

Université de Lille

Faculté de pharmacie de Lille

Année universitaire 2018/2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 27 Mai 2019

Par Anissa Bentahar

**Alternatives à la prise quotidienne de la pilule :
patch, implant, anneau : rôle du pharmacien**

Membres du jury :

Président de thèse : Monsieur Thierry Dine
Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de Pharmacie –
Université de Lille
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Directeur de thèse : Monsieur Bernard Gressier
Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie –
Université de Lille
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Assesseur : Madame Béatrice Barthe
Docteur en pharmacie – Pharmacienne titulaire – Pharmacie Centrale à Lomme



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

| | |
|---|------------------------|
| Président : | Jean-Christophe CAMART |
| Premier Vice-président : | Damien CUNY |
| Vice-présidente Formation : | Lynne FRANJIÉ |
| Vice-président Recherche : | Lionel MONTAGNE |
| Vice-président Relations Internationales : | François-Olivier SEYS |
| Directeur Général des Services : | Pierre-Marie ROBERT |
| Directrice Générale des Services Adjointe : | Marie-Dominique SAVINA |

Faculté de Pharmacie

| | |
|---|-------------------|
| Doyen : | Bertrand DÉCAUDIN |
| Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche : | Patricia MELNYK |
| Assesseur aux Relations Internationales : | Philippe CHAVATTE |
| Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel : | Thomas MORGENROTH |
| Assesseur à la Pédagogie : | Benjamin BERTIN |
| Assesseur à la Scolarité : | Christophe BOCHU |
| Responsable des Services : | Cyrille PORTA |

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------|-----------|---------------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Pharmacie Galénique |
| M. | DEPREUX | Patrick | ICPAL |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacie clinique |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie |
| M. | LUYCKX | Michel | Pharmacie clinique |
| M. | ODOU | Pascal | Pharmacie Galénique |
| M. | STAELS | Bart | Biologie Cellulaire |

Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------|-------------|------------------------------------|
| M. | ALIOUAT | EI Moukhtar | Parasitologie |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Physique |
| M. | BERTHELOT | Pascal | Onco et Neurochimie |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie – Pharmacie clinique |
| M. | CHAVATTE | Philippe | ICPAL |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Physique |
| M. | DEPREZ | Benoît | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie |

| | | | |
|-----|--------------------|-----------------|----------------------------------|
| M. | FOLIGNE | Benoît | Bactériologie |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie |
| Mme | GAYOT | Anne | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | GOOSSENS | Jean François | Chimie Analytique |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie Cellulaire |
| M. | LUC | Gerald | Physiologie |
| Mme | MELNYK | Patricia | Onco et Neurochimie |
| M. | MILLET | Régis | ICPAL |
| Mme | MUHR – TAILLEUX | Anne | Biochimie |
| Mme | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane | Biologie Cellulaire |
| Mme | PERROY | Anne Catherine | Législation |
| Mme | ROMOND | Marie Bénédicte | Bactériologie |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie |
| M. | SERGHERAERT | Eric | Législation |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | WILLAND | Nicolas | Lab. de Médicaments et Molécules |

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme | BALDUYCK | Malika | Biochimie |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie |
| M. | LANNNOY | Damien | Pharmacie Galénique |
| Mme | ODOU | Marie Françoise | Bactériologie |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |

Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------------|--------------|----------------------------------|
| Mme | ALIOUAT | Cécile Marie | Parasitologie |
| M. | ANTHERIEU | Sébastien | Toxicologie |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie |
| Mme | BANTUBUNGI | Kadiombo | Biologie cellulaire |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Pharmacie Galénique |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie |
| M | BELARBI | Karim | Pharmacologie |
| M. | BERTHET | Jérôme | Physique |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle |
| M. | BOCHU | Christophe | Physique |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie |
| M. | BOSC | Damien | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie cellulaire |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie |
| Mme | CHARTON | Julie | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M | CHEVALIER | Dany | Toxicologie |
| M. | COCHELARD | Dominique | Biomathématiques |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie Analytique |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire |
| Mme | DUTOIT-AGOURIDAS | Laurence | Onco et Neurochimie |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Onco et Neurochimie |

| | | | |
|-----|---------------|------------------|----------------------------------|
| M. | FARCE | Amaury | ICPAL |
| Mme | FLIPO | Marion | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| M. | FURMAN | Christophe | ICPAL |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Pharmacie Galénique |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | ICPAL |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques |
| Mme | HAMOUDI | Chérifa Mounira | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Onco et Neurochimie |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Législation |
| Mme | LELEU-CHAVAIN | Natascha | ICPAL |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Législation |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie |

| | | | |
|-----|------------|-----------|----------------------------------|
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Onco et Neurochimie |
| Mme | RIVIERE | Céline | Pharmacognosie |
| Mme | ROGER | Nadine | Immunologie |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques |
| M. | YOUS | Saïd | Onco et Neurochimie |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques |

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|------------|----------------------------------|
| M. | DAO PHAN | Hai Pascal | Lab. Médicaments et Molécules |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie Pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-----------|------------|----------------------------------|
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacie Clinique |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacie Clinique |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques |
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|---------|---------|--------------|
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie |

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER
Merci de m'avoir guidée dans ce travail, de m'avoir apporté votre soutien et vos précieux conseils.

Au président de thèse, Monsieur le Professeur Thierry DINE
Vous m'avez fait l'honneur de présider ma thèse.
Je vous remercie pour votre écoute et le temps que vous m'avez consacré.

A ma maîtresse de stage de 6^{ème} année, Madame Béatrice BARTHE
Merci pour votre implication et vos bons conseils qui m'ont permis d'entrer dans le monde de la pharmacie avec plus d'aisance et de sérénité.
Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité tout au long du stage.
Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury de cette thèse.

A la secrétaire de Monsieur Gressier, Madame Christine BOURGOIS
Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité tout au long de ma thèse.

A ma famille,

A mes parents
Merci pour votre indéfectible soutien et votre foi en ma réussite tout au long de mes études. Sans vous rien n'aurait été possible.
Avec tout mon amour éternel.

A ma sœur Amira et mon frère Karim
Vous avez toujours été un exemple de réussite pour moi.
Merci de m'avoir aidé à dépasser mes limites.

A mon très cher Nicolas
Merci pour ton soutien et tes encouragements depuis notre rencontre qui me permettent de me surpasser et donner le meilleur de moi-même.
Tu fais de ma vie un bonheur. Je t'aime.

A mes amies de la faculté,
Apolline, Eline, Henriette, Iris, Marine, Raphaëlle, Sophie, Valentine
Merci pour ces bons et inoubliables moments passés ensemble sur les bancs de la fac. J'espère de tout cœur que notre amitié perdurera.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS..... | 11 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 17 |
| INTRODUCTION | 19 |
| | |
| I) Etat des lieux | 21 |
| 1) Histoire de la contraception..... | 22 |
| 2) Les différentes méthodes contraceptives existantes..... | 23 |
| a) Les méthodes naturelles..... | 23 |
| b) Les méthodes « barrière »..... | 28 |
| c) Dispositif intra-utérin..... | 33 |
| d) Contraception oestro-progestative | 36 |
| e) Contraception progestative..... | 39 |
| 3) L'efficacité des moyens de contraception : indice de Pearl | 40 |
| 4) Les problèmes d'observance | 41 |
| a) Les oublis de pilules | 41 |
| b) La contraception d'urgence | 43 |
| 5) Les consultations médicales | 45 |
| a) Les bilans biologiques..... | 45 |
| b) Interrogatoire | 45 |
| c) Examen clinique..... | 47 |
| d) Le prélèvement vaginal pour les DIU | 48 |
| e) Les signes thrombogènes..... | 48 |
| f) Les recommandations..... | 49 |
| 6) Freins à la contraception | 51 |
| | |
| II) Le patch contraceptif..... | 53 |
| 1) Description et composition du patch | 54 |
| 2) Règles d'utilisation du patch | 55 |
| 3) Mécanisme d'action | 57 |
| 4) Pharmacocinétique | 57 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| a) | Absorption..... | 57 |
| b) | Distribution..... | 57 |
| c) | Métabolisme..... | 57 |
| d) | Elimination..... | 58 |
| 5) | Pharmacodynamie..... | 58 |
| 6) | Plan de prise du patch : observance et efficacité..... | 58 |
| 7) | Effets indésirables dus à l'utilisation quotidienne du patch..... | 59 |
| 8) | Contre-indications..... | 60 |
| 9) | Interactions médicamenteuses..... | 60 |
| 10) | Avantages et inconvénients de la voie transdermique..... | 61 |
| 11) | Conseils à l'officine..... | 62 |
| a) | En cas d'oubli ou de décollement..... | 62 |
| b) | Application et temps de pose..... | 63 |
| c) | Par rapport à la forme galénique..... | 63 |
| 12) | Comparaisons d'Evra® avec Lisvy® : un patch contraceptif plus récent mais retiré du marché..... | 64 |
| III) | L'implant..... | 67 |
| 1) | Description et composition..... | 68 |
| 2) | Mécanisme d'action..... | 69 |
| 3) | Pharmacocinétique..... | 69 |
| a) | Absorption..... | 69 |
| b) | Distribution..... | 69 |
| c) | Métabolisme..... | 70 |
| d) | Elimination..... | 70 |
| 4) | Pharmacodynamie..... | 70 |
| 5) | Pose de l'implant..... | 70 |
| 6) | Retrait de l'implant..... | 73 |
| 7) | Efficacité..... | 74 |
| 8) | Acceptabilité : effets indésirables..... | 74 |
| 9) | Contre-indications..... | 76 |
| 10) | Interactions médicamenteuses..... | 76 |
| 11) | Avantages et inconvénients de la voie transcutanée..... | 77 |
| 12) | Conseils à l'officine..... | 78 |
| 13) | Polémique d'Armentières avec Nexplanon®..... | 78 |

| | |
|--|-----|
| IV) L'anneau Vaginal | 81 |
| 1) Description et composition | 82 |
| 2) Mode d'utilisation | 82 |
| a) Quand mettre en place le premier anneau ?..... | 85 |
| b) Que faire si l'anneau a été expulsé accidentellement du vagin ? | 85 |
| c) Que faire si la patiente a oublié d'insérer un nouvel anneau après l'intervalle de pause de 7 jours ? | 86 |
| d) Que faire si la patiente oublie malencontreusement de retirer l'anneau ? | 87 |
| 3) Mécanisme d'action | 88 |
| 4) Pharmacocinétique | 88 |
| a) Absorption..... | 88 |
| b) Distribution..... | 89 |
| c) Métabolisme..... | 89 |
| d) Elimination..... | 89 |
| 5) Pharmacodynamie | 90 |
| 6) Modalités de délivrance | 90 |
| 7) Observance | 90 |
| 8) Acceptabilité | 91 |
| 9) Incidence des effets indésirables | 91 |
| 10) Contre-indications | 93 |
| 11) Interactions médicamenteuses | 93 |
| 12) Intérêt de la voie vaginale : avantages et inconvénients | 94 |
| 13) Comparaison avec le DIU | 95 |
| | |
| V) Synthèse : discussion sur ces trois moyens de contraception | 97 |
| 1) Les idées reçues de la population générale | 98 |
| 2) Méconnaissance et freins de ces différentes méthodes contraceptives | 98 |
| 3) Une concurrence à ne pas négliger face à la pilule | 100 |
| 4) Influence du prix de la contraception | 101 |
| 5) Informations et délivrance du pharmacien aux patientes | 101 |
| 6) Les femmes sont-elles prêtes à changer de contraception ? | 103 |
| 7) Méthodes contraceptives d'avenir | 105 |
| | |
| CONCLUSION | 111 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 113 |

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASC : aire sous la courbe

AVC : accident vasculaire cérébral

CI : contre-indication

DIU : dispositif intra-utérin

EE : éthinylestradiol

EI : effets indésirables

EP : estroprogestatif

FDA : food and drug administration

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

INED : institut national d'études démographiques

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

ITSS : infection transmissible sexuellement et par le sang

IVG : interruption volontaire de grossesse

OMS : organisation mondiale de la santé

PA : principe actif

RCP : résumé des caractéristiques du produit

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

La contraception a été utilisée depuis la plus haute Antiquité, et désigne l'emploi de moyens visant à empêcher une grossesse suite à un rapport sexuel. Les moyens de contraception ont beaucoup évolué au cours du temps et depuis Mai 1968 et le mouvement de libération de la femme. Tout a été fait pour assurer aux femmes l'accès aux différents moyens contraceptifs et éviter ainsi le risque potentiel de grossesse non désirée.

La contraception est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant « l'utilisation d'agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures pour diminuer la probabilité de conception ou l'éviter ». Il existe plusieurs méthodes de contraception d'action locale ou systémique mais à l'efficacité et aux contraintes différentes et variables.

La pilule autorisée en France depuis 1967 et prise en charge par l'Assurance Maladie depuis 1974 reste le moyen de contraception le plus utilisé par les femmes ne désirant pas de grossesse : pratiquement une femme sur deux selon une étude de l'INSERM et de l'INED en 2010.

En dehors des effets indésirables bien connus de la pilule, la contrainte majeure reste la prise quotidienne à heure fixe, avec pour corollaire manifeste le risque d'oubli et le risque éventuel d'une grossesse non désirée. En effet, près de 216 000 interruptions volontaires de grossesses (IVG) ont été pratiquées en France en 2016, ainsi qu'en 2017 dont 10% sont liées à un oubli de pilule.

Pour pallier à cette prise journalière, il existe d'autres méthodes contraceptives hebdomadaires, mensuelles voire annuelles tout aussi efficaces et moins contraignantes. Peu connues de la population féminine en âge de procréer, ces nouvelles méthodes contraceptives apparues sur le marché telles que le patch, l'implant ou l'anneau vaginal, ont tout autant leur place dans la prise en charge de la contraception féminine.

De manière méthodique, nous verrons dans un premier temps les grandes lignes et modalités d'action des différentes méthodes contraceptives, puis nous présenterons les dispositifs transdermiques contraceptifs, les implants contraceptifs et enfin les anneaux vaginaux

Dans un dernier temps, nous conclurons sur les points essentiels à retenir, les avantages et les inconvénients de chacune de ces méthodes contraceptives, ainsi que le rôle majeur du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patientes.

I) Etat des lieux

1) Histoire de la contraception

Au fil du temps, la contraception n'a cessé d'évoluer. Avant le christianisme la sexualité avait pour but de procréer, donc la contraception et l'avortement étaient strictement interdits sous peine de condamnation car jugés complices du plaisir. Au Moyen Age, les méthodes les plus répandues étaient celles du coït interrompu, ainsi que divers préservatifs de l'époque.

En 1564 fut inventé un fourreau en lin de la taille du gland imbibé de décoctions d'herbes astringentes par le chirurgien anatomiste Gabriel Fallopio. Au XVIIème siècle les textes évoquent l'utilisation de sachets péniers fabriqués à l'aide de boyaux d'animaux. Les préservatifs se banalisent et sont commercialisés lors de la révolution française. En 1830 est découverte la cape cervicale par Frederik A. Wilde un gynécologue allemand, qui devient la première protection féminine. Le premier préservatif en caoutchouc a vu le jour en 1839 suite à la découverte du latex par Charles Goodyear. Les préservatifs envahissent le marché contraceptif dans les années 1870 avec des noms de marque plus qu'évocateurs tels que le voluptueux, le porc épic, le crocodile, le velouté ou encore le rival protecteur. Quant aux spermicides, ils virent le jour en 1906 grâce au professeur Gustav Gunther.

Suite aux milliers de morts qu'a engendrée la Première Guerre Mondiale, l'Assemblée Nationale vote la loi du 31 juillet 1920 qui punie l'avortement des femmes d'une amende et de 6 mois à 3 ans de prison.

En 1924 et 1928 sont apparus respectivement la méthode Knauss repérant l'ovulation au travers de la température corporelle, et le premier stérilet par Ernst Grafenberg un sexologue allemand qui donnera pour anecdote son nom à la zone érogène du vagin : le point G.

Les progrès ne cessant de se développer, c'est en 1960 aux Etats-Unis qu'est commercialisée la première pilule contraceptive. C'est alors qu'est créé en France le MFPF (mouvement français pour le planning familial) pour permettre à la population un contrôle sur le désir parental, puisque les autorités interdirent son AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le pays.

C'est seulement en décembre 1967 qu'est abrogée la loi du 31 juillet 1920 condamnant l'avortement en France. Votée grâce au député Lucien Neuwirth, cette loi permet la fabrication et la dispensation des contraceptifs.

En décembre 1979 fut adoptée par le gouvernement français la « loi VEIL » autorisant l'IVG (interruption volontaire de grossesse) en France.

C'est alors que sont apparus l'implant contraceptif en 1993 et la pilule du lendemain en 1999. Depuis 2007 a lieu tous les 26 septembre la journée mondiale de la contraception. (1)

2) Les différentes méthodes contraceptives existantes

En 2010, près de 45% des femmes utilisaient la pilule comme moyen de contraception. En 2013, elles n'étaient plus que 40,5% pour atteindre 36,5% en 2016. Mais la pilule reste le moyen de contraception le plus utilisé au jour d'aujourd'hui comme nous pouvons le constater dans le graphique ci-dessous :

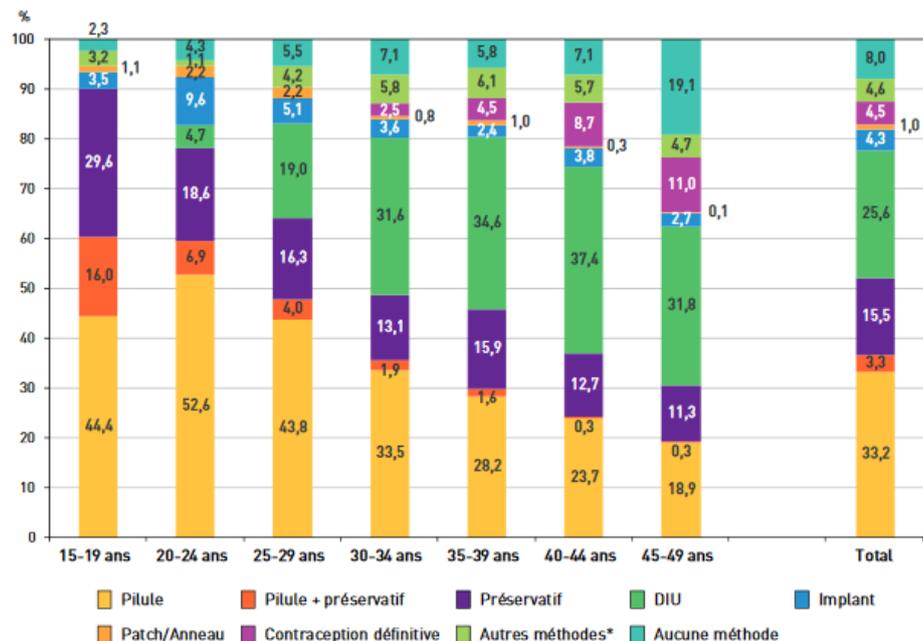


FIGURE 1: METHODES DE CONTRACEPTION UTILISEES EN FRANCE EN 2016 (2)

Nous allons passer en relief les méthodes contraceptives majeures. En effet la désaffection pour la pilule contraceptive profite au dispositif intra-utérin à 25,6% des femmes, au préservatif à 18,3% et à l'implant à 4,3% des femmes. Ces résultats cachent cependant de grandes variations de tendances selon l'âge des femmes. (3)

a) Les méthodes naturelles

- Méthode du calendrier (ou méthode Ogino Knaus)

Cette méthode naturelle a pour objectif de prévoir les jours fertiles d'une femme, qui est la période propice à la fécondation de l'ovule et ceci dépendamment de la durée du cycle. Avec la méthode du calendrier, la femme devient abstinent pendant cette période, soit 6 jours avant et 2 jours après l'ovulation.

Il est conseillé d'ajouter un jour supplémentaire avant et après l'ovulation, soit 7 jours avant et 3 jours après afin d'agrandir la fenêtre de sécurité. Cette technique est considérée comme fiable uniquement si le cycle de la femme est régulier ; il doit durer toujours 24, 28 ou 30 jours. En revanche, si la femme a un cycle irrégulier alors il semble difficile de connaître la date exacte de l'ovulation, et il y a alors un risque éventuel de grossesse. (4)

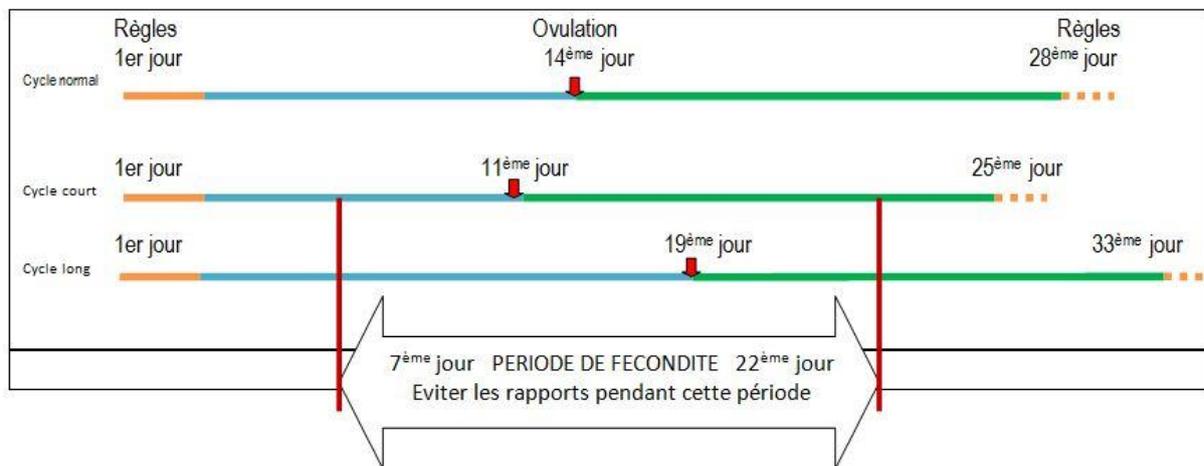


FIGURE 2: SCHEMA SIMPLIFIE DE LA METHODE OGINO KNAUS (5)

- Méthode de la glaire cervicale

L'apparition de la glaire cervicale est le signe qui annonce le début de la période fertile et de l'ovulation.

La femme va alors observer des « pertes blanches » durant son cycle. Ces sécrétions du col de l'utérus s'écoulent dans le vagin pour être ensuite ressenties au niveau de la vulve. Elles durent souvent 6 jours avec une modification de la sensation ressentie (humide à mouillée) et de l'observation au niveau de la vulve (glaire collante et opaque, puis transparente et étirable). Il s'agit donc de la période de fertilité maximale.

Le dernier jour de cette glaire filante est appelé le « jour du sommet » et l'ovulation a lieu alors à 80% dans les 24 heures qui suivent.

Après le jour du sommet, la glaire devient épaisse et opaque puis elle disparaît. La sensation est alors différente, la femme entre dans la période post-ovulatoire jusqu'aux règles suivantes. Un peu de glaire peut survenir à l'approche des règles, afin de prévenir de l'arrivée de celles-ci.



FIGURE 3: EVOLUTION DE LA GLAIRE CERVICALE (6)

- Méthode des températures (ou méthode de la courbe thermique)

On observe et note les différents signes de fertilité féminine sur un graphique qui sont la température matinale, les caractéristiques de la glaire cervicale et du col de l'utérus. Ceux-ci permettent d'identifier 3 phases majeures du cycle qui sont l'infertilité relative, la fertilité probable et l'infertilité incertaine.

Il revient alors au couple de choisir d'avoir des rapports sexuels ou non pendant la période fertile, selon le désir de grossesse.

Cette méthode est basée sur l'augmentation de la température corporelle de quelques dixièmes de degrés due à une hormone féminine qui est la progestérone. En effet, la sécrétion de cette hormone a lieu dès la formation du corps jaune, et la hausse de température indique l'ovulation.

La fécondation se déroule ensuite en phase post-ovulatoire que la femme peut repérer en prenant sa température tous les matins à la même heure, et ce à partir du 6^{ème} jour du cycle. Elle note alors sur un tableau ses valeurs donnant ainsi une courbe de température. On obtient un plateau bas en faisant la moyenne de toutes les températures basses. On considère une augmentation réelle de la température dès 3 dixièmes de degrés supplémentaires ; et la période de non fertilité débute le 3^{ème} jour de la hausse de température. (7)

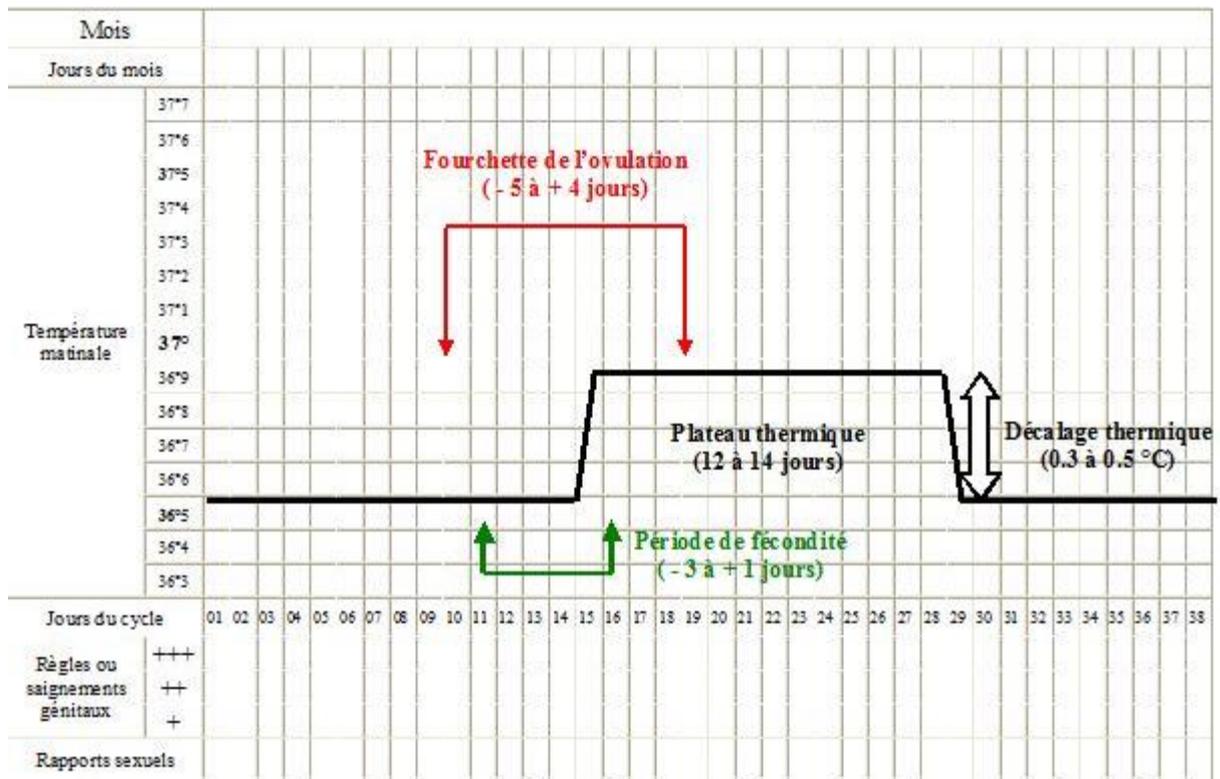


FIGURE 4: REPRESENTATION DE LA COURBE THERMIQUE (5)

- Méthode symptothermique

Sur un cycle de durée moyenne de 28 jours, une femme n'est fertile que pendant 8 à 10 jours successifs.

