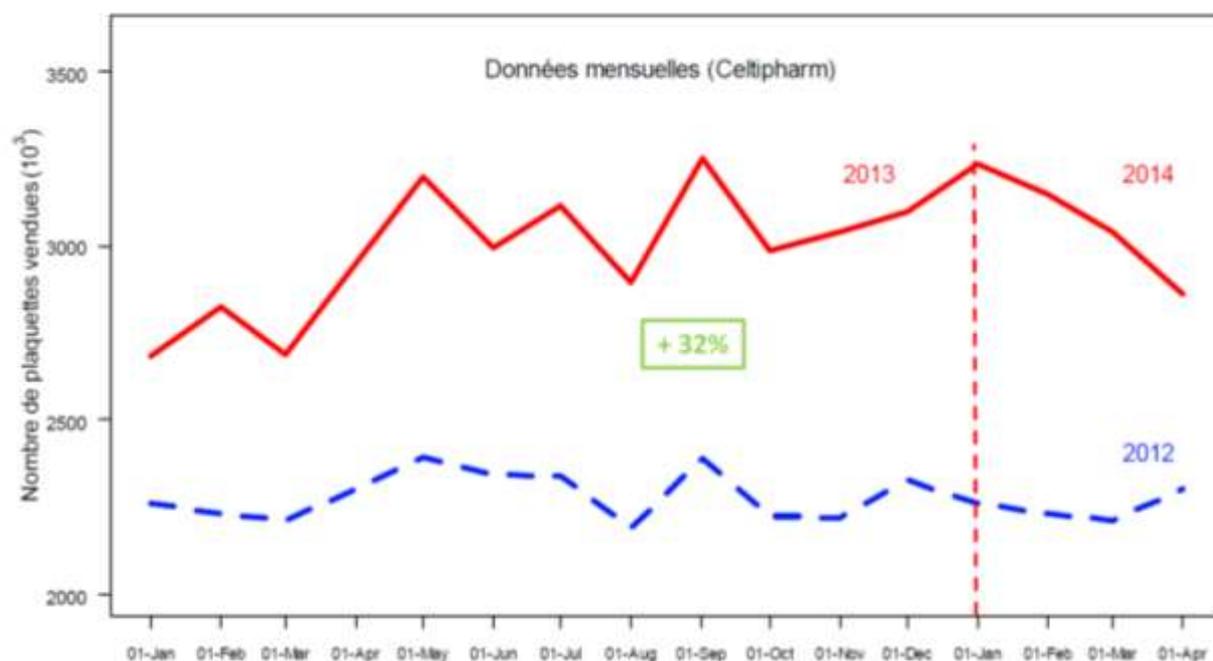


Figure 10 : Evolution de l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. Comparaison des données mensuelles de janvier 2013 à avril 2014 par rapport aux mêmes périodes de 2012, chiffres de l'ANSM [45]

En parallèle de la dispensation des contraceptifs œstroprogestatifs oraux, une diminution de 15% de l'utilisation des contraceptifs œstroprogestatifs non oraux a également été observée durant l'année 2013 et le début de l'année 2014. Les autres dispositifs (implants, dispositifs intra-utérins avec ou sans progestatifs) voient leur utilisation augmenter de 26% par rapport à l'année 2012. La plus forte augmentation (45%) concerne les dispositifs intra-utérins en cuivre [45].

### **3 Pharmacologie et pharmacocinétique**

#### **3.1 Rappel sur le cycle menstruel**

Le cycle menstruel est un processus complexe et coordonné mettant en jeu l'hypothalamus, l'hypophyse antérieure, les ovaires et l'endomètre [46, 47, 48]. Ce cycle se produit de la puberté à la ménopause et dure en moyenne 28 jours. Il repose sur la sécrétion de différentes hormones : l'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH), l'Hormone Lutéinisante (LH), la gonadotropin releasing hormone (GnRH). Celles-ci sont regroupées sous le terme d'axe gonadotrope. Interviennent également dans ce cycle menstruel les hormones ovariennes, à savoir principalement l'œstradiol et la progestérone, dont la production est stimulée par la LH et la FSH. Les hormones ovariennes jouent ensuite un rôle dans la croissance de l'endomètre qui s'épaissit et se prépare à la nidation (**Figure 11**).

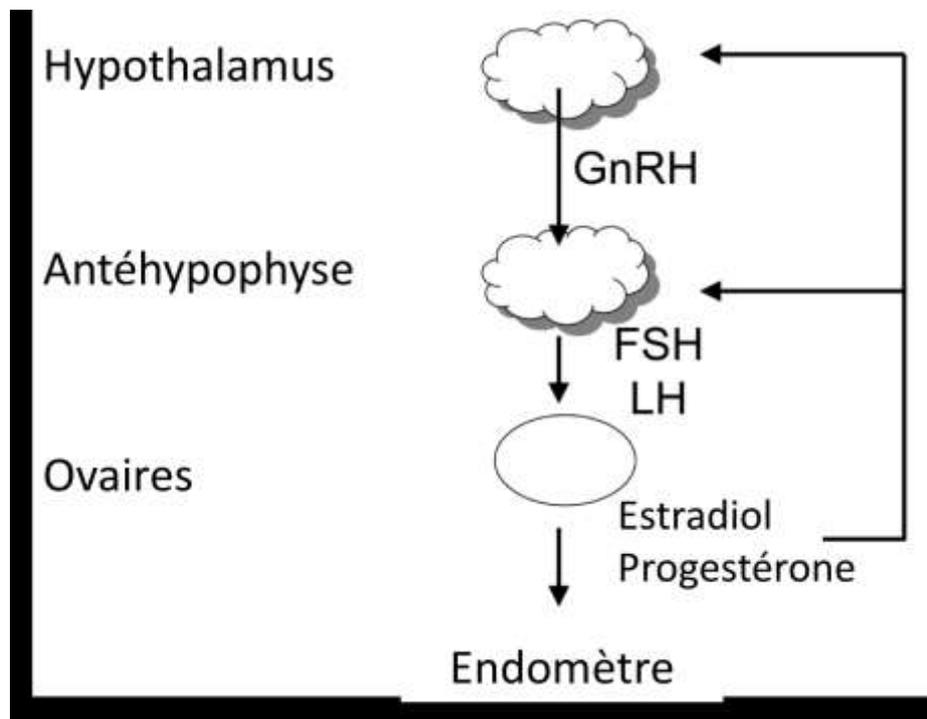


Figure 11 : Représentation des principaux intervenants du cycle menstruel et de leur lieu de production [47]

Suite à sa sécrétion pulsatile par l'hypothalamus, la GnRH se lie à un récepteur de la membrane des cellules de l'hypophyse antérieure. Cela induit la libération de FSH et de LH par cette même structure. Lors de la première partie du cycle menstruel, la LH est faiblement sécrétée et le taux de FSH circulante, permettant la croissance des follicules ovariens, augmente de manière progressive. L'estradiol est sécrétée en parallèle de la croissance folliculaire et son taux augmente de manière progressive (Figure 12).

L'élévation de l'estradiol induit un rétrocontrôle hypothalamo-hypophysaire positif qui déclenche le pic pré-ovulatoire de LH. Ce dernier permet l'ovulation mais aussi la transformation de cellules produisant la progestérone. Une fois sécrétée, la progestérone induit un rétrocontrôle négatif sur la région hypothalamo-hypophysaire. Suite à cela, la pulsativité de la GnRH ralentit et provoque une baisse de sécrétion de FSH et de LH. Dans le même temps, le taux de progestérone continue à augmenter pour finir par s'effondrer en fin de cycle. Cet effondrement est responsable de la production de prostaglandines endométriales qui induisent une desquamation de la zone fonctionnelle de l'endomètre.

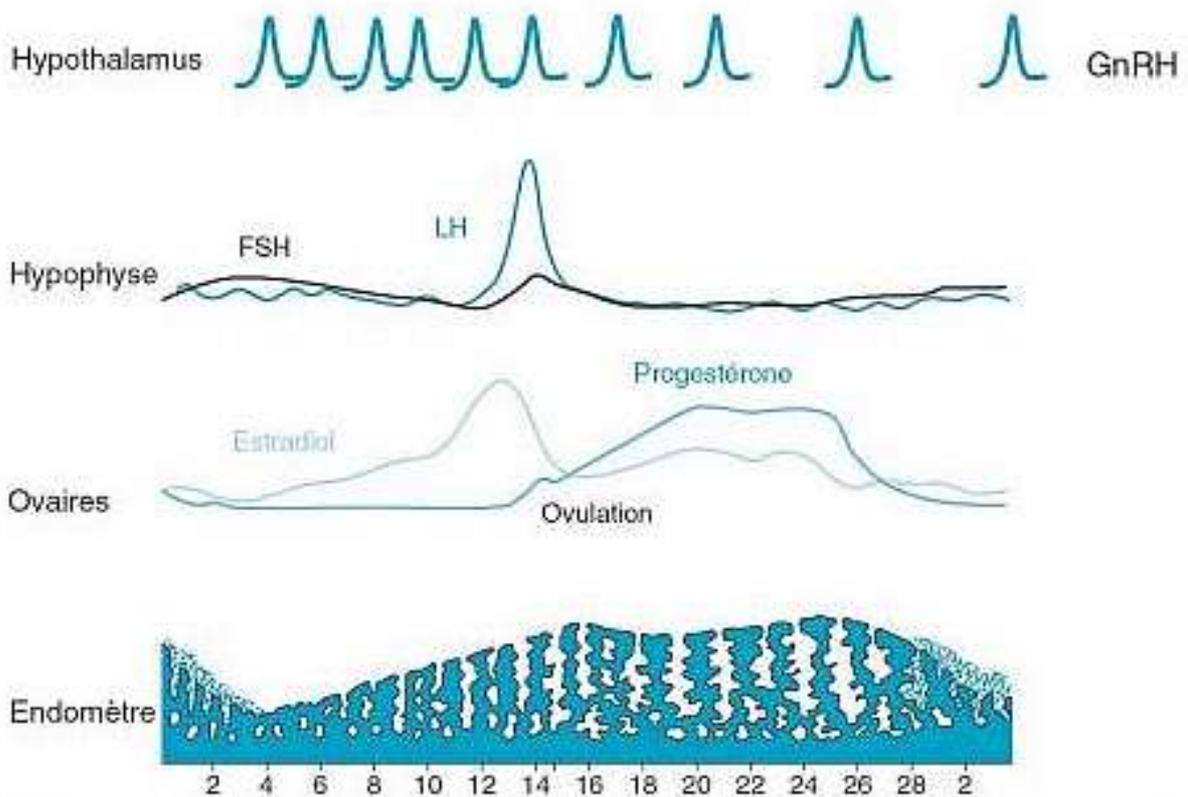


Figure 12 : Schéma du cycle menstruel : pulsativité de la GnRH au niveau hypothalamique, sécrétion hypophysaire de LH et FSH, production d'estradiol et de progestérone au niveau ovarien, prolifération et desquamation de l'endomètre [46]

### 3.2 Mécanisme d'action de la contraception œstroprogestative

L'éthinyl-estradiol bloque la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines : FSH et LH. L'inhibition de la FSH va entraîner une inhibition de la croissance folliculaire alors que le blocage de la sécrétion de la LH empêche l'ovulation [48].

Les progestatifs ont 3 effets, uniquement à dose élevée :

- Une diminution de la sécrétion de LH et de FSH ce qui provoque une inhibition de l'ovulation,
- Une modification de la glaire cervicale : le mucus cervical devient plus visqueux et peu perméable aux spermatozoïdes,
- Une modification de l'endomètre avec inhibition de sa prolifération. Il s'agit d'une action anti-nidatoire.

### **3.3 Pharmacocinétique**

#### **3.3.1 Les œstrogènes**

##### **3.3.1.1 Ethinyl-estradiol**

L'éthinyl-estradiol est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité moyenne par voie orale est de 40 à 45%. Cette molécule se lie exclusivement à l'albumine et le pic plasmatique apparaît en 60 à 180 minutes. Elle subira un effet de premier passage hépatique important. Son élimination se fera à 40% dans les urines et 60% dans les selles. Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 6 et 31 heures [49].

#### **3.3.2 Les progestatifs**

##### **3.3.2.1 Lévonorgestrel**

Le lévonorgestrel est absorbé rapidement et presque complètement par le tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité est totale. On le retrouve lié à l'albumine et à la Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG). Son élimination se fait à 60% dans les urines et à 40% dans les selles. Par voie orale, le pic plasmatique est atteint en 30 à 120 minutes et sa demi-vie d'élimination est comprise entre 24 et 55 heures [49].

##### **3.3.2.2 Gestodène**

Le gestodène est rapidement et complètement absorbé suite à son administration par voie orale. La biodisponibilité est totale et le pic plasmatique est atteint en 1 heure environ. Au niveau plasmatique, le gestodène se lie à l'albumine et à la SHBG. La métabolisation est totale et l'élimination se fait dans les urines et dans les selles. Lorsqu'il est administré en même temps que l'éthinyl-estradiol, sa demi-vie d'élimination est de 33 heures environ [50].

