



La contraception de longue durée

ACTES DU COLLOQUE DU 26 SEPTEMBRE 2013



FLCPF-CEDIF | Rue de la Tulipe 34 – 1050 Bruxelles | Septembre 2014

Table des matières

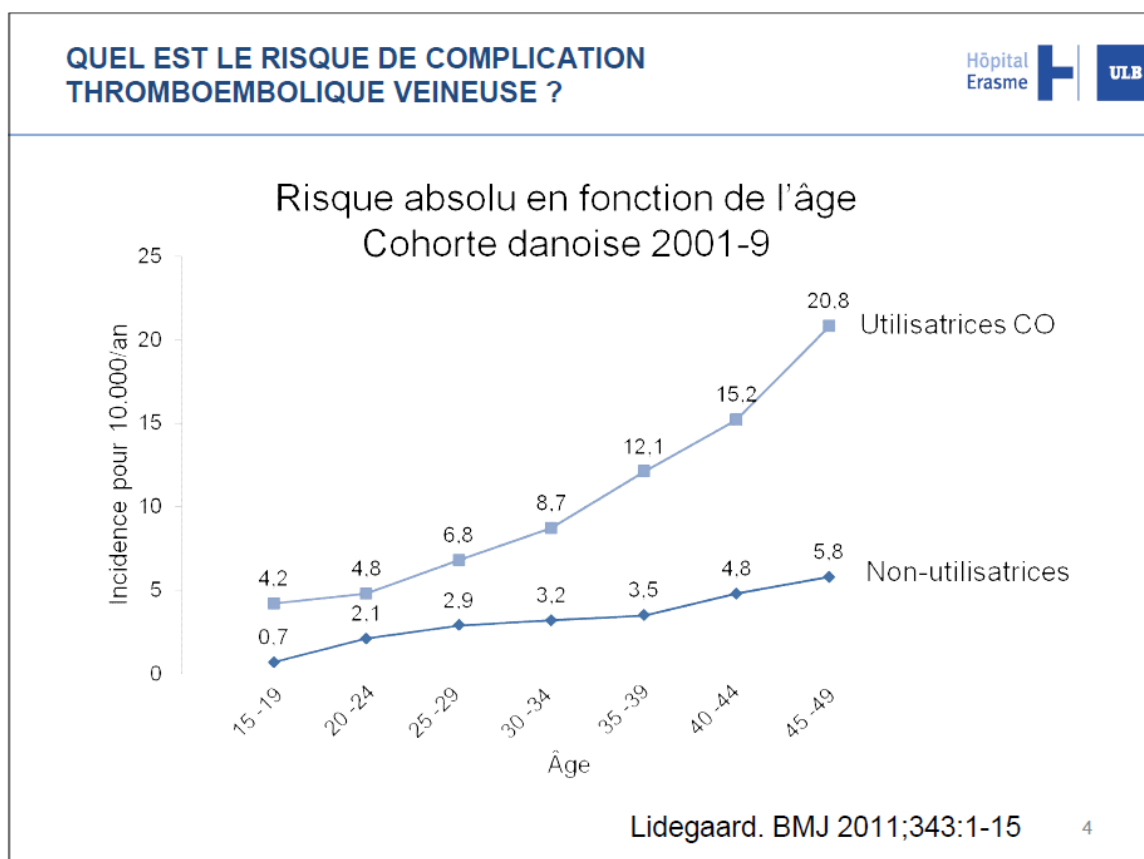
Les risques thromboemboliques liés à la contraception hormonale	1
Dr Serge MOTTE	
Le dispositif intra-utérin.....	12
Dr Yannick MANIGART	
L'étude FECOND sur l'utilisation des méthodes contraceptives en France.....	19
Aline BOHET	
L'implant et les injectables	25
Dr Christine GILLES	
La contraception masculine	32
Dr Roger MIEUSSET	
Les perspectives d'avenir	41
Dr Jean-Jacques AMY	

Les risques thromboemboliques liés à la contraception hormonale

Dr Serge MOTTE, Ecole de Santé Publique et Hôpital Erasme

Une littérature abondante existe sur les risques liés à la contraception hormonale. Nous passerons en revue les données récentes en la matière, plus particulièrement en ce qui concerne le risque thromboembolique veineux. Comment identifier les femmes à risque plus élevé ? Quel bilan biologique de thrombophilie pour quelle patiente ? Quelle attitude contraceptive adopter en pratique ? L'auteur danois Lidegaard de l'Université de Copenhague est très actif dans ce domaine depuis de nombreuses années et a publié dans de grands journaux médicaux, particulièrement en 2011 et 2012. Ces dernières publications portent sur l'étude d'une cohorte d'environ 1.300.000 femmes danoises sans antécédents thromboemboliques, âgées de 15 à 49 ans, suivies de 2001 à 2009.¹

Quel est le risque absolu chez la femme âgée de 15 à 49 ans et quel est le risque ajouté lié à la prise de contraceptifs oraux ?



Nous constatons qu'un certain nombre d'événement thromboemboliques sont survenus (+/- 4.300), deux tiers de ceux-ci ont été confirmés. Ce point est important et peut expliquer des divergences dans les données. Il faut toujours s'assurer qu'il s'agit bien d'événements confirmés.

¹ LIDEGAARD Ø. et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses : Danish cohort study, 2001-9. *British Medical Journal*, 2011, vol.343, d6423.

En effet, il est courant en pratique clinique de suspecter une thrombose veineuse mais bien souvent, en fait, il n'y a pas de thrombose. Dans l'étude, deux tiers des événements étaient confirmés et les chiffres examinés ici concernent ces événements confirmés objectivement. Il s'agit de l'incidence annuelle pour 10.000 femmes. Le risque absolu augmente avec l'âge et s'intensifie pour les utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Même si les risques restent faibles, le schéma indique qu'il y a un effet de l'âge qu'il faut prendre en compte.

Les risques sont également liés à la composition des différentes préparations œstroprogestatives en fonction du type de progestatif, qu'elles soient administrées par voie orale ou extradigestive. Ces tableaux montrent ce risque en termes relatifs par rapport à la référence risque 1 des femmes non utilisatrices.

QUEL EST LE RISQUE DE COMPLICATION THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ?			
Risque relatif utilisatrices versus non-utilisatrices CO			
Product type	Women years	Anticoagulation (confirmed)	
		No of events*	Adjusted relative risk† (95% CI)
Non-use	4 960 730	1004	1 (reference)
Progestogen with 30-40 µg ethinylestradiol:			
Norethisterone	27 355	8	2.24 (1.12 to 4.51)
Levonorgestrel phasic	105 970	66	3.09 (2.41 to 3.97)
Levonorgestrel combined	104 251	57	2.92 (2.23 to 3.81)
Norgestimate	267 664	119	3.52 (2.90 to 4.27)
Desogestrel	170 249	168	6.61 (5.60 to 7.80)
Gestodene	668 355	575	6.24 (5.61 to 6.95)
Drospirenone	286 859	196	6.37 (5.43 to 7.47)
Cyproterone	120 934	88	6.35 (5.09 to 7.93)
Lidegaard. BMJ 2011;343:1-15			

Risque relatif utilisatrices versus non-utilisatrices CO

Product type	Women years	No of events*	Anticoagulation (confirmed)
			Adjusted relative risk† (95% CI)
Non-use	4 960 730	1004	1 (reference)
Progestogen with 20 µg ethinylestradiol:			
Desogestrel	470 982	246	4.81 (4.15 to 5.56)
Gestodene	472 118	240	5.07 (4.37 to 5.88)
Drospirenone	23 055	16	6.95 (4.21 to 11.5)

Lidegaard. BMJ 2011;343:1-15 ⁷

Tout d'abord, il y a un effet en fonction de la dose d'œstrogène. Lorsqu'on descend en-dessous de 50 microgrammes d'éthinylestradiol, les risques sont plus faibles qu'avec les anciennes pilules contenant plus de 50 microgrammes. Le risque lié à la contraception avec un œstroprogestatif dit de seconde génération, c'est-à-dire de type lévonorgestrel (par ex. Microgynon 3O®) contenant 30 à 40 microgrammes d'éthinylestradiol est multiplié par 3. Pour les utilisatrices d'une pilule dite de troisième génération (par ex. Gestodelle®) ou pour les utilisatrices d'une pilule dite de quatrième génération (par ex. Yasmine®), le risque est multiplié par 6.