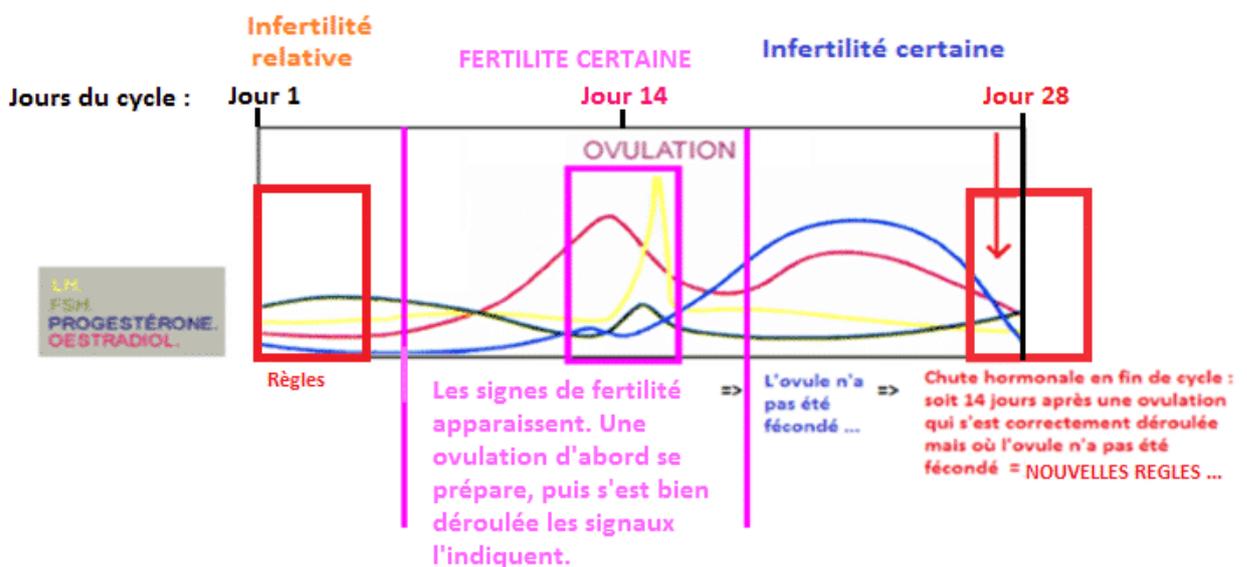


FIGURE 5: LE CYCLE DES HORMONES FEMINIQUES (8)

La fertilité certaine est à estrogènes dominants, tandis que l'infertilité certaine est à progestérone dominante.

Après l'ovulation la température a tendance à grimper donc il est possible de surveiller la température corporelle au niveau anal ou buccal et de préférence le matin au réveil.(8)

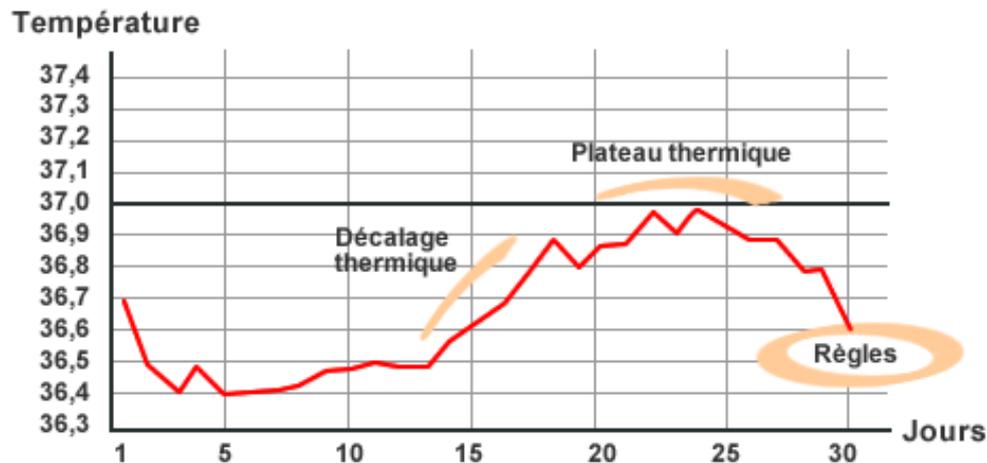


FIGURE 6: SUIVI DE LA TEMPERATURE CORPORELLE EN FONCTION DES HORMONES (8)

- Coït interrompu (ou méthode du retrait)

A la fin du rapport sexuel, l'homme se retire du vagin de sa partenaire avant l'éjaculation afin de limiter le risque de grossesse.

Cette méthode du retrait présente 22% d'échecs qui s'expliquent par la difficulté de contrôler parfaitement l'éjaculation, ainsi que la présence de spermatozoïdes dans le liquide pré-séminal qui lui se retrouve dans le vagin. (9)

- Allaitement maternel

L'allaitement maternel est la plus vieille méthode pour espacer les naissances : il s'agit de la méthode « MAMA » (méthode de l'allaitement maternel et de l'aménorrhée).

Selon l’OMS, l’allaitement maternel peut procurer un effet contraceptif équivalent à celui d’une pilule ou encore d’un stérilet si les conditions suivantes sont remplies :

- allaitement maternel exclusif (sans autre mode d’alimentation du bébé)
- intervalle entre 2 tétées inférieur à 6 heures
- stimulation du mamelon de 60 à 90 minutes par jour avec au moins 6 tétées longues ou 10 tétées courtes quotidiennes
- pas de retour de couches

Si ces conditions sont bel et bien respectées, alors la femme a une protection supérieure à 98% durant les 6 premiers mois. L’effet contraceptif de l’allaitement s’explique par la succion prolongée sur les récepteurs sensoriels de l’aréole du sein. (10)

- Avantages et inconvénients de ces méthodes

Les avantages sont la gratuité de ces différentes méthodes contraceptives et la non-nécessité d’introduction d’hormones non naturelles dans l’organisme. On peut donc souligner le fait qu’elles n’engendrent pas d’effets indésirables.

L’inconvénient de ces méthodes reste la faible efficacité ; le risque pour la femme de tomber enceinte reste malheureusement trop important.

b) Les méthodes « barrière »

- Préservatifs

Le préservatif masculin :

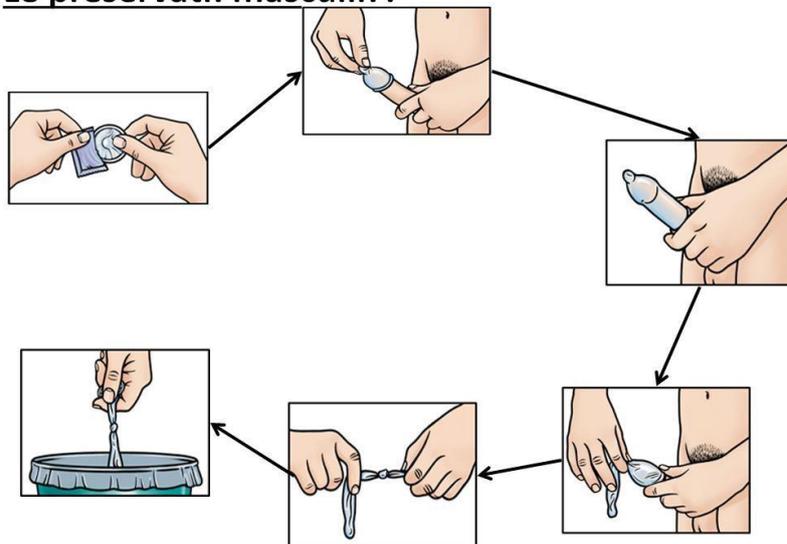


FIGURE 7: MODE D'EMPLOI DU PRESERVATIF MASCULIN (11)

L'homme doit ouvrir l'emballage délicatement dans un premier temps après avoir vérifié la validité de la date d'expiration, puis poser le préservatif sur le pénis en érection. Il faut pincer le petit réservoir situé à l'extrémité du préservatif entre le pouce et l'index pour empêcher la présence de bulles d'air puis le dérouler avec l'autre main jusqu'à la base du pénis. Après l'éjaculation, il faut retenir le préservatif pendant le retrait pour éviter tout écoulement de sperme, le nouer puis le jeter à la poubelle. (11)

Le préservatif féminin :

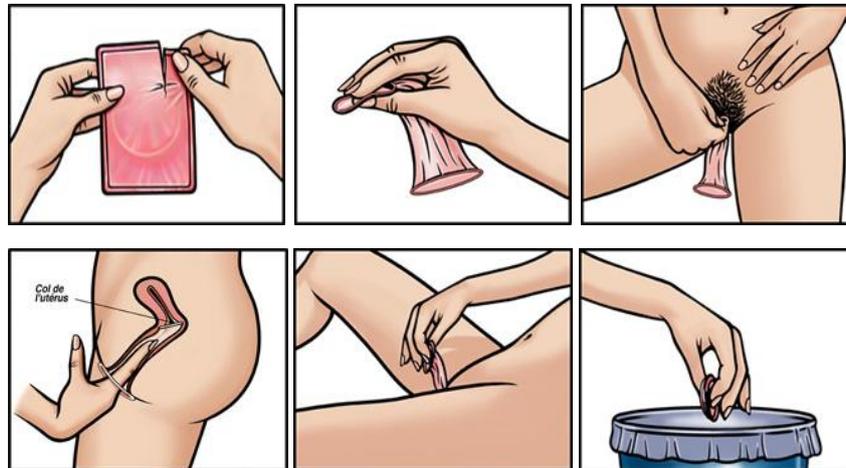


FIGURE 8: UTILISATION DU PRESERVATIF FEMININ (9)

Tout d'abord il faut vérifier la validité de la date de péremption notée sur l'emballage du préservatif Femidom®. La femme doit se laver les mains et se mettre dans la position qu'elle juge le plus confortable (soit couchée, soit assise, soit debout avec un pied posé sur une chaise). Elle doit sortir délicatement le préservatif de l'emballage et sortir l'anneau interne (le plus petit) en le pressant entre le pouce et l'index puis le tordre pour former un 8. Il reste à l'introduire dans le vagin à l'aide de son index et le pousser le plus loin possible au fond du vagin. L'anneau va reprendre sa forme initiale une fois le doigt retiré, et l'anneau externe du préservatif doit rester à l'extérieur du vagin et recouvrir les lèvres. Durant le rapport, il faut guider le pénis à l'intérieur du préservatif à l'aide de sa main en faisant attention à ne pas le mettre à côté.

Une fois terminé, il faut tourner l'anneau externe sur lui-même pour fermer le préservatif et tirer doucement pour l'extraire du vagin. Le préservatif usagé doit être jeté à la poubelle et non pas dans les toilettes.

Cette méthode est source de 21% d'échecs en prenant compte des erreurs d'utilisation. Les avantages sont qu'elle est très résistante et peut être placée jusqu'à 8 heures avant le rapport. C'est une alternative en cas d'allergie au latex, elle ne nécessite pas de prescription médicale et surtout il s'agit de la seule méthode qui protège contre les infections sexuellement transmissibles (IST). L'inconvénient est qu'elle est onéreuse (9 euros pour 3 préservatifs) et non remboursée par la sécurité sociale. (12) (13)

- Spermicides

Les spermicides sont des substances contenant un agent chimique (ex : nonoxynol-9) et un agent transporteur (ex : lactose, glycérine) qui détruisent les spermatozoïdes afin de les rendre inactifs. (14)



FIGURE 9: LES SPERMICIDES SOUS FORME DE GEL (14)

Il en existe sous forme d'ovule efficace durant 4 heures, d'éponge efficace 24 heures, de tampon ou encore de gel (effet lubrifiant) à introduire dans le vagin avant le rapport et efficace 10 heures. Ils sont tous non remboursés par la Sécurité Sociale.

Voici un tableau récapitulatif des différents spermicides existant sur le marché pharmaceutique :

| Désignation | Forme |
|-------------------------|---|
| Alpagelle | Crème |
| Femadexil 18,9mg | Ovule |
| Pharmatex 1,2% | Crème vaginale |
| Pharmatex 18,9mg | Capsule molle vaginale Mini ovule Ovule |
| Pharmatex 20mg | Comprimé vaginal |

(15)

L'effet contraceptif étant modeste, il est recommandé d'associer un spermicide avec un préservatif, un diaphragme ou une cape cervicale. En cas de survenue de grossesse, le spermicide n'est pas nocif pour le fœtus.

Voici présentés dans le tableau ci-contre les avantages et inconvénients des spermicides :

| Avantages des spermicides | Inconvénients des spermicides |
|---|---|
| Ne nécessite pas de prescription médicale | A une faible efficacité si utilisé seul |
| Ne contient pas d'hormones modifiant le cycle menstruel féminin | Doit être à disposition lors du rapport sexuel |
| Ne nécessite pas de prise quotidienne | Application supplémentaire nécessaire de spermicide avant tout rapport sexuel |
| | Ecoulement de spermicide à l'extérieur du vagin |
| | Pas de protection contre les ITSS |
| | Augmentation du risque d'apparition d'infections urinaires récurrentes |

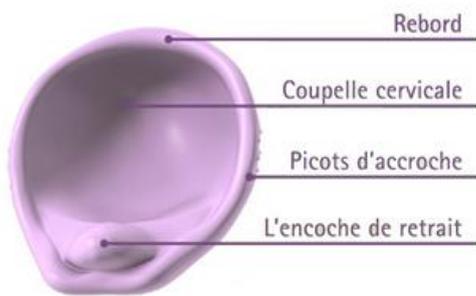
(16)

- Diaphragmes et capes cervicales

Les diaphragmes (ex : Caya®) sont constitués d'une fine membrane en silicone (pour limiter les allergies) en forme de dôme, maintenue par un anneau souple. Ils mesurent approximativement 67mm sur 75mm et doivent s'insérer dans le vagin avant le rapport sexuel afin de bloquer l'entrée des spermatozoïdes dans l'utérus.

Les capes cervicales (ex : Femcap®) sont formées d'une cupule en silicone placée au fond du vagin et maintenue au niveau du col de l'utérus par un effet ventouse. Il en existe 3 tailles en fonction de la parité : 22mm, 26mm et 30mm. Elles jouent un rôle de barrière physique entre les spermatozoïdes et le col utérin.

Il est toujours recommandé de les utiliser en association aux spermicides pour une meilleure efficacité.



- Coupelle en silicone : recouvre le col de l'utérus.
- Rebord : souple, il garantit un bon positionnement.
- Picots d'accroche : facilitent l'introduction dans le vagin.
- Ergot de retrait : facilite le retrait du diaphragme du vagin.



FIGURE 10: COMPOSITION D'UN DIAPHRAGME ET CAPE CERVICALE (17) (18)

Les diaphragmes et les capes cervicales peuvent être introduits au moment du rapport sexuel et également jusqu'à 2 heures avant celui-ci. La femme doit le laisser en place durant 6 heures après le rapport et le retirer dans les 24 heures pour le diaphragme et dans les 48 heures pour la cape cervicale.

On peut les laver à l'eau savonneuse, puis les sécher et les remettre dans leur boîte respective puisqu'ils sont réutilisables plusieurs fois.

Ces deux méthodes conviendront aux femmes à qui la pose, la vérification, le retrait et l'entretien ne gêneront pas. (19)

Voici un tableau montrant les avantages et les inconvénients des capes cervicales :

| Avantages des capes cervicales | Inconvénients des capes cervicales |
|---|---|
| <p>Pas de CI médicale, ni d'EI connus</p> <p>Réversible immédiatement</p> <p>Peut être placé à l'avance discrètement</p> <p>Sans latex, hypoallergénique et de longue durée</p> <p>Tolérance supérieure à celle des diaphragmes</p> <p>Diminue le risque de cancer du col de l'utérus</p> | <p>Taux d'échec élevé en cas de mauvaise utilisation</p> <p>Nécessité d'un médecin formé pour la mise en place de la cape cervicale</p> |

Quand les capes cervicales sont utilisées correctement et lors de tout rapport sexuel alors leur efficacité est supérieure à celle des spermicides et est équivalente à l'emploi des préservatifs masculins. (20)

c) Dispositif intra-utérin

Le DIU (dispositif intra-utérin) existe depuis près de 40 ans en France et est actuellement le moyen de contraception le plus utilisé par les femmes dans le monde.

Il existe 2 types de DIU : le DIU au cuivre et le DIU hormonal.

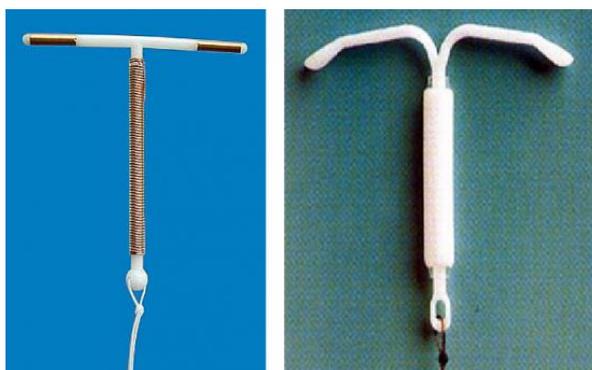


FIGURE 11: DIU AU CUIVRE ET DIU HORMONAL (18)

Les DIU ralentissent la progression des spermatozoïdes en rendant plus difficile leur pénétration dans la glaire cervicale et empêchent ainsi la nidation. De plus, ils rendent l'endomètre impropre à la nidation par une réaction inflammatoire aseptique qui diminue la capacité d'implantation d'un éventuel œuf fécondé.

Ces faits sont dus à plusieurs mécanismes :

- au niveau de la glaire cervicale : il altère la mobilité, et donc le pouvoir fécondant des spermatozoïdes
- au niveau de la cavité utérine : il a un effet cytotoxique et altère le transport des spermatozoïdes
- au niveau ampullaire : il altère les interactions entre les gamètes
- au niveau tubaire : il perturbe la mobilité des gamètes
- au niveau de l'endomètre : il altère le phénomène d'implantation embryonnaire par réaction inflammatoire (5)

Le DIU au cuivre :

Gynelle 375® , Mona Lisa Cu 375® , NT 380® , UT 380® , TT380®

Ce DIU est un petit dispositif en plastique de 3 à 4 cm en forme de « T » recouvert d'un ou plusieurs fils de cuivre ; non hormonal et efficace entre 5 et 10 ans. L'efficacité du stérilet est proportionnelle à sa teneur en cuivre : plus le DIU contient de cuivre, plus il est efficace. Et pour avoir une efficacité satisfaisante, la surface du cuivre doit être au-dessus de 250 mm².

Ce DIU au cuivre peut être inséré dans l'utérus par un gynécologue, une sage-femme ou un médecin expérimenté et à n'importe quel moment du cycle. Cependant il peut rendre les règles plus longues et plus abondantes.

Il peut être d'ailleurs utilisé comme contraception d'urgence dans les 5 jours suivants le rapport, puisqu'il possède une action immédiate sur les spermatozoïdes présents dans l'utérus. Il coûte une trentaine d'euros et est remboursé à 65% par l'Assurance Maladie.

Le DIU hormonal :

Mirena® , Kyleena® , Jaydess®

Il délivre du Lévonorgestrel est constitué d'un corps en « T » en polyéthylène et sulfate de baryum avec en son sein un réservoir de Lévonorgestrel (soit un progestatif de 2^{ème} génération). Mirena® permet de libérer 20g de Lévonorgestrel par jour au niveau de la cavité utérine et pendant une durée de 5 ans. La patiente est alors protégée 2 jours après l'implantation du stérilet.

Ce DIU réduit la taille de la paroi utérine, d'où une perte de sang moins abondante pendant les règles, voire une disparition. Il peut entraîner tout comme les pilules contraceptives progestatives des EI tels que des céphalées, des mastodynies, voire une poussée d'acné. (21)

Voici un tableau comparatif des 3 DIU au Lévonorgestrel existant sur le marché :

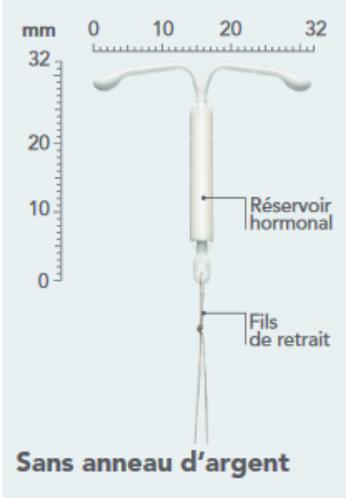
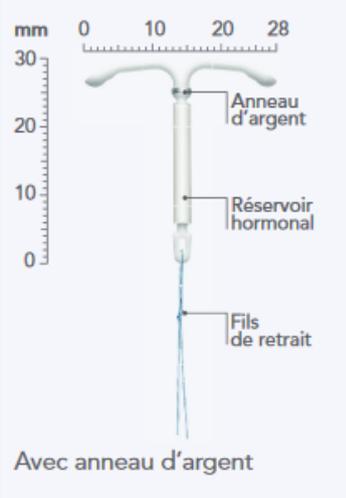
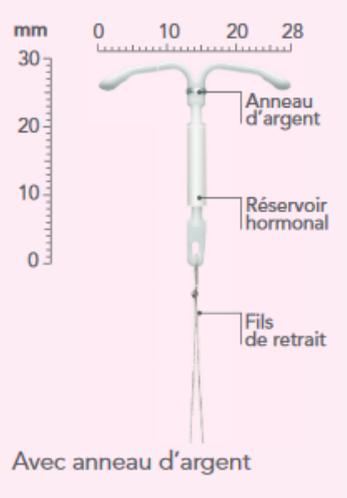
| | Mirena® LNG 52 mg | Kyleena® LNG 19,5 mg | Jaydess™ LNG 13,5 mg |
|-----------------------------|---|--|---|
| Indication | Contraception <i>Ménorragies sans cause retrouvée</i> | Contraception | Contraception |
| Durée maximale de pose | 5 ans | 5 ans | 3 ans |
| Couleur des fils de retrait | Marron | Bleu | Marron |
| Aspect du DIU |  <p>Sans anneau d'argent</p> |  <p>Avec anneau d'argent</p> |  <p>Avec anneau d'argent</p> |

FIGURE 12: DIFFERENCES ENTRE MIRENA, KYLEENA, ET JAYDESS (22)

Le système intra-utérin Jaydess® est plus fin et plus court que Mirena® avec une action similaire. C'est pourquoi ce DIU est recommandé chez les jeunes femmes n'ayant jamais eu d'enfant. De plus, Jaydess® est visible à l'échographie contrairement à Mirena® puisqu'il contient un anneau d'argent dans la gaine en plastique et serait 2 fois plus fiable. Son taux d'hormones est réduit de moitié comparé à Mirena®, ce qui le rend mieux toléré par les femmes et entraîne donc moins d'EI. Sa petite taille facilite la pose et la rend indolore, et son retrait peut se faire à tout moment. L'inconvénient majeur reste son coût onéreux puisqu'il s'élève à 500 euros pour une période d'efficacité de 3 ans. (23)

Kyleena® est un système intra-utérin avec un dosage intermédiaire entre Mirena® et Jaydess®, son prix est d'une centaine d'euros et est remboursé à 65% par la Sécurité Sociale. La pose dans la cavité utérine se fait durant les 7 jours suivants le premier jour des règles. (24)

d) Contraception estroprogestative

La contraception EP constitue la première méthode de contraception chez les femmes en France.

Elle associe un estrogène de synthèse qui est l'éthinylestradiol (EE) avec un progestatif. Cependant ces contraceptifs diffèrent par plusieurs éléments :

- La nature du progestatif : ce qui donne une pilule de 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} génération
- La dose d'EE : ce qui définit un dosage normodosé ou minidosé
- La répartition de ces deux hormones durant le cycle menstruel : ce qui détermine la phase monophasique, biphasique ou triphasique

Ces contraceptifs agissent par rétrocontrôle négatif de l'EE sur l'axe gonadotrope.

Les avantages de cette méthode sont qu'ils régularisent le cycle menstruel, ils diminuent l'abondance des règles, le syndrome prémenstruel et les dysménorrhées.

La dose d'estrogène :

L'EE est un dérivé du 17 β -oestradiol et est donc par conséquent un estrogène de synthèse.

Les pilules de 1^{ère} et 2^{ème} génération contiennent 30 à 50 μ g d'EE, tandis que celles de 3^{ème} génération sont à 15 à 35 μ g d'EE.

De plus, les pilules contenant moins de 50 μ g d'EE sont dites « minidosées » et celles contenant 50 μ g d'EE sont dites « normodosées ».

Le type de progestatif :

Les progestatifs sont dérivés de la progestérone et ont différentes actions en fonction de leur classe :

-les dérivés de la nortestostérone

Ceux de 1^{ère} génération ont une forte activité androgénique : ils diminuent la tension mammaire mais augmentent le risque d'acné et d'hirsutisme.

Ceux de 2^{ème} génération ont moins d'EI que les précédents (exemple : le Lévonorgestrel contenu dans Minidril®, Adepal® et Trinordiol®)

Ceux de 3^{ème} génération ont une activité androgénique plus faible et sont moins dosés en EE (exemples : le Désogestrel dans Nuvaring®, le Norgestimate dans Evra®)

-les dérivés de la 17 α -spironolactone

Appelées également pilules de 4^{ème} génération, elles présentent un risque thrombotique deux fois plus élevé que celles de 2^{ème} génération comme par exemple la Drospirénone contenu dans Jasminelle®.