### 3.3.2.3 Drospirénone

L'absorption de la drospirénone est rapide et presque complète. Suite à son administration, le pic plasmatique est obtenu en 1 à 2 heures. La demi-vie d'élimination de la drospirénone est d'environ 31 heures avec une biodisponibilité comprise entre 76 et 85%. Par voie orale, la métabolisation se déroule au niveau hépatique. Les métabolites se lient à l'albumine et sont éliminés par voie urinaire et fécale [51].

## 3.4 Autres effets des œstroprogestatifs

### 3.4.1 Effets métaboliques

#### 3.4.1.1 Métabolisme lipidique

Les contraceptifs oraux peuvent moduler les taux des lipides plasmatiques : triglycérides, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol. Ceci dépend de la dose d'œstrogène, du caractère androgénique du progestatif et de la sensibilité individuelle [36].

Le constituant œstrogénique est responsable de l'augmentation des triglycérides par augmentation des VLDL et par diminution de la lipoprotéine lipase. Cette augmentation de la triglycéridémie peut atteindre 20% pour les contraceptifs constitués de 20 à 30 µg d'éthinyl-estradiol.

Ce même constituant est également responsable de l'augmentation du taux de HDL-cholestérol par diminution de la lipase hépatique et par augmentation de la synthèse des apolipoprotéines, protéines aidant au transport des triglycérides et du cholestérol dans le sang. Le composé œstrogénique a par contre un effet variable sur le LDL-cholestérol [52].

Le progestatif a essentiellement un impact sur le métabolisme lipidique durant les 6 premiers mois d'utilisation de la contraception. Les progestatifs, particulièrement de deuxième génération, entraînent une diminution du taux de HDL-cholestérol et des triglycérides.

### 3.4.1.2 Métabolisme glucidique

Par ailleurs, les œstroprogestatifs peuvent présenter une action sur le métabolisme glucidique. Ainsi, les œstroprogestatifs sont diabétogènes surtout chez les femmes prédisposées. On observe en cas de prise d'œstroprogestatifs une augmentation de la résistance à l'insuline liée à une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline et de l'affinité de l'insuline pour ces récepteurs au niveau des hépatocytes et des tissus périphériques. Par ailleurs, ce type de contraceptif favorise la glycogénogénèse hépatique [36, 52].

### 3.4.2 Effets sur l'hémostase

Les œstroprogestatifs présentent des effets sur les mécanismes de l'hémostase. Ceux-ci seront détaillés dans la partie 3 qui traite le risque de maladie thromboembolique veineuse.

### 3.4.3 Effets sur la tension artérielle

Les œstrogènes favorisent la synthèse hépatique d'angiotensinogène, substrat de la rénine, accroissant la synthèse d'angiotensine II, qui entraîne à son tour une augmentation de la production d'aldostérone par la surrénale. Or, l'aldostérone est une hormone qui favorise la réabsorption du sodium et de l'eau par le rein. Les œstrogènes peuvent ainsi entraîner une hypertension artérielle [36].

## 4 Effets indésirables et contre-indications de la contraception orale œstroprogestative

### 4.1 Effets indésirables

Les contraceptifs oraux œstroprogestatifs peuvent entraîner des effets indésirables dont la fréquence varie (**Tableau XI**) :

- Fréquent [ $\geq 1$  % et  $< 10$  %],
- Peu fréquent [ $\geq 0,1$  % et  $< 1$  %],
- Rare [ $\geq 0,01$  % et  $< 0,1$  %],
- Très rare [ $< 0,01$  %]

**Tableau XI : Effets indésirables des contraceptifs œstroprogestatifs [25, 53]**

	<b>Effets indésirables</b>
<b>Fréquents</b>	<p>Nausées, vomissements, douleurs abdominales</p> <p>Céphalées et migraines cataméniales ou menstruelles liées à la diminution brutale des œstrogènes</p> <p>Acné due aux progestatifs</p> <p>Tension mammaires et jambes lourdes dues aux effets œstrogéniques</p> <p>Dysménorrhée, aménorrhée, métrorragies (spottings) liées à l'atrophie de l'endomètre : effet du progestatif</p> <p>Modification du poids liée à l'effet anabolisant du progestatif et à la rétention hydrosodée</p> <p>Modification de l'humeur dont la dépression, modification de la libido</p> <p>Candidose vaginale</p>
<b>Peu fréquents</b>	<p>Modification de l'appétit, crampes abdominales, ballonnements</p> <p>Symptômes d'hyperandrogénie liés aux progestatifs (séborrhée, hirsutisme, alopecie)</p> <p>Hypertension artérielle</p> <p>Modification du profil lipidique plasmatique</p> <p>Pigmentation irrégulière du visage due à des dépôts de mélanine (chloasma) avec risque de persistance et d'aggravation par le soleil</p>
<b>Rares</b>	<p>Intolérance au glucose</p> <p>Ictère cholestatique</p>
<b>Très rares</b>	<p>Thromboembolie, aggravation des varices</p> <p>Exacerbation d'un Lupus Erythémateux Disséminé, d'une porphyrie</p> <p>Pancréatite, lithiase biliaire</p> <p>Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes</p>

Différents effets indésirables peuvent nécessiter l'arrêt du traitement œstroprogestatif :

- un ictère cholestatique,
- une hypertension artérielle,
- une épilepsie,
- des migraines récidivantes ou intenses qui peuvent être le signe d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ;
- un adénome hypophysaire à prolactine,
- un adénome hépatique,
- un accident thromboembolique artériel : Infarctus Du Myocarde (IDM), AVC,
- un accident thromboembolique veineux : phlébite, embolie pulmonaire,
- un profil lipidique modifié, une diminution de la tolérance aux sucres.

Ces risques augmentent avec l'obésité, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, l'âge, l'hyperlipémie, l'existence de varices et une immobilisation prolongée.

Les pilules microprogestatives présentent par contre moins d'effets indésirables graves que les pilules œstroprogestatives ([Tableau XII](#)).

**Tableau XII : Effets indésirables de la contraception microprogestative [25, 53]**

	<b>Effets indésirables</b>
<b>Fréquents</b>	Modification de l'humeur, irritabilité, baisse de la libido Céphalées, nausées Acné, aménorrhée, prise de poids, hirsutisme
<b>Peu fréquents</b>	Vomissements, alopécie Asthénie Kyste ovarien
<b>Rare</b>	Urticaire
<b>Très rare</b>	Grossesse extra-utérine

## 4.2 Contre-indications

### 4.2.1 *Contraception œstroprogestative*

#### 4.2.1.1 Contre-indications absolues

Les contre-indications sont cardiovasculaires avec :

- les accidents thromboemboliques artériels ou veineux,
- la présence d'antécédents d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux,
- les affections cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle ou les cardiopathies.

Les contraceptifs combinés seront également contre-indiqués en cas d'anomalies de l'hémostase qui prédisposent aux thromboses, c'est-à-dire en cas de déficit en protéine C, en protéine S, en antithrombine ou d'existence d'un facteur V ou II Leiden (mutation génétique). On retrouvera une contre-indication en cas d'antécédents de migraines.

D'un point de vue métabolique, l'hypertriglycéridémie associée à la prise d'un contraceptif œstroprogestatif peut augmenter le risque de pancréatite aiguë. En cas d'intolérance au glucose ainsi qu'en cas de diabète, l'utilisation d'un contraceptif combiné peut avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose.

Les affections hépatiques sévères ou récentes peuvent entraîner des modifications du métabolisme des contraceptifs. En effet, celles-ci subissent un premier passage hépatique. Leur concentration peut donc être modifiée en cas de pathologie hépatique.

Quant aux contre-indications tumorales, celles-ci concernent les cancers hormono-dépendants comme le cancer du sein, du col de l'utérus ou de l'endomètre. Il s'agit du principe de précaution car il n'y pas de relation prouvée entre les pilules et ces cancers. Par contre, les œstrogènes favorisent la croissance des adénomes hypophysaires à prolactine.

Certaines femmes sont atteintes de lupus érythémateux disséminé. Les œstrogènes peuvent aggraver cette pathologie qui évolue par poussées lors de la prise de contraceptifs œstroprogestatifs.

La porphyrie est une affection dans laquelle on retrouve des quantités très importantes des précurseurs de l'hème dans l'organisme. Les œstrogènes augmentent la synthèse de ces précurseurs : les porphyrines. Cela se traduira par des douleurs abdominales, des troubles nerveux et psychiques [25, 53].

#### 4.2.1.2 Contre-indications relatives

Dans certaines situations, l'utilisation d'une contraception œstroprogestative sera contre-indiquée ou fortement déconseillée.

Au cours de l'allaitement, les contraceptifs combinés vont passer dans le lait maternel. Leur utilisation sera donc à éviter.

Le tabagisme étant un facteur favorisant certains effets indésirables, ce type de contraception sera contre-indiqué chez les grosses fumeuses (plus de 15 cigarettes par jour). En cas de tabagisme modéré, la contre-indication reste relative.

Chez une femme dont l'Indice de Masse Corporel (IMC) est supérieur ou égal à  $30\text{mg}/\text{m}^2$ , la pharmacocinétique du contraceptif sera modifiée. Leur utilisation est donc déconseillée.

En cas d'intervention chirurgicale récente et de prise d'un contraceptif œstroprogestatif, le risque de thrombose augmente. Il s'agit donc d'une contre-indication à leur utilisation. Dans cette situation, le contraceptif œstroprogestatif est arrêté 2 mois avant l'intervention pour être remplacé par un progestatif seul.

Certaines affections gynécologiques déconseillent l'usage d'un contraceptif combiné. Cela concerne les fibromes (tumeurs bénignes de l'utérus), les mastopathies (tumeurs bénignes du sein) ou encore les dystrophies ovariennes (ovaires polykystiques).

Chez une patiente épileptique, la balance bénéfices/risques reste à étudier. En effet, les œstroprogestatifs abaissent le seuil épileptogène [25, 53].

#### 4.2.2 Contraception microprogestative

La contraception microprogestative sera contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique, de cancers du sein ou de l'endomètre et d'accidents thromboemboliques veineux évolutifs ou récents. L'arrêt de cette contraception est à envisager en cas d'hypertension artérielle [25, 53].

### 5 Apports et risques de la contraception orale

L'utilisation de la contraception orale combinée a apporté de nombreux avantages comme la diminution du nombre de grossesses non désirées ou du nombre d'interruptions volontaires de grossesse. Un indice théorique est utilisé afin de mesurer l'efficacité d'une méthode contraceptive. Il s'agit de l'indice de Pearl. Il correspond au pourcentage de survenues de grossesses accidentelles sur 1 an d'utilisation de la méthode contraceptive (**Tableau XIII**).

**Tableau XIII : Efficacité de différentes méthodes contraceptives mesurées par l'indice de Pearl (DIU = dispositif intra-utérin) [54]**

Méthode	Taux de grossesse (%) au cours de la première année	
	Utilisation correcte et régulière (Indice de Pearl)	Utilisation courante
DIU au lévonorgestrel	0.2	0.2
DIU au cuivre	0.6	0.8
Pilule œstroprogestative	0.3	8
Pilule micro-progestative	0.3	8
Patch contraceptif	0.3	8
Anneau vaginal	0.3	8
Implant progestatif	0.3	3
Préservatif masculin	2	15
Aucune méthode	85	85

L'utilisation d'un contraceptif apporte une certaine régularité dans le cycle menstruel. Il semblerait, sans que ceci n'ait été formellement démontré, que la prise de pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération entraîne une diminution des dysménorrhées, du syndrome prémenstruel ainsi que de l'hirsutisme et de l'acné par rapport aux pilules de 2<sup>ème</sup> génération. Ces avantages expliqueraient le nombre important de prescriptions des pilules de 3<sup>ème</sup> génération avant 2013.

Parmi les avantages observés, il y a également une diminution des risques de cancers ovariens et de cancers de l'endomètre, sans différence entre les différents contraceptifs œstroprogestatifs [55]. Par ailleurs, les hospitalisations liées à des infections bactériennes pelviennes sont réduites quel que soit le contraceptif œstroprogestatif ce qui a permis de diminuer le risque d'infertilité [56]. Enfin, de nombreuses études montrent que la contraception œstroprogestative participe à la réduction de la mortalité maternelle et néonatale par l'espacement des naissances [57].

Cependant, la contraception œstroprogestative a également des inconvénients parmi lesquels on retrouve les effets cardiovasculaires comme les IDM, les AVC et les accidents thromboemboliques veineux. Pour les effets sur le système veineux, le risque est différent selon la génération de pilule contraceptive utilisée. En effet, comme nous le verrons en détail dans la partie 3 sur le risque de MTEV, le risque thromboembolique veineux est augmenté pour les pilules de 3<sup>ème</sup> génération comparées à celles de 2<sup>ème</sup> génération. Dans le cas des IDM et des AVC, le risque ne semble pas varier d'une génération de contraceptif à l'autre.

Ce type de contraception peut également augmenter les reflux gastro-œsophagiens ou les dépressions préexistantes. Les migraines, une hypertension artérielle, les cancers du sein peuvent être des risques liés à l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs.

Parmi les désavantages de cette contraception, on retrouve une possible diminution de la libido, une augmentation du niveau de thyroxine ainsi qu'une éventuelle photosensibilisation. Il est également nécessaire d'utiliser un moyen de contraception mécanique afin de prévenir les infections sexuellement transmissibles. Chez les patientes fumeuses la prise de ce type de contraceptif augmentera le risque de développer une thrombose artérielle.