Le risque est donc accru avec des préparations dites de troisième génération, c'est-à-dire les pilules œstroprogestatives qui contiennent un progestatif de type gestodène ou désogestrel.

Cette notion avait déjà été avancée, avant d'être très controversée, et finalement clairement établie: un risque globalement multiplié par 2 avec les troisièmes générations versus les deuxièmes générations ou encore, exprimé par rapport aux non utilisatrices, un risque multiplié par 3 pour des pilules contenant du lévonorgestrel par exemple, et un risque multiplié par 6 pour des pilules contenant un progestatif de troisième génération. Par ailleurs, le risque est clairement majoré également avec les pilules dites de quatrième génération contenant la drospirénone par rapport aux secondes générations.

Un léger effet œstrogène a été avancé aussi. Avec des pilules qui contiennent 20 microgrammes d'éthinylestradiol et des progestatifs de type gestodène et désogestrel, les risques relatifs sont légèrement plus faibles qu'avec des doses de 30 à 40 microgrammes à progestatif inchangé.

Qu'en est-il des contraceptifs ne contenant qu'un progestatif (par ex. Cérazette®) ?

QUEL EST LE RISQUE DE COMPLICATION THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ?			
Risque relatif utilisatrices versus non utilisatrices CO			
Product type	Women years	No of events*	Anticoagulation (confirmed)
			Adjusted relative risk† (95% CI)
Non-use	4 960 730	1004	1 (reference)
Progestogen only:			
Norethisterone	44 168	6	0.68 (0.30 to 1.51)
Desogestrel	29 187	3	0.61 (0.20 to 1.90)
Levonorgestrel releasing intrauterine device	155 149	26	0.72 (0.49 to 1.06)

Lidegaard. BMJ 2011;343:1-15⁸

Ces pilules sont souvent proposées aux femmes qui ont eu un problème thromboembolique. Jusqu'à présent, nous n'avons pas de données suggérant que ces pilules présentent un risque. Effectivement, même si le nombre de femmes en observation est plus faible, le risque relatif est inférieur à l'unité ou proche de l'unité. On n'a en tout cas aucun argument sur base des données de cette vaste cohorte, pour penser qu'il y a un risque accru avec ces préparations uniquement progestatives, par voie orale. En ce qui concerne le lévonorgestrel sous forme de dispositif intra-utérin (Mirena®), il n'y a pas d'augmentation de risque même si, là aussi, le nombre d'observations est relativement limité.

En conclusion,

- le risque absolu est globalement faible mais varie fortement avec l'âge ;
- le risque est multiplié par deux avec les pilules œstroprogestatives contenant le désogestrel, le gestodène ou la drospirénone par rapport à celles contenant du lévonorgestrel ;
- le risque n'est pas accru avec les progestatifs oraux seuls.

Qu'en est-il avec d'autres formes non orales et plus spécifiquement, l'anneau et les patches contenant des œstroprogestatifs ?

Un article concernant la même cohorte danoise a été publié en 2012 toujours dans le British Medical Journal². La cohorte a été étendue avec plus d'1.6000.000 femmes danoises, âgées de 15 à 49 ans, sans antécédents et suivies de 2001 à 2010. On observe plus de 5.200 événements thromboemboliques veineux, dont environ deux tiers réellement confirmés par des tests objectifs.

QUEL EST LE RISQUE DE COMPLICATION THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE ?	
Risque relatif utilisatrices CH non-orale versus non utilisatrices CH	
Confirmed VTE events	Adjusted relative risk (95%CI)
Non-use	1.00 (reference)
COC with levonorgestrel and 30-40 µg oestrogen	3.21 (2.70 to 3.81)
Patch	7.90 (3.54 to 17.65)
Vaginal ring	6.48 (4.69 to 8.94)
Implant	1.40 (0.58 to 3.38)
Levonorgestrel IUS	0.57 (0.41 to 0.81)
Lidegaard. BMJ 2012;344:e2990 ¹¹	

Le tableau présente le risque relatif par rapport à des femmes non utilisatrices et des utilisatrices d'une contraception orale œstroprogestative contenant 30 à 40 microgrammes d'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel (préparation considérée par les Danois comme préparation de référence en termes de risques thromboemboliques). Sur ce relativement grand nombre d'observations, on constate que les patches transdermiques s'accompagnent d'un risque accru, plus de deux fois plus élevé que la prise orale d'une préparation classique, de type Microgynon30® par exemple. De même, l'utilisation de l'anneau s'accompagne d'un risque deux fois plus élevé par rapport à l'utilisation de la pilule de référence de seconde génération. L'implant de type Implanon®, uniquement progestatif, présente un léger risque accru mais sur un nombre d'observations peu important. L'étude confirme sur un nombre un peu plus élevé d'observations que le dispositif intra-utérin type Mirena® contenant du lévonorgestrel ne présente pas de risque par rapport à des non utilisatrices.

² LIDEGAARD Ø. Venous thrombosis in users of non-hormonal contraception : follow-up study, Denmark 2001-10. *British Medical Journal*, vol.344, e2990.

En conclusion, les patchs et l'anneau sont grosso modo dans la même catégorie de risques que les pilules dites à risques plus élevés, c'est-à-dire celles contenant un progestatif comme le gestodène et le désogestrel ou la drospirénone. Le dispositif intra-utérin progestatif ne présente pas de risque accru et l'implant présente un risque faible qui n'est pas clairement établi compte tenu de l'absence de différence statistiquement significative.

Comment identifier les femmes à risque plus élevé ?

Le poids est un des facteurs de risque très simple à identifier. On peut se référer à une étude de l'Université de Leiden³ qui montre quels sont les risques d'événements thromboemboliques en fonction du poids chez les non utilisatrices et chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. La référence est la non-utilisatrice avec un Body Mass Index (BMI ou IMC pour indice de masse corporelle) en-dessous de 25 kg/m², c'est-à-dire un risque estimé à l'unité. L'étude confirme tout d'abord que le surpoids et l'obésité sont en dehors de tout traitement des facteurs de risque de thrombose veineuse.