On peut distinguer les pilules EP en 4 générations différentes :

| | Dose d'EE | Progestatif |
|--|---------------|--|
| 1^{ère} génération (n'est plus commercialisé) | 30-40 μ g | Noréthistérone Norgestriénone |
| 2^{ème} génération | 20-50 μ g | Lévonorgestrel Norgestrel |
| 3^{ème} génération | 15-40 μ g | Désogestrel Gestodène Norgestimate |
| 4^{ème} génération | 20-30 μ g | Drospirénone |

Les pilules combinées :

Il existe 3 classes distinctes de pilules combinées :

1-les pilules monophasiques avec une quantité égale d'EE et de progestatif dans chaque comprimé (exemples : Belara®, Jasmine®, Jasminelle®, Leeloo®, Ludéal®, Minidril®, Optidril®, Optilova®, Varnoline®, Zoely®)

2-les pilules biphasiques avec une dose plus élevée d'EE et/ou de progestatif dans la deuxième moitié du cycle (exemple : Adépal®, Pacilia®)

3-les pilules triphasiques avec des doses variables d'EE et/ou de progestatif durant le cycle menstruel (exemples : Triella®, Trinordiol®, Daily®, Triafermi®). (5) (25)

Voici un schéma récapitulatif des pilules existantes classées par génération :

| | Marque de pilule | Nombre de comprimés | Œstrogène (en µg/comprimé) | Progestatif (en µg/comprimé) |
|---|---|--|--|---|
| Pilule de 2^{ème} génération | Leeloo Gé / Lovavulo G | 21 | Ethinylestradiol 20 | Lévonorgestrel 100 |
| | Optilova | 21 blancs actifs 7 rouges inactifs | Ethinylestradiol 20 | Lévonorgestrel 100 |
| | Minidril / Ludéal G | 21 | Ethinylestradiol 30 | Lévonorgestrel 150 |
| | Optidril | 21 jaunes actifs 7 rouges inactifs | Ethinylestradiol 30 | Lévonorgestrel 150 |
| | Adépal / Pacilia G | 7 blancs 14 orangés | Ethinylestradiol 30 Ethinylestradiol 40 | Lévonorgestrel 150 Lévonorgestrel 200 |
| | Trinordiol / Daily G | 6 orangés 5 blancs 10 jaunes | Ethinylestradiol 30 Ethinylestradiol 40 Ethinylestradiol 30 | Lévonorgestrel 50 Lévonorgestrel 75 Lévonorgestrel 125 |
| Pilule de 3^{ème} génération | Mélodia / Minesse | 24 jaunes actifs 4 blancs inactifs | Ethinylestradiol 15 | Gestodène 60 |
| | Varnoline continu | 21 jaunes actifs 7 blancs inactifs | Ethinylestradiol 30 | Désogestrel 150 |
| | Méliane / Carlin 20 / Harmonet | 21 | Ethinylestradiol 20 | Gestodène 75 |
| | Mercilon / Désobel Gé 20 | 21 | Ethinylestradiol 20 | Désogestrel 150 |
| | Minulet / Carlin 30 | 21 | Ethinylestradiol 30 | Gestodène 75 |
| | Varnoline / Désobel Gé 30 | 21 | Ethinylestradiol 30 | Désogestrel 150 |
| | Perléane | 6 beiges 5 marrons 10 blancs | Ethinylestradiol 30 Ethinylestradiol 40 Ethinylestradiol 30 | Gestodène 50 Gestodène 70 Gestodène 100 |
| Triafémi | 7 blancs 7 bleu ciel 7 bleu foncé | Ethinylestradiol 35 | Norgestimate 180 Norgestimate 215 Norgestimate 250 | |
| Pilule de 4^{ème} génération | Jasmine | 21 | Ethinylestradiol 30 | Drospirénone 3 |
| | Jasminelle | 21 | Ethinylestradiol 20 | Drospirénone 3 |
| | Jasminelle continu | 21 jaunes actifs 7 blancs inactifs | Ethinylestradiol 20 | Drospirénone 3 |
| | Yaz | 24 jaunes actifs 4 blancs inactifs | Ethinylestradiol 20 | Drospirénone 3 |
| Œstrogène « naturel » | Qlaira | 2 jaunes foncés 5 rouges 17 jaunes claires 2 rouges foncés 2 blancs inactifs | Valérate d'estradiol 3 Valérate d'estradiol 2 Valérate d'estradiol 2 Valérate d'estradiol 1 Valérate d'estradiol 0 | Diénogest 0 Diénogest 2000 Diénogest 3000 Diénogest 0 Diénogest 0 |
| | Zoely | 24 blancs actifs 4 jaunes inactifs | Estradiol 1500 | Acétate de Nomégestrel 2500 |
| Progestatif seul microdosé | Microval | 28 | | Lévonorgestrel 30 |
| | Cérazette / Antigone Gé | 28 | | Désogestrel 75 |
| Progestatif seul normodosé | Lutenyl 5mg | 2 x 10 | | Acétate de Nomégestrel 5mg |
| | Luteran 10mg | 2 x 10 | | Chlormadinone 10mg |

FIGURE 13: TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTES PILULES (26)

e) Contraception progestative

Comme leur nom l'indique, ces pilules ne contiennent pas d'œstrogène mais uniquement un progestatif, d'où le risque thrombotique inférieur.

Les pilules progestatives contiennent soit le Désogestrel, soit le Lévonorgestrel comme progestatif de synthèse. Avec le Désogestrel, les patientes n'auront alors pas de règles tandis qu'avec le Lévonorgestrel, les règles apparaîtront toutes les 4 semaines.

Cependant, la différence majeure entre ces 2 pilules est le délai de prise en cas d'oubli puisqu'il est de 3 heures pour la pilule au Lévonorgestrel (Microval®) contre 12 heures pour celle au Désogestrel (Cérazette® qui a pour génériques Optimizette, Antigone, Claréal Gé), ce qui laisse une manœuvre plus importante pour la patiente.

Si le délai est dépassé, il faut prendre le comprimé oublié le plus vite possible en plus du comprimé habituel et utiliser en plus des préservatifs durant les 7 jours suivants l'oubli.

Ces pilules augmentent la viscosité de la glaire cervicale pour empêcher l'entrée des spermatozoïdes et elles empêchent la nidation de la muqueuse utérine. De plus, l'ovulation est bloquée avec le Désogestrel, ce qui explique l'absence de règles.

Comme toute pilule, il faut la prendre tous les jours en continu à heure régulière. La plaquette contenant 28 comprimés, la patiente ne doit pas faire d'arrêt entre 2 plaquettes.

Les EI majeurs sont des spottings, un réveil de l'acné, des troubles de l'humeur, des mastodynies, une prise de poids, des nausées ainsi que des céphalées. (27)

Le tableau ci-joint met en avant les différences majeures entre les 2 pilules progestatives Cérazette® et Microval® :

| | Cérazette / Optimizette Antigone / Claréal Ge | Microval |
|--------------------|---|---|
| Progestatif | Désogestrel | Lévonorgestrel |
| Délai d'oubli | 12 heures | 3 heures |
| Présence de règles | Non | Oui |
| Mode d'action | Supprime l'ovulation et épaissit les sécrétions du col de l'utérus afin de bloquer les spermatozoïdes | Epaissit les sécrétions du col de l'utérus afin de bloquer les spermatozoïdes |

3) L'efficacité des moyens de contraception : indice de Pearl

Les moyens contraceptifs ne sont pas efficaces à 100%. On mesure l'efficacité théorique d'une méthode contraceptive grâce à l'indice de Pearl qui est égal au pourcentage de grossesses non désirées sur une durée d'utilisation correcte d'un an de la méthode.

En revanche, l'efficacité pratique permet de détecter le nombre de grossesses non désirées sur un échantillon de femmes utilisant correctement ou non la méthode au quotidien (oublis de prise éventuels de la pilule, usage incorrect des préservatifs etc)

| Efficacité comparative des principales méthodes contraceptives | | |
|--|-----------------|---------------------|
| Méthode | Indice de Pearl | Efficacité pratique |
| Œstroprogestatifs (pilule) | 0,3 | 8 |
| Progestatifs (pilule) | 0,3 | 8 |
| Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel | 0,2 | 0,2 |
| Dispositif intra-utérin au cuivre | 0,6 | 0,8 |
| Préservatifs masculins | 2 | 15 |
| Spermicides | 18 | 29 |
| Diaphragme et spermicides | 6 | 16 |
| Cape cervicale | 9 à 26 | 16 à 32 |
| Méthodes naturelles | 1 à 9 | 20 |
| Implants | 0,05 | 0,05 |

FIGURE 14: INDICE DE PEARL DES DIFFERENTES METHODES CONTRACEPTIVES (20)

Sur ce tableau, on peut constater que la méthode contraceptive la plus efficace est l'implant puis le stérilet, et que la moins fiable est l'utilisation des spermicides. (28)

4) Les problèmes d'observance

a) Les oublis de pilules

La pilule est et reste le contraceptif féminin le plus fréquemment utilisé avec un indice de Pearl compris entre 0,1 à 0,9. Cependant pour avoir l'efficacité escomptée, la pilule doit être bien prise tous les jours à la même heure, puisque c'est la diffusion constante du taux d'hormones dans le corps qui assure la protection contre une grossesse non désirée.

La pilule est donc un moyen très fiable, mais près de 9% des femmes sous pilule tombent enceinte la première année d'utilisation par manque d'observance, soit près d'une femme sur dix.

Si l'oubli de la pilule a eu lieu pendant la première semaine de la plaquette et dépasse un délai de 12 heures (sauf 24h pour Zoely® et 3h pour Microval®) et que des rapports sexuels ont eu lieu durant les 7 jours précédant cet oubli, alors il existe un risque de grossesse. En effet, la protection assurée par la pilule n'est effective qu'après 7 jours de prise continue, d'où la nécessité de prendre la pilule du lendemain.

Le schéma suivant explique très clairement que faire en cas d'oubli d'un comprimé :

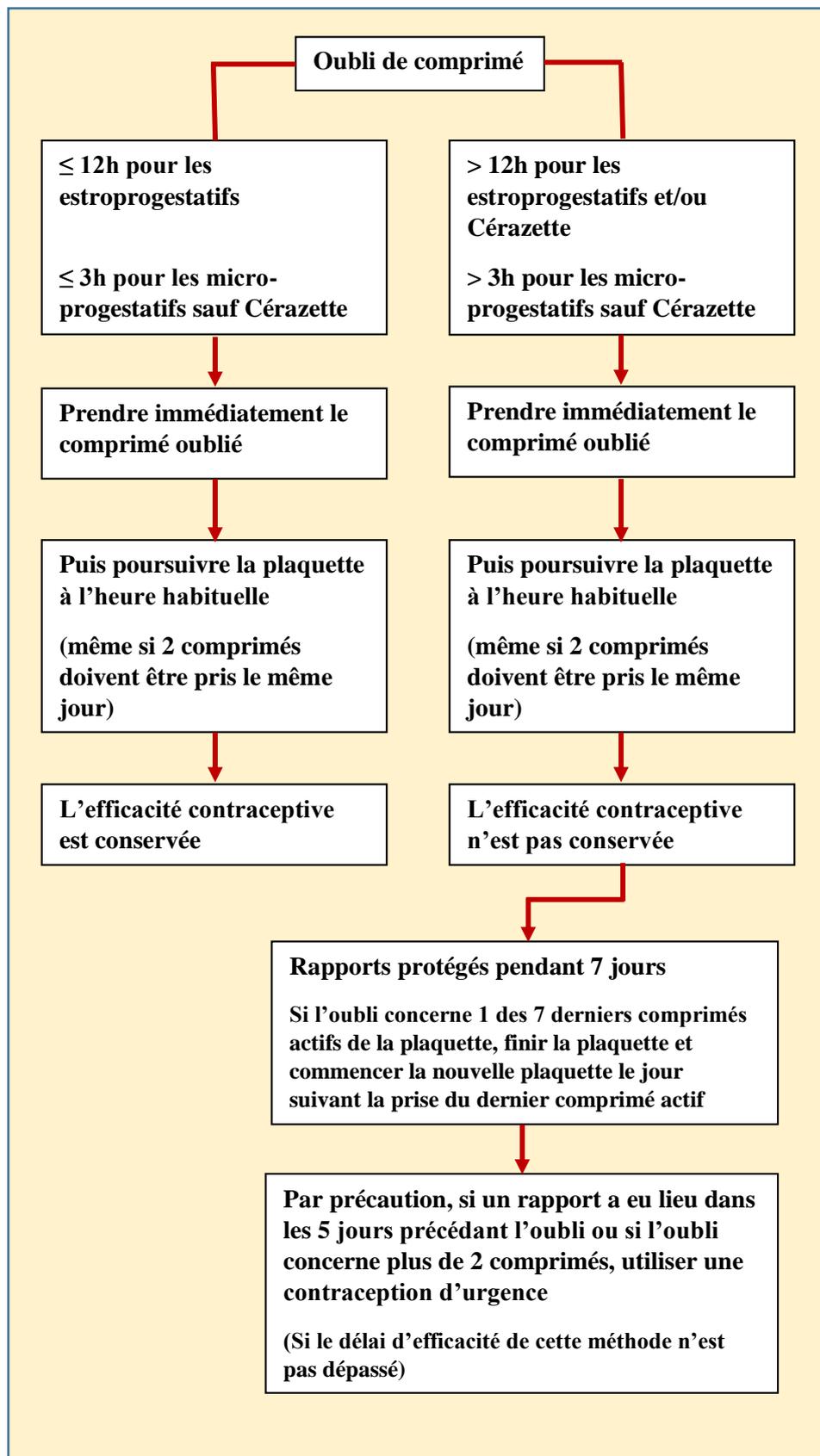


FIGURE 15: CONDUITE A TENIR EN CAS D'OUBLI D'UNE PRISE DE PILULE (29)

- *Si l'oubli de la pilule a lieu pendant la 1^{ère} ou la 2^{ème} semaine de la plaquette :*

Dès la constatation de l'oubli de prise de la pilule, la femme doit prendre le comprimé le plus rapidement possible, et si le délai maximal a été atteint alors il faut employer une seconde méthode contraceptive telle que l'utilisation de préservatifs durant les 7 jours suivants. Ensuite la patiente continue normalement sa plaquette en effectuant la semaine de pause habituelle.

- *Si l'oubli de pilule a lieu pendant la 3^{ème} semaine de la plaquette :*

Il faut prendre le comprimé oublié le plus rapidement possible et terminer la plaquette normalement mais sans faire les 7 jours de pause s'il s'agit d'une plaquette de 21 comprimés. Pour les plaquettes de 21+7 comprimés inactifs, il ne faut pas prendre les 7 derniers comprimés inactifs et commencer une nouvelle plaquette directement. (30)

Sur une période de 6 mois, 617 gynécologues ont inclus 3316 patientes dans le cadre de l'étude Coraliance. Cette étude de cohorte a observé la fréquence des oublis de pilule contraceptive mais également le comportement des femmes face à ces oublis. Les résultats ont permis de démontrer l'importance du phénomène de non-observance puisque près de 22,5% des patientes ont eu un oubli au cours du dernier cycle.

De plus, on constate que ces oublis sont particulièrement fréquents au début du cycle, qui correspond à la période la plus critique en terme de risque de grossesse. Ceci concerne les femmes de tout âge et de tout milieu socio-professionnel. Suite à leur oubli, 39 % lisent la notice de la pilule, 32% d'entre elles ne font absolument rien et 28% demandent conseil (63% auprès de leur gynécologue, 18% se tournent vers leur médecin généraliste, 17% vers leur entourage et 11% uniquement vers le pharmacien). (31)

b) La contraception d'urgence

La contraception d'urgence est une méthode de rattrapage utilisée suite à un rapport sexuel non ou mal protégé comme par exemples la rupture d'un préservatif, l'oubli de la pilule, des vomissements ou diarrhée après la prise de la pilule, l'absence de contraception, un décollement du patch contraceptif ou encore une expulsion de l'anneau vaginal.

Cette méthode contraceptive dite d'urgence est à utiliser de manière exceptionnelle et le plus rapidement possible après le rapport, car son efficacité diminue avec le temps.

Le comprimé agit en retardant l'ovulation, mais il n'est pas efficace si une grossesse est déjà en cours.

Il existe 2 pilules du lendemain :

- Levonorgestrel (Norlevo®) qui doit être prise au maximum 72 heures après le rapport, soit 3 jours plus tard.
En 2013, les résultats de deux études cliniques ont vu le jour sur le plan européen : il a été conclu que l'efficacité de Norlevo® était réduite chez les patientes pesant plus de 75kg, et qu'elle était même totalement inefficace chez les patientes pesant plus de 80kg. Cette mise en garde chez les femmes en surpoids figure désormais dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) français de cette spécialité.
- Ulipristal (Ellaone®) qui doit être prise au maximum 120 heures après le rapport, soit 5 jours plus tard.
Selon des études comparatives, le risque de grossesse sous Norlevo® est multiplié par 4,4 chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30. Ce risque est multiplié par 2,6 chez les femmes ayant pris Ellaone® et toujours avec un IMC supérieur à 30.

En cas de vomissements dans les 3 heures, il faut reprendre un autre comprimé. Il n'est pas recommandé de prendre la pilule du lendemain 2 fois dans le même cycle. (32) (33)

Pour les mineures, la contraception d'urgence est gratuite, anonyme, sans nécessité d'ordonnance. Elle peut être délivrée en pharmacie, auprès d'une infirmière scolaire ou encore dans un centre de planification familial.

Pour les majeures, elle peut être obtenue sans ordonnance dans une pharmacie, et est remboursé à 65% par la sécurité sociale avec ordonnance.

Comme évoqué précédemment, le DIU au cuivre peut aussi être utilisé comme contraceptif d'urgence dans les 5 jours suivants le rapport non protégé. En effet, il possède un effet spermicide qui rend les spermatozoïdes inactifs. Il ne permet pas de bloquer l'ovulation mais il agit sur la muqueuse utérine en empêchant la fixation d'un ovule fécondé dans l'utérus. La pose dure environ 2 minutes par un professionnel de santé et avant celle-ci on évalue à l'aide d'une tige souple graduée la profondeur, la forme et la sensibilité de l'utérus. Ensuite le stérilet peut être laissé en place pour devenir un moyen contraceptif quotidien.

Si l'accident a eu lieu à cause d'un oubli de pilule contraceptive, il faut la poursuivre et utiliser en complément des préservatifs à chaque rapport sexuel jusqu'aux règles suivantes. En cas de retard de règles de 5 à 7 jours, il est conseillé de faire un test de grossesse. (9) (34) (35)

5) Les consultations médicales

a) Les bilans biologiques

L'intérêt majeur de réaliser un bilan biologique avant la prise d'une contraception est de vérifier l'absence de contre-indication.

En effet, il est possible que le traitement hormonal oestro-progestatif entraîne certaines modifications biologiques pouvant entraîner dans certains cas l'arrêt du traitement. C'est pour cela qu'il faut également vérifier la bonne tolérance biologique de la contraception hormonale dans le temps.

Si la patiente n'a absolument aucun antécédent, le premier bilan biologique se fera dans les 3 à 6 mois après le début de la contraception. Le bilan biologique est ensuite renouvelé tous les 5 ans si les examens sont normaux et en l'absence de toute maladie personnelle ou familiale.

En revanche, en cas d'antécédents familiaux de diabète ou de dyslipidémie, le bilan biologique est renouvelé initialement tous les 3 à 6 mois.

Le bilan biologique de base comprend les examens suivants :

- Glycémie à jeun permettant de dépister un diabète
- Cholestérolémie totale et triglycérides détectant des anomalies lipidiques
- Frottis cervico-vaginal : examen cytologique (étude de l'aspect des cellules) qui permet de dépister un cancer de l'utérus
- Une mammographie : cet examen radiographique des seins permet le dépistage du cancer du sein
- En cas d'antécédent personnel ou familial de maladie thrombo-embolique, un bilan évalue les paramètres de l'hémostase.

Toutes les pathologies citées précédemment constituent une CI à la contraception hormonale. (36)

b) Interrogatoire

Le but de l'entretien est de prescrire une méthode anticonceptionnelle la plus appropriée possible. Lors de son entretien, le gynécologue interroge la patiente sur ses antécédents.

Tout d'abord les antécédents contraceptifs permettent de s'informer sur le passé contraceptif éventuel de la patiente tout comme la nature, la durée, la tolérance, l'efficacité et le motif d'arrêt de la ou les méthodes de contraception déjà employée(s).

Ensuite, les antécédents gynécologiques sont intéressants à connaître pour préciser l'âge des premières règles, la longueur et régularité des cycles, la durée et abondance des règles, ainsi que les troubles gynécologiques fonctionnels éventuels tels que la dysménorrhée, le syndrome prémenstruel, les métrorragies, les douleurs pelviennes, les leucorrhées, ou les mastodynies.

Ce professionnel de santé se renseigne sur les antécédents obstétricaux suivants :

- Le nombre de grossesses antérieures, le poids des enfants à la naissance et l'âge de la mère à chaque accouchement, ainsi que la durée de l'allaitement maternel
- Une hypertension artérielle (HTA) gravidique isolée
- Une cholestase gravidique
- Un diabète gestationnel
- Un accouchement prématuré
- Une fausse couche spontanée ou provoquée
- Une grossesse extra-utérine

Le gynécologue demande aussi les antécédents chirurgicaux, surtout les interventions chirurgicales telles que la chirurgie pelvienne ou mammaire, la cholécystectomie ou encore l'appendicectomie compliquée en péritonite.

Pour finir, il se renseigne sur les antécédents médicaux importants à connaître en vue d'une contraception hormonale :

- L'âge de la ménopause dans la famille
- Cancer de l'ovaire ou du sein dans la famille
- Diabète familial
- Troubles de l'hémostase dans la famille
- Antécédents familiaux thromboemboliques artériels et veineux
- Affections cardiovasculaires chez un parent (HTA, coronaropathies)
- Hyperlipidémie familiale
- Terrain migraineux ou céphalalgique familial (37)

Le spécialiste demande à la patiente les traitements pris à long terme pour écarter toute contre-indication (CI) ou interaction médicamenteuse (IM) avec les contraceptifs oraux :

| Médicaments pouvant entraîner l'échec de la contraception | Médicaments pouvant accentuer l'action des CO | Médicaments dont la clairance peut être atténuée par les CO |
|---|--|--|
| Carbamazépine Griséofulvine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rifampicine Ritonavir Millepertuis Topiramate | Acétaminophène Erythromycine Fluoxétine Fluconazole Fluvoxamine Jus de pamplemousse Néfazodone Vitamine C | Amitriptyline Caféine Cyclosporine Diazépam Imipramine Phénytoïne Sélégiline Théophylline |

(38)

c) Examen clinique

Durant l'examen clinique, le gynécologue précise l'âge, le poids, la taille, le tabagisme de la patiente. Dès l'inspection, il faut noter une éventuelle acné qui conduira à une pilule triphasique au Norgestimate, ou à une pilule oestro-progestative de 3^{ème} ou 4^{ème} génération (Désogestrel, Gestodène, Drospirénone), ainsi que l'existence d'éventuelles varices qui prédisposent aux thromboses veineuses.

L'examen se poursuit par l'inspection et la palpation des seins, une auscultation cardiaque afin de rechercher une CI cardiologique aux EP ou aux DIU, la mesure de la pression artérielle, la palpation de l'hypocondre droit à la recherche d'une affection hépatique.

Concernant l'examen génital : on examine le col utérin afin de connaître la taille du col et son orientation, l'abondance, la viscosité et la limpidité du mucus cervical qui est un excellent reflet de l'imprégnation oestrogénique de la patiente.

La patiente devra par la suite pratiquer des frottis cervicaux de dépistage, et noter d'éventuelles lésions du col utérin. Cet examen identifie la position de l'utérus, sa taille, sa consistance et sa déviation par rapport à la ligne médiane.

Au terme de cet examen, il faut choisir une méthode de contraception conforme (adaptée au terrain) et répondant au désir de la patiente. Il faut l'informer des principaux bénéfices et risques, des EI essentiels de la contraception choisie, et du mode d'administration.(37)

d) Le prélèvement vaginal pour les DIU

Avant la pose du DIU, il est nécessaire de réaliser un examen gynécologique qui permettra l'évaluation des éléments suivants : l'adhésion de la patiente, l'absence de CI générales et locales, la normalité du frottis sanguin et du prélèvement vaginal réalisés au préalable si la patiente présente des signes d'infections (39)

En effet, il existe un risque de maladie inflammatoire pelvienne qui est de 1,6 femmes sur 1000 par an et qui survient généralement dans les 20 premiers jours après l'insertion du DIU. Ce risque est majoré en cas d'infection à Chlamydia Trachomatis ou encore à Neisseria Gonorrhoeae lors de la pose, c'est-à-dire en cas d'exposition aux IST. C'est pour cela qu'il faut dépister ces IST avant la pose du DIU en faisant un prélèvement vaginal ou de l'endocol.

Les facteurs de risque de transmission d'une IST (risque à 99,3%) ont été définis dans l'étude de Grentzer et al : un âge inférieur ou égal à 25 ans, des partenaires sexuels multiples, l'utilisation non systématique de préservatifs, et/ou l'antécédent personnel d'IST.

Cependant, selon le Collège Américain des gynécologues et obstétriciens, il ne faut pas attendre le résultat du prélèvement vaginal pour implanter le DIU, ni entamer une antibioprophylaxie. Si la patiente est positive au test, alors elle devra être traitée rapidement et le retrait du DIU n'est pas jugé nécessaire. (40)

e) Les signes thrombogènes

L'estrogène contenu dans les pilules favorise la coagulation du sang, ce qui rend le sang moins fluide et entraîne au long cours un caillot sanguin que l'on appelle thrombose. Cette hormone modifie significativement la pression dans les vaisseaux sanguins, ainsi que la fonction des parois veineuses.

Le risque de thrombose veineuse est donc majoré sous contraceptif hormonal mais encore davantage en cas de présence des facteurs de risque suivants :

- un voyage de longue durée, une station assise prolongée
- des varices susceptibles d'entraîner une insuffisance veineuse chronique, et donc d'altérer la circulation veineuse au niveau des jambes
- une opération qui augmente le risque de thrombose veineuse
- une immobilisation par un plâtre puisque la pompe musculaire du mollet est considérablement ralentie
- un cancer, une tumeur maligne qui accentue la coagulation du sang
- un âge avancé puisque dès 60 ans le risque est multiplié par 10. (41)

Lors d'une recherche basée sur 25 publications et incluant 26 études, on a obtenu une incidence de 0,19 et 0,37 pour 1000 femmes/an de thrombose veineuse chez les non-utilisatrices de pilule contraceptive issues de 2 cohortes.

Le risque relatif de thrombose veineuse sous pilule contraceptive combinée est de 3,5. Ce risque est notamment 50 à 80% plus élevé pour les pilules contenant de l'EE, du Gestodène, du Désogestrel ou du Drospirénone par rapport aux pilules contenant du Lévonorgestrel. (42)

Le risque de thrombose artérielle (pouvant engendrer un AVC ou une crise cardiaque) est accentué si la femme fume, a un âge supérieur à 35 ans, est en surpoids ou obèse, a une HTA chronique, a des antécédents familiaux d'AVC ou de crise cardiaque, a une hypercholestérolémie ou est diabétique. (43)

f) Les recommandations

Le modèle « BERCER » de l'OMS propose un cheminement de la consultation médicale et du suivi des patientes en 6 étapes distinctes qui sont les suivantes :

-BIENVENUE :

La première étape vise essentiellement l'établissement d'une relation de confiance entre le soignant et la patiente. Il doit la rassurer sur la confidentialité des entretiens, et lui définir les objectifs et le déroulement des prochains entretiens.