## 5.1 Interactions médicamenteuses des contraceptifs oraux

Tous les contraceptifs oraux présentent des interactions médicamenteuses avec les inducteurs enzymatiques pouvant diminuer l'efficacité contraceptive de la pilule pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement : le millepertuis (disponible sans prescription), certains antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone, oxcarbazépine, rufinamide, topiramate), certains antibiotiques antituberculeux (rifabutine, rifampicine), la griséofulvine, le bonsentan, le modafinil, le vémurafénib et les antirétroviraux. Ces médicaments augmentent le métabolisme hépatique du contraceptif. Il faut dans ces situations penser à changer de méthode contraceptive. Les pilules œstroprogestatives peuvent également potentialiser l'action d'autres médicaments. Ce sera le cas pour la Lamotrigine®, molécule anticonvulsivante [25, 52, 53].

## 6 Molécule contraceptive orale utilisée hors AMM

Diane 35® est un médicament antiacnéique contenant de l'acétate de cyprotérone et de l'éthinyl-estradiol. Cette molécule est fortement surveillée dans différents pays dont la France en raison du risque thromboembolique associé [58]. Celui-ci regroupe les phlébites et les embolies pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde, ces effets indésirables étant connus depuis de nombreuses années.

Jusqu'en janvier 2013, ce médicament a été couramment utilisé comme contraceptif alors qu'il a été créé et testé pour traiter les formes d'acné sévères. Il n'a pas d'Autorisation de Mise sur le Marché comme contraceptif, l'efficacité contraceptive n'ayant par ailleurs pas été démontrée par des études cliniques adéquates. Diane 35® est donc destiné à être utilisé pour de courtes périodes lors de traitements antiacnéique. L'utilisation comme contraceptif entraîne une consommation à long terme de ce médicament.

Au cours de l'année 2012, en France, environ 325 000 femmes ont utilisé Diane 35®. La popularité de ce médicament est expliquée par l'effet « 2 en 1 » : le traitement de l'acné et la contraception. Le conditionnement peut également avoir joué un rôle. En effet, le blister du médicament Diane 35® ressemble à celui des pilules contraceptives.

En mai 2013, l'ANSM a retiré l'autorisation de mise sur le marché de ce produit et de ses 17 génériques estimant que le rapport bénéfices/risques est défavorable dans le traitement de l'acné au regard du risque thromboembolique veineux et artériel auquel il expose les femmes traitées [59].

Selon les données d'août 2014 de la base nationale de pharmacovigilance, ont été rapportés depuis 1987, 324 cas d'évènements thromboemboliques veineux associés à la prise de Diane 35® et de ses génériques [60]. Sur ces 324 cas :

- 163 cas correspondent à des embolies pulmonaires,
- 142 cas à des TVP,
- 15 cas à des thromboses superficielles,
- 4 cas à des thromboses artérielles.

Une étude de Lidegaard publiée en 2011 a montré que le risque thromboembolique veineux est multiplié par 4 chez les femmes prenant du Diane 35® par rapport aux femmes ne prenant ni contraception orale ni Diane 35® [61].

En janvier 2014, l'ANSM a autorisé la remise sur le marché de Diane 35®. Cette autorisation a été assortie de restrictions d'utilisation. Ce médicament est maintenant destiné à une utilisation dans le traitement de l'acné modéré à sévère en deuxième intention après un échec de traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique. Par ailleurs, ce médicament antiacnéique ne doit pas être prescrit associé à une contraception hormonale œstroprogestative et la patiente devra être informée du surrisque thromboembolique encouru [62].

## Partie 3 : Risque de maladie thromboembolique veineuse

### 1 Chez la femme sous contraception orale œstroprogestative

#### 1.1 Épidémiologie

En France, la contraception orale est utilisée par près de 80% des femmes jeunes. La commercialisation de ces contraceptifs a rencontré un certain nombre de difficultés. Parmi celles-ci, on trouve le risque thromboembolique veineux. Il a été découvert en 1967 peu après la mise sur le marché des premières pilules œstroprogestatives et il a été sous-estimé pendant une dizaine d'années [1, 63].

La première étude sur le sujet, publiée en 1967 dans le journal du planning familial anglais (International Planned Parenthood Federation Medical Bulletin), montre que le risque de Thrombose Veineuse Profonde (TVP) est 6 fois plus important pendant la grossesse et 3 fois plus important durant la prise d'une contraception orale [64]. Un lien entre les TVP et le contenu œstrogénique des contraceptifs a été clairement établi quelques années plus tard. Ces études cliniques ont montré que le risque de TVP chez une femme est de 2 à 6 fois supérieur en cas de traitement contraceptif oral par œstroprogestatif, ce qui représente globalement un risque absolu faible de 2 à 3 cas pour 10 000 femmes-années [61].

En France, l'ANSM, au travers d'une grande étude pharmaco épidémiologique, a publié en mars 2013 une estimation du nombre annuel d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptions œstroprogestatifs entre 2000 et 2011 chez les femmes âgées de 15 à 49 ans [65]. Cette estimation s'élève à 2529 cas par an dont 1751 seraient attribuables aux pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération. Cette étude montre par ailleurs que les contraceptifs oraux œstroprogestatifs seraient à l'origine de 20 décès annuels par embolie pulmonaire (6 décès attribuables aux molécules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations et 14 à celles de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations), soit un risque de décès par embolie pulmonaire estimé à 10 par million de femmes utilisatrices de contraceptifs oraux œstroprogestatifs et par an [21]. Il s'agit donc d'un effet indésirable peu fréquent mais potentiellement grave de ces molécules, risque qui reste tout de même inférieur au risque observé au cours de la grossesse et du post-partum.

Le risque de maladie thromboembolique veineuse semble dépendant de la dose d'éthinyl-estradiol. En effet, le risque thromboembolique veineux augmente avec la dose

d'œstrogène entre 30 et 50 µg mais il y a peu de certitudes quant à une augmentation du risque entre 20 et 30 µg ([Tableau XIV](#)) [66]

**Tableau XIV : Risque relatif thromboembolique veineux en fonction de la dose d'Ethinyl-Estradiol (EE) associée au Lévonorgestrel (Intervalle de confiance 95%) [66]**

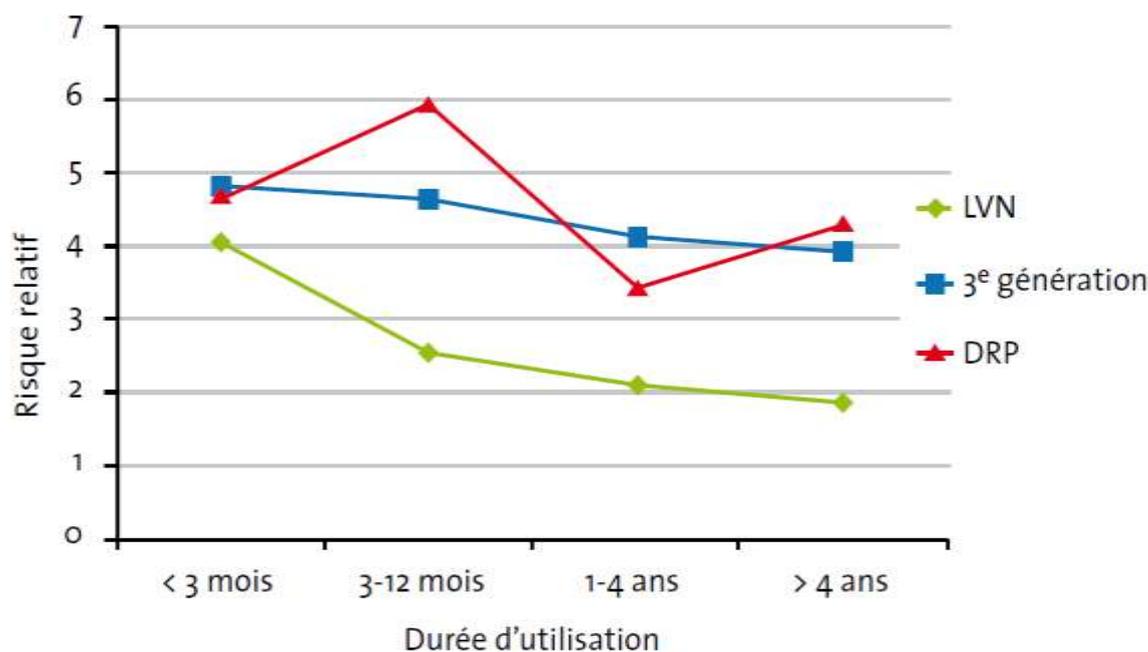
<b>Dose d'EE (µg)</b>	<b>Utilisatrices (%)</b>	<b>Lévonorgestrel</b>
20	11.2	1.1 (0.4 – 3.1)
30	84.4	1
50	4.4	2.2 (1.3 – 3.7)

Le progestatif joue également un rôle dans cette augmentation du risque. Toutes les études montrent que le risque de MTEV est plus important avec les progestatifs dits de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération qu'avec les progestatifs de 2<sup>ème</sup> génération ([Tableau XV](#)).

**Tableau XV : Risque relatif de thrombose veineuse profonde chez les femmes utilisant différents types de contraceptifs oraux par rapport aux femmes non utilisatrices de ces molécules [67]**

	<b>Pourcentage de femmes utilisant un contraceptif (%)</b>	<b>Risque relatif par rapport aux non utilisatrices</b>	<b>Intervalle de confiance (95%)</b>
<b>Contraceptifs oraux combinés</b>			
Contraceptif de 2 <sup>ème</sup> génération (Lévonorgestrel)	10.9	2.02	1.75 – 2.34
Contraceptif de 3 <sup>ème</sup> génération (Désogestrel ou Gestodène)	59.8	3.55	3.30 – 3.83
Contraceptif de 4 <sup>ème</sup> génération (Drospirénone)	3.9	4.00	3.26 – 4.91
<b>Progestatif seul</b>			
Lévonorgestrel 30 µg	0.6	0.59	0.33 – 1.04
Désogestrel 75µg	0.1	1.10	0.35 – 3.41

Par ailleurs, le risque de thrombose veineuse est plus important chez les nouvelles utilisatrices d'un contraceptif œstroprogestatif lors de la première année d'utilisation, notamment lors des 3 à 6 premiers mois (**Figure 13**). On parle d'effet « starter ».



**Figure 13 : Risque de maladie thromboembolique veineuse en cas d'utilisation d'une contraception orale œstroprogestative : impact du progestatif et de la durée d'utilisation (LVN : Lévonorgestrel, DRP : Drospirénone) [61]**

A long terme, le risque relatif de TVP diminue. Cependant il persiste et reste plus élevé pour les contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération et ceux contenant de la drospirénone (4<sup>ème</sup> génération) comparé aux contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération qui eux-mêmes augmentent le risque par rapport aux femmes non-utilisatrices (**Tableau XVI**). Une métaanalyse a récemment comparé le risque de TVP selon la prise de pilules œstroprogestatives contenant de la drospirénone, du gestodène, de la cyprotérone ou de la drospirénone (3<sup>ème</sup> génération) versus du lévonorgestrel (2<sup>ème</sup> génération) et a montré que ce risque est augmenté de 50 à 80% pour les patientes sous œstroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération versus de 2<sup>ème</sup> génération, ce surrisque étant similaire quel que soit le progestatif contenu dans les pilules de 3<sup>ème</sup> génération [68]. Par ailleurs le risque de MTEV est encore inconnu pour l'acétate de chlormadinone et de nomegestril (4<sup>ème</sup> génération), par manque de recul pour ces contraceptifs [65].

Ces données suggèrent que chaque association œstroprogestative présente un surrisque d'accident thromboembolique veineux qui lui est propre, dépendant à la fois de la dose d'éthinyl-estradiol et du type de progestatif associé.

En revanche, les progestatifs utilisés seuls ne paraissent pas être associés à un surrisque de thrombose, même si les niveaux de preuve sont faibles. Ils constituent aujourd'hui les contraceptifs de référence pour les femmes à risque vasculaire. Le problème principal de cette contraception progestative seule réside dans l'apparition irrégulière des saignements. Le profil des saignements est en effet imprévisible allant de l'aménorrhée (20 %) aux saignements irréguliers (métrorragies ou spotting selon l'abondance) [69]. Ces saignements constituent une raison fréquente d'arrêt de cette pilule chez des femmes à risque vasculaire chez qui la grossesse est une période particulièrement à risque de MTEV.

Le risque veineux disparaît environ 6 semaines après l'arrêt de toute contraception œstroprogestative.