COMMENT IDENTIFIER LES FEMMES À RISQUE PLUS ÉLEVÉ?					
Hôpital Erasme  ULB					
Effet combiné du BMI et des contraceptifs oraux					
BMI (kg/m ²)	OC use	Patients	Control subjects	OR*	95% CI
<25	No	51	167	1	
≥25 & <30	No	27	34	2.52	1.38–4.57
≥30	No	28	30	3.04	1.66–5.57
<25	Yes	260	233	4.15	2.85–6.03
≥25 & <30	Yes	178	55	11.63	7.46–18.14
≥30	Yes	132	19	23.78	13.35–42.34
Pomp E. Br J Haematol, 2007;139, 289–296					

14

On observe que dès qu'il y a un surpoids, c'est-à-dire un BMI supérieur à 25, pour les utilisatrices de contraceptifs, le risque relatif est multiplié par 11 par rapport à une femme non utilisatrice dont le BMI est en-dessous de 25. Dans cette étude, les intervalles de confiance sont relativement larges mais le risque est encore multiplié chez les patientes utilisatrices de contraceptifs oraux et qui présentent une obésité (BMI ≥ 30). L'indice de masse corporelle est clairement un des éléments qui

³ POMP E.R. et al. Risk of venous thrombosis : obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *British Journal of Haematology*, 2007, vol.139, Issue 2, p. 289–296.

multiplie les risques chez les utilisatrices de contraceptifs. C'est un des éléments à prendre en compte notamment en y intégrant le paramètre de l'âge déjà évoqué.

Les thrombophilies constituent un autre paramètre important. Les thrombophilies sont des anomalies biologiques qui prédisposent aux thromboses. Il y en a beaucoup mais les deux formes de loin les plus fréquentes sont d'une part, la mutation sur le facteur 5 de la coagulation (facteur V Leiden) et d'autre part, une mutation sur le gène de la prothrombine (20210A). Nous avons également les déficits en protéines C et S et en antithrombine. Mais la prévalence de ces thrombophilies dans la population générale est relativement faible.

PREVALENCE DES THROMBOPHILIES DANS LA POPULATION GENERALE		Hôpital Erasme	ULB
	Population (%)		
Antithrombine	0.1-0.3		
Déficit protéine C	0.2-0.5		
Déficit protéine S	0.2-0.5		
Fact. V Leiden	3-7		
Facteur II 20210A	1-3		
Hyperhomocystéinémie	2-6		
Taux élevé facteur VIII	6-8		
Lensing et al. Lancet 1999; 353 479-85			16

Une publication d'un groupe hollandais⁴, très actif dans ce domaine, concerne les pays européens et montre que la prévalence du facteur V Leiden à l'état hétérozygote varie de 3 à 7 % selon les régions d'Europe. En Belgique, c'est de l'ordre de 3 à 4%. Dans les pays nordiques, cela va jusqu'à 7%. La prévalence de la seconde thrombophilie héréditaire en ordre de fréquence est de 1 à 3%, ce qui est fréquent pour un polymorphisme génétique. En Belgique, c'est de l'ordre de 6% de la population générale qui est porteuse d'au moins une de ces thrombophilies à l'état hétérozygote. Fort heureusement, ce sont des thrombophilies dites à faible risque et la très grande majorité des porteurs ne feront jamais aucun événement thromboembolique. Mais il y a une interférence et un risque, si on ajoute un autre facteur, par exemple les contraceptifs oraux.

⁴ LENSING A. et al. Seminar : Deep vein thrombosis. *Lancet*, 1999, vol.353, n°9151, p. 479-85.

Un autre groupe hollandais a étudié le risque absolu de thrombose veineuse chez les porteuses du facteur V Leiden ou de la mutation sur le gène de la prothrombine dans une population sélectionnée.⁵ Il s'agit de femmes, parentes au premier degré de sujets qui ont été référés pour thrombose veineuse. Il s'agit donc peut-être de « familles à risque plus élevé ».

THROMBOPHILIES ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE				Hôpital Erasmé	ULB
Risque absolu de TVP/EP chez les femmes porteuses d'un facteur Leiden ou de la mutation 20210A					
Incidence annuelle TVP/EP pour 100 femmes					
	Pas de mutation	Une mutation	> une mutation		
Cohorte entière	0.13 (0.08-0.21)	0.35 (0.22-0.53)	0.94 (0.47-1.67)		
Utilisatrices	0.19 (0.07-0.41)	0.49 (0.18-1.07)	0.86 (0.10-3.11)		
Grossesse	0.73 (0.30-1.51)	1.97 (0.94-3.63)	7.65 (3.08-15.76)		
van Vlijmen. Blood. 2011;118: 2055-2061				17	

Ils ont recherché la présence de thromboses veineuses et examiné si ces femmes prenaient la pilule et ce qui s'était passé en cours de grossesse. Le risque, parmi les utilisatrices porteuses d'une de ces mutations, reste relativement faible. Il faut surtout souligner que les risques liés à la grossesse sont nettement plus élevés que ceux liés à l'utilisation d'un contraceptif. C'était connu mais le mérite de ce travail est de nous montrer cela en termes de risque absolu lié à l'utilisation des contraceptifs chez des femmes porteuses ou pas d'une mutation.

Les mêmes auteurs ont publié, il y a quelques années, un article concernant les autres thrombophilies à risque plus élevé (déficit en protéine C, en protéine S ou antithrombine).⁶ Il s'agit à nouveau de familles sélectionnées dont on a testé les membres, on les a suivis pour voir qui faisait un événement thromboembolique. Les porteuses de l'un de ces déficits qui sont utilisatrices

⁵ VAN VLIJMEN E. et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation : a rational approach to contraception. *Blood*, 2011, vol.118, n°8, p. 2055-2061.

⁶ VAN VLIJMEN E. et al. Oral Contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects. Results from a retrospective family cohort study. *Archives of Internal Medicine*, 2007, vol.167, n°3, p. 282-289.

de contraceptifs œstroprogestatifs oraux ont un risque nettement plus élevé de l'ordre de 10 fois par rapport aux utilisatrices membres de la famille qui sont non porteuses du déficit. Il est intéressant de souligner que le risque absolu chez les femmes non-porteuses d'un déficit en protéine C, S ou en antithrombine est de l'ordre de 10 fois plus élevé que chez les femmes utilisatrices non porteuses de thrombophilies. Ceci s'explique par la présence au sein de ces familles d'autres thrombophilies qui ont un effet additif. On peut en conclure qu'en cas de thrombophilies dites à risque plus élevé, les contraceptifs hormonaux sont contre-indiqués chez les porteuses du déficit. Chez les non-porteuses, il est prudent de s'assurer de l'absence d'autres thrombophilies en réalisant un bilan complet avant toute prescription de contraceptifs hormonaux.

THROMBOPHILIES ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

Hôpital
Erasmé

ULB

Effet combiné d'un déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine et des contraceptifs oraux

	Déficit	Pas de déficit
Incidence annuelle, % (IC 95%)	4.62 (2.5-7.9)	0.48 (0.1-1.4)
Risque relatif	9.7 (3.0-42.4)	

van Vlijmen. Arch Intern Med. 2007;167:282-289

18

En résumé, trois facteurs permettent d'identifier les femmes à risque plus élevé : l'âge, le poids et la présence d'une thrombophilie.

Quel bilan biologique de thrombophilie pour quelle patiente ?

On recherche une cause biologique de thrombophilie essentiellement en cas d'antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. Un antécédent familial, c'est une thrombose veineuse ou une embolie inexpliquée chez un parent au premier degré, âgé de moins de 50 ans. En cas de survenue d'un événement thromboembolique sous contraceptif chez une femme jeune, on propose un bilan surtout s'il y a des sœurs dans la famille et si la femme envisage une grossesse. Il y a aussi un effet « durée » : les risques sont plus élevés dans la première année d'instauration d'une contraception, quel que soit le contraceptif. Et si un événement thromboembolique survient dans la première année de l'instauration d'un contraceptif, il y a une probabilité plus élevée de trouver une thrombophilie.