-ENTRETIEN :

Cette phase doit être interactive, le soignant doit recueillir diverses informations sur la patiente comme ses antécédents personnels et familiaux, ses pathologies, ses besoins. A donc lieu un examen clinique et un échange concernant l'expérience de la patiente en matière de contraception et sa vision des choses à ce sujet. Tout cela permet d'aboutir à un développement d'un diagnostic éducatif.

-RENSEIGNEMENT :

Le soignant doit expliquer clairement, de manière ordonnée et individualisée les informations à la patiente. Il doit s'adapter à ses connaissances personnelles, et s'assurer de la bonne compréhension de la consultante. Sont alors évoqués les bénéfices, inconvénients, EI, CI et coûts des méthodes préférées de la patiente. Il lui remet une brochure, et lui indique la méthode qu'il trouve la plus appropriée et la plus adaptée à sa situation personnelle.

-CHOIX :

Le soignant répète à la patiente qu'elle seule est décisionnaire du choix de sa contraception. Pour l'aider dans sa réflexion, les avis de son entourage et de son partenaire peuvent être décisionnels. Le soignant s'assure à la fin de l'entretien que la patiente est pleinement d'accord de la méthode choisie et qu'elle n'a pas de réticences.

-EXPLICATION :

Le soignant explique alors le mode d'utilisation de la méthode optée, avec éventuellement une démonstration pour illustrer ses propos. Il lui indique où se procurer la contraception et que faire en cas de problèmes quelconques. Sont abordées également les raisons médicales pouvant justifier son retour, ainsi que la planification de la prochaine consultation.

-RETOUR :

Ces consultations de suivi permettent d'occasionner une réévaluation de la méthode contraceptive et de vérifier la satisfaction de la patiente vis-à-vis de celle-ci. Le soignant s'intéresse et répond aussi aux questions que peut se poser la patiente. Une autre consultation est alors programmée pour un suivi permanent. (44)

6) Freins à la contraception

| Freins | | Type de méthode | | | | | | | Leviers d'action | |
|---|--|----------------------|--------------------|----------------------|----------------|-----|--------------------|---------------------|------------------|--|
| | | Pilule contraceptive | Patch contraceptif | Implant contraceptif | Anneau vaginal | DIU | Méthodes barrières | Méthodes naturelles | | Méthodes définitives |
| Méconnaissance des risques et des contre-indications | <p>Croyance erronée que le DIU est contre-indiqué chez les nullipares.</p> <p>Surestimation des complications des DIU (grossesses extra-utérines, infections pelviennes).</p> <p>Sous-estimation des effets indésirables des pilules de 3^e et 4^e génération.</p> | ✓ | | | | ✓ | | | | Formation initiale et continue des médecins généralistes, gynécologues, et sages-femmes. |
| Méconnaissance de certains contraceptifs | | | | | ✓ | | ✓ | | | Formation initiale et continue des médecins généralistes, gynécologues et sages-femmes. |
| Formation technique insuffisante ou réticence à la réalisation de gestes techniques | <p>Pose de DIU.</p> <p>Retrait d'implants expliquant leur réticence à en poser.</p> | | | ✓ | | ✓ | | | | Formation initiale et continue en particulier des médecins généralistes. |
| Contraintes matérielles et de temps pour la pose de DIU | <p>Contraintes matérielles liées à l'absence fréquente du matériel nécessaire à la pose de DIU chez les médecins généralistes.</p> <p>Contraintes liées au mode de prise en charge (paiement à l'acte).</p> | | | ✓ | | ✓ | | | | Information sur les kits de pose et de retrait d'implant et de DIU. |
| Réticence à informer et à proposer une contraception définitive | <p>Difficulté à porter atteinte à l'intégrité du corps dans une optique préventive.</p> <p>Méconnaissance de la loi de 2001.</p> | | | | | | | | ✓ | <p>Information des femmes et des hommes sur ces méthodes.</p> <p>Formation des médecins.</p> |

FIGURE 16: LES FREINS A LA CONTRACEPTION (33)

Peu de femmes n'ont recours à aucune contraception ; cependant le choix de recourir à une méthode contraceptive peut être freiné par des facteurs psychologiques (par la réticence de certaines femmes à consulter un professionnel de santé, puisque l'on va entrer dans leur intimité, et leur poser un certain nombre de questions), des facteurs informationnels, socio-économiques (coût de certaines méthodes surtout chez les personnes en situation précaire), culturels, liés à l'âge (certaines femmes peuvent avoir des idées reçues sur leur fertilité, en particulier les filles mineures et les femmes de plus de 40 ans).

Pour contrer ces multiples freins, des leviers d'action à l'accès à la contraception ont été identifiés :

- Faciliter l'information du grand public sur les dispositifs d'accès à la contraception et sur le rôle du médecin traitant
- Mettre en œuvre et élaborer des évaluations sur des protocoles de coopération entre professionnels de santé concernant la prescription contraceptive
- Appliquer et évaluer les dispositions légales concernant l'éducation à la sexualité dans les établissements scolaires
- Etendre le système du tiers payant aux mineures et jeunes de 18 à 25 ans
- Favoriser l'accès à une assurance santé complémentaire. (45)

II) Le patch contraceptif

1) Description et composition du patch

Le dispositif transdermique EP Evra est le seul patch contraceptif disponible en France actuellement, fabriqué par le laboratoire Janssen-Cilag.

Il s'agit d'un contraceptif hormonal combiné EP qui permet une amélioration de l'observance dont on connaît les conséquences sur les grossesses non désirées, une bonne inhibition de l'activité folliculaire et une sécurité contraceptive de 48 heures en cas d'oubli de changement de patch.

Description du patch :

Le conditionnement primaire est un sachet composé des 4 couches suivantes de l'intérieur vers l'extérieur : un film de polyéthylène de faible densité, une feuille d'aluminium, un film de polyéthylène de faible densité et une couche de papier blanchi à l'extérieur.

Le conditionnement secondaire correspond aux sachets situés dans la boîte en carton. Chaque boîte contient des sachets individuels de 3 ou 9 patches Evra. (46)



FIGURE 17: CONDITIONNEMENT SECONDAIRE DU PATCH EVRA (47)

Composition qualitative et quantitative :

Ce patch contraceptif de type matriciel très mince, de couleur beige, de 4,5 cm sur 4,5 cm contient la Norelgestromine qui est un progestatif, et l'Éthinylestradiol qui est un estrogène. Ce dispositif transdermique délivre une dose de 203 µg/24h de Norelgestromine et 33,9 µg/24h d'Éthinylestradiol et ceci pendant une durée d'une semaine de traitement.

Les excipients présents sont le polyéthylène, le polyester, la crospovidone (E1202), le lauryl lactate, l'adhésif contient du polyisobutylène et du polybutène. Sont présents également le polyéthylène téréphtalate et le polydiméthylsiloxane. (37)

2) Règles d'utilisation du patch

L'indice de Pearl d'Evra® est compris entre 0,72 et 0,90 selon le mode de calcul dans les essais cliniques.

Evra® est un dispositif transdermique qui doit être appliqué et laissé en place durant une semaine complète, trois semaines successives, suivi d'une semaine d'arrêt sans patch. La patiente doit appuyer fermement sur le patch pour obtenir une bonne adhérence des bordures.



FIGURE 18: EVRA PLACE SUR LE CORPS (48)

Evra® doit être appliqué sur une peau propre, sèche, saine, intacte et sans pilosité, soit sur la fesse, l'abdomen, ou la face extérieure de la partie supérieure du bras ou la partie supérieure du torse, à un endroit où il ne subira aucune friction due à des vêtements serrés.

Evra® ne doit pas être placé sur les seins ou sur une peau rouge, irritée ou entaillée. De plus, il faut alterner l'emplacement de chaque nouveau patch afin d'éviter toute irritation éventuelle.

Il se commence le premier jour des règles et si on l'utilise en relai avec une autre méthode contraceptive alors on peut arrêter l'autre méthode n'importe quand et débiter Evra®.

Bien entendu, il est inutile de mettre plusieurs patchs en même temps sur le corps puisque cela n'augmentera absolument pas l'efficacité et aboutira à un surdosage. Il ne faut nullement découper le dispositif transdermique qui induirait une inefficacité.

La patiente peut le laisser durant son bain ou sa douche puisqu'il est résistant à l'eau. Par contre si l'on peut s'exposer sans problème avec au soleil, il faut éviter l'utilisation de crème solaire aux alentours du patch qui peut entraîner son décollement.

En cas de décollement complet ou partiel d'Evra®, son efficacité peut être compromise et il faut alors se reporter au résumé des caractéristiques du produit. (49)

Que faire en cas de décollement ou de retard d'application du patch ? [14] [15]

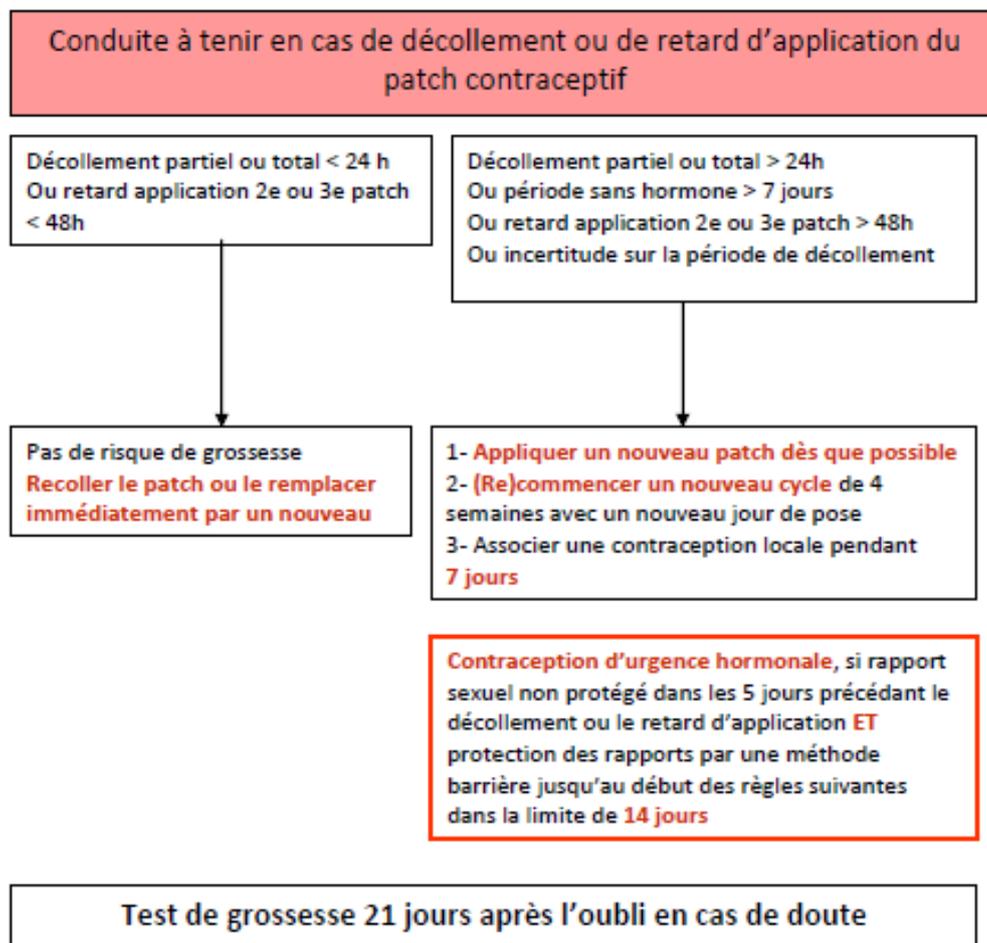


FIGURE 19: CONDUITE A TENIR EN CAS DE DECOLLEMENT DU PATCH (50)

Le patch est destiné aux femmes de 18 à 45 ans puisqu'aucune étude n'a été établie chez les mineures, d'où le fait qu'Evra soit contre-indiquée chez les femmes de moins de 18 ans. Il n'est pas recommandé chez les femmes fumeuses puisqu'il expose aussi au risque thromboembolique. (48)

3) Mécanisme d'action

Ce patch contraceptif agit en inhibant les gonadotrophines puisque l'EE (Ethinylestradiol) et la Norelgestromine possèdent des actions estrogéniques et progestatives. Il inhibe donc l'ovulation en modifiant la texture de la glaire cervicale et de l'endomètre. (43)

4) Pharmacocinétique

a) Absorption

Le niveau de Norelgestromine et d'EE présents dans le sérum atteint un plateau d'environ 48 heures suite à l'application du dispositif transdermique.

Après une semaine de port d'Evra®, on observe des concentrations à 0,8ng/ml de Norelgestromine et 50pg/ml d'EE.

Lors de multiples études, on a pu constater une petite augmentation des concentrations plasmatiques et de l'aire sous la courbe (ASC) de la Norelgestromine et de l'EE par rapport à la première semaine du cycle 1.

L'absorption de ces deux principes actifs (PA) a été également étudiée dans des conditions rencontrées dans un club de sport (sauna, jacuzzi...) et dans des bains d'eau froide. On ne remarque alors aucun effet significatif sur les valeurs de concentrations ou d'ASC par rapport aux conditions normales de port.

b) Distribution

La Norelgestromine, et le Norgestrel qui est son métabolite sérique, ont un taux important de liaison aux protéines sériques de l'ordre de 97%. La Norelgestromine est liée à l'albumine, tandis que le Norgestrel est lié essentiellement à la SHBG, qui limite alors son activité biologique. Quant à l'EE, il est largement lié à la protéine sérum albumine.

c) Métabolisme

La Norelgestromine est métabolisée en Norgestrel et en divers métabolites conjugués et hydroxylés au niveau hépatique. L'EE est métabolisé également en divers produits hydroxylés, ainsi qu'en glycuconjugués et sulfoconjugués.

d) Elimination

La demi-vie d'élimination moyenne de la Norelgestromine est de 28 heures et celle de l'EE est de 17 heures. Pour ce qui est de leurs métabolites, ils sont éliminés par voies rénale et fécale. (51)

5) Pharmacodynamie

Des analyses exploratoires de phase III ont été réalisées sur un échantillon de 3319 patientes pour voir si l'âge, l'ethnie et le poids jouent un rôle quelconque dans la survenue d'une grossesse sous Evra®. Ces analyses n'ont démontré aucune association pour l'âge et l'ethnie, cependant le poids jouerait un rôle dans la grossesse non désirée.

En effet, on a pu constater que 5 femmes sur les 15 étant tombées enceintes avaient un poids supérieur à 90kg. Et statistiquement, la plus grande proportion de grossesses chez ces femmes de poids supérieur est significative, ce qui montre qu'Evra® est moins efficace chez les femmes pesant plus de 90kg. (43)

6) Plan de prise du patch : observance et efficacité

Plusieurs études multicentriques ont permis d'évaluer le dispositif transdermique avec un échantillon de plus de 4600 femmes, dont 3300 ayant reçu le patch.

Deux études comparatives ont opposé le patch avec une contraception hormonale combinée et une troisième étude quant à elle n'était pas comparative. Ces essais ont abouti au fait que l'observance est significativement augmentée avec Evra® par rapport aux pilules EP avec respectivement 88,2% contre 77,7% de bonne observance. (52)

Durant des essais cliniques, il a été montré qu'Evra® a une efficacité et une tolérance comparables aux pilules contraceptives EP minidosées.

D'ailleurs, des essais de phase III publiés dans le Journal of the American Medicine Association (JAMA) ont été réalisés sur plus de 3300 femmes montrant l'efficacité semblable du patch contraceptif avec la pilule triphasique EP Trinordiol®. L'utilisation d'Evra® permettrait de contourner le problème d'observance de la pilule avec une prise quotidienne. (53)

La sécurité et l'efficacité ont été traitées chez des femmes âgées de 18 à 45 ans mais l'efficacité d'Evra® peut être altérée chez les femmes dépassant les 90kg selon les RCP.

Selon l'ANSM, le risque thromboembolique veineux d'Evra® est identique à celui des pilules EP de 3^{ème} ou 4^{ème} génération (soit multiplié par 2 par rapport aux pilules de 2^{ème} génération). (54)

7) Effets indésirables dus à l'utilisation quotidienne du patch

| Effets secondaires | Patch % | Contraception orale % | p |
|----------------------|---------|-----------------------|---------|
| Mastodynies | 19 | 6 | < 0,001 |
| Céphalées | 22 | 22 | 0,95 |
| Réaction cutanée | 20 | NR | NR |
| Nausées | 20 | 18 | 0,34 |
| Douleurs abdominales | 8 | 8 | 0,85 |
| Dysménorrhée | 13 | 10 | 0,04 |

FIGURE 20: EFFETS INDESIRABLES PRINCIPAUX D'EVRA (52)

D'après le tableau ci-dessus, on constate que les EI principaux du patch sont les céphalées, les nausées, les réactions cutanées (irritation, rougeurs transitoires) au niveau du site d'application, et surtout les mastodynies (tension mammaire) et les dysménorrhées en comparaison avec les pilules contraceptives.

Des infections vaginales, une prise de poids, des troubles de l'humeur et une fatigue inhabituelle ont également été reportés en plus faible fréquence. La patiente doit alors informer son médecin traitant et son pharmacien si l'un de ces EI apparaît durant le traitement.

Des complications très rares peuvent arriver chez certaines patientes fumeuses et nécessitent une consultation d'urgence auprès de son médecin traitant. Les signes d'aggravation sont des céphalées intenses, des douleurs thoraciques avec des difficultés respiratoires, une diminution de l'acuité visuelle, des paresthésies, des douleurs ou œdèmes au niveau de la cuisse ou du mollet. (55)

8) Contre-indications

Le dispositif Evra® ne doit pas être utilisé dans les cas décrits ci-dessous :

- Hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients
- Thrombose veineuse ou antécédents, avec ou sans embolie pulmonaire
- Thrombose artérielle ou antécédents (AVC, infarctus du myocarde)
- Migraine avec aura focale
- Présence de facteurs de risque graves concernant la survenue de thrombose artérielle : HTA sévère, diabète avec atteintes vasculaires, dyslipoprotéinémie héréditaire, prédisposition héréditaire aux thromboses veineuses et/ou artérielles
- Cancer du sein ou de l'endomètre avéré ou suspecté
- Maladie hépatocellulaire aiguë ou chronique
- Adénomes ou carcinomes hépatiques
- Hémorragie génitale anormale inexpliquée (49)

9) Interactions médicamenteuses

L'utilisation d'EVRA est déconseillée dans les situations suivantes :

- une allergie à l'un des PA ou des excipients
- un AVC ou une angine de poitrine actuel ou passé
- des troubles héréditaires de la coagulation qui augmentent le risque de formation de caillots de sang
- une atteinte d'une valvule du cœur actuelle ou passée
- un cancer des organes reproducteurs ou du sein
- une coloration jaune de la peau (jaunisse) attribuable à des stéroïdes ou à une obstruction des voies biliaires
- un diabète endommageant les vaisseaux sanguins
- une grossesse diagnostiquée
- une immobilisation prolongée
- une intervention chirurgicale augmentant le risque accru de caillots de sang
- une maladie du foie active
- une migraine accompagnée d'une aura focale
- une pression artérielle élevée (>160/100 mmHg)
- une affection vasculaire de l'œil
- un saignement vaginal anormal de cause inconnue
- un tabagisme important (plus de 15 cigarettes par jour) après l'âge de 35 ans
- un taux de cholestérol très élevé
- une tumeur du foie actuelle ou passée. (56)

On peut aussi ajouter tous les CI médicamenteuses cités au préalable pour les contraceptifs oraux. Si la patiente est sous traitement considéré comme CI avec le patch alors il faudra changer de méthode contraceptive.

10) Avantages et inconvénients de la voie transdermique

Les avantages de la voie transdermique sont les suivants :

- Médicament bien résorbé par voie cutanée, en continu et sur une longue période (une semaine pour la contraception)
- Contourne l'effet de premier passage hépatique
- Minimise les pics de concentration hormonale fréquemment rencontrés par voie orale avec l'obtention de concentrations hormonales stables au cours du temps
- Pas de risque d'échec en cas de diarrhée ou de vomissements puisque les hormones passent par l'épiderme
- Le patch atténue les symptômes du syndrome prémenstruel
- Les règles sont moins abondantes et/ou douloureuses et sont régulières
- L'acné peut diminuer chez certaines femmes
- L'effet contraceptif est réversible et sans influence sur la fécondité
- Le patch diminue les risques d'apparition de plusieurs cancers (ovaires, endomètre, colon) ou dysfonctionnements (tumeurs bénignes du sein, kystes aux ovaires, infections des trompes) ainsi que les symptômes secondaires à l'endométriose. (57)

Les inconvénients de la voie transdermique sont les suivants :

- Le patch est visible sur la peau et est par conséquent inesthétique
- Il peut entraîner des irritations cutanées (20%) ainsi que des nausées, céphalées, tensions mammaires, sautes d'humeur et spotting lors des premiers mois d'utilisation
- Il augmente légèrement le risque de cancer du sein et du col de l'utérus comparé aux femmes n'ayant pas de contraception hormonale.
- Il ne protège pas contre les IST
- Il a un coût relativement élevé de 15€ par mois
- Son AMM concerne uniquement les femmes de 18 à 45 ans donc il ne peut pas être utilisé chez les mineures (5) (58)

11) Conseils à l'officine

a) En cas d'oubli ou de décollement

Dans le cadre d'utilisation non conforme, c'est-à-dire au-delà de 48 heures, en cas d'oubli de changement de patch ou au-delà de 24 heures en cas de décollement, un nouveau cycle contraceptif de 4 semaines doit immédiatement être débuté en appliquant un nouveau patch, et l'utilisatrice doit associer des préservatifs au patch pendant la première semaine. Le « jour du changement du patch » est alors modifié.

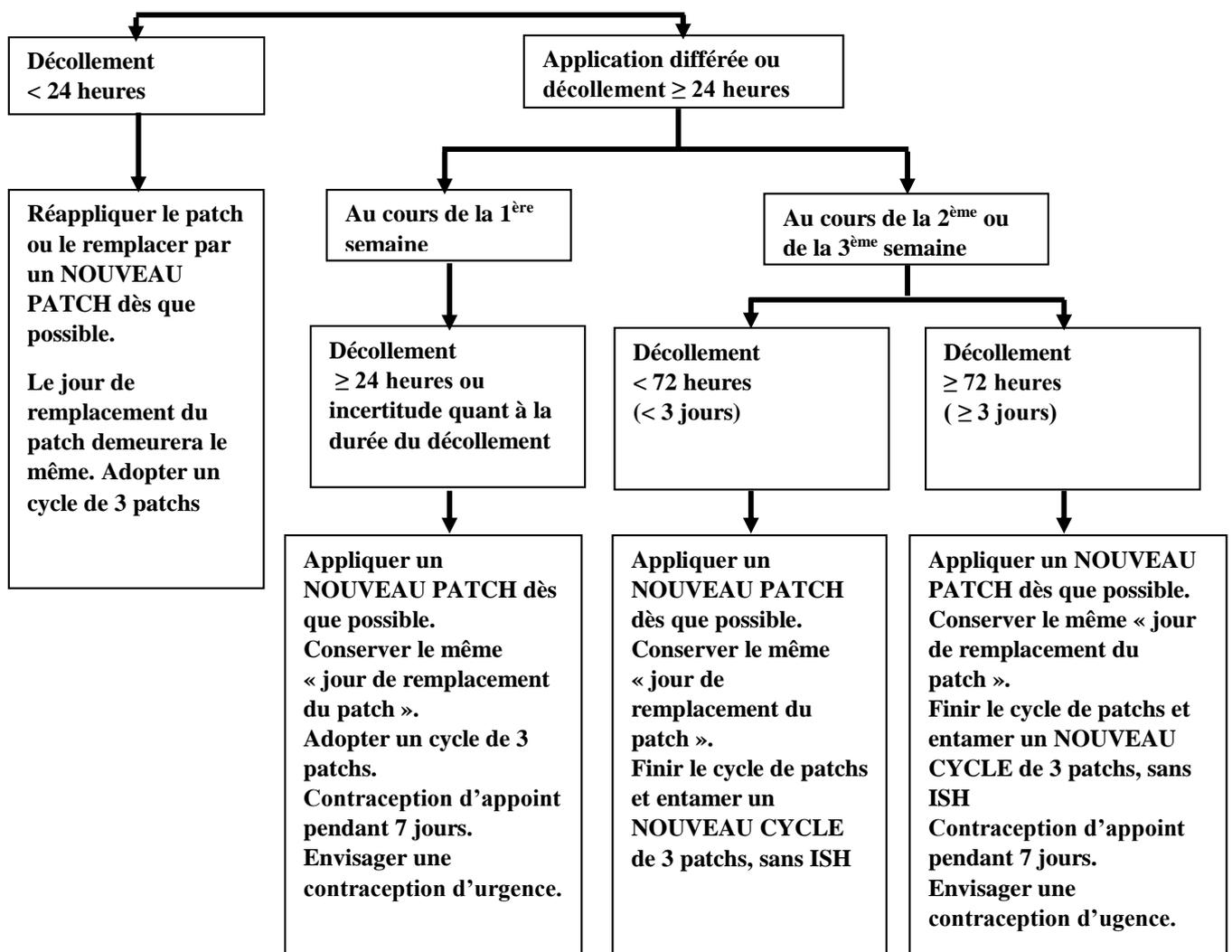


FIGURE 21: CONDUITE A TENIR EN CAS D'OUBLI DE PATCH (59)

b) Application et temps de pose

Pour garantir une bonne adhésivité, il est important de bien expliquer la technique de pose à la patiente. Elle doit appuyer fermement sur le patch pendant au moins 10 secondes et vérifier que les bords adhèrent correctement.

L'utilisatrice doit ouvrir la pochette contenant le patch avec précautions et éviter tout contact avec la surface adhésive après avoir décollé le film protecteur transparent.

Comme vu précédemment, le patch contraceptif doit être appliqué sur une peau propre, sèche, saine, intacte et sans poils, soit sur les fesses, l'abdomen, la face externe du bras ou la partie supérieure du torse à un endroit où il ne subira aucune friction due à des vêtements serrés. A chaque changement de patch, il convient d'alterner le site d'application.

Le patch ne doit pas être appliqué sur une peau irritée ou blessée, ou sur les seins, et il ne faut pas mettre de maquillage, de crème, de lotion, de poudre ou autre produit topique sur la zone cutanée où sera posé le patch. (37)

c) Par rapport à la forme galénique

En cas de décollement (qui survient dans 2% des cas), il faut appliquer le même patch au même endroit ou alors en mettre un nouveau dans les 48 heures.

