

ITEM 27 : CONTRACEPTION

CONTRACEPTION HORMONALE CHEZ LA FEMME

Objectifs pédagogiques terminaux : « prescrire et expliquer une contraception ». N.B : ce texte ne traite pas l'aspect « discuter les diverses possibilités de prise en charge d'une grossesse non désirée »

I - DESCRIPTION ET MODE D'ACTION DES DIFFERENTES CLASSES DE CONTRACEPTION HORMONALE.

A - LES ESTROPROGESTATIFS

1- Composition des estroprogestatifs.

Les estroprogestatifs contiennent :

- Un estrogène synthétique, l'éthinyl-estradiol, dont le dosage varie de 15 à 50 µg
 - Un progestatif dérivé de la 19-nortestostérone dont il existe 3 « générations »
 - 1^{ère} génération : noréthistérone et lynestréol
 - 2^{ème} génération : lévonorgestrel et norgestrel
 - 3^{ème} génération : desogestrel, gestodène et norgestimate.
- A part, l'acétate de cyprotérone (anti-androgène progestatif).

En dehors de certaines pilules de 1^{ère} génération, séquentielles, contenant 50 µg d'éthinyl-estradiol et qui ne sont pratiquement plus utilisées, toutes les pilules estroprogestatives actuelles sont des **pilules combinées** associant dans chaque comprimé de l'éthinyl-estradiol et un progestatif, à dose constante ou à dose variable d'où le terme de pilule monophasique (un seul dosage), biphasique ou triphasique.

2- Mode d'action : l'effet principal des estroprogestatifs est d'**inhiber l'ovulation** mais le progestatif joue aussi un rôle important vis-à-vis de la glaire cervicale et de l'endomètre.

B - LES AUTRES CONTRACTIONS HORMONALES

1- Les microprogestatifs :

- ne contiennent qu'un progestatif **dérivé de la 19-nortestostérone administré en continu.**
- **agissent exclusivement au niveau utérin** (glairer cervicale et endomètre)

2- Les macroprogestatifs.

Les progestatifs sont habituellement utilisés dans le traitement de l'insuffisance lutéale ou des pathologies endométriales et dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause. Certains d'entre eux ont un fort **pouvoir anti-gonadotrope** et sont donc utilisables en contraception.

Les médicaments **dérivés de la 17-hydroxyprogestérone et la 19-norprogestérone** sont actuellement utilisés dans cette indication. Les dérivés de la 19-nortestostérone ne sont pas utilisés en contraception orale. **Les progestatifs utilisés à titre contraceptifs sont donnés lorsque les estroprogestatifs sont contre-indiqués. Bien qu'ils n'aient pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, ils sont couramment utilisés chez les femmes à risque vasculaire.**

Ils sont administrés pendant **21 jours par mois.**

Ils agissent en **inhibant l'ovulation d'une part et au niveau utérin d'autre part.**

Les **injections de progestatif retard ou la mise en place d'implants de progestatif** permettant une administration continue de progestatif sont une autre solution contraceptive.

II - ASPECTS PRATIQUES DE LA PRESCRIPTION DU TRAITEMENT CONTRACEPTIF

A - LES ESTROPROGESTATIFS.

La 1^{ère} plaquette est **débutée le 1^{er} jour des règles**. Les plaquettes suivantes sont reprises après **7 jours d'arrêt** entre chaque cycle d'utilisation de 21 jours.

La prise doit être **régulière**, sans oubli, **au même moment de la journée**.

En cas d'oubli, il faut prendre le comprimé oublié le plus vite possible et reprendre ensuite le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Avec les pilules actuelles faiblement dosées, aucun problème ne se pose lorsque l'oubli a duré moins de 12 heures. Au-delà, par prudence, une contraception mécanique est souhaitable.

B - LES MICROPROGESTATIFS.

Ils sont administrés **en continu** et doivent impérativement être pris **toujours à la même heure**. Le retard dans la prise ne doit pas dépasser 3 heures. Au delà une contraception mécanique est indispensable.