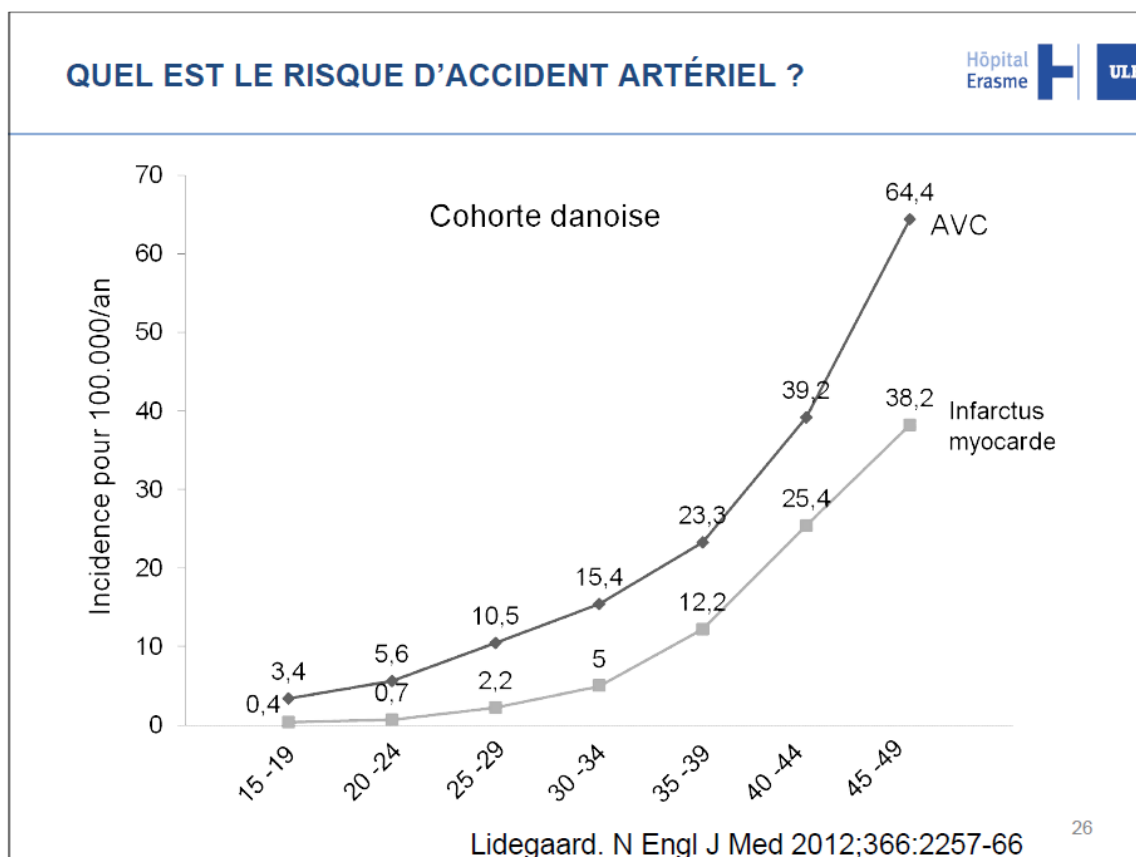
Quelle attitude contraceptive adopter ?

En cas d'antécédent de thrombose veineuse inexpliquée, la pilule oestroprogestative est contre-indiquée et un progestatif seul devrait être préféré. En cas de thrombose provoquée (chute, immobilisation longue, etc.), cela se discute au cas par cas selon le caractère majeur ou non du facteur provoquant autre que la pilule. Chez les porteuses d'un facteur V Leiden ou de la mutation sur le gène de la prothrombine à l'état hétérozygote n'ayant aucun antécédent personnel de thrombose, le risque est relativement faible en particulier s'il n'y a aucun autre facteur de risque. Dans cette hypothèse, une pilule œstroprogestative de préférence de seconde génération peut être proposée si une préparation uniquement progestative ou un dispositif intra-utérin ne sont pas envisageables. Comme évoqué dans les études néerlandaises, pour les déficits à risque plus élevé (antithrombine, protéines C et S), la pilule œstroprogestative est contre-indiquée.

Quel est le risque d'accident artériel ?

Les médias ont fait écho de femmes victimes d'accident vasculaire cérébral. Quel est le risque ? La polémique a existé pendant des années, certaines études montrant un risque accru d'accidents cardiovasculaires et d'autres non, en termes d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde.

Lidegaard en reprenant sa cohorte de femmes danoises a publié une étude à ce propos en 2012.⁷



⁷ LIDEGAARD Ø. et al. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *The New England Journal of Medicine*, 2012, vol.366, n°24, p. 2257-2266.

On le sait, l'âge a clairement un effet sur le risque cardiovasculaire. Pour les plus jeunes, c'est de l'ordre de six cas pour 100.000 femmes, accident cardiovasculaire et infarctus confondus. Cela va jusqu'à environ une centaine de cas pour 100.000 femmes pour la dernière tranche d'âge (45 à 49 ans). Cette étude montre un risque légèrement majoré avec l'utilisation des contraceptifs hormonaux mais en retenant que même si l'effet de l'âge est marqué, le risque absolu reste faible. C'est un à deux accidents cardiovasculaires par an pour 10.000 femmes utilisatrices de contraceptifs. L'effet de l'œstrogène est connu depuis de nombreuses années pour les préparations contenant 30 à 40 microgrammes d'éthinylœstradiol. Par rapport à des non-utilisatrices, le risque est multiplié par un facteur de 1.5 à 2. Le risque est très légèrement plus faible pour les pilules contenant 20 microgrammes, ce qui confirme un léger effet de la dose d'éthinylœstradiol dans la gamme inférieur à 50 microgrammes, avec un risque de l'ordre de maximum 1.5 au lieu de 2.

Ce travail montre également qu'il y a très peu d'effet du progestatif. Prescrire une pilule de troisième génération pour réduire le risque d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde n'est pas soutenu par une évidence scientifique. Indépendamment de la dose d'œstrogène, il n'est pas établi qu'en raison du progestatif différent, le risque d'accident artériel serait plus faible mais il n'est pas plus élevé contrairement à ce que l'on voit pour le problème veineux. Les risques ne sont pas accrus, c'est confirmé également, avec les progestatifs seuls par voie orale. On retrouve aussi chez les utilisatrices de patch ou d'anneau, un risque de l'ordre de 2,5 à 3 fois plus élevé en termes d'accidents artériels. C'est grosso modo de 1,5 à 2 fois plus élevé que pour les utilisatrices de pilules « références » pour les Danois, à savoir une contraception orale œstroprogestative de 30 à 40 microgrammes d'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel.

Le dispositif intra-utérin

Dr Yannick MANIGART, CHU Saint-Pierre

Il existe beaucoup de mythes et de croyances autour du dispositif intra-utérin et nous allons essayer de voir si ces notions sont réelles. Les éléments les plus souvent entendus, tant auprès de confrères que de patientes, sont les suivants :

- le stérilet est dangereux car il provoque des infections qui peuvent entraîner une stérilité,
- ce n'est pas un moyen de contraception efficace,
- on ne peut pas le placer chez des femmes n'ayant pas eu d'enfant et encore moins chez des adolescentes,
- le placement est douloureux,
- il provoque de mini-avortements,
- il provoque des grossesses extra-utérines.