Il ne faut pas rester sans patch pendant une durée supérieure à une semaine.

Le nouveau patch ne doit pas être placé sur la même zone que le précédent.

Le patch ne se pose pas sur une peau irritée, brûlée, coupée. Il faut éviter d'appliquer de la crème, de la lotion, ou du maquillage à l'endroit même du patch ou tout autour.

Il faut vérifier régulièrement que le patch est bien en place, surtout après une douche, un bain ou après avoir pratiqué de l'exercice physique.

Le patch a une durée de conservation de 2 ans. (60)

12) Comparaisons d'Evra® avec Lisvy® : un patch contraceptif plus récent mais retiré du marché

Lisvy® était un patch contraceptif combiné arrivé sur le marché en 2016, et qui libérait chaque jour dans l'organisme 13 µg d'EE et 60 µg de Gestodène (progestatif de 3^{ème} génération).

Tout comme Evra®, Lisvy® était à changer chaque semaine durant trois semaines puis une semaine d'arrêt était nécessaire. Son application était sur l'abdomen, les fesses ou la face externe du bras, et il nécessitait également une prescription médicale pour être délivré par le pharmacien.

Le tableau ci-dessous met en exergue les différences majeures entre Lisvy® et Evra®. Lisvy® était de forme ronde, transparent et possédait en plus une protection UV. Il avait pour avantages d'être deux fois plus petit qu'Evra®, mais par conséquent il délivrait deux fois moins de PA qu'Evra®. (61) (62)

| | Lisvy | Evra |
|--------------------------|-------------------|-------------------|
| Nombre de couches | 5 | 3 |
| Surface | 11cm ² | 20cm ² |
| Forme | rond | carré |
| Aspect | transparent | opaque |
| Protection UV | oui | non |

(63)

| Type de CHC | Composition de la CHC | Risque de MTEV ⁷ (IC 95%) | Risque de MTEV ⁵ (IC 95%) |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--|
| 3 ^e génération | Désogestrel ou gestodène + EE | 1,7 (1,4-2,0) | Désogestrel: 1,8 (1,4-2,2) Gestodène: 1,7 (1,0-2,7) |
| Autre génération | Drospirénone + EE | 1,7 (1,4-2,2) | 1,6 (1,1-2,2) |
| Autre génération | Acétate de cyprotérone + EE | 1,8 (1,4-2,3) | 1,6 (1,1-2,2) |
| Anneau vaginal | EE + étonogestrel | 1,7 (1,3-2,3) | - |
| Patch | EE + norgestimate | 1,5 (1,2-1,8) | - |

FIGURE 22: COMPARAISON DU RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE DE LISVY ET EVRA (64)

Cependant Lisvy® a subi une surveillance renforcée du fait du risque accru de thrombose veineuse chez les femmes et a été retiré du marché en 2018. (65) (66)

III) L'implant

1) Description et composition

Commercialisé en France par le laboratoire MSD sous le nom de Nexplanon® depuis 2011 (autrefois nommé Implanon®), cet implant se présente sous forme d'un bâtonnet cylindrique souple de couleur blanche formé d'une tige flexible non biodégradable de 4cm de long sur 2 mm de diamètre.

Il contient 68 mg d'Etonogestrel (métabolite actif du Désogestrel) donc uniquement un progestatif et comprend un noyau et une membrane. Le noyau est composé de cristaux d'Etonogestrel dispersés dans une matrice contenant 37% d'éthylène acétate de vinyle (EVA) et 15 mg de sulfate de baryum pour permettre sa localisation. Le noyau est entouré d'une fine membrane d'EVA qui assure une libération contrôlée du PA.(37)



FIGURE 23: IMPLANT NEXPLANON (67)

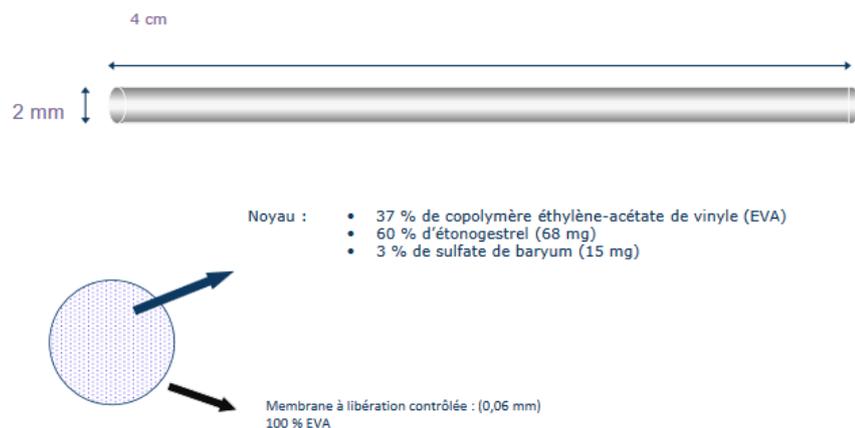


FIGURE 24: COMPOSITION DE L'IMPLANT (68)

De plus, son action s'étale sur 3 ans, est réversible et efficace à 99,9%.

Nexplanon® coûte une centaine d'euros et est remboursé à hauteur de 65% par l'Assurance maladie sur prescription médicale et à 100% si la patiente a une mutuelle adaptée. La pose peut être réalisée par un gynécologue, un médecin généraliste ou encore une sage-femme et ceci de façon superficielle. (69)

2) Mécanisme d'action

L'effet contraceptif de cet implant repose principalement sur l'inhibition de l'ovulation par le biais de l'inhibition du pic de LH (hormone lutéinisante). Son efficacité est renforcée par des modifications de la glaire cervicale s'opposant au passage des spermatozoïdes ainsi que des modifications endométriales vasculaires et hormonales. (37)

Une fois implanté sous la peau, Nexplanon® engendre une dilatation des orifices à la chaleur corporelle, ce qui libère une hormone progestative qui va diffuser dans la circulation sanguine. De ce fait, le cerveau perçoit ces hormones qui « simulent » une véritable grossesse. L'ovulation est donc interrompue, et ceci agit durant une période de 3 ans consécutifs.

3) Pharmacocinétique

a) Absorption

L'Etonogestrel est rapidement absorbé suite à l'insertion de l'implant. En effet, en l'espace d'une seule journée sont atteintes des concentrations plasmatiques inhibant l'ovulation. Sa biodisponibilité absolue est de 95%, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après un délai de 1 à 13 jours (correspondant à 472 et 1270 pg/ml).

Le PA contenu dans l'implant a une libération qui décroît au cours du temps. On observe une quantité de 60-70 µg d'Etonogestrel libéré par jour durant les 6 premières semaines pour atteindre 35-45 µg à la fin de la première année. L'Etonogestrel atteint 30-40 µg au bout de 2 ans puis 25-30 µg par jour au bout de 3 ans.

Cependant, les concentrations plasmatiques en Etonogestrel sont dépendantes du poids corporel de la patiente. On constate donc une variabilité imputée par des différences de poids corporel.

b) Distribution

La liaison de l'Etonogestrel aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 95-99%, principalement à l'albumine et à la SHBG. Son volume de distribution est de 220 litres.

c) Métabolisme

L'hydroxylation de l'Etonogestrel est engendrée par les enzymes hépatiques microsomiales, puis a lieu la réduction et la conjugaison en sulfates et glucuronides. C'est l'iso-enzyme CYP3A4 qui catalyse cette hydroxylation.

d) Elimination

La demi-vie d'élimination de l'Etonogestrel est de 25 heures et sa clairance plasmatique s'élève à 7,5L/h. Ces deux valeurs sont constantes durant les 3 années d'utilisation de Nexplanon®.

L'Etonogestrel et ses métabolites sont ensuite excrétés dans les urines et les selles sous forme de stéroïdes libres ou conjugués. (70)

4) Pharmacodynamie

L'Etonogestrel est le métabolite actif du Désogestrel et a une forte affinité pour le récepteur à la progestérone et une très faible affinité pour celui aux androgènes. Une fois Nexplanon® inséré, le pic d'Etonogestrel survient en 1 à 13 jours. Dès le lendemain de l'insertion, la concentration plasmatique de l'Etonogestrel est suffisante pour inhiber l'ovulation, et sa demi-vie d'élimination est d'environ 25 heures.

Sur les 3 ans d'utilisation de Nexplanon®, on constate une décroissance progressive des taux d'Etonogestrel puisqu'ils passent de 813 pg/ml le 4^{ème} jour à 156 pg/ml au bout des 3 ans. (71)

5) Pose de l'implant

Tout d'abord, le jour de la pose de l'implant dépend du contexte contraceptif de la patiente. Elle se fait dans les 3 premiers jours des règles pour les femmes n'étant pas sous contraception hormonale. Pour celles sous pilule EP, la pose a lieu dans la semaine qui suit la prise du dernier comprimé actif. En l'insérant au bon moment, l'implant est alors efficace immédiatement.

De plus, l'implant peut être mis en place également lors d'un accouchement ou d'une IVG. (72)

Pour poser correctement l'implant dans les règles de l'art, le médecin a besoin d'un certain nombre de matériels tels que l'implant, un patch anesthésiant Emla® à appliquer sur la zone d'insertion de l'implant (ou un anesthésique local à la xylocaïne en cas d'échec avec Emla®), un désinfectant cutané, une paire de gants, un stéri-strip pour refermer la zone d'insertion et une bande autoadhésive.



FIGURE 25: APPLICATEUR NEXPLANON (69)

Tout d'abord, toute manipulation doit respecter la règle de l'asepsie et doit être réalisée par un médecin expérimenté maîtrisant la technique. En effet, suite à de multiples problèmes de migration vasculaire de l'implant, les compétences et la pratique des médecins dans le domaine ont été réévaluées : une formation spécifique est désormais indispensable pour pouvoir réaliser les gestes et positionner correctement l'implant dans le bras des patientes.

La pose de l'implant se fait en sous-cutanée dans le bras non dominant de la patiente, et doit être palpable en touchant le bras. Le médecin doit rester assis pendant l'insertion de l'implant afin de voir nettement le point d'insertion et l'avancement de l'aiguille sous la peau par le côté.

Il demande alors à la patiente de s'allonger sur le dos et de mettre son bras non dominant replié en rotation externe. Le site de ponction doit se localiser sur la face interne du haut du bras, à environ 8-10 cm au-dessus de l'épicondyle médial de l'humérus et directement sous la peau en évitant les nerfs et les vaisseaux.

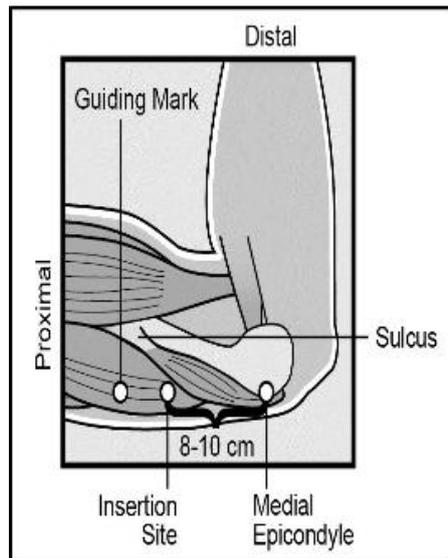


FIGURE 26: SITE D'INSERTION DE L'IMPLANT (68)

Le médecin marque les deux points à l'aide d'un marqueur stérile puis nettoie la zone avec une solution aseptique. Il anesthésie ensuite la zone à traiter à l'aide d'un spray anesthésiant ou avec une solution de 2 ml de lidocaïne directement sous la peau.

Il tend la peau de la patiente au niveau du site de ponction puis transperce la peau à l'aide de l'aiguille en suivant un angle inférieur à 30°. Il soulève la peau puis pousse l'aiguille sur toute la longueur à l'aide de l'applicateur et ce en position horizontale. Il doit ensuite déverrouiller la manette coulissante violette en la pressant légèrement vers le bas puis la faire glisser jusqu'à la butée.

L'aiguille étant enfermée dans l'applicateur, ce dernier peut être retiré aisément. Le médecin finit en contrôlant la présence et la bonne position de l'implant par palpation.

Il applique un pansement occlusif sur le site d'insertion à laisser 3 à 5 jours et pose un bandage compressif pour éviter la formation d'un hématome durant 24 heures. (70)

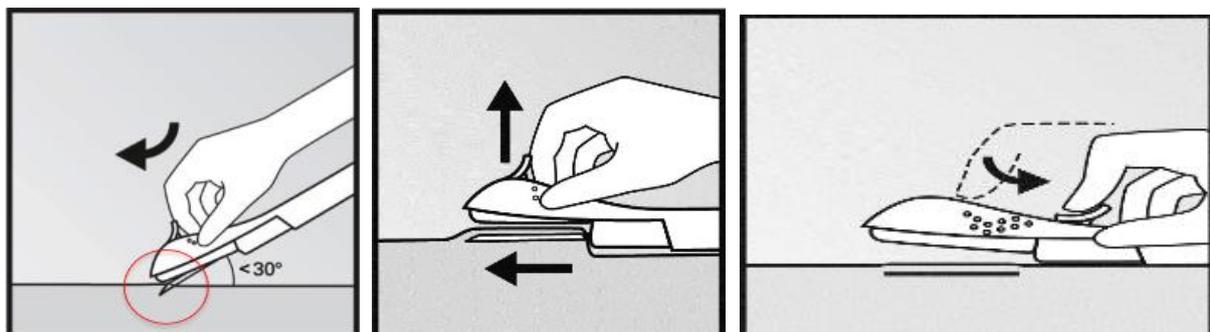


FIGURE 27: INSERTION DE L'IMPLANT (68)

6) Retrait de l'implant

Le retrait de l'implant peut se faire à tout moment dans les 3 ans suivant son insertion. Dès l'implant retiré, la femme retrouve ses cycles menstruels habituels de manière rapide. Un autre implant peut être posé le même jour et au même endroit que le précédent. (72)

Pour le retrait de celui-ci, il est nécessaire d'avoir à disposition une paire de gants, un bistouri, une lame de bistouri Swann Morton n°11, un set de suture comprenant une pince métallique et un champ opératoire à disposer sous le bras, ainsi qu'une aiguille intramusculaire afin d'immobiliser l'implant en position haute dans le but d'inciser plus facilement transversalement (69)

Pour le retrait, le médecin doit commencer par localiser l'implant par palpation, et marquer l'extrémité distale à l'aide d'un marqueur stérile. Il doit laver et désinfecter au préalable le bras de la patiente avant de procéder à l'anesthésie du bras avec 1ml de lidocaïne au niveau du site de l'incision. L'anesthésiant local doit bien être injecté sous l'implant afin de le garder à proximité de la surface de la peau.

Ensuite il doit faire une incision longitudinale de 2 mm en partant de l'extrémité distale de Nexplanon® et se diriger vers le coude de la patiente. Il doit alors pousser doucement l'implant jusqu'à ce que l'extrémité soit visible, puis le saisir à l'aide d'une pince afin de le retirer. (68)

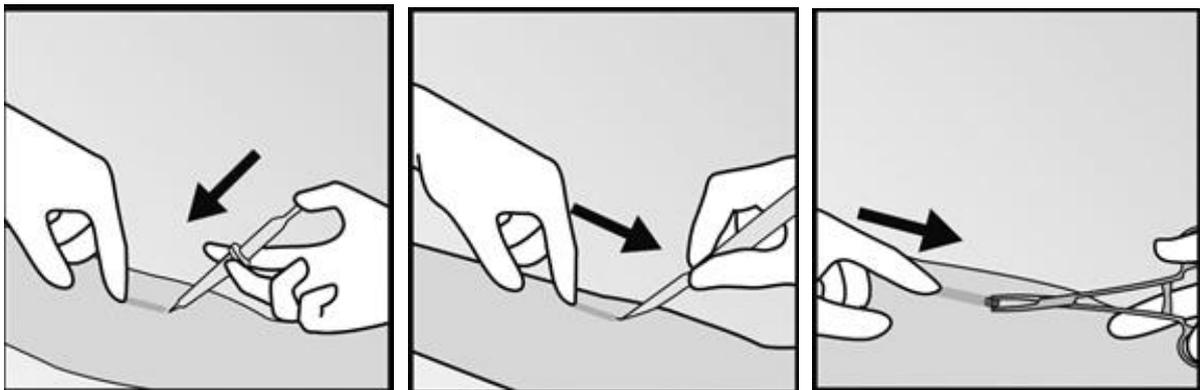


FIGURE 28: RETRAIT DE L'IMPLANT (70)

Si l'extrémité n'est malheureusement pas visible après l'incision, il faut insérer une pince à l'intérieur de celle-ci et la tourner avec son autre main puis retirer doucement la partie distale de l'implant. Si besoin, le médecin peut devoir éliminer le tissu fibreux situé autour de l'implant à l'aide d'une deuxième pince.

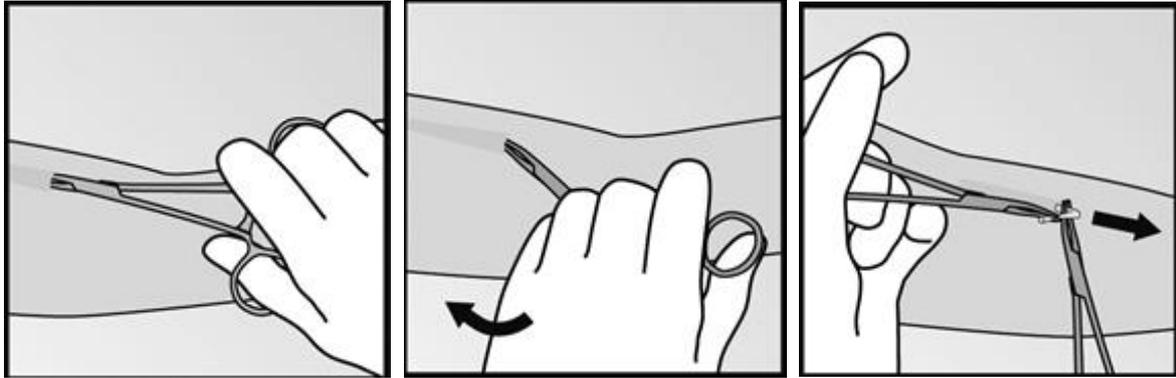


FIGURE 29: RETRAIT DE L'IMPLANT SI L'EXTREMITÉ N'EST PAS VISIBLE APRES L'INCISION (70)

7) Efficacité

L'implant présente peu de danger, et peut être utilisé chez n'importe quelle femme de l'adolescence à la cinquantaine, et même par les fumeuses. (73)

Inséré correctement par le médecin, l'implant contraceptif protège d'une éventuelle grossesse indésirable dans plus de 99% des cas. (74)

8) Acceptabilité : effets indésirables

Sur un échantillon de 108 femmes sous Nexplanon®, la durée moyenne d'utilisation était de 16 mois, avec 29 retraits constatés.

Chez 74% de ces femmes, le fait d'avoir une contraception longue et peu contraignante était leur principale motivation. On a constaté que 81% des femmes étaient satisfaites de l'implant, avec tout de même 1 femme sur 2 ayant des EI.

Sur cet échantillon, seules 62% des femmes envisageaient de renouveler cette méthode contraceptive et se faire poser un nouvel implant.

Elles décrivent en premier lieu des troubles du cycle menstruel dans 83% des cas (tels que des métrorragies ou encore des aménorrhées) qui sont donc la cause majeure du choix de retrait de l'implant dans 41% des cas. Ensuite viennent la prise de poids, les céphalées, les problèmes d'acné, les mastodynies, et la baisse de la libido. (75)

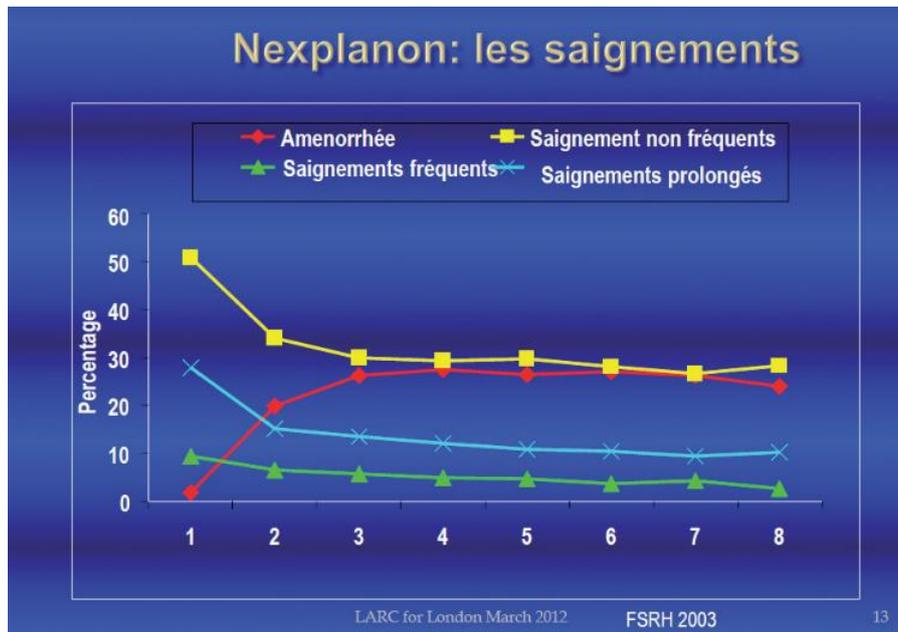


FIGURE 30: LES SAIGNEMENTS POSSIBLES SOUS NEXPLANON (67)

A travers cette courbe, on remarque que 10% des femmes sous Nexplanon® présentent des saignements fréquents et près de 20% ont des saignements prolongés.

Les autres EI majeurs de l'implant mis en avant dans le tableau ci-dessous sont les troubles cutanés et notamment l'acné, les mastodynies, les céphalées, une prise de poids ou encore des douleurs abdominales.

| Effets indésirables | Fréquence |
|--------------------------|-----------|
| Acné | 15 % |
| Mastodynies | 9,1 % |
| Céphalées | 8,5 % |
| Prise de poids | 6,4 % |
| Douleurs abdominales | 4,3 % |
| Vertiges | 2,9 % |
| Troubles de la libido | 2,9 % |
| Douleurs d'insertion | 2,6 % |
| Instabilité émotionnelle | 2,5 % |
| Nausées | 2 % |

FIGURE 31: EI OBSERVES CHEZ LES FEMMES TRAITÉES PAR NEXPLANON (52)

Nexplanon® expose également à des risques éventuels :

Des problèmes d'insertion et de retrait peuvent survenir occasionnellement. Dans certains cas, l'implant peut se situer ailleurs que dans le bras et donc la femme est exposée à un risque éventuel de grossesse : il faut retirer l'implant à l'hôpital le plus rapidement possible. On note également d'autres types de problèmes tels qu'une douleur, une irritation, un gonflement, une cicatrice au niveau du site d'insertion, ou encore une infection. (76)

9) Contre-indications

L'implant ne doit pas être utilisé chez les femmes ayant présenté l'une des situations ci-dessous :

- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou excipients
- Accident thromboembolique veineux évolutif : phlébite, embolie pulmonaire
- Cancer du sein ou antécédents
- Ictère ou maladie du foie ou tumeur du foie bénigne ou maligne ou antécédent
- Saignements vaginaux inexplicables (49)

Si l'un des cas cités ci-dessus se présente alors la patiente doit consulter directement son médecin traitant.

10) Interactions médicamenteuses

De multiples IM entrent en jeu avec les hormones non naturelles dont voici les principales modifiant la cinétique et exposant à un sur-risque de grossesse non désirée.

Les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont susceptibles d'augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs (ex : Ritonavir, Efavirenz, Amprenavir).

Les inhibiteurs du CYP3A4 (ex : Kétoconazole, Itraconazole, Clarithromycine, Fluconazole, Diltiazem, Erythromycine) peuvent également augmenter les concentrations sériques des progestatifs. (68)

S'ajoutent à la liste certains épileptiques (Phénobarbital, Phénytoïne, Topiramate, Carbamazépine, Oxcarbazépine), les antituberculeux (Rifampicine, Rifabutine), l'antifongique Griséofulvine et la plante médicinale Millepertuis. (73)

11) Avantages et inconvénients de la voie transcutanée

| Avantages | Inconvénients |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> -Sa grande efficacité -Sa durée d'action de 3 ans -Invisible et indolore -Pas de prise quotidienne donc pas de risque d'oubli -Pose et retrait faciles et rapides -Effet contraceptif immédiat dans les 24 heures suivant la pose -Prix attractif de 50€ pour 3 ans avec le remboursement de la sécurité sociale -Ne contient pas d'œstrogène donc pas de risque d'accident veineux -Efficacité maintenu en cas de vomissements ou diarrhées | <ul style="list-style-type: none"> -Peu de médecins sont formés à la manipulation de l'implant -Hématome et/ou cicatrice sur le site d'insertion -Prise de poids possible -Poussée d'acné possible -Modifications éventuelles du cycle menstruel (aménorrhée ou saignements vaginaux irréguliers, d'intensité réduite ou augmentée) -Gêne parfois ressenti durant les rapports sexuels |

(50)

L'implant présente un certain nombre d'intérêts puisqu'il ne nécessite aucune prise et aucun changement de la forme galénique durant une très longue période. De plus, il n'est pas visible à l'œil nu, et est très efficace d'après l'indice de Pearl.

Cependant, une prise de poids soudaine, des dérèglements hormonaux ou encore une poussée d'acné peuvent survenir chez certaines femmes employant cette méthode.

12) Conseils à l'officine

Il faut s'assurer que la patiente a bien reçu une brochure explicative sur le dispositif, ainsi qu'une carte patiente et un calendrier des saignements.

La carte patiente se trouve à l'intérieur de l'étui contenant Nexplanon®. Une fois installé, le médecin complète cette carte avec différentes informations telles que le numéro de lot, la date d'insertion, le bras dans lequel il a été inséré, ainsi que la date prévue de retrait de l'implant. Il faut rappeler à la patiente de la garder sur soi.

En ce qui concerne le calendrier des saignements, il permet d'obtenir une image du profil de saignement personnalisé. A l'aide de cela et d'autres facteurs extérieurs entrant en jeu, le médecin et la patiente prennent la décision de continuer l'implant ou alors de s'orienter vers une autre méthode contraceptive plus adaptée. (74)

13) Polémique d'Armentières avec Nexplanon®

En mai 2016 a eu lieu une polémique d'une Hazebrouckoise de 30 ans dont l'implant contraceptif posé à l'hôpital d'Armentières a migré du bras vers le poumon.

C'est pourquoi elle a fait appel au tribunal administratif malgré le fait que le directeur de l'hôpital défende son établissement en évoquant le fait que le médecin avait posé l'implant correctement en suivant les recommandations et en surveillant la patiente.