C - LES MACROPROGESTATIFS.

Ils se prennent **20 jours par mois avec une semaine d'interruption** (qu'il y ait ou non des règles pendant cette interruption). Le 1^{er} comprimé est donné le 5^{ème} jour du cycle.

III - CONTRE-INDICATIONS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

A- CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES AUX ESTROPROGESTATIFS

- Maladies ou antécédents thrombo-emboliques
- Affections vasculaires : cardiaques, cérébrales ou oculaires
- Hypertension artérielle
- Dyslipoprotéïnémie
- Diabète
- Lupus
- Anticoagulant circulant
- Infection à hépatite évolutive, antécédent d'ictère cholestatique gravidique, lithiase biliaire
- Insuffisance rénale chronique
- Tumeur maligne du sein, de l'utérus ou de l'ovaire
- Tumeurs hypophysaires, méningiomes
- Otospongiose.

B - CONTRE-INDICATIONS AUX MACROPROGESTATIFS ET AUX MICROPROGESTATIFS.

Micro et macroprogestatifs n'ont pas de contre-indication absolue. La prudence s'impose en cas d'antécédent thrombo-embolique.

IV - INDICATIONS ET SELECTION DES UTILISATRICES

En l'absence de contre-indication absolue aux estroprogestatifs (voir paragraphe III), de lésion gynécologique et/ou de troubles des règles qui nécessitent une exploration diagnostique préalable, le **meilleur choix actuel est une pilule combinée monophasique contenant la plus faible dose d'éthinyl-**

estradiol (< 50 µg) et un progestatif de 2^{ème} génération à faible dose (≤ 150 µg de lévonorgestrel) ou de 3^{ème} génération.

En l'absence d'antécédents familiaux ou personnels de thrombose veineuse, les **tests de coagulation** ne sont pas nécessaires.

La prescription d'estroprogestatifs, si par ailleurs l'examen clinique est normal, réclame un dosage de cholestérol total et des triglycérides répété vers le 3^{ème} cycle de traitement.

En cas de surpoids, de cas familiaux de diabète ou d'antécédents personnels de diabète gestationnel, l'évaluation de la tolérance glucidique, voire le dosage de la glycémie à jeun est préférable.

Le choix de la contraception chez une femme à risque vasculaire doit être plus précisément discuté (voir paragraphe VIII).

Chez une femme sans aucun facteur de risque, la meilleure pilule est celle qu'elle supporte le mieux. On commence par une pilule contenant moins de 50 µg d'éthinyl estradiol ; en fonction de la tolérance clinique et métabolique, évaluées à 3 mois, on peut modifier le type de contraceptif oral et choisir une pilule à climat progestatif en cas de mastodynies ou d'autres signes d'hyperestrogénie ou une pilule à climat estrogénique si des signes d'hypoestrogénie apparaissent.

Après l'âge de 35 ans, compte tenu du risque plus important de certaines pathologies (notamment thrombo-embolique et mammaire), le type de contraception doit être réévalué en fonction du terrain de chaque femme.

V - EFFICACITE DES DIFFERENTS MOYENS CONTRACEPTIFS HORMONAUX.

A- INDICE DE PEARL

L'efficacité d'une méthode contraceptive est évaluée par **l'indice de Pearl** (nombre de grossesse accidentelle X 1200 / nombre total de mois d'exposition). Ainsi un indice de Pearl à 0.1 % indique la survenue d'une grossesse parmi 1000 femmes pendant 1 an (12000 cycles).

Il n'y a pas de différence notable d'efficacité contraceptive entre les différents estroprogestatifs. Les valeurs élevées observées pour certaines pilules incluent en réalité les oublis de prise de pilule : les échecs de la méthode sont alors attribuables non pas au contraceptif lui-même mais à sa mauvaise utilisation (oubli accidentel par exemple). Le taux d'interruption de la prise est en effet de 10 % en moyenne selon une enquête, sans différence significative entre les différents types de pilule. On estime que **l'indice de Pearl sous estroprogestatif correctement utilisé est de l'ordre de 0 à 0.07 %** ce qui représente le plus faible taux d'échec de toutes les méthodes contraceptives réversibles.