Le stérilet et la peur des infections génitales hautes

La crainte la plus répandue auprès des médecins est que le stérilet soit la cause d'infections génitales provoquant une stérilité tubaire. Un peu d'histoire s'impose pour comprendre d'où vient cette peur.

En 1909, un médecin polonais, le Dr Richter, fabrique un anneau flexible avec du matériel de suture. C'est le premier stérilet ! En 1930, en Allemagne, le Dr Grafenberg modifie l'anneau en l'enroulant d'un fil métallique. Ensuite, un médecin japonais, le Dr Ota, y ajoute une structure centrale qui diminuera le taux d'expulsion. Aux Etats-Unis, à la fin des années 40, on crée un anneau en acier inoxydable et c'est en 1958, qu'apparaît le premier dispositif en plastique. Il s'agit d'une grande spirale avec un fil, également en plastique, épais et de grande taille ce qui provoquait des désagréments tant chez la patiente que chez son partenaire. Ce n'est qu'assez tardivement, en 1968 toujours aux Etats-Unis, que le Dr Tatum conçoit le DIU en plastique en forme de T plus confortable pour la patiente et que le Dr Zylinder y ajoute du cuivre pour augmenter l'efficacité.

Il est important de signaler que la pilule avait été créée à peu près dix ans plus tôt. On commençait à constater les effets secondaires (nausées, événements thromboemboliques, etc.) de cette pilule extrêmement dosée et on essaie de trouver une alternative. Le stérilet devient une méthode en vogue et beaucoup de fabricants font des recherches et lancent des stérilets sur le marché.

Au début des années 70, apparaît le tristement célèbre Dalkon-Shield®. Ce stérilet va provoquer de nombreux cas d'inflammation du bassin et en conséquence, de nombreuses infertilités. Il y aura même des décès par septicémie, de femmes enceintes sur stérilet. Evidemment, de nombreuses actions scientifiques, juridiques, gouvernementales, s'en sont suivies et une pression médiatique énorme abouti à la condamnation du fabricant, au retrait du marché et finalement à la faillite de la firme commercialisant ce dispositif. Dans la foulée, d'autres firmes retirent volontairement leurs produits de la vente. Ces événements entraînent une phobie du stérilet qui durera de nombreuses années. Il y avait 10% d'utilisatrices en 1970, on n'en compte plus qu'1% en 2002 aux Etats-Unis. L'impact a surtout été important aux Etats-Unis mais a eu des répercussions en Europe également.

En fait, ces problèmes d'infections venaient de la conception du fil formé par une torsade de plusieurs filaments qui retenait les bactéries et leur permettait de remonter vers le tractus génital haut. A l'époque, il n'y avait pas non plus de test pour dépister le gonocoque ou les chlamydia.

Qu'en est-il réellement de l'influence du DIU sur les maladies inflammatoires pelviennes (PID pour Pelvic Inflammatory Disease) ?

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié une revue systématique de douze études incluant 23.000 insertions de DIU.⁸ On a détecté 80 PID subséquentes à ces insertions. On a constaté que le risque était plus important dans les premiers jours après la pose. Cela laisse penser que des bactéries étaient introduites dans l'utérus au moment de l'insertion. Ce risque est transitoire et faible (9.7 pour 1.000 femmes/an). Après 20 jours, ce risque rejoint celui constaté avec des non utilisatrices et n'augmente pas avec le temps. Une autre étude réalisée aux Etats-Unis sur 57.000 insertions, montre un risque faible de PID de l'ordre de 0,54%.⁹ Enfin, une étude a pris en compte les femmes présentant une infertilité.¹⁰ Ce sont des femmes qui ont une stérilité tubaire, d'origine infectieuse, au niveau de la trompe. Dans cette population, on constate qu'il n'y a pas plus d'utilisatrices de stérilet. Si on regarde les utilisatrices du DIU au lévonorgestrel (Mirena®)¹¹, on voit que le dispositif a même un effet protecteur à long terme sur le risque de PID, probablement grâce à son action sur la glaire cervicale.

Doit-on dépister le gonocoque et la chlamydia et qui tester ?

Des études montrent que le risque de développer une PID à cause d'un DIU chez des patientes asymptomatiques porteuse d'un gonocoque ou de chlamydia, n'est pas plus important que chez les patientes auxquelles on n'a pas placé de DIU.^{12 13} C'est un risque de l'ordre de 0 à 5%, alors qu'il est de 0 à 2%, s'il n'y a pas de gonocoque et de chlamydia.

Les américains préconisent de tester toutes les femmes sexuellement actives de moins de 25 ans ou plus âgées si elles présentent des facteurs de risques (être jeune, multiplier les partenaires, ne pas utiliser de préservatif). D'autres considèrent que cela dépend surtout de la population rencontrée en consultation. A l'hôpital Saint-Pierre, par exemple, on rencontre un nombre élevé de jeunes filles porteuses de chlamydia. La prévalence est supérieure à 3% et le dépistage des adolescentes est systématique. Néanmoins, quand une jeune fille est décidée à placer un stérilet, nous ne la testons pas avant le placement qui serait reporté en attendant le résultat. Ce serait prendre le risque de la voir revenir enceinte. Nous faisons le placement et le test simultanément.

⁸ FARLEY T.M. et al. Intrauterine devices and pelvis inflammatory disease : an international perspective. *Lancet*, 1992, vol.339, n°8796, p. 785 – 788. (Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. World Health Organization).

⁹ HUBACHER D. et al. Use of Copper Intrauterine Devices and the Risk of Tubal Infertility among Nulligravid Women. *The New England Journal of Medicine*, 2001, vol.345, n°8, p. 561-567.

¹⁰ SUFRIN C.B. et al. Neisseria gonorrhea and Chlamydia trachomatis screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease. *Obstetrics & Gynecology*, 2012, vol.120, n°6, p. 1314-1321.

¹¹ ANDERSSON K., ODLIND V., RYBB G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use : a randomized comparative trial. *Contraception*, 1994, vol.49, n°1, p. 56-72.

¹² MOHLLAJEE A.P., CURTIS K.M., PETERSON H.B. Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review. *Contraception*, 2006, vol.73, n°2, p. 145-153.