Mais selon l'avocat de la patiente, l'implant aurait été inséré en intraveineux et non en sous-cutané, c'est pourquoi ils n'ont pas réussi ni l'un ni l'autre à palper l'implant une fois installé. Donc Nexplanon® aurait migré vers le cœur sous l'effet du débit sanguin puis serait venu se loger au niveau de l'artère pulmonaire. Ceci pourrait favoriser une embolie pulmonaire, d'où l'inquiétude réelle de la patiente.

De plus, près de 11 cas similaires ont été dévoilés au grand jour, avec une migration de Nexplanon® dans les vaisseaux sanguins et plus particulièrement l'artère pulmonaire. Cela pourrait peut-être provenir d'une mauvaise manipulation lors de la pose de l'implant, par exemple dans une veine ou alors trop en profondeur. (77)

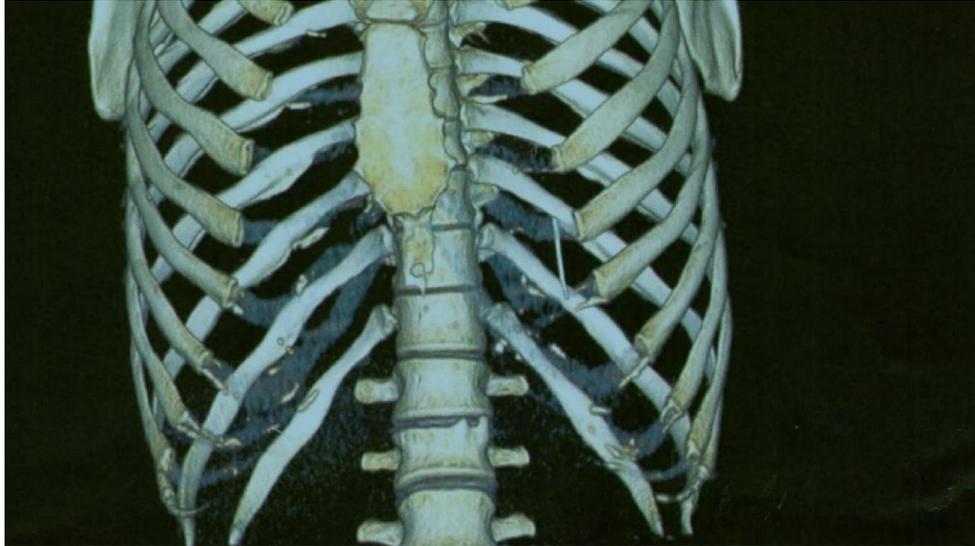


FIGURE 32: SCANNER MONTRANT LA LOCALISATION DE NEXPLANON DANS L'ARTERE PULMONAIRE (78)

C'est pourquoi depuis ces incidents, des modifications du RCP de Nexplanon® ont été mises en place afin d'informer davantage les professionnels de santé du risque potentiel de migration de l'implant :

-le médecin et la patiente doivent pouvoir palper l'implant au niveau du bras, dans le cas échéant une radiographie bidimensionnelle sera réalisée afin de vérifier la présence de l'implant dans le bras.

-une fois l'implant non palpable localisé, il est recommandé de le retirer sous guidage échographique.

-si l'implant est localisé dans le thorax alors une intervention chirurgicale ou endovasculaire peut s'avérer nécessaire pour effectuer son retrait. (79) (80)

IV) L'anneau Vaginal

1) Description et composition

Actuellement, le seul anneau vaginal contraceptif disponible en France est Nuvaring®, qui a pour générique Etoring sorti récemment sur le marché en septembre 2018.(81)

Cet anneau contraceptif est souple, transparent, en copolymère d'éthylène d'acétate de vinyle, de 54 mm de diamètre externe et 4 mm de diamètre de section. Placé dans le vagin, cet anneau libère en moyenne 15 µg/j d'éthinylestradiol et 120 µg/j d'Etonogestrel (métabolite actif du Désogestrel) pendant 3 semaines consécutives.

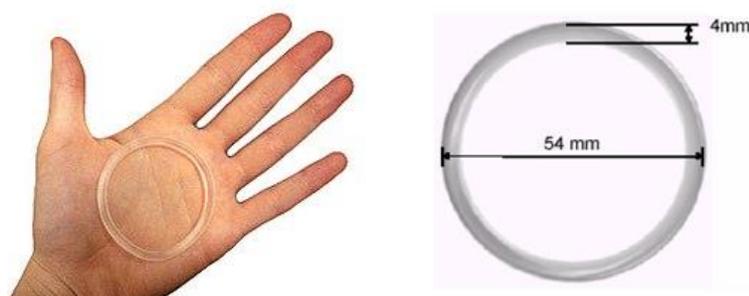


FIGURE 33: L'ANNEAU VAGINAL NUVARING (82) (83)

La posologie de Nuvaring® est la suivante : l'anneau est mis en place le premier jour du cycle dans le vagin pour une durée de 3 semaines consécutives, puis retiré une semaine au terme de ces 21 jours. Les hémorragies de privation surviennent pendant cet intervalle de temps sans anneau, habituellement 2 à 3 jours après le retrait de l'anneau.

Cet anneau vaginal convient particulièrement aux femmes voulant une contraception hormonale EP faiblement dosée, efficace et bien tolérée et qui souhaitent une administration mensuelle et non quotidienne. (37)

2) Mode d'utilisation

Nuvaring® doit être laissé en place durant 3 semaines sans interruption puis retiré pour faire une pause d'une semaine. La patiente doit alors retirer l'anneau elle-même 3 semaines après sa mise en place, le même jour de la semaine où celui-ci a été inséré et à la même heure.

La patiente doit utiliser un nouvel anneau vaginal après la semaine de pause (le même jour de la semaine), même si les règles ne sont pas terminées.

Comment la patiente doit insérer et retirer l'anneau ?

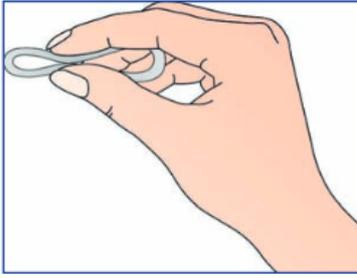
Tout d'abord, elle doit vérifier que la date d'utilisation n'est pas expirée. Elle doit bien se laver les mains avant de manipuler l'anneau, et choisir la position la plus confortable pour elle (debout avec une jambe relevée, accroupie ou allongée) comme le montre la figure 34.



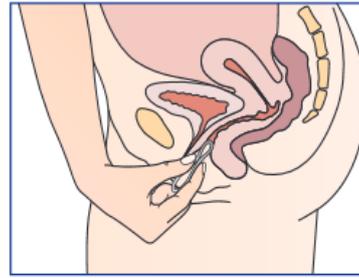
FIGURE 34: LES DIFFERENTES POSITIONS POUR INSERER NUVARING (84)

La patiente doit tenir l'anneau entre le pouce et l'index, le pincer puis l'introduire dans le vagin comme on peut le voir sur la figure 35.

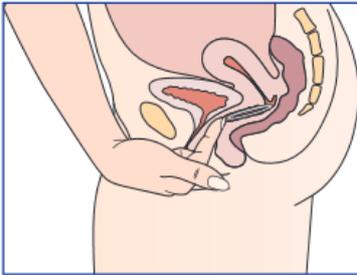
Après 21 jours, la patiente doit enlever l'anneau pendant 7 jours consécutifs. Pour cela, elle doit mettre l'index à l'intérieur du vagin sous le rebord de l'anneau ou alors le prendre entre le pouce et l'index pour le tirer vers l'extérieur. Après l'avoir retiré, Nuvaring® doit être remis dans son sachet d'origine et jeté avec les déchets ménagers, mais ne doit surtout pas être évacué dans les toilettes. (85) (86) (87)



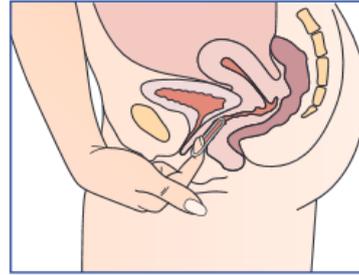
1. Tenez l'anneau NuvaRing entre le pouce et l'index.



2. Introduisez l'anneau dans votre vagin.



3. Poussez l'anneau en place avec votre index.



4. Pour retirer l'anneau, agrippez-le avec l'index et tirez.

FIGURE 35: COMMENT METTRE ET RETIRER NUVARING (88)

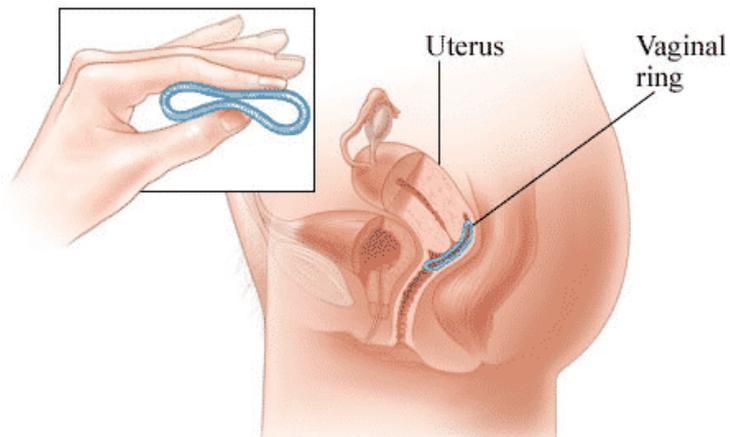


FIGURE 36: PLACE DE NUVARING DANS L'ORGANISME (89)

a) Quand mettre en place le premier anneau ?

- Si la patiente n'a pas utilisé de contraception hormonale au cours du dernier mois :

Elle doit mettre en place Nuvaring® le 1^{er} jour du cycle, soit le 1^{er} jour des règles. Celui-ci agit immédiatement, il n'est pas nécessaire d'utiliser d'autres précautions contraceptives.

Il est possible de mettre Nuvaring® entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour du cycle. Cependant, en cas de rapports sexuels au cours des 7 premiers jours d'utilisation, la patiente doit utiliser une deuxième méthode de contraception (un préservatif).

- Si la patiente a utilisé une pilule ou un patch au cours du dernier mois :

Elle doit utiliser Nuvaring® au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans sa pilule ou son patch.

- Si la patiente a utilisé une pilule uniquement progestative au cours du dernier mois :

Elle peut arrêter sa pilule n'importe quel jour et insérer Nuvaring® le jour suivant au moment où elle aurait dû prendre sa pilule. Cependant, elle doit utiliser impérativement une deuxième méthode contraceptive durant la première semaine de traitement.

- Si la patiente a utilisé un implant ou un DIU au cours du dernier mois :

Elle doit utiliser Nuvaring® le jour où son implant ou DIU est retiré. Cependant, elle doit utiliser également une deuxième méthode contraceptive durant la première semaine d'utilisation de l'anneau.

b) Que faire si l'anneau a été expulsé accidentellement du vagin ?

Il se peut que Nuvaring® soit accidentellement expulsé du vagin, par exemple s'il n'a pas été mis en place correctement, lors du retrait d'un tampon, pendant les rapports sexuels, ou encore en cas de constipation. La patiente doit par conséquent vérifier régulièrement la présence de l'anneau dans le vagin.

Si l'anneau vaginal a été expulsé pendant une durée inférieure à 3 heures, alors la patiente est toujours protégée d'une éventuelle grossesse. Elle peut alors rincer l'anneau à l'eau froide ou l'eau tiède puis le réinsérer.

Si l'anneau vaginal a été expulsé pendant une durée supérieure à 3 heures, il est possible que la patiente ne soit plus protégée contre une éventuelle grossesse.

-Si cela arrive durant les deux premières semaines :

Il faut qu'elle réinsère l'anneau dans le vagin dès qu'elle s'en rend compte et qu'elle le laisse en place sans interruption pendant une durée d'au moins 7 jours. En cas de rapports sexuels, il est primordial d'utiliser un préservatif pendant ces 7 jours.

-Si cela arrive la troisième semaine, alors deux choix s'offrent à la patiente :

1) Insérer un nouvel anneau immédiatement qui marquera le début de la période suivante de 3 semaines d'utilisation. Il est possible de ne pas avoir de règles mais des spotting irréguliers.

2) Ne pas réinsérer l'anneau, et laisser d'abord passer les règles. Puis insérer un nouvel anneau au plus tard 7 jours après le moment où l'anneau précédent a été retiré ou expulsé. La patiente ne peut choisir cette option que si l'anneau a été utilisé en continu durant les 7 derniers jours.

c) Que faire si la patiente a oublié d'insérer un nouvel anneau après l'intervalle de pause de 7 jours ?

Si l'intervalle sans anneau a été supérieur à 7 jours, la patiente doit insérer un nouvel anneau dès que possible. Une deuxième méthode de contraception est indispensable si elle a eu des rapports sexuels les 7 jours précédents.

Si la patiente a eu des rapports sexuels pendant l'intervalle sans anneau, alors le risque d'être enceinte est omniprésent. Dans ce cas, il faut prévenir immédiatement son médecin traitant. En effet, plus l'intervalle sans anneau est long, plus le risque d'être enceinte est élevé.

d) Que faire si la patiente oublie malencontreusement de retirer l'anneau ?

Si l'anneau a été laissé en place entre 3 et 4 semaines, alors la patiente sera toujours protégée d'une éventuelle grossesse. Elle doit respecter l'intervalle d'une semaine sans anneau puis en insérer un nouveau.

Si l'anneau a été laissé en place pendant une durée supérieure à 4 semaines, alors il se peut que la patiente tombe enceinte. Dans ce cas, elle contacte son médecin traitant avant d'utiliser un nouvel anneau. (83)

Que faire en cas d'expulsion ou de retard de mise en place de l'anneau ?

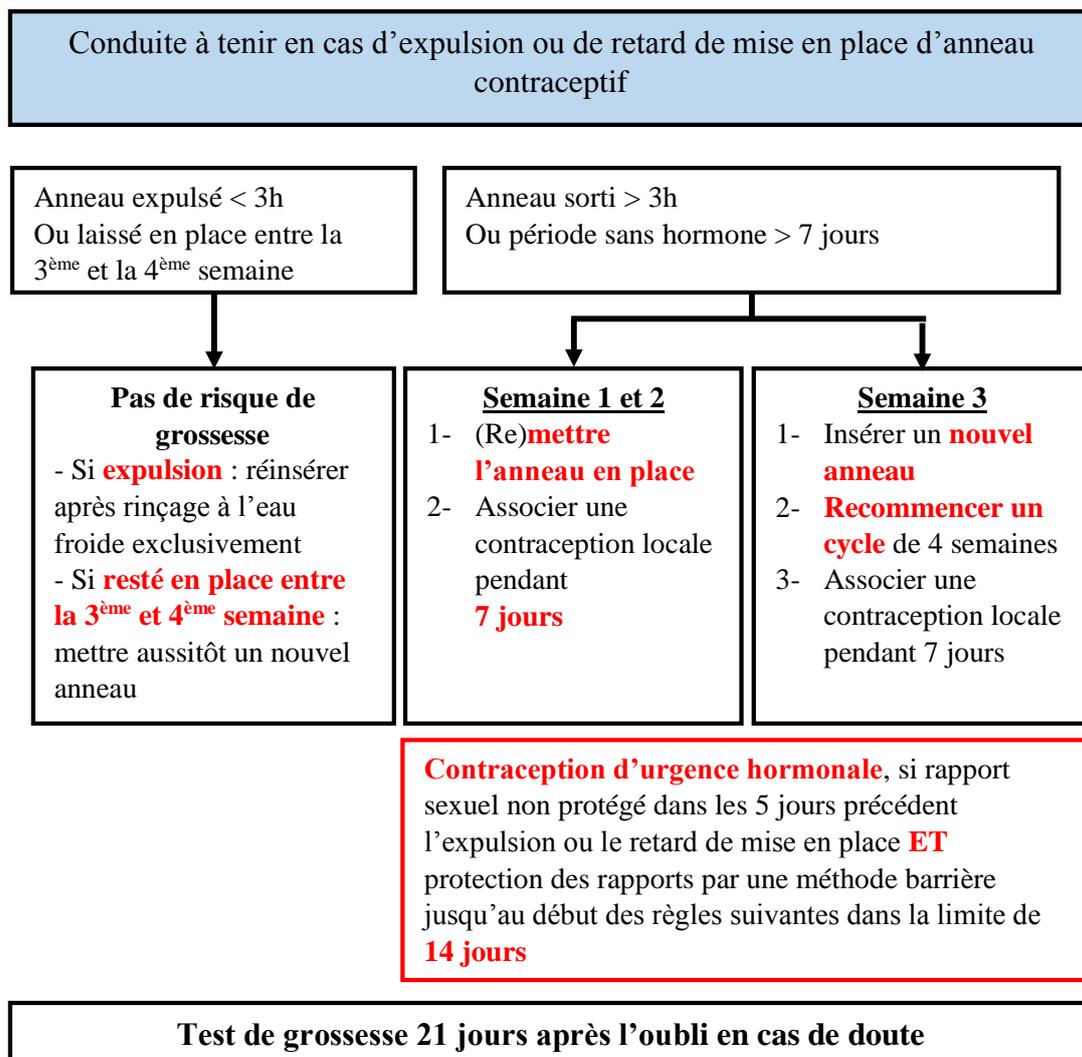


FIGURE 37: CONDUITE A TENIR EN CAS D'EXPULSION OU DE RETARD DE L'ANNEAU (50)

3) Mécanisme d'action

Les hormones incluses dans Nuvaring® permettent la mise en repos des ovaires, ce qui veut dire que l'ovulation est bloquée.

La glaire cervicale sécrétée au niveau du col de l'utérus s'épaissit et se durcit, empêchant ainsi l'entrée des spermatozoïdes.

De plus, la membrane intérieure de l'utérus reste mince au lieu de s'épaissir, donc cela empêche qu'un ovule fécondé ne s'y implante.

Nuvaring® engendre un cycle menstruel dit artificiel : chaque mois survient des règles dues à la privation des hormones liée au retrait de l'anneau. (88) (89)

4) Pharmacocinétique

a) Absorption

L'Etonogestrel est rapidement absorbé, sa biodisponibilité est de 100% après administration par voie vaginale.

L'Ethinylestradiol est également rapidement absorbé et a une biodisponibilité de 55,6%, tout comme l'administration par voie orale.

| | 1 semaine | 2 semaines | 3 semaines |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Étonogestrel (pg/mL) | 1 578 (408) | 1 476 (362) | 1 374 (328) |
| Éthinylestradiol (pg/mL) | 19,1 (4,5) | 18,3 (4,3) | 17,6 (4,3) |

FIGURE 38: CONCENTRATIONS SÉRIQUES MOYENNES D'ETONOGESTREL ET D'EE SUR UN ÉCHANTILLON DE 16 FEMMES (77)

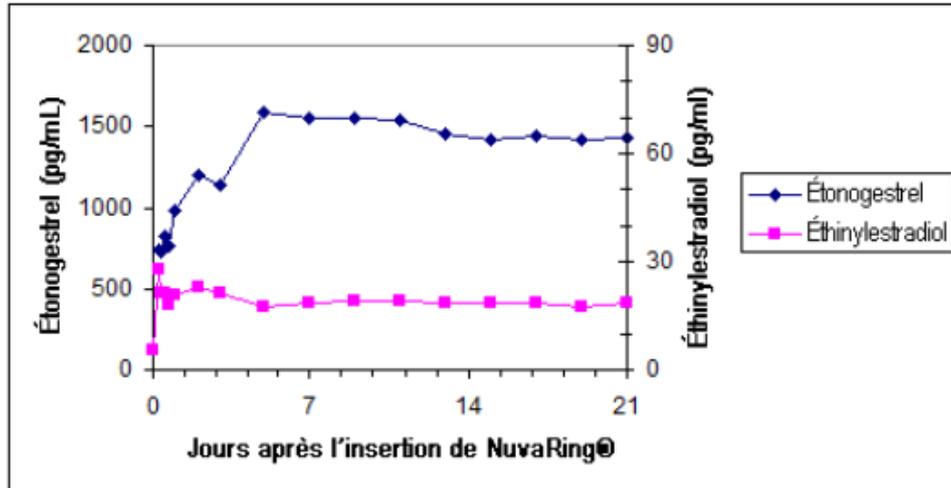


FIGURE 39: PROFIL DE CONCENTRATION SERIQUE EN FONCTION DU TEMPS (SUR 3 SEMAINES) (90)

b) Distribution

L'Étonogestrel se lie à 98% aux protéines plasmatiques (essentiellement l'albumine et la protéine de liaison des stéroïdes sexuels SHBG) et a un volume apparent de distribution égal à 2,3 L/kg.

L'Éthinylestradiol se lie fortement à 98,5% mais de manière non spécifique à la sérumalbumine et augmente le taux des SHBG. Son taux de volume apparent de distribution est de 15 L/kg.

c) Métabolisme

Ces deux hormones sont métabolisées par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 au niveau des microsomes hépatiques.

L'Éthinylestradiol est métabolisé par phénomène d'hydroxylation aromatique, d'où la formation de métabolites hydroxylés et méthylés. Ces derniers sont présents sous forme de métabolites libres, ainsi que glucuronides et sulfates conjugués.

d) Elimination

Les deux hormones sont éliminées principalement dans les urines, les selles et la bile. (90)

5) Pharmacodynamie

L'Etonogestrel est le progestatif de Nuvaring® dérivé de la 19-Nortestostérone qui a une activité androgénique faible. Il se lie fortement aux récepteurs de la progestérone situés sur des organes cibles. Il peut augmenter le taux des triglycérides, celui des HDL-cholestérol et le rapport apoprotéine A1/B sans pour autant altérer les LDL-cholestérol. (90)

6) Modalités de délivrance

Fabriqué par les laboratoires MSD (Merck Sharp et Dohm), Nuvaring® peut être dispensé uniquement sur ordonnance. Concernant son prix, chaque pharmacie a le libre choix de définir celui qu'il juge raisonnable puisque celui-ci n'est pas remboursé par la sécurité sociale. On peut tout de même dire que son prix oscille aux alentours des 30 euros. (89)

Le pharmacien doit inscrire la date de délivrance et la date limite d'utilisation de l'anneau. Le produit doit être utilisé dans les 4 mois suivants la délivrance et avant la date de péremption. De plus, il doit être conservé entre 2 et 8 degrés. (37)

7) Observance

L'anneau vaginal a une très bonne observance puisqu'il ne nécessite que l'apprentissage d'un seul geste à appliquer une seule fois par mois.

Nuvaring® est facile d'utilisation, près de 95% des patientes n'ont pas de problèmes particuliers pour la pose et le retrait de l'anneau. Elles sont rassurées par le fait que l'anneau peut avoir plusieurs positions dans le vagin et être toujours efficace.

Egalement, 83% des utilisatrices ne ressentent pas de gêne par la présence d'un corps étranger, ce qui s'explique notamment par le fait que les trois quarts supérieurs du vagin ont une faible sensibilité tactile. (52)

8) Acceptabilité

D'après les études, les utilisatrices de Nuvaring® en sont très satisfaites à 96% puisque les femmes ne le sentent pas quand il est correctement placé dans la partie supérieure du vagin. On constate que plus de 8 femmes sur 10 ne perçoivent pas l'anneau durant les rapports sexuels, et il en est de même pour leurs partenaires.

On remarque également que les EI tels que l'expulsion de l'anneau ou la sensation d'un corps étranger sont faibles puisqu'ils surviennent respectivement chez 4,4% et 2,4% des patientes.

De plus, le contrôle du cycle sous Nuvaring® contribue amplement à sa bonne acceptabilité puisque la libération régulière des 2 PA n'entraîne pas de fluctuations des taux d'hormones. (60)

De plus, une étude observationnelle prospective a été faite sur 75 volontaires devant porter Nuvaring® pendant 84 jours (soit 4 cycles successifs de 21 jours). Parmi elles, 62 participantes ont enregistré pendant une année leurs cycles menstruels pour voir l'évolution. On a constaté que 85,5% d'entre elles ont eu un profil menstruel acceptable (2 à 4 épisodes hémorragiques d'une durée inférieure à 10 jours) et 9,7% ont eu peu de saignements (moins de 2 épisodes hémorragiques). Ensuite, 1,6% ont eu des saignements prolongés, 1,6% des saignements fréquents (plus de 4 épisodes) et 1,6% des saignements irréguliers.

Seules 5 patientes sur les 75 ont mis un terme à Nuvaring® à cause des effets sur les saignements. (91)

9) Incidence des effets indésirables

Les EI fréquents (> 1 femme sur 100, mais < 1 femme sur 10)

- Douleur abdominale
- Sensation de malaise, nausées
- Infection vaginale à levures
- Inconfort dans le vagin dû à l'anneau
- Démangeaisons et/ou sécrétions vaginales
- Maux de tête ou migraine
- Humeur dépressive, baisse de la libido
- Douleur mammaire
- Règles douloureuses
- Acné, prise de poids
- Expulsion de l'anneau

| Effets indésirables | n | % |
|----------------------------|----------|----------|
| Céphalées | 135 | 5,8 |
| Vaginites | 130 | 5,6 |
| Leucorrhées | 111 | 4,8 |
| Problèmes liés à l'anneau | 103 | 4,4 |
| Prise de poids | 93 | 4 |
| Nausées | 74 | 3,2 |
| Irritabilité | 64 | 2,8 |
| Mastodynies | 61 | 2,6 |
| Dysménorrhée | 60 | 2,6 |
| Inconfort vaginal | 56 | 2,4 |
| Acné | 46 | 2 |

FIGURE 40: EI SURVENUS CHEZ 2322 FEMMES TRAITÉES PAR NUVARING (52)

Les EI peu fréquents (> 1 femme sur 1000, mais < 1 femme sur 100)

- Troubles de la vue, vertiges
- Ballonnement de l'abdomen, vomissements, diarrhée ou constipation
- Sensation de fatigue, malaise, changement d'humeur
- Infection urinaire, mycose vaginale
- Douleur au passage de l'urine, envie fréquente d'uriner
- Troubles lors des rapports sexuels, dont douleur et saignements
- Augmentation de l'appétit
- Douleur du dos, contractions musculaires, douleur des jambes ou des bras
- Gonflement ou douleur des seins
- Inflammation du col, polypes au niveau du col
- Sécrétions génitales, modification des règles (plus abondantes, plus longues, irrégulières ou s'arrêtant totalement)
- Gêne pelvienne, syndrome prémenstruel, contractions utérines
- Perte de cheveux, eczéma, démangeaisons, éruption ou bouffées de chaleur
- Rupture d'anneau. (83)

Il faut principalement retenir que les EI majeurs sont les infections urinaires et vaginales, ainsi que les céphalées, migraines.