**Tableau XVI : Risque de thromboembolisme veineux observé pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif contenant une dose d'éthinyl-estradiol de 30 à 40µg combiné à différents progestatifs [36]**

<b>Progestatif</b>	<b>Risque relatif veineux</b>	<b>Intervalle de confiance (95%)</b>
Lévonorgestrel	1.91	1.31 – 2.79
Norgestimate	3.37	2.38 – 4.76
Gestodène	4.38	3.65 – 5.24
Désogestrel	5.58	4.13 – 7.55
Acétate de cyprotérone	6.68	4.50 – 9.94
Drospirénone	7.90	5.65 – 11.0
Absence de contraception	1	

De plus, chez les femmes utilisatrices d'une contraception orale œstroprogestative, le risque de MTEV augmente avec l'âge : il est de 3,7 pour 10 000 femmes-années pour les patientes de moins de 30 ans et il passe à 13,3 pour 10 000 pour celles dont l'âge est compris entre 40 et 50 ans (**Tableau XVII**)

**Tableau XVII : Risque relatif de maladie thromboembolique veineuse chez les femmes sous contraception orale œstroprogestative en fonction de l'âge [36]**

<b>Age (années)</b>	<b>Incidence chez les non utilisatrices (pour 10 000 femmes - année)</b>	<b>Risque relatif (indice de confiance 95%)</b>	<b>Incidence chez les utilisatrices (pour 10 000 femmes - année)</b>
< 30	1.2	3.1 (2.2 – 4.6)	3.7
30 – 40	2.0	5.0 (3.8 – 6.5)	10.0
40 – 50	2.3	5.8 (4.6 – 7.3)	13.3

## **1.2 Mécanisme d'action**

Les contraceptifs œstroprogestatifs peuvent provoquer un état d'hypercoagulabilité et d'hyperfibrinolyse en agissant au niveau hépatique, lieu de synthèse de la majorité des protéines impliquées dans les processus de l'hémostase. Ces molécules augmentent ainsi la synthèse hépatique des facteurs procoagulants tels que le fibrinogène et les facteurs VII, VIII et X. Parallèlement à cette augmentation, on note une diminution des inhibiteurs de la coagulation notamment de la protéine S. Ces modifications biologiques sont essentiellement liées aux molécules œstrogènes de la contraception [18, 59].

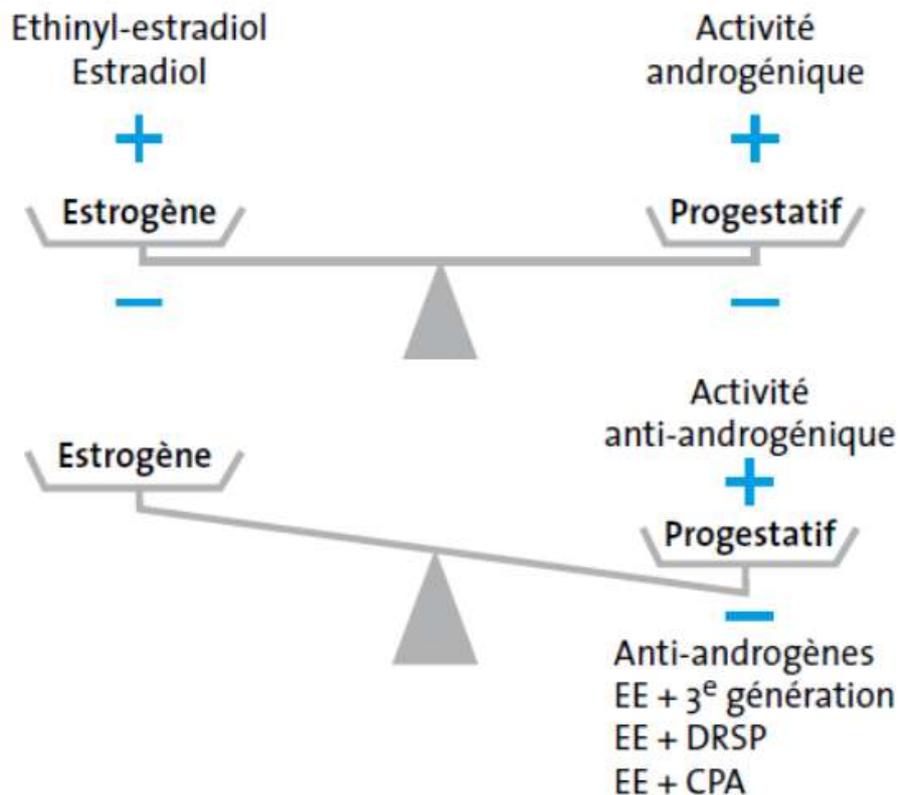


Figure 14 : Balance hormonale des contraceptifs oraux combinés (EE : éthinyl-estradiol, DRSP : drospirénone, CPA : acétate de cyprotérone) [59]

L'activité des contraceptifs œstroprogestatifs résulte d'un équilibre entre l'activité androgénique du progestatif et l'action de l'éthinyl-estradiol (Figure 14). Pour les contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération et ceux constitués de drospirénone et d'acétate de cyprotérone, l'activité androgénique du progestatif est diminuée [59, 70]. En effet, des progestatifs moins androgéniques ont été progressivement utilisés pour améliorer la tolérance notamment métabolique de ces molécules et pour avoir un bénéfice supplémentaire sur l'acné, sans que, dans l'état actuel des connaissances, aucune étude n'ait prouvé ces avantages de manière formelle. Or l'effet de ces progestatifs, insuffisamment androgéniques, n'est alors plus suffisant pour contrebalancer l'effet de l'éthinyl-estradiol entraînant une augmentation du risque de thrombose (Figure 15).

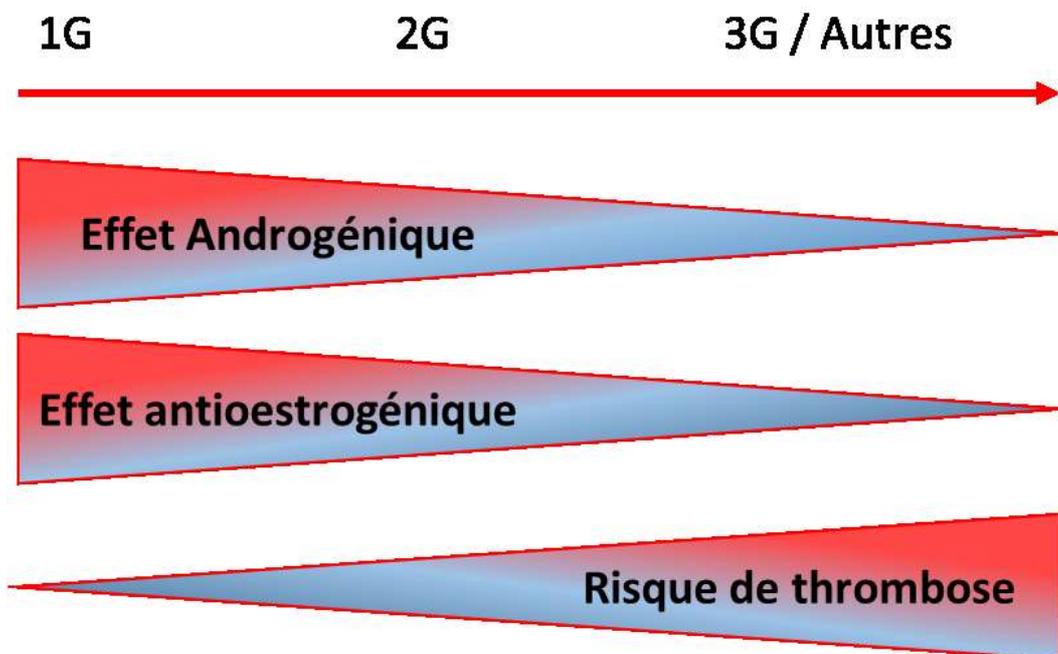


Figure 15 : Evolution des effets biologiques des œstroprogestatifs et impact sur le risque thrombotique veineux (1G : première génération; 2G : deuxième génération; 3G : troisième génération) [70]

Ainsi, du fait de la diminution du pouvoir androgénique des contraceptifs de troisième génération, le climat hormonal de ces pilules sera plus œstrogénique. Cette diminution aura pour conséquences une modification de l'hémostase. Plusieurs études biologiques ont montré que l'action des contraceptifs oraux combinés augmente l'activation des facteurs de la coagulation [71]. Il a également été possible d'observer une augmentation de la résistance acquise à la protéine C activée (RPCA) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux œstroprogestatifs et ceci en l'absence de mutation du facteur V Leiden, expliquant un état prothrombotique majoré [71]. Cette RPCA est plus élevée avec les pilules œstroprogestatives contenant un progestatif de 3<sup>ème</sup> génération qu'avec ceux de 2<sup>ème</sup> génération [72].

Notons également que les progestatifs seuls, utilisés chez les femmes à risque ayant une contre-indication à la prise d'œstrogènes n'ont pas d'impact sur le risque thromboembolique veineux ou artériel [73].

## 2 Chez la femme sous contraception orale microprogestative

Les études concernant le risque thromboembolique veineux chez les femmes utilisatrices de contraception orale microprogestative montrent que le risque de MTEV n'augmente pas avec l'utilisation des micro-progestatifs ou la mise en place d'un DIU au lévonorgestrel (**Tableau XVIII**) [36].

Ces données sont rassurantes ; cependant ces études sont peu nombreuses et regroupent un nombre de sujets relativement faible. Les résultats obtenus doivent donc être confirmés par des études plus importantes.

**Tableau XVIII : Risque relatif (Intervalle de confiance 95%) d'événement thromboembolique veineux associé à une contraception progestative chez les femmes en cours d'utilisation par comparaison aux femmes non utilisatrices [36]**

Type de contraception	Lidegaard et al. 2009	Van Hylckama et al. 2010
<b>Voie orale</b>		
Lévonorgestrel 30 µg	0.59 (0.33 – 1.04)	
Désogestrel 75µg	1.10 (0.35 – 3.41)	
<b>Dispositif intra-utérin</b>		
Lévonorgestrel	0.89 (0.64 – 1.26)	0.30 (0.10 – 1.10)

## 3 Thrombophilie, contraception œstroprogestative et risque de maladie thromboembolique veineuse

Quelle que soit la pilule œstroprogestative utilisée, de nombreuses études ont montré que l'existence d'une thrombophilie constitutionnelle associée augmente le risque de survenue d'une MTEV lors d'une contraception orale. Par exemple la métaanalyse de Wu et al. regroupant 7 études et publiée en 2005 a retrouvé une augmentation du risque thromboembolique veineux de l'ordre de :

- 15,6 pour la mutation Leiden du facteur V à l'état hétérozygote,
- 12,6 pour les déficits en antithrombine,

- 6,3 pour le déficit en protéine C,
- et 4,9 pour les déficits en protéine S [72].

Ce risque est encore plus important pour les états homozygotes du facteur V Leiden chez qui un évènement thromboembolique peut atteindre jusqu'à 10% des patientes sous contraception combinée [74]. En conséquence les pilules œstroprogestatives sont contre-indiquées chez les patientes qui présentent une thrombophilie constitutionnelle.

#### **4 Tabagisme, contraception œstroprogestative et risque de maladie thromboembolique**

Depuis quelques années, le tabagisme est devenu très fréquent dans la population féminine ayant besoin d'un moyen de contraception. Les interactions existant entre le tabac et la contraception imposent une vigilance importante au moment du choix de la contraception chez une fumeuse.

Le tabagisme constitue principalement un facteur de risque artériel comme l'IDM ou l'AVC. Ce risque artériel semble principalement lié à un processus de thrombose, via des modifications de protéines de la coagulation, plutôt qu'à l'accélération du développement de lésions athéromateuses. Le risque artériel augmente proportionnellement au nombre de cigarettes fumées quotidiennement mais la teneur en éthynyl-estradiol joue également un rôle dans cette augmentation [36, 75].

Cependant, le tabagisme pourrait également intervenir dans le risque veineux, l'âge restant le principal facteur favorisant ce surrisque veineux.

#### **5 Obésité, contraception œstroprogestative et maladie thromboembolique veineuse**

L'obésité, en dehors de toute méthode contraceptive, est associée à l'augmentation du risque thromboembolique veineux. En effet, le risque relatif de MTEV augmente avec l'indice de masse corporelle (IMC). Par rapport à des valeurs d'IMC inférieures à 21kg/m<sup>2</sup>, le risque relatif de MTEV passe de 2.2 pour un IMC compris entre 20 et 25kg/m<sup>2</sup> à 3.70 en cas d'IMC supérieur à 30kg/m<sup>2</sup> [36].

La combinaison entre obésité et contraception orale semble avoir un effet additif. Selon les travaux de E.R. Pomp, comparativement aux femmes de poids normal n'utilisant pas de contraception orale, le risque relatif de MTEV augmente de 2.5 chez les femmes en surpoids et de 3 en cas d'obésité [76]. En cas d'utilisation de contraception orale et de surpoids, le risque relatif de MTEV pour ces femmes est de 11.6. Il passe à 23.8 en cas d'obésité ([Tableau XIX](#)).

**Tableau XIX : Effet combiné de l'Indice de Masse Corporelle et de la contraception œstroprogestative sur le risque de thromboembolisme veineux [76]**

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Contraception œstroprogestative</b>	<b>Nombre de patientes</b>	<b>Risque relatif</b>	<b>Intervalle de confiance (95%)</b>
< 25	Non	51	1	
≥ 25 et < 30	Non	27	2.52	1.38 – 4.57
≥ 30	Non	28	3.04	1.66 – 5.57
< 25	Oui	260	4.15	2.85 – 6.03
≥ 25 et < 30	Oui	178	11.63	7.46 – 18.14
≥ 30	Oui	132	23.78	13.35 – 42.34

## Partie 4 : Prévention des risques thromboemboliques veineux associés à la prise de contraceptifs

L'ANSM a actualisé en 2013 des recommandations concernant la prévention de la MTEV dans le cadre de la contraception [77].