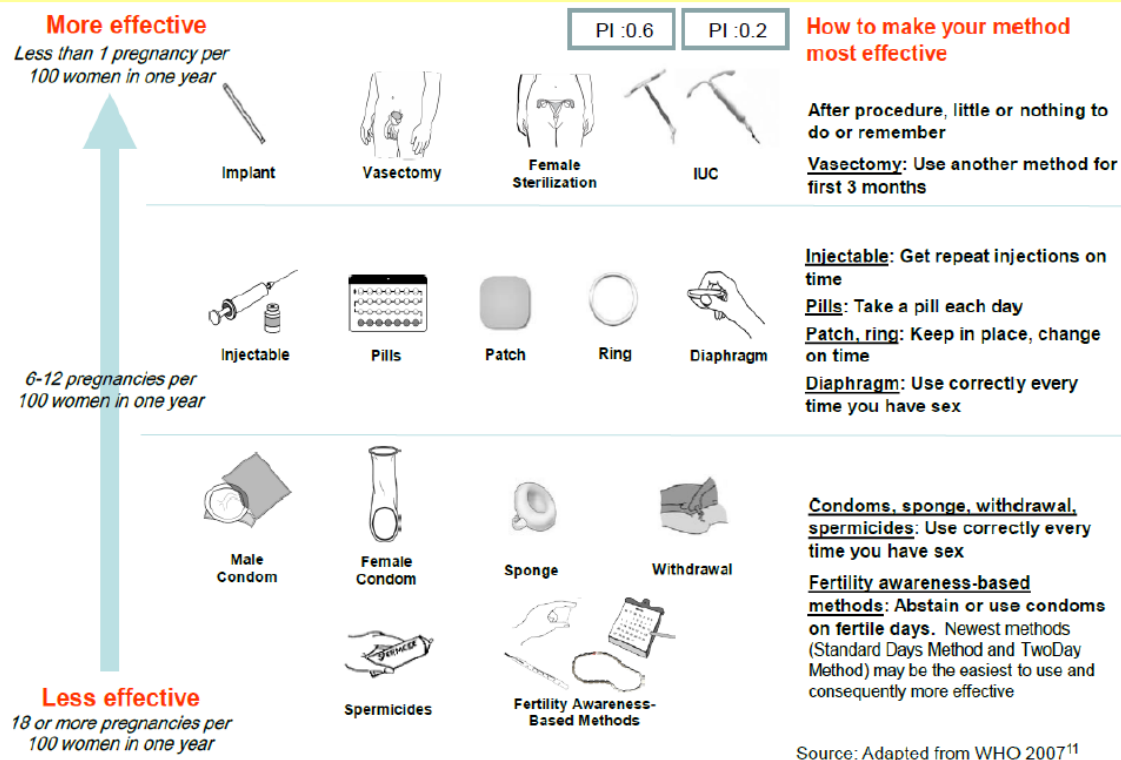
¹³ GRIMES D.A. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet*, 2000, vol.356, n°9234, p. 1013-1019.

Si le test s'avère positif, nous la traitons, elle et son partenaire, en lui laissant le DIU. Un contrôle de l'efficacité du traitement n'est pas nécessaire mais il convient d'exclure une réinfection trois mois plus tard. Il ne semble pas recommandé d'utiliser des antibiotiques à titre prophylactique.

Le dispositif intra-utérin est-il efficace ? Peut-on le placer chez les adolescentes et les nullipares ?

L'Organisation Mondiale de la Santé classe le dispositif intra-utérin parmi les méthodes les plus efficaces avec moins d'une grossesse pour 100 femmes sur un an, au même titre que l'implant, la vasectomie et la stérilisation des femmes.

Figure 3-1 Comparing typical effectiveness of contraceptive methods



La réticence à le placer chez les adolescentes ou les femmes n'ayant pas encore d'enfant vient du risque infectieux supposé, or on a vu que celui-ci est très faible. L'efficacité et le taux d'infection faible sont les mêmes que pour les femmes multipares. Il y a un bon taux d'acceptation et de continuation de la méthode. Le placement est bien toléré et la douleur qu'il peut provoquer est extrêmement variable d'une patiente à l'autre. Plusieurs études l'attestent. ^{14 15} Malgré tout, les

¹⁴ SUHONEN S., HAUKKAMA M., JAKOBSSON T., RAURAMO I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women : a comparative study. *Contraception*, 2006, vol.69, n°5, p.407-412.

¹⁵ MARIONS L., LÖVKVIST L., TAUBE E., JOHANSSON M., DALVIK H., ØVERLIE I. Use of the levonorgestrel releasing-intrauterine system in nulliparous women : a non-interventional study in Sweden. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 2011, vol.16, n°2, p.126-134.

notices de tous les stérilets sur le marché en Belgique mentionnent encore cela comme une contre-indication relative.

Un consensus belge, autour des recommandations de treize experts, considère le dispositif intra-utérin au cuivre ou hormonal comme une alternative de premier choix chez les nullipares de plus de 18 ans. On ne parle malheureusement pas d'adolescentes. Le taux d'expulsion, de grossesse et d'infection est faible alors que celui de protection contre les grossesses non désirées, d'acceptation et de continuité est élevé. Une bonne information complète des patientes est par ailleurs fondamentale.

Une étude américaine encourage l'utilisation de méthodes contraceptives réversibles et de longue durée chez les adolescentes (méthodes LARC pour Long-Acting Reversible Contraception).¹⁶ Le stérilet et l'implant sont les meilleurs contraceptifs réversibles pour prévenir les grossesses non désirées, les grossesses répétées et les avortements chez les femmes jeunes. Les médecins et autres personnes qui s'occupent de la santé doivent considérer ces LARC comme des méthodes pour les adolescentes et doivent même en encourager l'accès.

Ces recommandations prennent tout leur sens lorsque l'on examine les déclarations d'avortements dans notre pays. Le nombre déclaré d'avortements chez les adolescentes reste relativement stable. Entre 2006 et 2011, on dénombre plus ou moins 2.500 avortements chez les jeunes femmes de moins de 19 ans. Ces avortements sont principalement dus à l'absence de contraception mais aussi et surtout, à l'emploi de la pilule. On sait que ce n'est pas une méthode facile à gérer et qu'une utilisation incorrecte est fréquente.

Le placement du stérilet est-il douloureux ? Quand et comment le placer ?

La mise en place d'un stérilet est une question d'habitude pour le médecin et de confiance pour la patiente. Un médecin habitué aura des gestes plus précis, sera plus à l'aise et mettra la patiente en confiance. Normalement, le placement ne doit pas être très douloureux. Les anti-inflammatoires ou d'autres antidouleurs semblent ne pas avoir d'efficacité. L'efficacité de l'anesthésie locale n'est pas non plus démontrée, d'autant qu'il peut être douloureux d'injecter un produit dans le col. Cela pourrait peut-être s'avérer utile pour les femmes qui ont fait une réaction vagale importante lors d'un placement précédent, par exemple. L'utilisation de misoprostol (Cytotec®) peut être bénéfique chez les patientes avec des insertions difficiles, par exemple des nullipares ou s'il y a eu un échec lors d'un premier placement. Il semblerait néanmoins que le risque d'expulsion et de crampes soit plus important ; la littérature scientifique à ce propos n'est pas encore très avancée.

La technique dite « no touch », ne pas toucher les parois du vagin ni la partie du DIU qui sera insérée, et l'utilisation d'un échographe facilite le placement. L'échographie permet en outre de montrer son utérus à la patiente. On essaie de passer l'hystéromètre par le col de l'utérus sans mettre de pince de Pozzi. Si cela passe, le stérilet passera le plus souvent également et sans douleur. Cela fonctionne très souvent, certainement chez les femmes ayant déjà eu des enfants mais également chez les nullipares. Il faut pouvoir remettre en question des pratiques habituelles et parfois constater qu'elles n'étaient peut-être pas les meilleures. A cet égard, la lecture du livre *Le chœur des femmes* de Martin Winckler est vivement conseillée.¹⁷

¹⁶ The American College of Obstetricians and Gynecologists. Adolescent and Long-Acting Reversible Contraception : Implants and Intrauterine Devices. *Obstetrics & Gynecology*, 2012, vol.120, n°4.

¹⁷ WINCKLER M. *Le chœur des femmes*. P.O.L. Editeur, 2009. <http://www.martinwinckler.com>

On peut placer un dispositif intra-utérin à n'importe quel moment du cycle, si la patiente a une autre méthode contraceptive et qu'elle n'a pas eu de rapport sexuel depuis les dernières règles. Certaines études recommandent le placement entre 5 et 10 jours après le premier jour des règles ; le risque d'expulsion serait alors moins important que si le DIU est placé pendant des règles.