Les **microprogestatifs ont un indice de Pearl entre 1 et 2** On ne connaît pas l'indice de Pearl des progestatifs macrodosés car on ne dispose pas d'étude à grande échelle des macroprogestatifs dans cette indication.

A titre comparatif, la ligature des trompes assure un indice de Pearl de 0.13, le DIU de 1.5, le diaphragme de 1.9, les préservatifs de 3.6, la méthode du retrait de 6.7, l'utilisation de spermicides de 12 et la méthode des températures de 15.5.

B- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

Certains médicaments **inducteurs enzymatiques** (rifampicine, médicaments anti-comitiaux, barbituriques...) réduisent l'efficacité des contraceptifs oraux estroprogestatifs en particulier

faiblement dosés et des microprogestatifs, accélérant leur dégradation et diminuant leur pouvoir contraceptif.

C- CAS PARTICULIER DE L'ADOLESCENTE

Malgré des campagnes d'information (y compris chez les jeunes femmes qui ont des consultations régulières avec un Gynécologue ou avec un Médecin Généraliste), on note une **sous- (ou une mauvaise) utilisation de la contraception orale chez les adolescentes expliquant la survenue de grossesses non désirée** dans cette population. Un travail de prévention sur ce sujet, avec en particulier une information sur la contraception d'urgence, est indispensable afin de réduire le nombre d'interruption volontaire de grossesse.

VI - TOLÉRANCE DES CONTRACEPTIFS ORAUX

A- ESTROPROGESTATIFS

1- Effets secondaires mineurs.

Dans la plupart des cas, la pilule estroprogestative est bien tolérée. Cependant, compte tenu de la grande variabilité du métabolisme en fonction de chaque individu, certains effets secondaires comme des **nausées, des vomissements, des jambes lourdes, une prise de poids, des mastodynies, une acné, un hirsutisme et des migraines** sont parfois observés de même que certains **troubles des règles** : aménorrhée, spotting, métrorragies.

2- Tolérance métabolique.

Une **augmentation des triglycérides, une altération possible du métabolisme glucidique et des modifications variables du cholestérol et de ses fractions, en fonction du progestatif utilisé et de la dose d'éthinyl-estradiol**, justifient la surveillance métabolique telle qu'elle est recommandée dans les RMO.

« Il n'y a pas lieu, au cours de la surveillance biologique d'une contraception orale, chez une femme de moins de 35 ans, lorsque ni le premier bilan comprenant nécessairement la mesure à jeun de la glycémie et du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques, ni les bilans de contrôle effectués 3 mois puis 12 mois après, n'ont pas montré d'anomalie, de pratiquer d'autres explorations biologiques.

Il n'y a pas lieu au cours de la surveillance biologique d'une contraception orale, chez une femme de moins de 35 ans, lorsque le 1^{er} bilan et les bilans de contrôle effectués 3 mois puis 12 mois après n'ont pas montré d'anomalie, de répéter les examens contrôles plus d'une fois tous les 2 ans en l'absence de fait nouveau »

3- Hémostase.

Les estroprogestatifs **activent la coagulation mais augmentent la fibrinolyse.**

Le **risque de thrombose semble surtout lié à un terrain prédisposant** qu'il faudra dépister (**thrombophilie**) par l'interrogatoire en cherchant des **antécédents personnels et familiaux d'accident veineux thrombo-embolique**. Au moindre doute, une consultation auprès d'un spécialiste de l'hémostase s'impose.