Ainsi quel que soit l'âge de la patiente, elle recommande que la première consultation à ce sujet, chez le gynécologue ou le médecin généraliste, porte uniquement sur la mise en place de la contraception. Celle-ci doit être adaptée à chaque patiente. Elle doit être choisie en fonction de ses habitudes de vie, des éventuelles contre-indications et la décision finale est prise par la patiente. Tout au long de la vie, une évolution de la contraception est possible.

La première consultation permet d'évaluer les connaissances de la patiente sur les méthodes contraceptives, ses attentes, ses besoins. En fonction des connaissances de la patiente, une information sur les différentes méthodes contraceptives doit être donnée. Dans l'idéal cette information doit apporter des informations concernant :

- L'efficacité respective des différentes méthodes contraceptives,
- leur mode de prise,
- leurs effets indésirables, dont le risque de thrombose artérielle ou veineuse
- leurs contre-indications.

Lors de ce premier entretien, le médecin procède à un interrogatoire qui est essentiel pour déterminer la présence ou non de facteurs de risque thrombotiques et d'antécédents personnels ou familiaux d'évènements thromboemboliques. Il cherche à connaître le poids de la patiente, son âge et sa taille. Il mesure sa pression artérielle et se renseigne sur un éventuel tabagisme avec le nombre de cigarettes fumées par jour et depuis combien de temps.

Un bilan biologique sera réalisé suite à ce premier entretien. Il comprend l'exploration du métabolisme glucidique avec une glycémie à jeun et, dans le cas d'un risque de diabète, une hyperglycémie provoquée par voie orale. Au niveau lipidique, le cholestérol total et les triglycérides sont dosés.

Chez les patientes sans antécédent de maladies métaboliques, ces examens biologiques peuvent être réalisés entre 3 et 6 mois après la mise en place de la contraception et ils sont renouvelés tous les 5 ans en l'absence de faits cliniques nouveaux. Chez les patientes ayant des antécédents familiaux ou personnels de troubles métaboliques, ces dosages sont réalisés avant la mise sous contraceptif. En effet, les contraceptifs oraux œstroprogestatifs augmentent le risque de MTEV mais également le risque de thrombose artérielle (IDM et AVC), en particulier lorsque s'ajoutent des facteurs de risque de thrombose artérielle : antécédents familiaux, âge, tabac, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie. La recherche de facteurs de risque artériel est donc également nécessaire. Cependant ce risque est plus faible que celui de MTEV : le risque d'AVC ou d'IDM est multiplié par 0,9 à 1,7 pour les pilules contenant 20 µg d'éthinyl-estradiol et par 1,3 à 2,3 pour celles contenant de 30 à 40 µg d'éthinyl-estradiol [78]. Par ailleurs, il ne semble pas exister de risque accru de thrombose artérielle liée aux contraceptifs de 3<sup>ème</sup> génération comparés à ceux de 2<sup>ème</sup> génération.

La recherche de facteurs de thrombophilie avant la mise sous contraceptifs combinés n'est pas justifiée dans toutes les situations, du fait d'un rapport coût-intérêt faible (**Tableau XX**) [79]. Par contre, elle est conseillée chez les femmes ayant des antécédents personnels et/ou familiaux de MTEV avant l'âge de 50 – 60 ans [80, 81].

**Tableau XX : Réalisation d'un bilan de thrombophilie avant la mise sous œstroprogestatifs selon les antécédents thrombotiques [82]**

<b>Antécédents personnels</b>	<b>Antécédents familiaux</b>	<b>Facteurs de risques biologiques à rechercher</b>
Non	Non	Pas de bilan
Oui	Oui / Non	Bilan complet
Non	Oui (apparentés au 1 <sup>er</sup> degré)	Facteurs de risques biologiques du cas index à rechercher : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si absence : arrêt de la recherche</li> <li>• Si présence : bilan complet</li> </ul>

L'étude de l'hémostase dans ce contexte regroupe :

- Le temps de Quick,
- Le TCA,
- Le dosage des activités de l'antithrombine, de la protéine C et de la protéine S,
- La recherche de la mutation Leiden du facteur V,
- La recherche de mutation sur le facteur II : G20210A,
- La recherche d'un lupus anticoagulant,
- La recherche d'anticorps anticardiolipines et anti  $\beta$ -GP1.

En cas d'antécédents familiaux de MTEV (chez les apparentés du premier degré avant l'âge de 50-60 ans), il est nécessaire de réaliser avant la prescription d'une contraception orale œstroprogestative un bilan d'hémostase complet à la recherche d'un facteur héréditaire de risque de thrombose. En effet, l'absence d'une anomalie n'exclut pas la présence d'une autre et le risque thrombotique sera d'autant plus élevé que plusieurs anomalies sont associées. Par contre, si une anomalie a déjà été décrite chez les apparentés de la patiente, seule cette anomalie sera recherchée, le bilan complet ne sera réalisé que dans le cas de la présence de cette anomalie chez la patiente [82].

L'interrogatoire, l'établissement des antécédents de la patiente et l'éventuel bilan de thrombophilie sont des éléments nécessaires pour déterminer les contre-indications à certains types de contraceptifs (**Figure 16**).

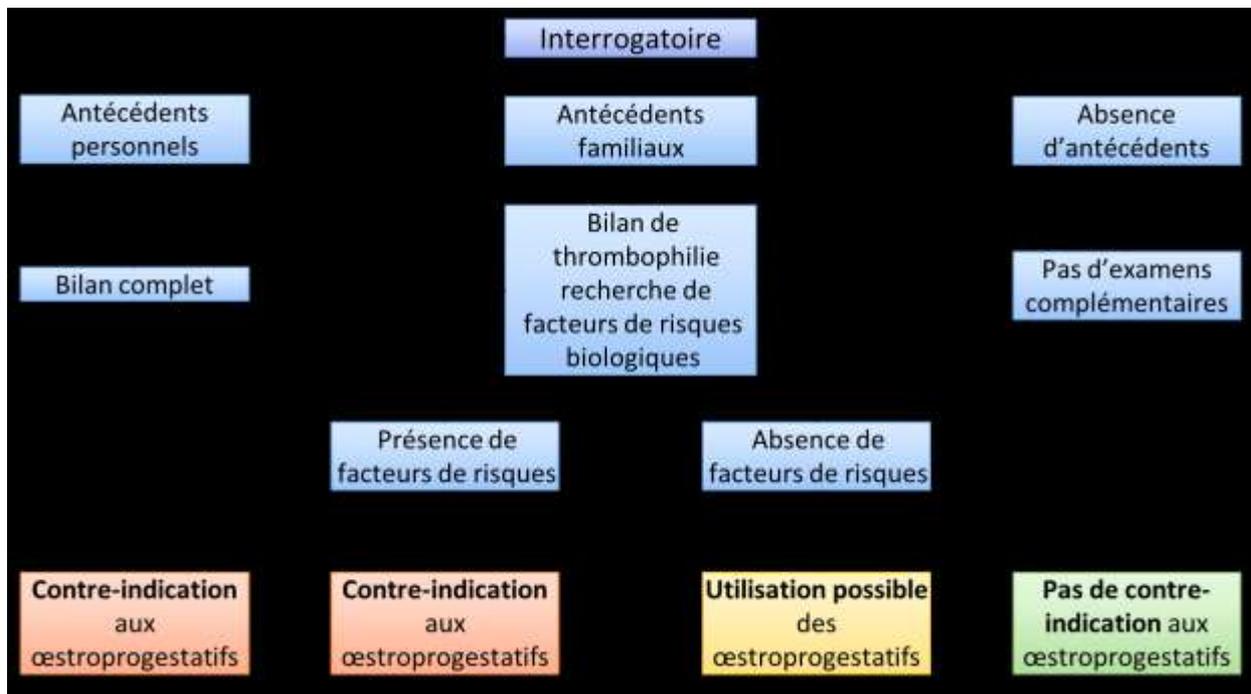


Figure 16 : Choix d'un contraceptif en fonction des antécédents de thrombose veineuse de la patiente et de la présence de facteurs de risque de thrombophilie adapté de [82]

La contraception œstroprogestative par voie orale est contre-indiquée en cas d'antécédent personnel de MTEV ou de thrombophilie biologique authentifiée sans événement clinique. Dans ces situations, à distance de l'épisode aigu, il est possible d'utiliser un microprogestatif ou un progestatif macrodosé.

Une fois la méthode contraceptive choisie, un suivi régulier est nécessaire afin de vérifier que la contraception choisie convient bien à la patiente. Lors des rendez-vous suivants, le praticien devra réaliser un examen clinique, un examen biologique et un examen gynécologique et de nouveau évaluer les risques.

L'ANSM recommande aux prescripteurs de privilégier, en première intention, la prescription des contraceptifs oraux œstroprogestatifs de 2<sup>ème</sup> génération contenant du Lévonorgestrel. Si et seulement si la prise de ces molécules est mal tolérée, alors la prescription d'un contraceptif oral œstroprogestatif de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération est possible, après information de la patiente concernant les risques encourus et en absence de contre-indication. L'ANSM précise également que le surrisque thromboembolique veineux ne justifie pas un arrêt

brutal d'une contraception orale œstroprogestative de 3<sup>ème</sup> génération ou contenant de la drospirénone si cette dernière est bien supportée chez une femme utilisatrice depuis une longue période [59].

## 1 Quelle contraception pour quelle femme ?

Le choix de la méthode de contraception d'une femme ayant des facteurs de risques de MTEV relève parfois du défi pour le praticien et pour les couples. Ce choix doit être fait suite à un entretien avec un spécialiste.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les différents moyens de contraception selon 4 critères d'acceptabilité médicale [83, 84, 85].

- La catégorie 1 correspond aux contraceptifs n'ayant pas de restriction d'utilisation
- La catégorie 2 concerne les contraceptifs qui ont plus de bénéfices que de risques pour la santé
- La catégorie 3 regroupe les méthodes contraceptives pour lesquelles il y a plus de risques que d'avantages
- La catégorie 4 correspond aux contraceptifs qui présentent un risque inacceptable pour la santé.

Le **Tableau XXI** présente 2 choix possibles autres que contraceptifs œstroprogestatifs en fonction de différents facteurs de risques, à savoir les progestatifs seuls et les dispositifs intra-utérins au cuivre [86].

Tableau XXI : Principaux choix possibles de méthode contraceptive en fonction des différents facteurs de risques. Adapté de [83, 84]

	Contraceptif œstroprogestatif	Progestatif seul	Dispositif intra-utérin au cuivre
<b>Age</b>			
< 18 ans	Catégorie 1	Catégorie 1	Catégorie 2
18 à 40 ans	Catégorie 1	Catégorie 1	Catégorie 1
≥ 40 ans	Catégorie 2	Catégorie 1	Catégorie 1
<b>IMC élevé</b>			
≥ à 30mg/m <sup>2</sup>	Catégorie 2	Catégorie 1	Catégorie 1
< 18 ans et IMC ≥ 30kg/m <sup>2</sup>	Catégorie 2	Catégorie 1	Catégorie 1
<b>Thrombophilie</b>	Catégorie 4	Catégorie 2	Catégorie 1
<b>Cigarette</b>			
Age < 35 ans	Catégorie 2	Catégorie 1	Catégorie 1
Age ≥35 ans			
< 15 cigarettes par jours	Catégorie 3	Catégorie 1	Catégorie 1
≥ 15 cigarettes par jours	Catégorie 4	Catégorie 1	Catégorie 1

	Contraceptif œstroprogestatif	Progestatif seul	Dispositif intra-utérin au cuivre
<b>TVP / EP</b>			
Antécédents personnels	Catégorie 4	Catégorie 2	Catégorie 1
TVP ou EP aiguë	Catégorie 4	Catégorie 3	Catégorie 1
TVP ou EP sous anticoagulants	Catégorie 4	Catégorie 2	Catégorie 1
Antécédents familiaux (1 <sup>er</sup> degré)	Catégorie 2	Catégorie 1	Catégorie 1
Chirurgie majeure			
Immobilisation prolongée	Catégorie 4	Catégorie 2	Catégorie 1
Immobilisation de courte durée	Catégorie 2	Catégorie 1	Catégorie 1
Chirurgie mineure sans immobilisation	Catégorie 1	Catégorie 1	Catégorie 1

TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, IMC : indice de masse corporelle

**En résumé :**

- Lorsque l'âge augmente, l'utilisation d'une contraception œstroprogestative augmente le risque thromboembolique veineux. Cependant la balance bénéfices / risques reste positive.
  - En cas d'indice de masse corporel supérieur ou égal à  $30\text{kg/m}^2$ , il faut préférer l'utilisation d'un progestatif seul mais les pilules œstroprogestatives peuvent être utilisées car les bénéfices restent supérieurs aux risques.
  - Si la patiente fume, il faut privilégier les progestatifs seuls aux œstroprogestatifs car le tabagisme est un facteur de risque thromboembolique artériel et veineux. Les dispositifs intra-utérins peuvent être utilisés.
  - en cas d'antécédents personnels thromboemboliques veineux et/ou de présence d'un facteur de risque biologique de thrombophilie authentifié, les œstroprogestatifs sont définitivement contre-indiqués, quelle que soit la dose d'éthinyl-estradiol, le type de progestatif et la voie d'administration. La meilleure solution est d'utiliser un dispositif intra-utérin mais les progestatifs seuls peuvent être utilisés en deuxième intention.
  - En cas de facteurs de risques thromboemboliques comme une immobilisation prolongée, il est préconisé d'utiliser un dispositif intra-utérin en première intention. Un progestatif seul peut également être utilisé car les bénéfices restent supérieurs aux risques.
  - Dans le cas d'une phase aiguë de phlébite ou d'embolie aiguë, les progestatifs et les pilules œstroprogestatives doivent être interrompus et remplacés par une contraception mécanique. A distance, si le choix est celui d'une contraception hormonale, il est possible d'utiliser un progestatif seul.
  - L'existence d'un antécédent familial d'événement thromboembolique, chez une personne apparentée au 1<sup>er</sup> degré et avant 60 ans, correspond à une contre-indication relative à la contraception œstroprogestative. Il est préférable d'utiliser en première intention une contraception progestative seule.
- Enfin, un antécédent personnel de thrombose veineuse superficielle ne représente pas une contre-indication aux contraceptions hormonales dans leur ensemble.