10) Contre-indications

L'anneau vaginal Nuvaring® est confronté à des CI et ne doit donc pas être utilisé dans les cas suivants :

- Sensibilité vaginale importante avec beaucoup d'infections ou d'irritations
- Femmes de plus de 35 ans et fumeuses
- Accouchement inférieur à 4 semaines ou allaitement
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou des excipients
- Thrombose veineuse ou antécédents, avec ou sans embolie pulmonaire
- Thrombose artérielle ou antécédents (AVC, infarctus du myocarde) ou signes annonciateurs d'une thrombose (comme l'angine de poitrine ou l'accident ischémique transitoire)
- Facteurs de risque connus de thromboses veineuses ou artérielles
- Antécédents de migraine avec des symptômes neurologiques focaux
- Diabète avec une atteinte vasculaire
- Affections hépatiques sévères ou antécédents
- Pancréatite ou antécédents
- Tumeurs hépatiques bénignes ou malignes ou antécédents
- Affections malignes hormonodépendantes des organes génitaux ou du sein
- Hémorragies génitales non diagnostiquées(49) (89)

11) Interactions médicamenteuses

Il existe un certain nombre d'interactions entre Nuvaring® et d'autres médicaments qui peuvent entraîner des saignements irréguliers voire même une inefficacité de la contraception.

Tout d'abord, le Millepertuis est une plante à bannir puisqu'elle diminue l'action contraceptive de Nuvaring® et est donc sujette à plus de risques de grossesses non désirées.

On retrouve des interactions avec les inducteurs enzymatiques comme les antiépileptiques (ex : Phénytoïne, Phénobarbital, Primidone, Carbamazépine, Oxcarbazépine, Topiramate, Felbamate), le Modafinil, les antibiotiques (ex : Rifampicine, Rifabutine, Griséofulvine) qui peuvent diminuer l'effet contraceptif en augmentant la clairance des hormones sexuelles, ainsi qu'engendrer des saignements durant le cycle menstruel.

On retrouve également l'effet des inhibiteurs enzymatiques tels que les macrolides qui sont une famille d'antibiotiques (ex : Clarithromycine, Erythromycine), les antifongiques azolés (ex : Itraconazole, Fluconazole, Voriconazole), le Diltiazem, le Vérapamil ou encore le jus de pamplemousse qui modifient les concentrations plasmatiques des hormones et/ou accentuent les EI. (89)

Si la patiente est traitée par l'un des médicaments cités ci-dessus et qu'elle utilise Nuvaring® comme moyen de contraception, alors elle devra associer une autre méthode de contraception non hormonale pendant toute la durée du traitement ou bien changer directement de méthode contraceptive.

Si la prise d'un de ces médicaments dépasse 3 semaines de traitement, alors l'anneau suivant doit être introduit immédiatement, sans respecter l'intervalle d'arrêt d'une semaine.

D'après les données pharmacocinétiques, il semblerait que les antimycosiques administrés par voie vaginale n'affectent pas l'efficacité thérapeutique de l'anneau Nuvaring®. Il en est de même pour l'association avec les spermicides. Cependant, l'utilisation concomitante d'ovules antimycosiques entraînerait un risque accru de rupture de l'anneau. (92)

12) Intérêt de la voie vaginale : avantages et inconvénients

L'anneau vaginal a plusieurs avantages :

- La quantité d'hormones à délivrer pour obtenir l'effet contraceptif est moins importante que celle contenue dans la pilule puisque le passage se fait directement dans la circulation sanguine
- Il est efficace pendant 4 semaines consécutives sans prise quotidienne
- Il n'a pas les EI de la pilule tels que les nausées, les tensions mammaires etc
- Le retour de la fertilité après l'arrêt est rapide.

Mais Nuvaring® a tout de même quelques inconvénients :

- Il a les mêmes EI graves que les pilules combinées tels que la phlébite et l'embolie pulmonaire car il contient un estrogène
- Il peut entraîner des spotting (saignements irréguliers lors du cycle)
- Il est onéreux et non remboursé par la sécurité sociale (15 euros/mois environ)
- Il peut constituer une gêne durant le rapport puisque 20% des femmes et 30% des hommes disent le sentir pendant l'acte
- Il ne protège pas contre les MST (maladies sexuellement transmissibles) (93)

13) Comparaison avec le DIU

Le DIU hormonal le plus connu actuellement est Mirena® (cf le paragraphe I.2.c)

Nous allons comparer les deux dispositifs Nuvaring® et Mirena® à travers le tableau ci-dessous :

| | Nuvaring® | Mirena® |
|-----------------------|--|---|
| PA | Etonogestrel + EE (estroprogestatif) | Lévonorgestrel (progestatif) |
| Durée d'action | 3 semaines | 5 ans |
| Forme | Anneau vaginal | Stérilet intra-utérin |
| IM principales | Antibiotiques, antifongiques, antiviraux, antiépileptiques, Millepertuis, Atorvastatine | Insuline, anticoagulants, stéroïdes |
| Demi-vie | 45 heures | 45 heures |
| Délivrance | Sur prescription uniquement | Sur prescription uniquement |

(94) (95)

Mirena® est un stérilet contenant qu'un progestatif alors que l'anneau Nuvaring® est une méthode EP. De plus, Nuvaring® doit être changé chaque mois par la patiente elle-même tandis qu'il n'y a rien à faire pendant 5 ans avec Mirena®. Leur demi-vie est identique, ainsi que la nécessité d'avoir une prescription médicale pour se les procurer.

**V) Synthèse :
discussion sur ces
trois moyens de
contraception**

1) Les idées reçues de la population générale

- Première idée reçue :

Pour se faire prescrire une contraception, il faut consulter un gynécologue qui nous examinera entièrement et qui fera au moins un frottis par an.

Bien entendu cela est faux, un médecin généraliste peut prescrire une contraception. Il prendra alors la tension artérielle et posera quelques questions concernant les antécédents de la patiente (phlébites, AVC...)

- Deuxième idée reçue :

L'usage d'un contraceptif avant l'âge de 16 ans est dangereux pour la santé.

Cela permet d'éviter les grossesses non désirées, et les méthodes contraceptives hormonales ont un effet bénéfique au long terme notamment chez les femmes souffrant de douleurs intenses durant leurs règles.

- Troisième idée reçue :

La contraception hormonale accroît le risque de cancer.

Seules les pilules combinées (contenant un estrogène et un progestatif) ont un effet très faible sur l'incidence du cancer du sein. On estime qu'une femme qui cesse d'utiliser la pilule contenant des estrogènes à l'âge de 35ans n'a pas plus de risque d'avoir un cancer à 45 ans qu'une femme qui n'en a jamais pris. De plus, les méthodes hormonales protègent des cancers de l'ovaire et de l'endomètre donc une femme qui utilise une méthode hormonale a un risque diminué de souffrir d'un cancer. (96)

2) Méconnaissance et freins de ces différentes méthodes contraceptives

Différents freins à la prescription de l'implant ont été recensés selon une étude faite avec 134 médecins chez des femmes de 30 à 60 ans :

- Les difficultés de pose et de retrait du produit (57%)
- Le manque de formation (49%)
- Une connaissance personnelle incomplète du produit (45%)

- Les EI du produit (43%) notamment les troubles du cycle menstruel
- La cotation insuffisante de l'acte (34%) : la pose de l'implant est rétribuée moins de 23 euros pour un acte qui demande plus de disponibilité qu'une consultation simple.
- La nécessité d'un équipement spécifique pour l'anesthésie et l'asepsie
- Le manque de temps : la prescription de l'implant nécessite deux consultations ; une pour la prescription de la méthode et une pour la pose (97)

Le tableau ci-dessous est un récapitulatif des principales propriétés de chacune de ces trois méthodes contraceptives :

| DCI | Spécialité | Présentation | Posologie | A retenir |
|---|------------|-----------------------------|--|---|
| EE 600µg (20µg/j) + Norelgestromine 6mg (150µg/j) | Evra® | Dispositif transdermique | 1 patch par semaine pendant 3 semaines puis 1 semaine sans patch | <ul style="list-style-type: none"> - sites d'application du patch : l'abdomen, la fesse, le bras (partie externe), le torse (partie supérieure) ; changer de site à chaque patch - ne pas appliquer sur les seins ou sur une peau lésée - déconseillé chez les femmes dont le poids est $\geq 90\text{kg}$ - vérifier quotidiennement l'adhérence du patch - liste I, non remboursé |
| EE 2,7mg (15µg/j) + Etonogestrel 11,7mg (120µg/j) | Nuvaring® | Anneau vaginal | insérer l'anneau dans le vagin pour une durée de 3 semaines, suivies d'une semaine sans anneau | <ul style="list-style-type: none"> - efficace quelque soit sa position dans le vagin - conservation au réfrigérateur à l'officine uniquement ; conservation à température ambiante 4 mois à domicile - liste I, non remboursé |
| Etonogestrel 68mg | Implanon® | Implant sous cutané | 1 implant mis en place pour une durée maximale de 3 ans (2 ans si poids $\geq 90\text{kg}$) | <ul style="list-style-type: none"> - introduction sous la peau de la face interne du bras - non visible mais doit être palpable - insertion et retrait par un médecin formé à la technique, sous anesthésie locale - liste I, remboursé par S.S à 65% |

| Méthode de contraception hormonale | Avantages | Inconvénients | indice de Pearl | |
|---|---|---|-----------------|------|
| | | | théorique | réel |
| Le patch <i>Evra</i> ® | <ul style="list-style-type: none"> - rythme d'administration hebdomadaire - bonne tolérance (dosage faible en EE) - évite l'effet de 1^{er} passage hépatique - libération constante des principes actifs | <ul style="list-style-type: none"> - visible - possibles réactions cutanées - risque de décollement | 0,7 | 0,9 |
| L'anneau vaginal <i>Nuvaring</i> ® | <ul style="list-style-type: none"> - rythme d'administration mensuel - bonne tolérance (dosage faible en EE) - évite l'effet de 1^{er} passage hépatique - libération constante des principes actifs - facilité d'utilisation | <ul style="list-style-type: none"> - possibilité de vaginites, leucorrhées - risque d'expulsion accidentelle | 0,4 | 0,6 |
| L'implant sous cutané <i>Implanon</i> ® | <ul style="list-style-type: none"> - utilisation prolongée (3 ans) - observance optimale - efficacité indépendante du respect d'impératifs d'utilisation - efficacité proche de 100% - utilisation possible en cas de CI ou d'intolérance aux oestrogènes - invisible | <ul style="list-style-type: none"> - nécessité d'un acte chirurgical mineur et de personnel formé pour l'insertion et le retrait - cinétique de libération hormonale variable avec le temps - effets indésirables fréquents : prise de poids, saignements intermenstruels, aménorrhées, acné... - coût élevé de la méthode en cas d'interruption précoce - problèmes de migration et de difficultés de retrait | 0,1 | 0,1 |

(98)

3) Une concurrence à ne pas négliger face à la pilule

Ce tableau montre l'évolution de l'utilisation des méthodes contraceptives en France de 2010 à 2016 chez les femmes de 15 à 49 ans :

| | 2010 | 2013 | 2016 | |
|-----------------------|------------|------------|------------|---|
| Pilule | 40,8 | 36,3 | 33,2 | ↓ |
| Pilule + préservatif | 4,2 | 4,2 | 3,3 | → |
| Préservatif | 10,8 | 13,8 | 15,5 | ↑ |
| DIU | 18,7 | 22,8 | 25,6 | ↑ |
| Implant | 2,4 | 3,5 | 4,3 | ↑ |
| Patch / anneau | 1,3 | 1,2 | 1,1 | → |
| Autres méthodes | 4,7 | 6,0 | 4,6 | → |
| Aucune méthode | 13,6 | 9,1 | 8,0 | ↓ |

(2)

En effet, même si la pilule a su garder sa première place au fil des dernières années, son taux d'utilisatrices est en constante diminution. Celles-ci se tourne davantage vers les préservatifs, les DIU ou encore les implants qui prennent plus d'envergure.

Cependant l'usage du patch et de l'anneau reste constant avec un faible pourcentage d'utilisatrices. (2)

4) Influence du prix de la contraception

Le tableau ci-dessous indique le coût des différents contraceptifs pour la grande majorité disponibles en pharmacie :

| Contraception | Prix | Remboursé par la sécurité sociale |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Pilule contraceptive | 2 à 15€/mois | Oui pour certaines pilules |
| Pilule sans oestrogènes | 5 à 10€/mois | Non sauf deux |
| Préservatif masculin | 0,40 à 2€ | Non |
| Préservatif féminin | 2€ environ | Non |
| DIU en cuivre | 30€ environ | Oui à 65% |
| DIU hormonal | 125€ environ | Oui à 65% |
| Implant contraceptif | 106€ environ | Oui à 65% |
| Anneau vaginal | 15€ environ | Non |
| Patch contraceptif | 15€/mois environ | Non |
| Diaphragme | 30€ environ | Oui à 65% |
| Spermicides | 7 à 20€ pour 6 doses | Non |
| Injection contraceptive | 3€ la dose environ | Oui à 65% |
| Tests d'ovulation | 10 à 40€ pour 5 tests | Non |
| Pilule du lendemain | 7€ environ | Oui à 65% si prescription médicale |

A travers ce tableau, nous pouvons constater que les pilules EP, les DIU et les implants sont les méthodes contraceptives remboursées à 65% par la sécurité sociale. Il s'agit des méthodes les plus répandues et les plus utilisées du grand public, et ce critère économique ne fait que renforcer cette expansion.

5) Informations et délivrance du pharmacien aux patientes

Le rôle du pharmacien est multiple et primordial. Tout d'abord, il faut savoir informer sans effrayer les femmes sur le risque thromboembolique en cas de prise d'une contraception combinée : ces complications sont graves mais rares. Le bénéfice procuré par la contraception hormonale est nettement supérieur aux risques encourus.

Il faut aussi conseiller les femmes à risque afin de prévenir la survenue d'une complication : aide à l'arrêt du tabac via les substituts nicotiques, conduite à tenir en cas d'immobilisation prolongée, ou encore de voyages supérieurs à 6-8heures en avion etc.

Le pharmacien doit se présenter comme un interlocuteur disponible en cas de questions sur la contraception EP et les risques thromboemboliques, ainsi que tout autre méthode contraceptive. Il doit aussi signaler tout EI susceptible d'être dû au traitement contraceptif auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel il appartient. (99)

Nous allons évoquer un certain nombre de conseils que le pharmacien doit donner aux patientes qui viennent à la pharmacie pour la première fois avec une ordonnance de leur nouvelle méthode contraceptive :

Conseils de bon usage pour le patch contraceptif Evra® :

- Coller sur une peau propre, sèche, saine et sans poils (abdomen, bras, fesse, à l'exclusion des seins et des zones de frottement).
- Appliquer chaque nouveau patch sur une zone de peau différente de la précédente pour éviter tout risque d'irritation.
- Application selon un cycle de 4 semaines : remplacement tous les 7 jours pendant 21 jours sur 28, patch recollé après les 7 jours d'arrêt (même si aucun saignement n'intervient ou si l'hémorragie de privation n'est pas terminée).
- Ne pas le couper ou l'altérer afin de ne pas compromettre l'efficacité contraceptive.
- Vérifier quotidiennement que le patch est bien en place.
- En l'absence de contraception préalable, le patch est collé le 1er jour des règles et la contraception est alors immédiate. Si le patch est appliqué après le 1er jour des règles, il convient alors d'utiliser des préservatifs pendant 7 jours.

Conseil de bon usage pour l'implant contraceptif Nexplanon® :

- Insérer par un médecin ou une sage-femme, sous la peau du bras, au moyen d'une aiguille spécifique, au cours d'une consultation simple (aucune intervention chirurgicale n'est nécessaire)
- Rassurer la patiente en précisant que l'incision pratiquée pour le retirer est minime
- Recommander l'application d'une crème anesthésique pour la mise en place et le retrait de l'implant
- L'insertion au cours des 5 premiers jours du cycle permet d'obtenir un effet contraceptif immédiat.

Conseils de bon usage pour l'anneau contraceptif Nuvaring® :

- Inséré dans le fond du vagin, en le pinçant entre le pouce et l'index,
- Mis en place sur un cycle de 4 semaines : insertion pour 3 semaines consécutives, avec une pause d'une semaine.
- Mise en place et retrait recommandés le même jour de la semaine à heure fixe
- Vérifier régulièrement la présence de l'anneau dans le vagin.
- L'anneau se conserve entre 2° et 8°C à l'officine.
- Inscrire la date de délivrance sur le sachet puisque la durée de conservation est de 4 mois à température ambiante.
- En l'absence de contraception préalable, l'anneau peut être inséré le 1er jour des règles, la contraception est alors immédiate. L'anneau peut aussi être inséré entre le 2ème et 5ème jour des règles, il convient alors d'utiliser des préservatifs pendant 7 jours. (50)

6) Les femmes sont-elles prêtes à changer de contraception ?

Voici leurs réponses sur ce qu'elles veulent de leur contraception :

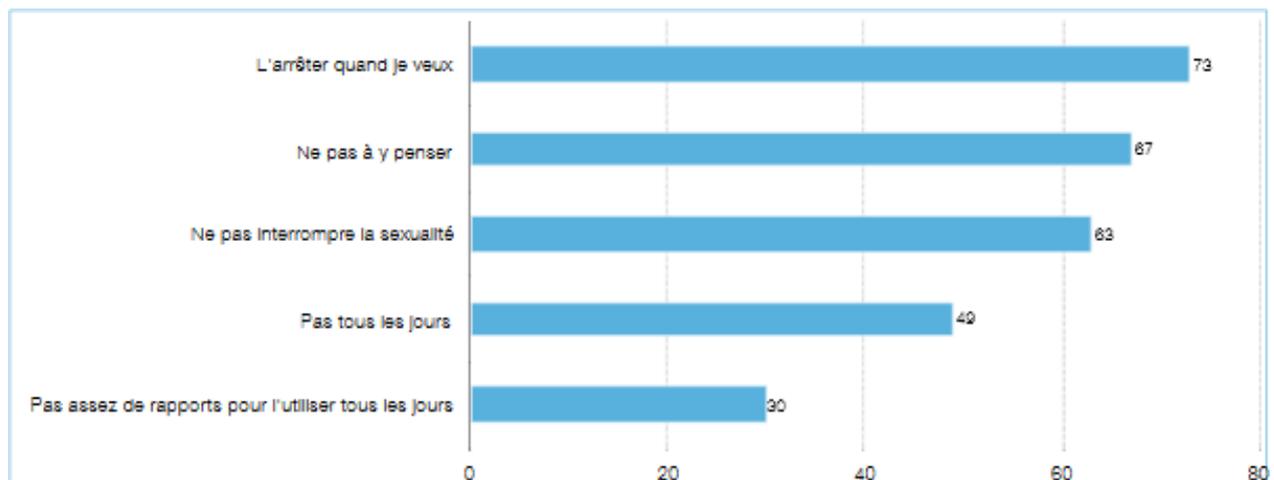


FIGURE 41: LES BESOINS DES FEMMES EN MATIERE DE CONTRACEPTION (53)

Près de trois quarts des femmes ayant répondu à cette question désirent pouvoir arrêter leur contraception à n'importe quel moment et ne pas être obligé à la continuer contre leur propre gré. Ensuite elles ne veulent pas y songer à longueur de journée, et se poser constamment la question si elles ont bien pris leur contraception. Et également elles ne souhaitent pas devoir s'abstenir pendant une durée déterminée.

Voici ce qui les ferait changer de moyen de contraception :

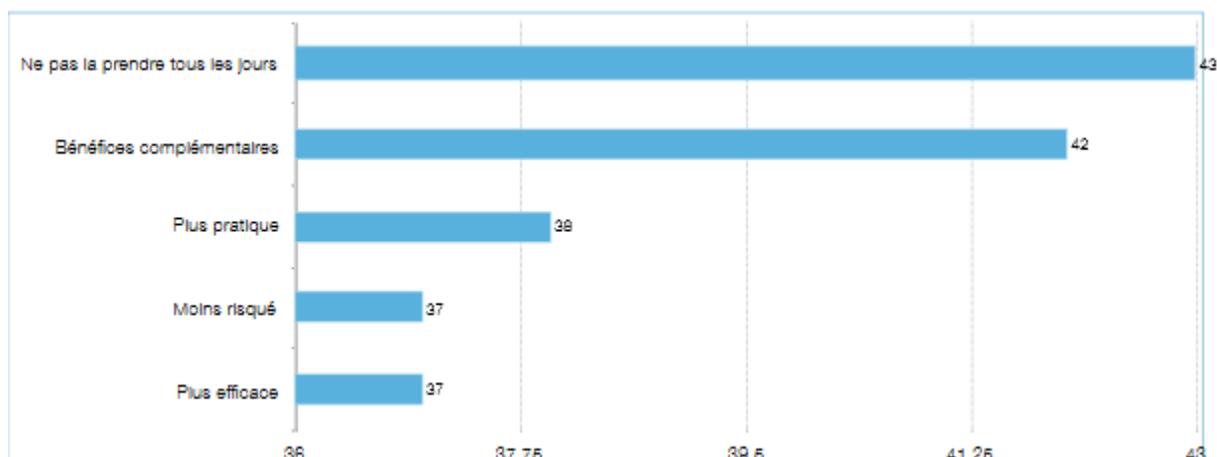


FIGURE 42: LES MOTIVATIONS AU CHANGEMENT (53)

Les femmes sont prêtes à changer de moyen de contraception si cela leur permet de ne pas la prendre tous les jours en continu ou si la méthode est plus pratique au quotidien et plus efficace. Cependant 20% des femmes déclarent ne pas vouloir changer de méthode quels que soit les avantages.

Voici ce que les femmes ont répondu pour choisir leur moyen de contraception :

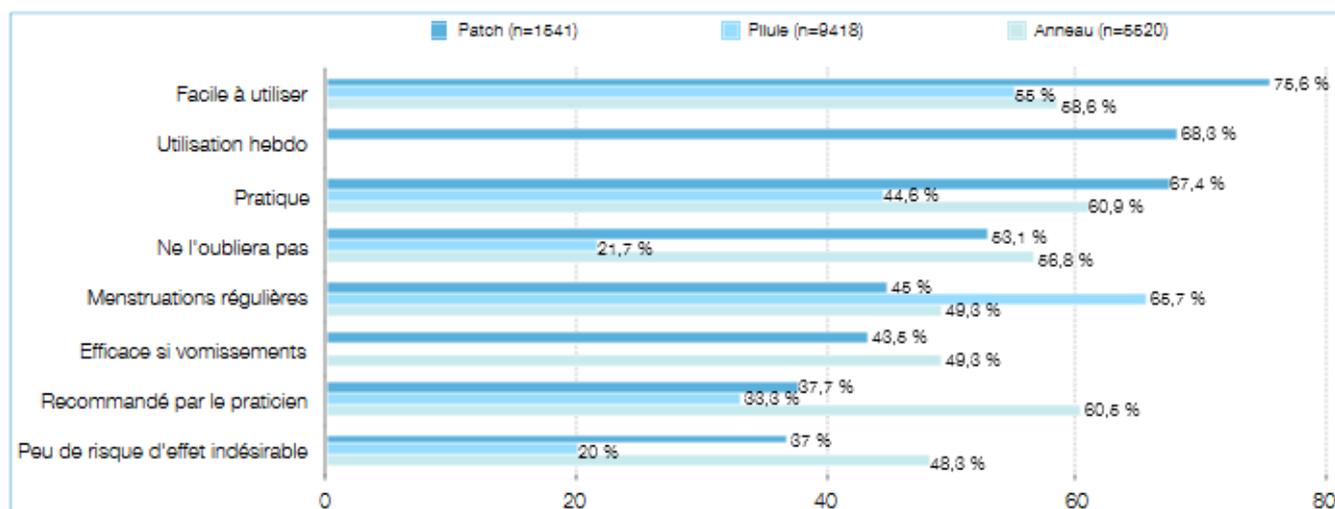


FIGURE 43: LES AVANTAGES DES METHODES (53)

Le patch est apprécié des femmes pour sa facilité d'utilisation, son utilisation hebdomadaire et sa praticité. L'anneau diminue les risques d'oublis, et efficace en cas de vomissements, a peu d'EI et est recommandé par un nombre plus important de professionnels de santé. Quant à la pilule, elle a l'avantage d'avoir des règles très régulières et peu abondantes toute l'année. (63)

7) Méthodes contraceptives d'avenir

Tout d'abord, une nouvelle pilule a émergé des Etats-Unis et a obtenu l'AMM depuis peu en France : il s'agit de Seasonique® qui est un contraceptif oral à cycle prolongé. Il est commercialisé par le laboratoire Teva et associe 84 comprimés roses contenant 30 µg d'EE et 150 µg de Lévonorgestrel et 7 comprimés blancs contenant 10 µg d'EE.

Cette pilule se prend donc sans interruption pendant 91 jours par voie orale à la même heure (soit 13 semaines consécutives). Durant les 7 derniers jours une hémorragie de privation survient, ce qui fait que la patiente n'a que 4 épisodes de règles programmées durant l'année.

Comme toute pilule EP, il est nécessaire de surveiller avant sa prescription les facteurs de risques induisant une thrombose veineuse.

Cette pilule présente l'avantage de diminuer le risque d'ovulation d'échappement grâce aux comprimés pris du 85 au 91^{ème} jour contenant une faible quantité d'EE au lieu des comprimés placebo.

Un essai randomisé et multicentrique fait sur 12 mois a évalué la tolérance et l'efficacité de Seasonique chez les patientes. Il est ressorti que les EI majeurs survenus étaient des spottings, une prise de poids et de l'acné.

En cas d'oubli, la patiente a également 12 heures pour prendre le comprimé oublié sans altérer l'efficacité contraceptive. De plus, la prise des comprimés ne doit jamais être interrompue plus de 7 jours.

Seasonique® requière une prescription médicale mais n'est par contre pas remboursé par la Sécurité Sociale et son prix oscille aux alentours de 25 euros. (100) (101)

Pour ce qui est des futures méthodes contraceptives, plusieurs pistes sont en cours de cheminement. Ces recherches se concentrent principalement sur la population masculine qui jusqu'à aujourd'hui ont recours aux préservatifs ou à la vasectomie; en voici quelques exemples :

- **L'Adjudin**

Ce médicament est un contraceptif masculin non hormonal en cours de développement, dérivé du médicament anticancéreux Ionidamine.

Il bloque la production de sperme dans les testicules, tout en n'affectant pas la production de testostérone. Cette méthode provoque une infertilité réversible en perturbant la spermatogénèse : les spermatozoïdes en cours de développement se détachent des cellules de Sertoli qui les nourrissent avant la fin de leur maturation, d'où leur mort prématurée induisant une infertilité temporaire.

Seulement une ou deux doses d'Adjudin® suffirait à empêcher la conception durant au moins 1 mois puisqu'un nouveau cycle de spermatozoïdes met 64 jours pour se développer.