D'un point de vue épidémiologique, une **association entre la survenue d'un accident veineux thrombo-embolique et la prise d'une contraception orale** a été notée, peut-être supérieure lorsque le progestatif utilisé est de 3^{ème} génération. Cependant, ce risque reste très faible dans l'absolu (il passe de 1 pour 10 000.an chez les non-utilisatrices à 3.4 pour 10 000 femmes.an chez les utilisatrices de pilule estroprogestative).

4- Tolérance vasculaire.

Les contraceptifs oraux estroprogestatifs produisent **chez certaines femmes une faible augmentation de la pression artérielle** justifiant sa surveillance régulière.

Une association entre l'utilisation de la contraception orale et la **survenue d'accidents vasculaires coronariens ou cérébraux** a été notée mais ce risque est faible et tient essentiellement à un **tabagisme associé** qui **multiplie le risque par 11**.

5- Risque carcinologique :

- Cancer de l'ovaire : **le risque de cancer de l'ovaire est diminué de 50 %** chez les femmes utilisant une contraception orale par rapport aux femmes n'en utilisant pas.
- Cancer de l'endomètre : **le risque diminue de 50 %** avec les pilules combinées
- Cancer du sein : certaines études semblent indiquer une **très faible augmentation du risque de cancer du sein**. Heureusement, il s'agit surtout de formes localisées, facilement dépistées par un examen régulier. On peut d'ailleurs se demander s'il ne s'agit pas de biais de dépistage (plus de femmes sous contraception orale ont en effet un examen gynécologique de dépistage). A part : le problème des mastopathies bénignes qui peut faire modifier le type de contraception orale.

B- MICROPROGESTATIFS.

Ils ont une **mauvaise tolérance gynécologique**. Le principal inconvénient est la survenue de troubles du cycles : spotting, irrégularités menstruels ou aménorrhée.

Un risque de **grossesse extra-utérine** semble également associé à l'utilisation de microprogestatifs ; il faut donc savoir y penser ce d'autant que le diagnostic est difficile du fait des troubles des règles.

C- MACROPROGESTATIFS.

Le principal inconvénient des macroprogestatifs est la survenue d'une **hypoestrogénie** (dont on connaît mal les conséquences à long terme en termes d'ostéoporose) et d'une atrophie endométriale avec comme conséquence, une **aménorrhée fréquente**. Ceci justifie pour certains l'association à une prescription de 17 β -estradiol 20 jours par mois en l'absence de contre-indication. On doit rassurer les patientes sur la bénignité de cette aménorrhée.

VII - SURVEILLANCE DE LA CONTRACEPTION.

A- L'EXAMEN CLINIQUE.

Il est indiqué tous les 3 mois pendant les 6 premiers mois puis tous les 6 mois.

Il s'assure de la bonne **tolérance clinique (examen des seins, prise de la pression artérielle et vérification de la stabilité du poids)** de la contraception orale, recherche des **signes d'hyper- ou hypoestrogénie ou d'hyperandrogénie**.

Lorsque la tolérance est médiocre, un changement de type de pilule, mieux adapté est indiqué.

B- LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.

Elle fait l'objet d'une **RMO** :

« Il n'y a pas lieu au cours de la surveillance biologique d'une contraception orale, chez une femme de moins de 35 ans, lorsque ni le 1^{er} bilan comprenant nécessairement la mesure à jeun de la glycémie du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques, ni les bilans de contrôle effectués 3 mois puis 12 mois après, n'ont pas montré d'anomalie, de pratiquer d'autres explorations biologiques ;

Il n'y a pas lieu au cours de la surveillance biologique d'une contraception orale chez une femme de moins de 35 ans, lorsque le 1^{er} bilan et le bilan de contrôle effectué 3 mois puis 12 mois après n'ont pas montré d'anomalie, de répéter les examens de contrôle plus d'une fois tous les 2 ans en l'absence de fait nouveau »

C- LA SURVEILLANCE GYNECOLOGIQUE

Recherche des **métrorragies et des spotting** pouvant apparaître plus particulièrement dans les premiers mois d'utilisation. Ils cèdent généralement spontanément et il n'y a pas lieu, dans ces conditions, d'interrompre le traitement. Si des saignements persistent ou apparaissent après utilisation prolongée, la recherche d'une cause organique s'impose.