## 2 Délivrance à l'officine des contraceptifs œstroprogestatifs

### 2.1 Validité de l'ordonnance et délivrance

Lors de la dispensation d'un contraceptif, le pharmacien doit vérifier la validité de l'ordonnance. Les professionnels de santé autorisés à prescrire une contraception orale œstroprogestative en première intention sont les médecins généralistes, les médecins gynécologues-obstétriciens et les sages-femmes. Tous les contraceptifs oraux sont inscrits sur la liste 1 et peuvent être prescrits pour 12 mois et délivrés pour une durée de 3 mois [87].

Depuis un décret de juillet 2012, le pharmacien peut dispenser un contraceptif pour une durée supplémentaire de 6 mois maximum sous certaines conditions : la durée de validité de l'ordonnance a expiré, la prescription date de moins de 1 an et la totalité des contraceptifs a été délivrée [88]. Le pharmacien doit signaler sur l'ordonnance la quantité délivrée, ainsi que la mention « dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux ». Les infirmières peuvent renouveler ce type de prescription dans les mêmes conditions. Dans ce cas, elles doivent indiquer sur l'original de la prescription :

- leur nom et prénom ;
- la mention « renouvellement infirmier » ;
- la date et la durée du renouvellement.

Notons que les recommandations de l'OMS de 2008 indiquent que, lors du suivi d'une contraception, les professionnels doivent assurer une consultation annuelle au minimum et une consultation dans les 3 mois après la mise en route de la méthode.

### 2.2 Conseils à l'officine

La pilule est efficace si elle est prise régulièrement et, comme tous les médicaments, elle présente des contre-indications, des précautions d'emploi et des effets indésirables. Le rôle du pharmacien lors de la dispensation de la pilule est donc important [87]. C'est l'occasion de détecter d'éventuelles :

- interactions médicamenteuses, notamment avec des médicaments disponibles sans ordonnance,

- et contre-indications telles qu'on vient de l'évoquer pour les antécédents personnels et/ou familiaux de MTEV.

Le pharmacien rappellera également à la patiente :

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

Il informera également la patiente sur la survenue d'éventuels effets indésirables pouvant être graves et, si besoin, sur d'autres méthodes de contraception, en particulier si les contraceptifs oraux ne sont pas adaptés au mode de vie de la patiente ou si les oublis sont trop fréquents. Il pourra parfois orienter, si nécessaire, la patiente vers le médecin généraliste traitant, le gynécologue ou un autre professionnel de santé.

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

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

Les contraceptifs oraux inscrits sur la liste des spécialités remboursables sont pris en charge à 65 %. Les autres ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie mais peuvent être pris en charge par certaines mutuelles ; c'est le cas des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération qui ne sont plus remboursées depuis le 31 mars 2013. La délivrance des contraceptifs

remboursables peut se faire de façon anonyme et gratuite pour les mineures de plus de 15 ans [89]. Afin que le pharmacien puisse délivrer gratuitement la pilule, la prescription doit être rédigée sur une ordonnance isolée portant la mention « contraception mineures ». Si besoin le pharmacien peut orienter vers un centre de planification ou d'éducation familiale (CPEF) où certains contraceptifs sont gratuits pour les jeunes filles mineures souhaitant garder le secret et pour les femmes majeures n'ayant pas d'assurance maladie.

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

Les contraceptifs microprogestatifs sont utilisables en cas d'allaitement et ce dès la 3<sup>ème</sup> semaine après l'accouchement. Cette utilisation est possible en raison de leur efficacité et de leur innocuité vis-à-vis de l'allaitement et du nouveau-né [90].

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

### **2.2.1**        *Spottings*

Parmi ces effets indésirables sources d'inquiétude, on retrouve les « *spottings* » ou saignements de faible ampleur ayant lieu en dehors des périodes de menstruations. Le plus souvent liés à un dérèglement hormonal, ils peuvent être plus fréquents lors de la mise en route d'une contraception orale œstroprogestative ou d'un oubli de prise. En général, avec le temps, « les *spottings* » s'atténuent spontanément lorsque la muqueuse utérine est suffisamment imprégnée par les estrogènes. Dans tous les cas, le pharmacien devra rassurer la patiente et, si le symptôme persiste ou est important, l'orienter vers une consultation médicale pour éventuellement modifier le contraceptif.

### 2.2.2 Mastodynie

Les œstrogènes peuvent parfois augmenter la perméabilité vasculaire et entraîner un effet de congestion mammaire, se traduisant par une tension douloureuse des seins ou mastodynie. Ce phénomène, plus fréquent lors de la période prémenstruelle peut traduire, chez une femme sous pilule œstroprogestative, un climat d'hyperœstrogénie. Dans ce cas, la patiente devra consulter pour un éventuel changement de méthode contraceptive. Celle-ci devant être à base de pilules moins dosées en œstrogènes.

### 2.2.3 Prise de poids

La prise de poids est l'un des effets secondaires des pilules œstroprogestatives les plus mal acceptés. Elle est la conséquence d'une rétention hydro-sodée accrue que l'on constate pratiquement de manière systématique sous pilule. Cela se produit de manière plus ou moins marquée, et elle est en principe transitoire. Cette rétention est liée à l'activité minéralocorticoïde des œstrogènes et particulièrement de l'éthinyl-estradiol.

Physiologiquement, la progestérone naturelle s'oppose à cet effet minéralocorticoïde en inhibant de façon compétitive les récepteurs de l'aldostérone. Les progestatifs de synthèse utilisés dans les contraceptifs oraux ne possèdent pas ces propriétés natriurétiques et sont incapables de contrebalancer les effets minéralocorticoïdes des œstrogènes.

### 2.2.4 Acné

L'acné est un symptôme reflétant le climat androgénique de la femme. La contraception œstroprogestative prescrite pourra améliorer ou accentuer ces effets.

Dans ce cas, les molécules les plus efficaces seraient les pilules de 3<sup>ème</sup> génération contenant un progestatif norstéroïde : le désogestrel, le gestodène et le norgestimate aux propriétés anti-androgéniques. Les contraceptifs comprenant un progestatif de 3<sup>ème</sup> génération ou un progestatif norstéroïde ont un effet bénéfique sur l'acné légère et modérée. Cet effet serait plus important avec les pilules contenant 30 à 35 µg d'éthinyl-estradiol. Les œstroprogestatifs contenant de l'acétate de cyprotérone n'ont pas l'indication de molécule contraceptive mais uniquement une indication dans le traitement de l'acné modérée.

Seules les pilules triphasiques contenant du norgestimate (Triafermi®) possèdent une AMM à la fois en tant que molécule antiacnéique et comme contraceptif par voie orale.

### **2.3 Modalités d'administrations**

Un traitement contraceptif œstroprogestatif doit être débuté le premier jour des règles. La contraception est alors efficace dès le premier comprimé. Lors de la prise du contraceptif, on vise à reproduire le cycle menstruel. Il y aura donc la prise de 21 comprimés actifs puis 7 jours d'arrêt ou de comprimés placebo. Pour certaines pilules comme Melodia®, l'administration suit le rythme de 24 jours de comprimés actifs et 4 jours de placebo. Lorsque la patiente change de contraceptif, il suffit de respecter l'intervalle de 7 jours, si c'est une contraception œstroprogestative sur 21 jours, ou de prendre le premier comprimé après le dernier comprimé placebo si c'est une forme continue (28 comprimés).

Afin de faciliter l'observance de la prise quotidienne du contraceptif et de respecter un intervalle régulier entre les prises, il est préférable que celle-ci se fasse toujours à la même heure et qu'elle soit associée à un geste quotidien (brossage des dents...) ou à une alarme [87].

### **2.4 Oubli d'un comprimé**

En cas d'oubli de pilule œstroprogestative, si le décalage est inférieur à 12 heures, la patiente doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre le traitement normalement.

Si le décalage est supérieur à 12 heures, il faut prendre immédiatement le comprimé et poursuivre le traitement. Dans cette situation, si le comprimé oublié correspond à la période des 7 derniers comprimés, la patiente doit commencer la nouvelle plaquette sans faire d'arrêt.

Par contre s'il s'agit de la période de la première ou de la deuxième semaine de traitement, on fait un arrêt à la fin de la plaquette et il est nécessaire d'utiliser une contraception non hormonale pendant 7 jours s'il y a des rapports sexuels dans les jours qui suivent l'oubli. Par précaution, si des rapports ont eu lieu dans les 5 jours précédant l'oubli, la patiente peut utiliser une contraception d'urgence [87, 91].

En cas de diarrhées importantes dans les 4 heures suivant la prise d'un comprimé actif ou de vomissements, il est recommandé de reprendre un comprimé (si possible identique au précédent si la pilule comporte plusieurs dosages).

## 2.5 Contraception d'urgence

La contraception d'urgence est utilisée pour prévenir une grossesse non désirée après un rapport non ou mal protégé. En cas de délivrance de ce type de médicament, le rôle du pharmacien est de rappeler qu'il ne s'agit pas d'un médicament destiné à être utilisé régulièrement. Il ne doit être utilisé qu'occasionnellement, en tant que méthode de rattrapage.

Parmi les 2 moyens de contraception d'urgence, le Norlevo® (Lévonorgestrel) peut être délivré sans prescription médicale quel que soit l'âge de la patiente. Il sera gratuit et anonyme pour les mineures. Si la patiente se présente avec une prescription, elle sera prise en charge par le tiers payant à 65%. A l'inverse, l'Ellaone® (Ulipristal acetate) ne peut être délivré que sur prescription d'un médecin ou d'une sage-femme.

Dans les 2 cas, l'efficacité sera d'autant plus importante que le comprimé sera pris rapidement après le rapport non ou mal protégé. Le Norlevo® doit cependant être pris au maximum dans les 72h qui suivent le rapport et de préférence dans les 12h. L'Ellaone® peut être administré jusqu'à 5 jours après [92, 93].

Au niveau des effets indésirables, les principaux retrouvés pour ces 2 molécules sont des vertiges, des céphalées, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ainsi que de la fatigue. Peuvent également survenir, des métrorragies, des dysménorrhées, une tension mammaire ou des troubles menstruels.

Il existe des interactions médicamenteuses entre le Norlevo® ou l'Ellaone® et les inducteurs enzymatiques comme les anticonvulsivants, la rifampicine, le millepertuis ou le ritonavir. En cas d'association avec ces médicaments, on observe une diminution de l'efficacité du contraceptif d'urgence. Il est également recommandé de ne pas associer les 2 types de contraception d'urgence. En effet, la prise concomitante des 2 molécules diminue leur efficacité.

### **3 Autres conseils de prévention**

#### **3.1 Conseils en cas de voyage**

En cas de voyage, les solutions proposées sont fonction du type de contraception et du nombre d'heures de décalage horaire [90].

S'il s'agit d'un voyage vers l'est avec un décalage de moins de 12 heures, il est recommandé de prendre le comprimé à la même heure que celle du point de départ. Cela diminuera l'intervalle de temps entre la dernière prise et la prise à destination. Cette recommandation est valable quel que soit le type de contraception orale.

Si le voyage se fait vers l'ouest avec un décalage de moins de 12 heures, la contraception œstroprogestative ne pose pas de problème. En effet, un retard de 12 heures entre les prises est possible. La patiente pourra donc soit conserver le même intervalle de 24 heures en tenant compte du décalage horaire soit prendre sa pilule à une heure locale identique à celle du point de départ, sans dépasser la prise de plus de 36 heures. Si le voyage en avion est de longue durée, il est recommandé de conserver son contraceptif avec soi et de le prendre à l'heure habituelle. S'il s'agit d'une contraception microprogestative, le retard de prise maximal est de 3 heures. La patiente pourra donc conserver le même intervalle de temps entre les prises en tenant compte du décalage horaire. Si ce n'est pas possible, il est alors recommandé de prendre un comprimé le jour de l'arrivée à destination et de poursuivre ensuite les prises à heure locale fixe.