La dose initiale prévue ayant un risque de toxicité élevé, les chercheurs ont fait des études sur une dose réduite au dixième et ont pu constater une fertilité masculine sans aucun dommage sur des modèles animaux.

Les recherches se poursuivent et des essais cliniques sont en cours d'évaluation.(102)

- **Le Vasalgel**

Il s'agit d'un contraceptif non hormonal en cours de développement qui consiste en l'injection d'un gel dans le canal déférent, lieu dans lequel traverse le sperme.

Ce polymère de haut poids moléculaire empêcherait le déplacement des spermatozoïdes de manière réversible, ce qui permettrait à l'homme d'être « stérile » pendant une durée d'au moins un an selon une étude réalisée sur des singes. Si l'homme désire rétablir son flux de sperme alors le polymère formé peut être dissous et évacué hors du canal. (103)

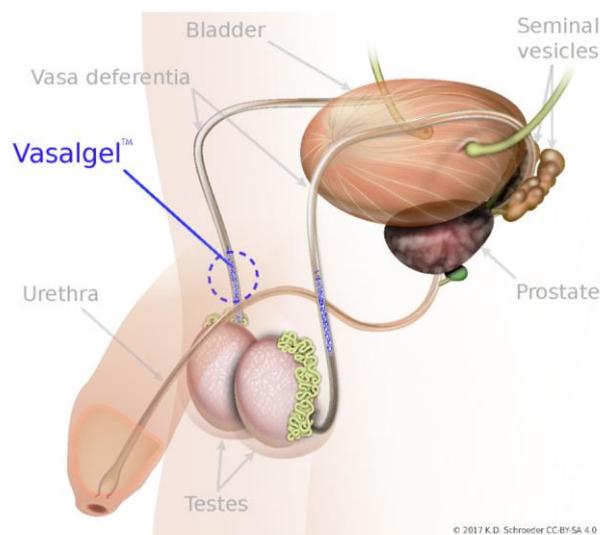


FIGURE 44: LIEU D'INJECTION DU VASALGEL (98)

Des études ont montré l'efficacité réelle du Vasalgel puisqu'aucune femelle n'a été enceinte sur des singes Rhesus pendant une période de 2 ans. Les tests réalisés sur des lapins n'ont montré aucune présence de sperme au cours des essais établis sur une année. Le Vasalgel est d'ailleurs réversible grâce à une injection au bicarbonate de sodium.

- **Le Gamendazole**

Une pilule contraceptive masculine est en cours d'étude : le Gamendazole empêche le sperme d'arriver à maturité et ainsi de se résorber dans les testicules. L'étude faite sur des rats mâles a montré une infertilité totale après la prise du comprimé sans conséquence sur le taux de testostérone. Les effets du Gamendazole sont réversibles 8 à 10 semaines après son arrêt, mais les essais cliniques sur l'Homme sont en cours de cheminement. (104)

Ensuite pour les femmes, de nouveaux DIU devraient voir le jour tels que Véracept et Lévocept. Ces deux DIU sont souples, sans branche en plastique mais avec un fil en nitinol. Ils contiennent cependant 3 anneaux de cuivre ou du Lévonorgestrel qui permettent une adaptation à la forme de la cavité utérine.



FIGURE 45 : LE DIU VERACEPT (105)

De même, Annovera® un anneau vaginal contraceptif à base d'EE et de Nestorone (Acétate de Ségestérone : puissant progestatif de 2^{ème} génération) a passé les différentes phases d'études cliniques aux Etats-Unis, et la Food and drug administration (FDA) vient juste de donner son approbation.

Cet anneau pourrait se laisser en place pendant 13 cycles consécutifs, soit une durée d'un an. Le fait d'associer la Nestorone avec l'EE supprimerait de manière plus efficace l'ovulation et entraînerait moins de dysménorrhées que si la Nestorone était utilisée seule. Il a été jugé qu'une dose de 150/15 de Nestorone et EE serait la plus optimale en terme de rapport bénéfice/risque.

La Nestorone étant inactive par voie orale, des études cliniques pour fabriquer un gel transdermique sont en phase II et celles pour un spray transdermique sont en phase I. (106) (107) (108)



FIGURE 46 : ANNOVERA, LE NOUVEL ANNEAU VAGINAL DU FUTUR (108)

De plus, de nouveaux systèmes de libération pourraient apparaître comme une micropuce insérée sous la peau et délivrant du Lévonorgestrel pendant 16 ans. C'est la start up américaine MicroCHIPS qui initie les recherches en proposant un dispositif carré de 2cm de côté et une épaisseur de 7mm. Cette micropuce pourrait s'implanter dans le bras, l'abdomen ou encore les fesses et délivrerait une dose de 30 µg de Lévonorgestrel par 24h, ce qui correspond à la même dose qu'une pilule microdosée.

De plus, elle est reliée à un fin réservoir par un obturateur en alliage de titane et platine et contient une batterie avec un faible courant électrique. La puce pourra être utilisée par la patiente à l'aide d'une télécommande afin de la mettre en marche ou l'arrêter. (109)

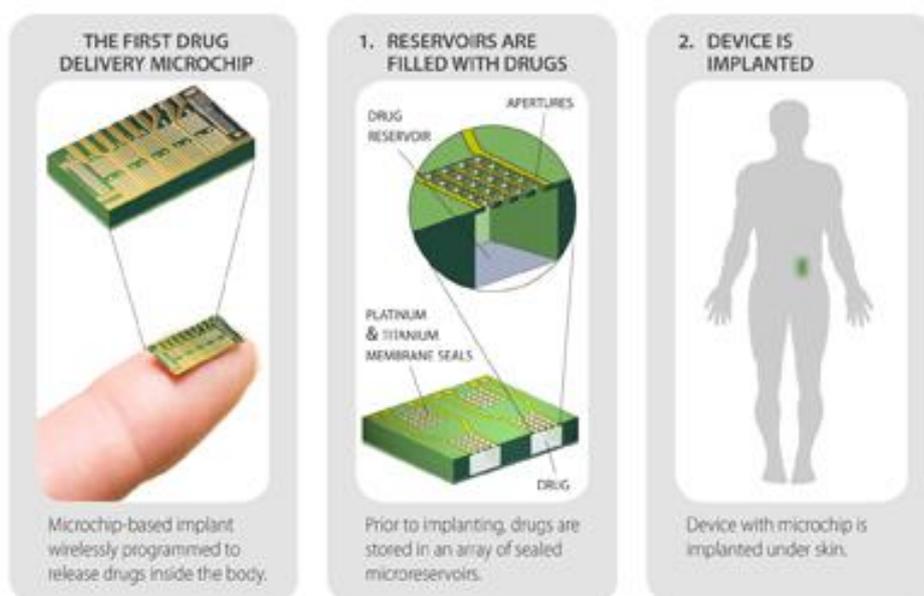


FIGURE 47 : MICRPUCE CONTRACEPTIVE (110)

Cette méthode serait réversible avec un arrêt provisoire du mécanisme d'action. Cette « puce de fertilité » permettrait donc aux femmes de contrôler elles-mêmes le flux d'hormones à distance, sans nécessité de consulter le médecin traitant quand elles souhaitent concevoir. (111)

CONCLUSION

L'étude détaillée des trois méthodes contraceptives : patch, implant et anneau vaginal, démontre que chacune d'elles possède des avantages mais également des inconvénients. La prescription par les professionnels de santé doit se faire en fonction des besoins et des attentes de chaque patiente en âge de procréer, souhaitant une contraception adaptée avec une tolérance et une efficacité optimale. Elle nécessite par conséquent une consultation clinique et biologique au préalable, ainsi qu'une anamnèse afin de noter les antécédents médicaux et les facteurs de risque de thromboses.

Les recherches actuelles et en cours démontrent qu'il n'existe pas de méthode contraceptive idéale qui conviendrait à toutes les femmes, et les trois nouvelles méthodes contraceptives étudiées ont toutes leur place dans le panel de la contraception féminine.

Aujourd'hui encore peu connues et utilisées du grand public, ces méthodes méritent leur expansion pour permettre à chaque femme d'avoir un panel de choix élargi concernant la contraception qui est un sujet auquel nous sommes tous confrontés tout au long de notre vie. Les femmes ayant toutes acquises leur place dans la société, elles doivent être bien informées sur toutes les méthodes contraceptives existantes et notamment celles que nous avons étudiées, pour pallier à la prise quotidienne de la pilule.

Certes, la pilule reste de nos jours le moyen contraceptif le plus répandu et le plus utilisé mais le risque d'oubli et les effets secondaires ne sont pas négligeables chez un certain nombre de femmes. Pour contrer les grossesses non désirées bien trop nombreuses, et par conséquent les interruptions volontaires de grossesses, les professionnels de santé se doivent de proposer une alternative à la pilule par tout moyen contraceptif adapté comme le dispositif transdermique, l'implant contraceptif et l'anneau vaginal.

Médecins généralistes, gynécologues et pharmaciens doivent coordonner tous leurs efforts pour proposer et expliquer la contraception la mieux adaptée, la plus efficace et la plus tolérée pour chaque femme, de manière individuelle. La pilule n'étant plus le seul moyen contraceptif féminin, les professionnels de santé doivent s'enrichir des connaissances actuelles sur les nouvelles méthodes contraceptives.

Les pharmaciens ont donc un rôle primordial à jouer concernant la contraception en apportant leurs précieux conseils sur chaque méthode contraceptive afin de réduire les problèmes d'observance et la méconnaissance de la population générale en matière de contraception.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Association Nationale des Centres d'IVG et de Contraception [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.avortementancic.net/spip.php?article36>
2. Baromètre santé 2016 - Contraception. 2016;8.
3. Les Françaises et la contraception, ce qu'il faut retenir - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 21 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Les-Francaises-et-la-contraception-ce-qu-il-faut-retenir>
4. Contraception naturelle, les méthodes qui fonctionnent - Ma Pilule Contraceptive [Internet]. [cité 6 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.mapilulecontraceptive.com/contraception-naturelle-methodes-fonctionnent/>
5. Cours [Internet]. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-gynecologie/regulation_naissances/site/html/4.html
6. La glaire cervicale — Méthodes Naturelles [Internet]. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: http://www.methodes-naturelles.fr/les_methodes_naturelles/la-methode-dauto-observation/les-signes-de-fertilite-et-leur-interpretation/les-signes-de-fertilite/la-glaire-cervicale
7. Méthode des températures. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9thode_des_temp%C3%A9ratures&oldid=148959397
8. Cambier A: M. Contraception naturelle par Méthode Sympto-Thermique : les bases [Internet]. Prévention Santé. 2017 [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.prevention-sante.eu/actus/contraception-naturelle-methode-sympto-thermique-bases>
9. ChoisirSaContraception [Internet]. [cité 6 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.choisirsacontraception.fr/urgences/la-contraception-d-urgence/la-contraception-d-urgence-hormonale.htm>
10. www.santeallaitementmaternel.com [Internet]. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: https://www.santeallaitementmaternel.com/se_former/comprendre_lactation/comment_ca_marche/dans_le_temps/effet_contraceptif.php
11. Préservatif masculin mode d'emploi [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://preservatif-masculin.inpes.fr/>
12. Comment mettre un préservatif féminin ? Mode d'emploi, conseils, vidéo... | terpan [Internet]. Laboratoire Terpan. 2016 [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.terpan.fr/fr/mode-demploi-du-preservatif-feminin/>
13. Préservatif féminin, mode d'emploi [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.lamutuellegenerale.fr/le-mag-sante/femme/preservatif-feminin-mode-d-emploi.html>

14. Les spermicides [Internet]. MaContraception.fr. 2014 [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.macontraception.fr/types/les-spermicides>
15. VIDAL - Spermicides : Classification Vidal [Internet]. [cité 4 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:1261/n:Spermicides/>
16. Sexplique. Spermicides - Sexplique [Internet]. Sexplique : Service d'information en contraception et sexualité de Québec. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: <http://sexplique.org/contraception/methodes-barrieres/spermicides.html>
17. Définition du diaphragme à taille unique Caya [Internet]. [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: http://www.contraception-diaphragme.com/diaphragme-taille-unique-definition-647_r
18. Diaphragme a taille unique Caya [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: http://www.bivea-medical.fr/contraception-diaphragme-a-taille-unique-920_r.htm
19. Hassoun D. Contraceptions vaginales ou méthodes barrières féminines.
20. gyneas.com - Matériel Gynécologique [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.gyneas.com/cape-cervicale-contraceptive-femcap.html>
21. Gronier H, Letombe B, Collier F, Dewailly D, Robin G. Mise au point sur la contraception intra-utérine en 15 questions-réponses.
22. Document PGR Kyleena.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.bayer.fr/sites/default/files/documentsproduits/Document%20PGR%20Kyleena.pdf>
23. sterilet-hormonal.info » Jaydess, le petit stérilet hormonal [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: <http://sterilet-hormonal.info/jaydess-le-petit-sterilet-hormonal/>
24. Contraception : KYLEENA 19,5 mg, nouveau système intra-utérin de lévonorgestrel [Internet]. VIDAL. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22673/contraception_kyleena_19_5_mg_nouveau_systeme_intra_uterin_de_levonorgestrel/
25. 345bfd36ada7b079266148563c972351.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/345bfd36ada7b079266148563c972351.pdf
26. Classement des pilules contraceptives - Docteur GUILHERME Romain - mon-gyneco.com [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.mon-gyneco.com/tableau-pilulecontraceptive.html>
27. Pilules contraceptives progestatives [Internet]. Zava. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.zavamed.com/fr/pilules-contraceptives-progestatives.html>
28. L'efficacité des moyens contraceptifs [Internet]. [cité 6 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/contraception/efficacite-moyens-contraceptifs>
29. RDP_2011_6_849.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/RDP_2011_6_849.pdf

30. Oubli de pilule : Que faire si l'on a oublié sa pilule ? Guide et conseils [Internet]. Zava. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.zavamed.com/fr/oubli-pilule.html>
31. Le schéma continu : la solution contre l'oubli [Internet]. REVUE GENESIS. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.revuegenesis.fr/le-schema-continu-la-solution-contre-loubli/>
32. Contraception d'urgence hormonale : rapport bénéfice / risque jugé favorable par la Commission européenne quel que soit le poids de la femme - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contraception-d-urgence-hormonale-rapport-benefice-risque-juge-favorable-par-la-Commission-europeenne-quel-que-soit-le-poids-de-la-femme-Point-d-information>
33. Contraception d'urgence avec du levonorgestrel : prendre en compte la diminution d'efficacité en cas de surpoids [Internet]. VIDAL. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13469/contraception_d_urgence_avec_du_levonorgestrel_prendre_en_compte_la_diminution_d_efficacite_en_cas_de_surpoids/
34. fiche-contraception-urgence.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-urgence.pdf>
35. Comprendre la contraception d'urgence [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/contraception-urgence/comprendre-contraception-urgence>
36. Bilan biologique avant et au cours d'une contraception [Internet]. E-Santé. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.e-sante.fr/bilan-biologique-avant-cours-contraception/guide/436>
37. Serfaty D. Contraception. 4ème édition. Issy les moulineaux; 2011.
38. Black A, Francoeur D, Rowe T, Brown T, David M, Dunn S, et al. CONSENSUS CANADIEN SUR LA CONTRACEPTION. :42.
39. 41f6e4774a7dfc052873fc1e85f1318644792d8d.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <https://dumg-toulouse.fr/uploads/41f6e4774a7dfc052873fc1e85f1318644792d8d.pdf>
40. TAP-Nullipare-7MED.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.7med-diu.fr/wp-content/uploads/2017/11/TAP-Nullipare-7MED.pdf>
41. Facteurs de risque [Internet]. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.thrombosiscare.be/risk-factors>
42. Les pilules contraceptives et la thrombose veineuse [Internet]. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: </fr/CD010813/les-pilules-contraceptives-et-la-thrombose-veineuse>
43. evra-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evra-epar-product-information_fr.pdf
44. CONTRACEPTION : Les Françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie ? :18.

45. contraception_freins_reco2clics-5.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/contraception_freins_reco2clics-5.pdf
46. Mentions-Legales-Complettes-Evra-Dispositif-transdermique.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: https://fr.productdocs.jnj.com/sites/fr.productdocs.jnj.com/files/smpc_france/Mentions-Legales-Complettes-Evra-Dispositif-transdermique.pdf
47. Evra Patches Contraceptifs Transdermiques - Contraception - Pharma GDD [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/evra-patches-transdermiques-contraceptifs>
48. Acheter patch contraceptif Evra: prix, avis et effets secondaires [Internet]. Info-Pharma.org. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.info-pharma.org/contraception/patch-contraceptif-evra/>
49. synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf
50. Cespharm - Contraception : conseiller et accompagner - rôle du pharmacien - brochure [Internet]. [cité 21 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Contraception-conseiller-et-accompagner-role-du-pharmacien-brochure>
51. WC500031512.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000410/WC500031512.pdf
52. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
53. APMnews - LE CSP EUROPEEN RECOMMANDE L'HOMOLOGATION DU PREMIER PATCH CONTRACEPTIF EVRA* [Internet]. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/115161/le-csp-europeen-recommande-l-homologation-du-premier-patch-contraceptif-evra>
54. La contraception hormonale estroprogestative transdermique ou vaginale - Établissements de santé [Internet]. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.weka.fr/sante/dossier-pratique/le-circuit-du-medicament-et-des-dispositifs-medicaux-dt74/la-contraception-hormonale-estroprogestative-transdermique-ou-vaginale-8105/>
55. Evra_planning.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: https://www.chudequebec.ca/getmedia/190703b0-d10c-4ad3-8003-30b4df622a11/Evra_planning.aspx
56. Evra - Utilisations, Effets secondaires, Interactions - canoe.ca [Internet]. [cité 3 juill 2018]. Disponible sur: <https://sante.canoe.ca/drug/getdrug/evra>
57. cappinfo18.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: <https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo18.pdf>

58. Snapshot [Internet]. [cité 13 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.gynandco.fr/le-patch-contraceptif/>
59. Guilbert É, Black A, Dunn S, Senikas V, Bérubé J, Charbonneau L, et al. Oubli de doses de contraceptif hormonal: Nouvelles recommandations. *J Obstet Gynaecol Can.* nov 2008;30(11):1063-77.
60. Robinet G, Bständig B, Bongain A. Les nouveaux modes d administration de la contraception estroprogestative (Evra®, NuvaRing®) - Hormonal estroprogestative contraception: new ways of administration. 2005;3.
61. LISVY (éthinyloestradiol, gestodène) : nouveau contraceptif hormonal combiné en dispositif transdermique [Internet]. VIDAL. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19416/lisvy_ethinyloestradiol_gestodene_nouveau_contraceptif_hormonal_combine_en_dispositif_transdermique/
62. pharmacies.fr LM des. Lisvy : nouveau patch contraceptif - 29/03/2016 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.
63. Lisvy.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2018]. Disponible sur: https://moodlefc.univ-brest.fr/moodle/pluginfile.php/6408/mod_label/intro/Lisvy.pdf
64. Netgen. Traitements hormonaux et risque de thrombose veineuse chez la femme. *Revue Médicale Suisse.*
65. Fiche info - LISVY 60 microgrammes/24 heures + 13 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62166751>
66. Résultat de la recherche Lisvy [Internet]. CBIP. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: http://www.cbip.be/fr/keywords/Lisvy?type=trade_family
67. L'implant [Internet]. REVUE GENESIS. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.revuegenesis.fr/limplant/>
68. implanon_hcp_fr_formation.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2018]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/RMA/I/Implanon/implanon_hcp_fr_formation.pdf
69. Pose_et_retrait_de_l_implant_contraceptif_exercer127_boulet.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2018]. Disponible sur: https://campus-umvf.cngc.fr/IMG/pdf/Pose_et_retrait_de_l_implant_contraceptif_exercer127_boulet.pdf
70. Implanon NXT® - compendium.ch [Internet]. [cité 14 sept 2018]. Disponible sur: <https://compendium.ch/mpro/mnr/23288/html/fr>
71. Graesslin O, Quereux C. Mise au point sur la contraception. 9 mars 2008
72. L'implant (NEXPLANON) [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/menu-la-contraception/304-l-implant-nexplanon>

73. Tout ce qu'il faut savoir (ou presque) sur l'implant contraceptif [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <http://martinwinckler.com/spip.php?article429>
74. Implanon patient FR.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <https://fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/Implanon%20patient%20FR.pdf>
75. Sergent F, Clamageran C, Bastard A-M, Verspyck E, Marpeau L. Acceptabilité de l'implant contraceptif à l'étonogestrel (Implanon[®]). 9 mars 2008
76. What is NEXPLANON[®] (etonogestrel implant) 68mg? [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.nexplanon.com/what-is-nexplanon/>
77. HAZEBROUCK - Un implant contraceptif se retrouve dans son poumon : la justice saisie. La Voix du Nord. 23-12-16
78. ARMENTIÈRES - « Sur le scanner, on localise l'implant dans l'artère pulmonaire ». La Voix du Nord. 24-12-16
79. Nexplanon[®] : risque de migration dans les vaisseaux sanguins et dans la paroi thoracique - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nexplanon-R-risque-de-migration-dans-les-vaisseaux-sanguins-et-dans-la-paroi-thoracique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
80. webmaster. Nexplanon[®] : risque de migration dans les vaisseaux sanguins (y compris l'artère pulmonaire) et la paroi thoracique [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://splf.fr/nexplanon-risque-de-migration-dans-les-vaisseaux-sanguins/>
81. pharmacies.fr LM des. Etoring : générique de Nuvaring - 18/09/2018 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.
82. Anneau vaginal. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Anneau_vaginal&oldid=151980168
83. Notice patient [Internet]. [cité 3 juill 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0219448.htm>
84. NUVARING-CI_E.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: http://www.merck.ca/static/pdf/NUVARING-CI_E.pdf
85. 1860-notice-nuvaring-anneau-vaginal.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/uploads/files/articles/1860-notice-nuvaring-anneau-vaginal.pdf>
86. Clinique de planning des naissances de Rimouski [Internet]. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <http://planningchrr.ca/>
87. Cogan A. Nouveautés en contraception. :52.
88. 83870_1commentu.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: http://centreplanif.chru-lille.fr/doc/Contraception/83870_1commentu.pdf

89. Acheter Nuvaring (anneau vaginal): prix, description, posologie et effets secondaires [Internet]. Info-Pharma.org. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.info-pharma.org/contraception/nuvaring/>
90. NUVARING-PM_F.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: https://www.merck.ca/static/pdf/NUVARING-PM_F.pdf
91. APMnews - La contraception continue sur 84 jours avec l'anneau vaginal Nuvaring* semble bien acceptée [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/165851/la-contraception-continue-sur-84-jours-avec-l-anneau-vaginal-nuvaring-semble-bien-acceptee>
92. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 11 juill 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229743.htm>
93. L'anneau vaginal : avantages et inconvénients [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.martinwinckler.com/spip.php?article651>
94. Mirena vs. NuvaRing for Birth Control: Differences & Side Effects [Internet]. RxList. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: https://www.rxlist.com/mirena_vs_nuvaring/drugs-condition.htm
95. Mirena vs NuvaRing Comparison [Internet]. Drugs.com. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/compare/mirena-vs-nuvaring>
96. Recherche - Les services de l'État dans le département de la Haute-Marne [Internet]. [cité 21 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.haute-marne.gouv.fr/content/search?SearchText=id%C3%A9es+recues+contraception&SearchButton.x=0&SearchButton.y=0>
97. Dessenne C. Approche de l'utilisation de l'implant contraceptif par les médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais. Lille 2; 2013.
98. Maisonneuve L. Les méthodes innovantes en contraception hormonale : le patch, l'anneau vaginal et l'implant. 20 avr 2006;153.
99. Cespharm - Contraception : conseiller et accompagner - rôle du pharmacien - brochure [Internet]. [cité 21 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Contraception-conseiller-et-accompagner-role-du-pharmacien-brochure>
100. SEASONIQUE - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5915-SEASONIQUE.html>
101. Notice patient - SEASONIQUE 150 microgrammes/30 microgrammes + 10 microgrammes, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64977368&typedoc=N>
102. Development of Adjudin as a Male Contraceptive | Population Council [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.popcouncil.org/research/development-of-adjudin-as-a-male-contraceptive>

103. Vasalgel [Internet]. Parsemus Foundation. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.parsemus.org/projects/vasalgel/>
104. Gamendazole - Wikipedia [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/wiki/Gamendazole>
105. VeraCept | The Contraceptive Pipeline Database [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur: <https://pipeline.ctiexchange.org/products/veracept>
106. Kumar N, Fagart J, Liere P, Mitchell SJ, Knibb AR, Petit-Topin I, et al. Nestorone® as a Novel Progestin for Nonoral Contraception: Structure-Activity Relationships and Brain Metabolism Studies. *Endocrinology*. 8 nov 2016;158(1):170-82.
107. Nouvelles et futures méthodes de contraception - ppt télécharger [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/8607228/>
108. La FDA approuve le 1er anneau vaginal avec une efficacité contraceptive d'un an [Internet]. Medscape. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <http://français.medscape.com/viewarticle/3604345>
109. Technology - Microchips Biotech [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <http://microchipsbiotech.com/technology.php>
110. Wireless Drug Delivery Using MicroCHIPS [Internet]. Nanalyze. 2014 [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.nanalyze.com/2014/04/wireless-drug-delivery-using-microchips/>
111. Manigart DY. Etat de la contraception en 2016. :74.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : BENTAHAR

Prénom : Anissa

**Titre de la thèse : Alternatives à la prise quotidienne de la pilule :
patch, implant, anneau : rôle du pharmacien**

Mots-clés :

Contraception hormonale, oubli de pilule, conseils à l'officine

Effets thrombolytiques, migration, spottings

Observance, formes galéniques, indice de Pearl, IVG, consultations médicales

Résumé :

De nos jours, la pilule reste la contraception majeure des femmes en âge de procréer. Cependant elle est encore sujette à de nombreux oublis de prise qui ne font qu'accroître le nombre d'interruptions volontaires de grossesses chaque année en France. C'est pourquoi il est intéressant de connaître davantage les autres méthodes de contraception encore mal connues du grand public, tels que le dispositif transdermique, l'implant contraceptif et l'anneau vaginal. Ces trois méthodes ont l'avantage d'avoir une prise mensuelle ou annuelle afin d'éviter au maximum les grossesses non désirées. Elles nécessitent une prescription médicale pour être délivrées à la pharmacie. D'ailleurs le pharmacien a un rôle primordial à jouer dans le suivi, l'information et l'éducation des patientes qu'il côtoie au quotidien.

Membres du jury :

Président : Professeur Thierry DINE

Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Assesseur : Professeur Bernard GRESSIER

Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Docteur Béatrice BARTHE

Docteur en pharmacie – Pharmacienne titulaire – Pharmacie Centrale à Lomme