Les frottis cervico-vaginaux sont actuellement réalisés tous les 3 ans (RMO). L'utilisation d'une contraception orale ne modifie pas le rythme de réalisation des frottis si aucune anomalie ne justifie leur réalisation plus précocément.

VIII - LA CONTRACEPTION HORMONALE CHEZ LES FEMMES A RISQUE

A - LA FEMME DIABETIQUE.

La contraception de la femme diabétique pose le problème du **risque métabolique et vasculaire**. Elle est cependant indispensable car les grossesses doivent être impérativement planifiées en raison du risque d'aggravation chez la mère des complications dégénératives du diabète au cours de la grossesse et du risque gravidique et fœtal lié à l'hyperglycémie.

Le recours à une **contraception non hormonale** doit être envisagée.

- La contraception locale peut être suffisante chez une diabétique nullipare, ayant des rapports sexuels épisodiques ou désirant une protection contre les maladies sexuellement transmissibles.
- Le dispositif intra-utérin est la méthode de choix chez la multipare dont le diabète est bien équilibré, sauf s'il existe des antécédents infectieux pelviens ou de grossesse extra-utérine.

Le choix d'une contraception hormonale se pose le plus souvent pour une diabétique, insulino-dépendante ou non, nullipare ou multipare et ne pouvant bénéficier d'un dispositif intra-utérin.

- Les **risques thrombotiques liés à la contraception estroprogestative** l'interdisent, en principe, aux femmes diabétiques.
- Toutefois une connaissance plus précise des risques vasculaires de ce type de contraception permettrait, pour certains, de le proposer à la femme diabétique qui le désire car il est plus simple et plus acceptable que les autres.
- **Les restrictions formelles à la contraception estroprogestative chez la diabétique** restent :
 - Le tabagisme, plus que toute autre femme, et cela quel que soit l'âge
 - Le mauvais équilibre du diabète
 - L'hypertension artérielle associée
 - Le surpoids
 - Le diabète compliqué, a priori.

La crainte d'un risque vasculaire lié à l'utilisation d'estroprogestatifs fait souvent préférer, pour la femme diabétique, la contraception par des progestatifs.

- L'emploi des **microprogestatifs** est limité par leur mauvaise tolérance gynécologique et par l'absence de sécurité contraceptive en cas d'oubli.
- C'est la raison pour laquelle l'utilisation des **progestatifs dérivés de la 19-norprogestérone (macroprogestatifs)** constitue une méthode de contraception de plus en

plus utilisée chez la femme diabétique, en particulier après 40 ans, lorsque le stérilet est contre-indiqué.

B – CONTRACEPTION EN CAS DE DYSLIPIDÉMIE.

La pilule estroprogestative a peu d'effet chez les patientes normolipidémiques mais elle **peut augmenter de façon très significative les lipides chez la femme dyslipidémique.**

L'utilisation de la pilule doit donc être soigneusement évaluée et **réservée aux patientes bien corrigées par la diététique ou les hypolipémiants**, chez qui l'augmentation des lipides, secondaire à la pilule est modérée et chez qui la contraception hormonale n'a pas d'alternative acceptable.

La pilule peut être prescrite jusqu'à 3 g/l de cholestérolémie à condition qu'il n'y ait pas d'autres facteurs de risque de thrombose (tabac) et qu'il y ait prescription suivie d'une diététique adaptée (pauvre en graisses saturées).

La pilule ne doit pas être prescrite en cas d'hypertriglycéridémie supérieure à 2 g/l mais il peut y avoir discussion si l'anomalie est corrigée.

La contre-indication est formelle si des facteurs de risque surajoutés se cumulent (tabac).