#### **3.2 Conseils en cas d'apparition d'effets indésirables**

En cas d'apparition d'effets indésirables, le pharmacien doit être capable d'orienter la patiente vers le bon professionnel de santé après description des symptômes. Il est souhaitable d'orienter la patiente vers un espace de confidentialité si nécessaire. L'apparition de tout effet indésirable après la prise du contraceptif doit être signalée au médecin ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance.

Il existe des signes qui doivent alerter sur la gravité de la situation. Si la patiente se plaint d'un gonflement de l'un des membres inférieurs ou d'une douleur, une consultation est recommandée, cela pourrait être le signe d'une phlébite.

Certains signes nécessitent une prise en charge en urgence car ils pourraient être le signe d'une embolie pulmonaire. Cela sera le cas pour l'apparition de crachats sanglants, une accélération du rythme cardiaque persistante associé à un essoufflement brutal.

Pour faciliter la diffusion d'informations au sujet des contraceptifs œstroprogestatifs, l'ANSM et la Haute Autorité de Santé ont coédité en Janvier 2014 un document de synthèse destiné aux patientes intitulé « vous et ... vos contraceptifs œstroprogestatifs » rappelant les principales précautions à prendre, les effets indésirables de ces traitements et les signes qui doivent nécessiter une prise en charge en urgence (annexe) [94].

## Conclusion

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

Suite au scandale médiatique, concernant les risques de maladie thromboembolique sous pilule, l'interdiction des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ne semble pas raisonnable compte tenu de leur tolérance clinique parfois supérieure aux contraceptifs de 2<sup>ème</sup> génération ayant un climat plus androgénique. Fin janvier 2014, un réexamen du rapport bénéfices / risques des contraceptifs œstroprogestatifs a été réalisé par l'Agence Européenne des Médicaments. Il a été confirmé que ce rapport reste favorable dans les conditions de respect des indications, contre-indications et facteurs de risques. L'Agence demande à ce que les informations sur les médicaments œstroprogestatifs soient harmonisées au niveau européen. Suite à cela l'ANSM a diffusé auprès des médecins prescripteurs un document d'aide à la prescription des contraceptifs combinés dans le but de déterminer plus facilement si une patiente présente un risque thromboembolique et si elle a correctement compris les risques encourus à l'utilisation de ce type de contraceptif.

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

## Figures et tableaux

Figure 1 : Différentes étapes de l'hémostase primaire .....	15
Figure 2 : Cascade de la coagulation : voie extrinsèque .....	16
Figure 3 : Régulation de la coagulation .....	17
Figure 4 : Formation d'un thrombus veineux dans les membres inférieurs puis d'un embol	19
Figure 5 : Signes locaux d'une thrombose veineuse profonde .....	22
Figure 6 : Migration d'un embol du membre inférieur vers la circulation pulmonaire pour constituer une embolie pulmonaire .....	23
Figure 7 : Incidence de la TVP et de l'embolie pulmonaire en nombre de cas pour 1000 par an, selon le sexe et la classe d'âge .....	28
Figure 8 : Fréquence de la maladie thromboembolique veineuse au cours de la grossesse et du post-partum .....	30
Figure 9 : Evolution de l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs de 3 <sup>ème</sup> et 4 <sup>ème</sup> génération. Comparaison des données mensuelles de janvier 2013 à avril 2014 par rapport aux mêmes périodes de 2012, chiffres de l'ANSM .....	48
Figure 10 : Evolution de l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs de 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> génération. Comparaison des données mensuelles de janvier 2013 à avril 2014 par rapport aux mêmes périodes de 2012, chiffres de l'ANSM .....	48
Figure 11 : Représentation des principaux intervenants du cycle menstruel et de leur lieu de production .....	50
Figure 12 : Schéma du cycle menstruel : pulsativité de la GnRH au niveau hypothalamique, sécrétion hypophysaire de LH et FSH, production d'estradiol et de progestérone au niveau ovarien, prolifération et desquamation de l'endomètre .....	51
Figure 13 : Risque de maladie thromboembolique veineuse en cas d'utilisation d'une contraception orale œstroprogestative : impact du progestatif et de la durée d'utilisation (LVN : Lévonorgestrel, DRP : Drospirénone) .....	66
Figure 14 : Balance hormonale des contraceptifs oraux combinés (EE : éthinyloestradiol, DRSP : drospirénone, CPA : acétate de cyprotérone) .....	69
Figure 15 : Evolution des effets biologiques des œstroprogestatifs et impact sur le risque thrombotique veineux (1G : première génération; 2G : deuxième génération; 3G : troisième génération) .....	70

Figure 16 : Choix d'un contraceptif en fonction des antécédents de thrombose veineuse de la patiente et de la présence de facteurs de risque de thrombophilie .....	77
Tableau I: Présomption clinique de thrombose veineuse profonde selon le score de Wells .	25
Tableau II : Présomption clinique d'embolie pulmonaire selon le score de Wells .....	27
Tableau III : Paramètres de l'hémostase diminuant pendant la grossesse (valeurs extrêmes pour les plaquettes, moyennes et déviations standards pour le facteur XI et la protéine S activée) .....	31
Tableau IV : Paramètres de la coagulation augmentant ou restant stables pendant la grossesse (moyennes et valeurs extrêmes) .....	32
Tableau V : Paramètres de la coagulation augmentant ou restant stables pendant le post-partum (moyenne) .....	33
Tableau VI : Prévalence dans la population générale et risque relatif de maladie thromboembolique veineuse pour différents types de thrombophilie .....	34
Tableau VII : Distribution des méthodes contraceptives utilisées chez les femmes de 15 à 49 ans en France (chiffres issus du baromètre de santé publique publié en 2012) .....	40
Tableau VIII : Différentes générations des contraceptifs œstroprogestatifs en fonction de la quantité et du type d'œstrogène et de progestatif .....	42
Tableau IX : Principaux œstroprogestatifs combinés commercialisés en France .....	44
Tableau X : Principaux microprogestatifs commercialisés en France .....	46
Tableau XI : Effets indésirables des contraceptifs œstroprogestatifs .....	55
Tableau XII : Effets indésirables de la contraception microprogestative .....	56
Tableau XIII : Efficacité de différentes méthodes contraceptives mesurées par l'indice de Pearl (DIU = dispositif intra-utérin) .....	59
Tableau XIV : Risque relatif thromboembolique veineux en fonction de la dose d'Ethinyl-Estradiol (EE) associée au Lévonorgestrel (Intervalle de confiance 95%) .....	64
Tableau XV : Risque relatif de thrombose veineuse profonde chez les femmes utilisant différents types de contraceptifs oraux par rapport aux femmes non utilisatrices de ces molécules .....	65
Tableau XVI : Risque de thromboembolisme veineux observé pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif contenant une dose d'éthinyl-estradiol de 30 à 40µg combiné à différents progestatifs .....	67

Tableau XVII : Risque relatif de maladie thromboembolique veineuse chez les femmes sous contraception orale œstroprogestative en fonction de l'âge .....	68
Tableau XVIII : Risque relatif (Intervalle de confiance 95%) d'événement thromboembolique veineux associé à une contraception progestative chez les femmes en cours d'utilisation par comparaison aux femmes non utilisatrices .....	71
Tableau XIX : Effet combiné de l'Indice de Masse Corporelle et de la contraception œstroprogestative sur le risque de thromboembolisme veineux .....	73
Tableau XX : Réalisation d'un bilan de thrombophilie avant la mise sous œstroprogestatifs selon les antécédents thrombotiques .....	75
Tableau XXI : Principaux choix possibles de méthode contraceptive en fonction des différents facteurs de risques .....	79

## **Annexe : vous et ... vos contraceptifs œstroprogestatifs**

## LORSQUE VOUS PRENEZ UN CONTRACEPTIF ŒSTROPROGESTATIF, VOUS DEVEZ RESPECTER PLUSIEURS PRÉCAUTIONS

- Si vous fumez, il est conseillé d'**arrêter de fumer** car le risque de thrombose artérielle augmenté de façon importante lors de l'association pilule + tabac ou pilule + cannabis.
- Si vous avez des doutes sur les **facteurs et antécédents de risque thrombo-embolique dans votre famille**, consultez la fiche de la HAS : Quelle contraception pour les femmes à risque cardio-vasculaire ? ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Si vous identifiez l'une des pathologies ou facteurs de risque décrits dans cette fiche, chez vous ou chez un membre de votre famille, signalez-le immédiatement à votre médecin traitant et/ou à votre gynécologue ou à votre pharmacien.
- Si **une nouvelle maladie est survenue chez vous ou chez quelqu'un de votre famille** depuis la prescription initiale, vous êtes invitée à le signaler à votre médecin traitant et/ou à votre gynécologue sans tarder car des précautions d'emploi ou des contre-indications peuvent alors exister.
- D'**autres médicaments** (antibiotiques...), y compris délivrés sans ordonnance, peuvent diminuer l'efficacité de votre contraception œstroprogestative. Indiquez toujours à votre médecin vos autres traitements et demandez conseil à votre pharmacien.
- En cas de **chirurgie programmée, de traumatisme, fracture** et plus généralement lors de tout problème médical, signalez bien le nom de la contraception que vous prenez car il s'agit bien d'un traitement en cours.
- En cas de **long voyage en avion**, il est conseillé de vous lever toutes les 3 heures environ et de boire abondamment des boissons non alcoolisées.

### Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer un effet indésirable lié à l'utilisation d'un médicament. Ces remontées d'information sont essentielles à la tenue de statistiques fiables et indépendantes qui orienteront, si besoin, la prise de décisions de sécurité. Vous trouverez sur le site de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) le formulaire et les informations nécessaires pour vous permettre d'effectuer cette déclaration.

Ce document a été réalisé en collaboration avec la HAS.

# VOUS et ... vos contraceptifs œstroprogestatifs

La contraception orale (pilule) est, parmi les moyens de contraception<sup>1</sup>, une méthode efficace et largement répandue. Les pilules œstroprogestatives ou « combinées » contiennent deux types d'hormones : des œstrogènes et des progestatifs. Il en est de même pour l'anneau vaginal et le patch.

- ◆ Ces médicaments sont **prescrits par un médecin ou une sage-femme**.
- ◆ Ces médicaments sont **dispensés par un pharmacien**.
- ◆ Ces médicaments sont **efficaces** lorsqu'ils sont utilisés selon les conditions d'utilisation expliquées dans leur notice, mais nécessitent une explication orale par le médecin, la sage-femme ou le pharmacien.
- ◆ La **qualité** de ces médicaments est strictement contrôlée.

**Ce sont des médicaments.**

<sup>1</sup> Les autres méthodes contraceptives efficaces sont : les dispositifs intra-utérin (spirale), le diaphragme, la cape cervicale, l'implant contraceptif, le préservatif féminin, le préservatif masculin, les spermicides, les progestatifs injectables, la stérilisation à visée contraceptive, la contraception d'urgence.

## Comme tout médicament, les contraceptifs œstroprogestatifs peuvent comporter des effets indésirables qu'il faut reconnaître le plus tôt possible

### LES EFFETS INDÉSIRABLES GÉNÉRALEMENT PEU GRAVES

> Les plus fréquents sont des maux de tête, dont des migraines, et des saignements irréguliers entre les règles.

L'apparition ou l'aggravation de maux de tête doit impérativement être signalée à votre médecin prescripteur.

> D'autres troubles sont rares : troubles vaginaux (sécheresse vaginale...), modifications de l'humeur (irritabilité...) ou de la libido, troubles digestifs, cutanés, gonflement (œdème), augmentation ou diminution du poids, absence de règles ou douleur pendant les règles, tension ou écoulement des seins.

Tout effet indésirable apparaissant après la prise de pilule doit être signalé et discuté avec votre médecin.

### LES ACCIDENTS GRAVES MAIS RARES

> La formation d'un caillot dans un vaisseau sanguin (thrombose).

Le caillot sanguin peut se former ou migrer :

- dans une veine des jambes, provoquant alors une **phlébite**,
- dans une artère qui irrigue :
  - le poumon, provoquant une **embolie pulmonaire**,
  - le cerveau, provoquant un **accident vasculaire cérébral (AVC)**,
  - le cœur, provoquant un **infarctus du myocarde**.

Fumer augmente de façon importante ce risque.

Ces accidents sont peu fréquents<sup>3</sup> mais graves : ils doivent être pris en charge en urgence.

<sup>3</sup> Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011 - Rapport (25/03/2013) disponible sur le site de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

## Bien reconnaître les signes qui doivent vous alerter

### LES SIGNES ÉVOCATEURS DE PHLÉBITE

- un gonflement (œdème) de l'une de vos cuisses ou jambes,
- une douleur avec ou sans gonflement d'un de vos mollets.

Dans ces cas, appelez ou consultez immédiatement votre médecin traitant, le médecin prescripteur ou le pharmacien.

Si ce n'est pas possible, appelez le SAMU-Centre 15 ou présentez-vous au service des urgences d'un hôpital ou d'une clinique.