Il est généralement établi qu'il faut 20mm entre la partie supérieure du dispositif et la partie supérieure du fond utérin. Il existe peu d'études sur la relation entre l'efficacité du DIU et sa place dans l'utérus. Une seule étude a remarqué que du moment que le stérilet n'est pas dans le col, ce qui augmente le risque d'expulsion, il reste efficace qu'il s'agisse d'un DIU au cuivre ou hormonal.

Le dispositif intra-utérin provoque-t-il un avortement ?

Cette question est importante pour des populations croyantes, tant musulmanes que chrétiennes. On a cru longtemps que le dispositif intra-utérin au cuivre inhibait l'implantation : qu'il y avait fécondation dans la trompe et puis que la présence du stérilet et de son bras empêchait la nidation. Ce mécanisme existe aussi puisque le stérilet au cuivre est une alternative à la pilule du lendemain mais l'augmentation des leucocytes dans la cavité, due à la présence d'un corps étranger, provoque une réaction inflammatoire chronique qui entraîne un effet toxique sur le spermatozoïde et sur l'ovocyte. Le cuivre induit également une modification du mucus cervical qui inhibe le déplacement des spermatozoïdes. En fait, le stérilet prévient la fécondation et n'agit pas comme abortif.

Deux évidences techniques confirment ce mécanisme. Premièrement, suite à une fécondation in vitro, par exemple, on peut avoir des grossesses biochimiques. Il s'agit d'un stade très précoce qui précède l'implantation. On détecte une hormone (HCG)¹⁸ en de très petites quantités transitoires. Chez des femmes qui ont des stérilets, on ne détecte jamais la présence de cette hormone. Deuxièmement, des études sur le liquide tubaire n'ont trouvé ni spermatozoïdes, ni ovocytes fertilisés chez des patientes porteuses d'un stérilet, alors qu'on en trouve communément chez les non utilisatrices d'une contraception.

Le DIU au lévonorgestrel a principalement un effet local sur le mucus cervical comme avec tous les progestatifs et provoque une atrophie de l'endomètre. Son action générale est faible mais non négligeable et entraîne une inhibition partielle du développement folliculaire et de l'ovulation (75% des femmes sous DIU hormonal ont des cycles ovulatoires alors qu'avec les autres méthodes hormonales, il n'y a plus d'ovulation).

Le stérilet augmente-t-il le risque de grossesse extra-utérine ?

Le taux de grossesse extra-utérine dans la population générale est de 1/100. S'il y a une grossesse sur stérilet, il y a plus de risque (1/2 pour le dispositif hormonal, 1/16 pour celui au cuivre) que celle-ci soit extra-utérine et il faut toujours l'exclure. Il y a évidemment beaucoup moins de grossesse chez les patientes porteuses d'un dispositif intra-utérin (0.0-0.5 GEU/1000 femmes avec

¹⁸ HCG pour Human Chorionic Gonadotrophin. Il s'agit d'une hormone sécrétée dès le début de l'implantation de l'œuf et se trouvant dans le sang maternel dès les 8^e-9^e jours après la fécondation.

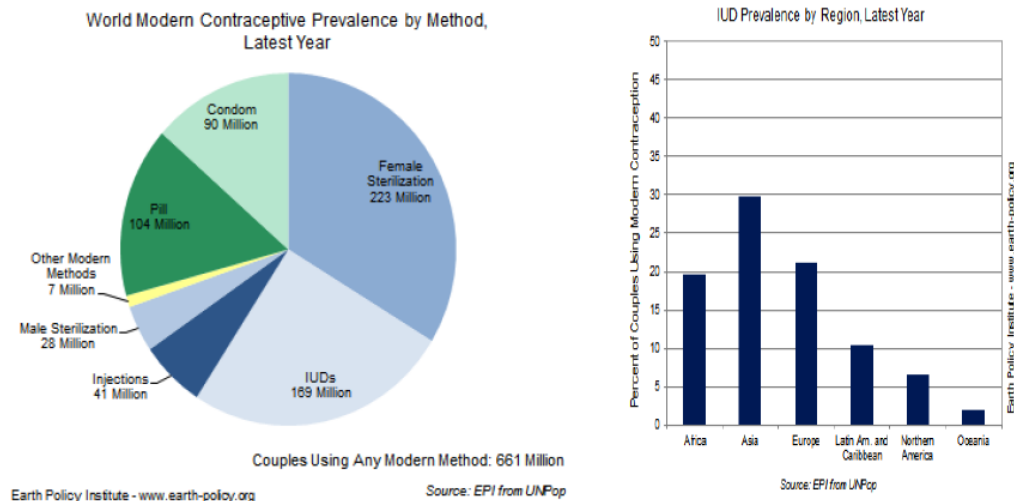
DIU contre 3.25-5.25 dans la population générale) et donc finalement, moins de risque d'avoir une grossesse extra-utérine que chez une femme n'ayant pas de contraception.¹⁹

Pourquoi le stérilet est-il encore si peu utilisé ?

Les infections provoquées, dans les années 70, par le stérilet ont nui durablement à sa réputation. Par ailleurs, les patientes ne bénéficient pas, de manière générale, d'une bonne information, même de la part de leur médecin traitant ou de leur gynécologue. La plupart des médecins manquent aussi de pratique, et donc de confiance, dans le placement des dispositifs intra-utérins. Cette méthode n'est donc pas très populaire en Belgique, particulièrement pour les jeunes femmes. Les fabricants quant à eux vendent des dispositifs intra-utérins plutôt par « courtoisie » envers les femmes mais ils sont réticents à investir dans une publicité pour un produit peu onéreux qui est en concurrence avec leurs produits plus lucratifs.

Néanmoins, c'est un moyen finalement très utilisé dans le monde, surtout en Asie.

DIU dans le monde :



Quels sont les différences entre le DIU au cuivre et celui au lévonorgestrel ? Lequel prescrire ?

Le prix est une des premières différences importantes : 148,00€ pour le stérilet hormonal contre 40,00€ pour celui au cuivre, indépendamment des remboursements particuliers pour les jeunes de moins de 21 ans et de certaines mutuelles. La durée d'efficacité varie également, d'après les notices, de cinq ans pour l'hormonal à minimum cinq ou dix ans pour celui au cuivre. On sait d'expérience que ces durées peuvent être prolongées jusqu'à six ans, voire sept ans, pour le DIU hormonal et même jusqu'à 20 ans pour les DIU de 380mm² de cuivre.

¹⁹ XIONG X., BUEKENS P., WOLLAST E. IUD use and the risk of ectopic pregnancy : a meta-analysis of case control studies. *Contraception*, 1995, vol.52, n°1, p.23-24

Le DIU au cuivre est la seule méthode non-hormonale de longue durée et réversible. Son inconvénient majeur est qu'il entraîne généralement des règles plus longues et plus abondantes. Par contre, avec le DIU hormonal, on trouve après deux ans 50% des patientes en aménorrhée, 25 % avec des règles diminuées et 11% qui auront du « spotting ». Cela a évidemment un avantage énorme, même thérapeutique, par rapport à des hyperplasies de l'endomètre, la présence de saignements, parfois de fibromes ou d'un utérus globalement myomateux. Le lévonorgestrel a un effet local mais aussi général qui peut provoquer de l'acné et des kystes ovariens, même si ce sont des kystes liquidiens tout à fait bénins. Les contre-indications sont un peu plus nombreuses puisque le lévonorgestrel est métabolisé au niveau du foie. Les maladies du foie et les cancers hormono-dépendants sont donc des contre-indications. En ce qui concerne le DIU au cuivre, on note seulement l'allergie au cuivre et la maladie de Wilson, mais qui est très rare.