En cas d'hyperlipidémie, il semble préférable d'utiliser les contraceptions les plus faiblement dosées en estrogènes.

C – CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES A RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE.

➤ Qui sont-elles ?

Certaines **anomalies de l'hémostase associées à un risque de thrombose veineuse** sont bien connues chez les femmes jeunes. Il s'agit soit d'anomalies génétiques (déficit en anti-thrombine, en protéine S ou C, résistance à la protéine C activée, mutation du facteur V Leyden...), soit d'anomalies acquises tels que les anticorps anti-coagulants circulants de type lupique.

En dehors de ces anomalies, les **antécédents personnels et l'existence d'antécédents familiaux de thrombose veineuse représentent également un facteur de risque** ainsi que **certaines circonstances**

favorisantes comme l'obésité, un acte chirurgical (justifiant l'interruption des estroprogestatifs), l'immobilisation prolongée (alitement, fracture,...).

➤ Sélection et examen.

Un interrogatoire orienté doit permettre de sélectionner les patientes dites à risque en fonction de leur antécédents personnels et/ou familiaux :

- Le type de thrombose, notamment son intensité, les récurrences, l'âge de survenue (avant ou après 45 ans), la recherche d'un facteur favorisante et, enfin, l'existence d'avortement à répétition évoquent un anti-coagulant circulant de type lupique
- Des antécédents familiaux de thrombose avant 45 ans conduisent à la recherche d'une pathologie thrombophilique prédisposante.
- Les **examens hématologiques** suivants doivent alors être demandés **chez les femmes à risque** avant la mise sous pilule estroprogestative :
 - Hémogramme
 - Temps de Quick, Temps de céphaline activée qui permettront la détection d'un anti-coagulant circulant
 - Dosage de l'Antithrombine, dosage de la protéine C, dosage de la protéine S, test de résistance à la protéine C activée
 - Recherche d'une mutation du facteur V (Leyden) et du facteur II

D - FEMMES HYPERTENDUES.

L'utilisation de contraceptifs oraux s'accompagne d'une **élévation modérée de la pression artérielle**. Moins de 5 % des utilisatrices de contraception orale présentent une hypertension artérielle sous estroprogestatifs.

En l'absence de facteur de risque associé, en particulier de tabagisme, **il est possible de prescrire un estroprogestatif faiblement dosé en cas d'antécédent d'hypertension artérielle**, même gravidique. Celle-ci récidivera chez moins de 10 % des femmes.

Enfin, pour certains, **devant une hypertension artérielle bien contrôlée par un traitement chez une femme de moins de 35 ans et ne fumant pas, la contraception estroprogestative peut être proposée sous couvert d'une surveillance rigoureuse.**

E - AUTRES.

Migraines, antécédents de vascularite justifient une contraception adaptée et souvent l'avis d'un Spécialiste.

IX - LA CONTRACEPTION D'URGENCE

La contraception d'urgence (post-coïtale ou «pilule du lendemain») est définie comme l'utilisation, après un rapport sexuel non protégé, d'un médicament ou d'un dispositif intra-utérin pour empêcher la grossesse.

Elle peut être **utilisée dans les 72 heures** qui suivent le rapport sexuel à risque (en absence de contraception, en cas d'oubli de contraception orale ou d'un incident de préservatif).

Cette méthode ne doit être prescrite qu'exceptionnellement et doit obligatoirement conduire à l'instauration d'une contraception fiable et adaptée.

La prise de **lévogestrel** représente actuellement la contraception orale d'urgence de choix : **1 comprimé de 0.75 mg est administré dès que possible après le rapport sexuel non protégé suivi d'un autre comprimé de 0.75 mg 12 heures plus tard (Norlevo[®])**. Cette contraception a donné des résultats similaires à ceux des estroprogestatifs autrefois prescrits mais ses effets secondaires sont nettement moindre.

Elle doit être prise dès que possible après un rapport potentiellement fécondant car son efficacité diminue avec le temps.