### D'AUTRES SIGNES NÉCESSITANT UNE PRISE EN CHARGE EN URGENCE

> évocateurs d'embolie pulmonaire :

- un essoufflement brutal, au repos ou inhabituel lors d'activités (montée d'escalier, conversation téléphonique...),
- la survenue de crachats sanglants,
- une accélération des battements du cœur (tachycardie), inhabituelle, inexpliquée et persistante surtout si associée à un des signes précédents ;

> évocateurs d'infarctus du myocarde :

- une douleur dans la poitrine, souvent intense, angoissante, irradiant ou non vers la mâchoire, les épaules, le bras gauche ou les deux bras et ne cédant pas en moins d'une minute ;

> évocateurs d'un accident vasculaire :

- une déformation ou engourdissement brutal de la bouche,
- une faiblesse ou engourdissement soudain d'un côté du corps, bras ou jambe,
- des difficultés à parler,
- une perte ou anomalie de la vision.

Ces signes peuvent s'accompagner de vertiges ou de maux de tête intenses.

Dans ces cas, appelez immédiatement le SAMU - Centre 15

Ces accidents peuvent être graves mais sont rares.

## Abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti Vitamine K

DIU : Dispositif Intra-Utérin

FSH : Hormone FolliculoStimulante

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

IDM : Infarctus Du Myocarde

IMC: Indice de Masse Corporelle

INR: International Normalized Ratio

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

LH : Hormone Lutéinisante

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RPCA : Résistance acquise à la Protéine C Activée

SHBG : Sex Hormone-Binding Globulin

TFPI: Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

## Bibliographie et webographie

- [1] Bouchard P, Spira A, Ville Y, Conard J, Sitruk-Ware R. Contraception orale et risque vasculaire. Académie nationale de médecine; 2013.
- [2] Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Revue des Maladies Respiratoires* 2012;29:254–66. doi:10.1016/j.rmr.2011.12.001.
- [3] Aiach M, Guillin M-C. La thrombose veineuse et ses traitements. Broché. John Libbey Eurotext; 1999.
- [4] Schved JF. Physiologie de l'hémostase 2007.
- [5] Dupont A. Physiologie de l'hémostase primaire 2013.
- [6] - : cours. Paris: Dunod; 2007.
- [7] Dupont A. Physiologie de la coagulation 2013.
- [8] Johari V, Loke C. Brief Overview of the Coagulation Cascade. *Disease-a-Month* 2012;58:421–3. doi:10.1016/j.disamonth.2012.04.004.
- [9] Dupont A. Physiologie de la fibrinolyse 2012.
- [10] Dupont A. Physiopathologie des thromboses et thrombophilie 2014
- [11] . Vernazobres-Grego; 2012.
- [12] Caulin C, Vidal SA. Vidal Recos: recommandations en pratique, 2012<sup>2</sup> . Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2011.
- [13] Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Item 135<sup>2</sup>: Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire 2011.
- [14] Symptômes de thrombose veineuse n.d.  
<http://www.medicalillustration.com/generateexhibit.php?ID=38741> (accessed January 2, 2014).
- [15] L'embolie pulmonaire mieux diagnostiquée n.d.  
<http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/05/08/10857-lembolie-pulmonaire-mieux-diagnostiquee> (accessed January 12, 2014).
- [16] Sanchez, Meyer, Couturaud, Leroyer, Marquette, Chabot. Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde 2010.
- [17] Lecourvoisier C, Toulon P. Intérêt du dosage des D-dimères dans le diagnostic

- d'exclusion de l'embolie pulmonaire. *Annales de Biologie Clinique* 2001;59:693–700.
- [18] Plu-Bureau G. Traitements hormonaux et thromboses veineuses 2011.
- [19] Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: Basic pathophysiology: *Critical Care Medicine* 2010;38:S3–9. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c9cbd9.
- [20] Gray G, Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2012;26:53–64. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.10.003.
- [21] Blanco-Molina Á, Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2010;8:211–5. doi:10.1586/erc.09.175.
- [22] Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2012;25:319–32. doi:10.1016/j.beha.2012.07.006.
- [23] Boyer-Neumann C. Hémostase et grossesse. *EMC - Hématologie* 2005;2:132–43. doi:10.1016/j.emch.2005.01.001.
- [24] Abetel G, Angelillo-Scherrer A, Plan P-A. Thrombophilie: quand y penser? *Revue Médicale Suisse* 2014 ;10 :1028–33.
- [25] . Paris: Maloine; 2012.
- [26] Dupont A. Héparines 2014.
- [27] Héparine sodique n.d. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=8102> (accessed September 20, 2013).
- [28] Calciparine n.d. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=2817> (accessed September 20, 2013).
- [29] Lovenox n.d. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=10308> (accessed September 20, 2013).
- [30] Innohep n.d. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=8665> (accessed September 20, 2013).
- [31] Bouvard C, Leyral G, Renaud, Jean-Marie. *Pharmacologie*. Bordeaux: CRDP d'Aquitaine; 2001.
- [32] Dupont A. Anticoagulants oraux: les antivitamines K 2014.

- [33] Previscan n.d. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=13706> (accessed September 20, 2013).
- [34] Coumadine n.d. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=4538> (accessed September 20, 2013).
- [35] Lévesque H, Hanslik T. Contraception œstroprogestative et risque thrombotique: des faits cliniques aux conséquences médiatiques. *La Revue de Médecine Interne* 2013;34:453–5. doi:10.1016/j.revmed.2013.04.019.
- [36] Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maître S, Conard J, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology. *Annales d'Endocrinologie* 2012;73:469–87. doi:10.1016/j.ando.2012.09.001.
- [37] Bajos N, Lamarche-Vadel A, Gilbert F, Ferrand M, COCON Group, Moreau C. Contraception at the time of abortion: high-risk time or high-risk women? *Human Reproduction* 2006;21:2862–7. doi:10.1093/humrep/del268.
- [38] Bajos N, Moreau C, Leridon H, Ferrand M. Pourquoi le nombre d'avortements n'a-t-il pas baissé en France depuis 30 ans? *Population et Sociétés* 2004:1–4.
- [39] Julen O, Dubuisson J-B, Godinho Lourenço A. Quelle contraception pour la femme à risque de maladie thromboembolique veineuse? *Revue Médicale Suisse* 2011:351–6.
- [40] Centre indépendant d'information sur les médicaments. Contraception 2012.
- [41] ANSM. Questions - Réponses pilule contraceptive 2013.
- [42] Cerazette n.d. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=3497> (accessed April 2, 2014).
- [43] Microval n.d. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=10966> (accessed April 2, 2014).
- [44] Merviel P. Arrêtons le jeu de massacre.... *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2013;41:211–2. doi:10.1016/j.gyobfe.2013.02.012.
- [45] ANSM. Evolution de l'utilisation en France des Contraceptifs Oraux Combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à avril 2014. 2014.
- [46] - - - - -  
 ais. La contraception en pratique: de la - - - - - . Issy-les-  
 Moulinaux: Elsevier Masson; 2013.
- [47] Hawkins SM, Matzuk MM. *The Menstrual Cycle*. *Annals of the New York Academy of*

- Sciences 2008;1135:10–8. doi:10.1196/annals.1429.018.
- [48] Franconville E. Etat des lieux de la contraception estroprogestative en France en 2010. Lille 2, 2011.
- [49] Minidril n.d. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=11024> (accessed February 16, 2014).
- [50] Melodia n.d. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=10709> (accessed February 16, 2014).
- [51] Jasmine n.d. <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=9545> (accessed February 16, 2014).
- [52] Serfaty D. Contraception. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011.
- [53] Vidal 2014 le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2014.
- [54] OMS. Efficacité des moyens contraceptifs: l'indice de Pearl - ameli-santé 2011. <http://www.ameli-sante.fr/contraception/efficacite-des-moyens-contraceptifs.html> (accessed July 9, 2014).
- [55] Webberley H, Mann M. Oral contraception—updated. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2006;16:21–9. doi:10.1016/j.curobgyn.2005.11.006.
- [56] Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:S343–8. doi:10.1016/S0002-9378(99)70694-0.
- [57] Ahmed S, Li Q, Liu L, Tsui AO. Maternal deaths averted by contraceptive use: an analysis of 172 countries. *The Lancet* 2012;380:111–25. doi:10.1016/S0140-6736(12)60478-4.
- [58] Collier R. Scrutiny of Diane-35 due to potential dangers of off-label prescribing. *Canadian Medical Association Journal* 2013;185:E217–8. doi:10.1503/cmaj.109-4414.
- [59] Roche C. Contraception: quoi de neuf? *Réalités En Gynécologie - Obstétrique* 2013:15 – 22.
- [60] ANSM. Données sur le risque thromboembolique veineux de Diane 35 2014.
- [61] 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* 2011;343:d6423–d6423. doi:10.1136/bmj.d6423.
- [62] ANSM. Lettre aux professionnels de santé 2014.
- [63] Gompel A. La contraception estroprogestative remise en cause? *La Presse Médicale*

2013;42:249–52. doi:10.1016/j.lpm.2013.02.304.

- [64] Oral Contraceptives and Thromboembolism. *BMJ* 1967;2:68–68. doi:10.1136/bmj.2.5544.68.
- [65] ANSM. Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011. 2013.
- [66] Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921–b2921. doi:10.1136/bmj.b2921.
- [67] Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890–b2890. doi:10.1136/bmj.b2890.
- [68] The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
- [69] The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
- [70] Chabbert-Buffet N, Guigues B, Trillot N, Biron C, Morange P, Pernod G, et al. Thrombose et contraception estroprogestative: mise au point du groupe de travail pluridisciplinaire CNGOF-FNCGM-GEHT-SFMV. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2013;42:309–15. doi:10.1016/j.jgyn.2013.03.015.
- [71] Kemmeren JM. 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* 2003;103:927–33. doi:10.1182/blood-2003-04-1285.
- [72] Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombosis and Haemostasis* 2005. doi:10.1160/TH04-11-0759.
- [73] Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27:25–34. doi:10.1016/j.beem.2012.11.002.

- [74] Vandenbroucke J., Koster T, Rosendaal F., Briët E, Reitsma P., Bertina R. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *The Lancet* 1994;344:1453–7. doi:10.1016/S0140-6736(94)90286-0.
- [75] Lidegaard Ø. Smoking and use of oral contraceptives: Impact on thrombotic diseases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:S357–63. doi:10.1016/S0002-9378(99)70696-4.
- [76] Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *British Journal of Haematology* 2007;139:289–96. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06780.x.
- [77] HAS. Contraception: prescriptions et conseils aux femmes 2013.
- [78] Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *New England Journal of Medicine* 2012;366:2257–66. doi:10.1056/NEJMoa1111840.
- [79] Blanco-Molina Á. Oral contraception in women with mild thrombophilia: What have we learned recently? *Thrombosis Research* 2012;130:S16–8. doi:10.1016/j.thromres.2012.08.263.
- [80] HAS. Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée 2014.
- [81] HAS. Pas de dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée 2014.
- [82] Risque de thrombose et pilule contraceptive 2013.
- [83] Hormonal Contraception: What Kind, When, and for Whom? *Deutsches Aerzteblatt Online* 2011. doi:10.3238/arztebl.2011.0495.
- [84] World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization; 2010.
- [85] Biswas J, Mann M, Webberley H. Oral contraception. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2008;18:317–23. doi:10.1016/j.ogrm.2008.09.001.
- [86] HAS. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire 2013.
- [87] HAS. Contraception hormonale orale: dispensation en officine 2013.
- [88] Décret n° 2012-883 du 17 juillet 2012 relatif à la dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux par le pharmacien. 2012.

- [89] HAS. Contraception chez l'adolescente 2013.
- [90] INPES. Choisir sa contraception n.d. <http://www.choisirsacontraception.fr/> (accessed August 24, 2014).
- [91] Hulin V. Conseils en cas d'oubli n.d. [www.g-oubliepilule.com](http://www.g-oubliepilule.com) (accessed February 5, 2014).
- [92] HAS. Contraception d'urgence: dispensation en officine 2013.
- [93] HAS. Contraception d'urgence 2013.
- [94] ANSM, HAS. Vous et ... vos contraceptifs oestroprogestatifs 2014.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2014 / 2015

**Nom : Bourey**  
**Prénom : Camille**

**Titre de la thèse : Contraception Orale Œstroprogestative et Risque Thromboembolique Veineux**

**Mots-clés : Contraception, Œstroprogestatifs, Orale, Thrombose veineuse, Embolie pulmonaire, Facteurs de risque, Thrombophilie**

---

**Résumé :**

En France, l'emballement médiatique concernant la contraception qui a eu lieu en 2013 a remis en cause les habitudes contraceptives des femmes. La mise en relation des contraceptifs de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération à la maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) a mis en avant un risque peu connu par les patientes. Ce risque thrombotique est majoré en cas d'association d'une contraception œstroprogestative à différents facteurs (thrombophilie, âge, voyages de longue durée...). Il existe de nombreuses méthodes contraceptives, autres que les contraceptifs œstroprogestatifs, dont certaines sont plus adaptées aux patientes présentant des facteurs de risque de thrombose veineuse. Suite à une première prescription d'un contraceptif ou face à tout changement de méthode contraceptive, le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans le conseil et l'orientation des patientes. Il est souvent le premier interlocuteur en cas d'apparition d'effets indésirables ou pour toute demande de conseils associée à la prise d'un contraceptif.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Bernard Gressier, Pharmacologie, Université de Lille

**Assesseur(s) :** Professeur Annabelle Dupont, Hématologie, Université de Lille

**Membre extérieur** : Docteur Martine Vinatier, Pharmacien, Bondues