En conclusion...

Le stérilet a une morbidité et une mortalité faible, vraiment exceptionnelle. Il s'agit d'une méthode contraceptive très efficace qui peut convenir à tout type de patiente, même si elle ne convient évidemment pas à toutes les patientes. C'est une nuance importante. Il est primordial de bien les informer en prenant le temps de leur expliquer le fonctionnement, les avantages et les inconvénients de chaque méthode. Il n'y pas de bonne ou mauvaise contraception mais bien une contraception adaptée à chaque femme.

L'étude FECOND sur l'utilisation des méthodes contraceptives en France

Aline BOHET, INSERM (Paris)

L'évolution des pratiques contraceptives en France peut être retracée sur base d'enquêtes menées dans la population générale depuis une trentaine d'années. Les plus anciennes sont les enquêtes quantitatives de l'Institut National des Etudes Démographiques (INED) comme celle sur la fécondité en 1978, sur la régulation des naissances en 1988 et sur la situation familiale et l'emploi de 1994. L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) a quant à lui produit des enquêtes qualitatives : en 2000, quasiment exclusivement sur la contraception et l'enquête FECOND de 2010 qui sera abordée dans les chapitres suivants. A cela viennent s'ajouter des enquêtes multithématiques comme celle sur le contexte social de la sexualité ou encore le baromètre santé de l'Institut National de la Prévention et de l'Education à la Santé (INPES).

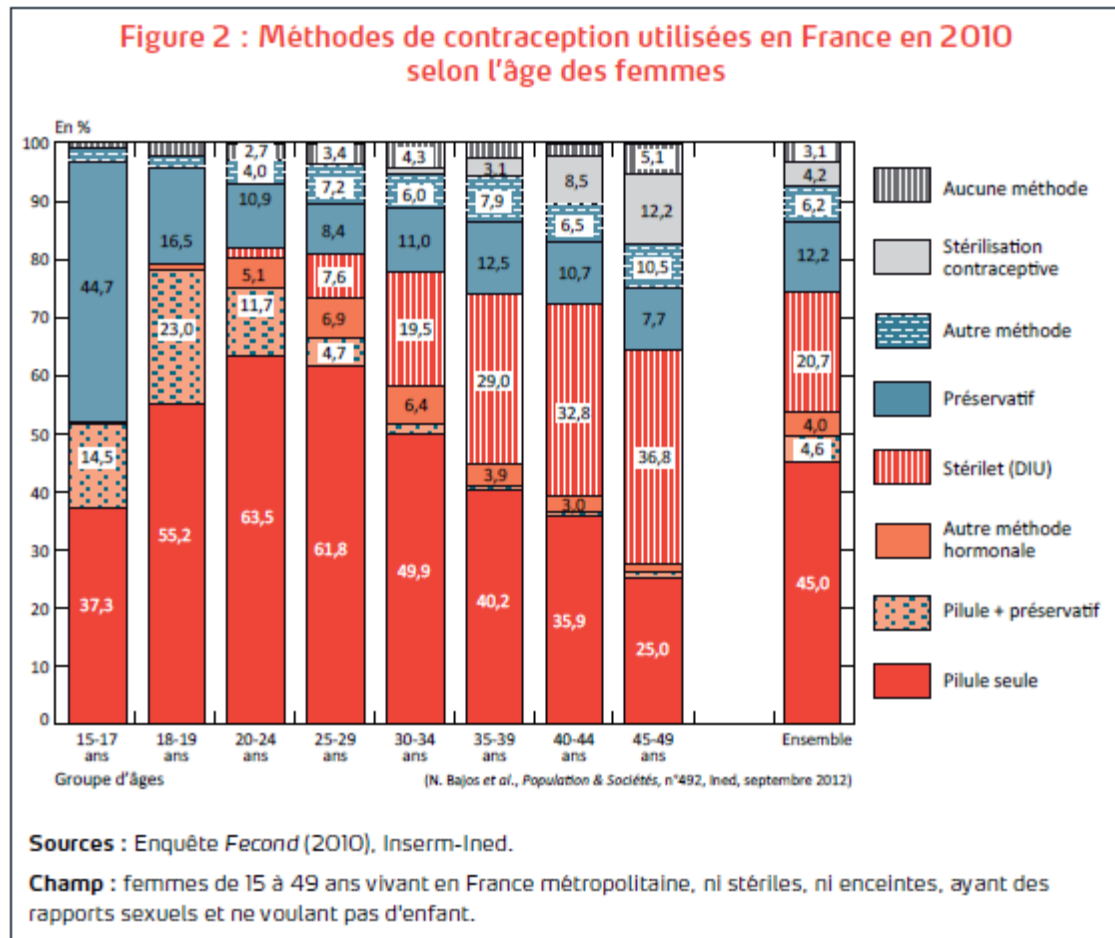
Toutes ces enquêtes, portant uniquement sur les femmes, nous permettent d'arriver à un certain nombre d'analyses et de conclusions sur l'évolution des pratiques contraceptives durant ces trente dernières années. On constate une forte médicalisation de la contraception et donc une couverture contraceptive en théorie plus efficace. Cette médicalisation croissante se fait au détriment de l'utilisation des méthodes dites naturelles ou traditionnelles. Parallèlement, les femmes qui n'utilisent pas de méthode contraceptive, donc à risque de grossesse non désirée, diminue. On passe de 4,3% en 1978 à 2,2% en 2010 pour les femmes de 20 à 44 ans.

Si on regarde plus précisément l'utilisation de la pilule, on voit que cela concerne surtout les jeunes femmes de 19-29 ans. A partir de 2000, la diminution du nombre d'utilisatrices de la pilule diminue de manière significative et constante, ce qui n'avait jamais été observé jusque-là. Nous verrons par après que de nouveaux changements sont encore intervenus récemment.

L'enquête FECOND de 2010 porte sur la fécondité, la contraception et la dysfonction sexuelle. Elle s'inscrit dans un contexte de médicalisation croissante de la sexualité et de la santé sexuelle et reproductive en France, avec notamment la diffusion de la contraception médicalisée (80 % des femmes sont sous contraception médicale) et le développement de l'assistance médicale à la procréation. La recherche s'intéresse également aux questions de prévention des infections sexuellement transmissibles et à la médicalisation des dysfonctions sexuelles.

Cette enquête analyse simultanément les enjeux du point de vue des différents acteurs, tant les femmes, les hommes que les médecins. L'enquête de référence en population générale portait sur 8.645 personnes et l'enquête nationale auprès des médecins, sur 1.011 praticiens. Un volet plus récent, sur internet, s'effectue auprès d'un panel de volontaires ainsi que sur l'évolution des usages de la pilule et des autres moyens de contraception, notamment suite au débat médiatique sur les hormones. Nous nous intéresserons ici plus précisément à l'enquête de référence, faite par téléphone auprès de femmes et d'hommes âgés de 15 à 49 ans, ainsi qu'à celle faite auprès des médecins via un questionnaire par courrier et par internet. Il s'agissait d'un échantillon aléatoire de médecins issus de la base de données de l'assurance maladie française.

Les pratiques contraceptives

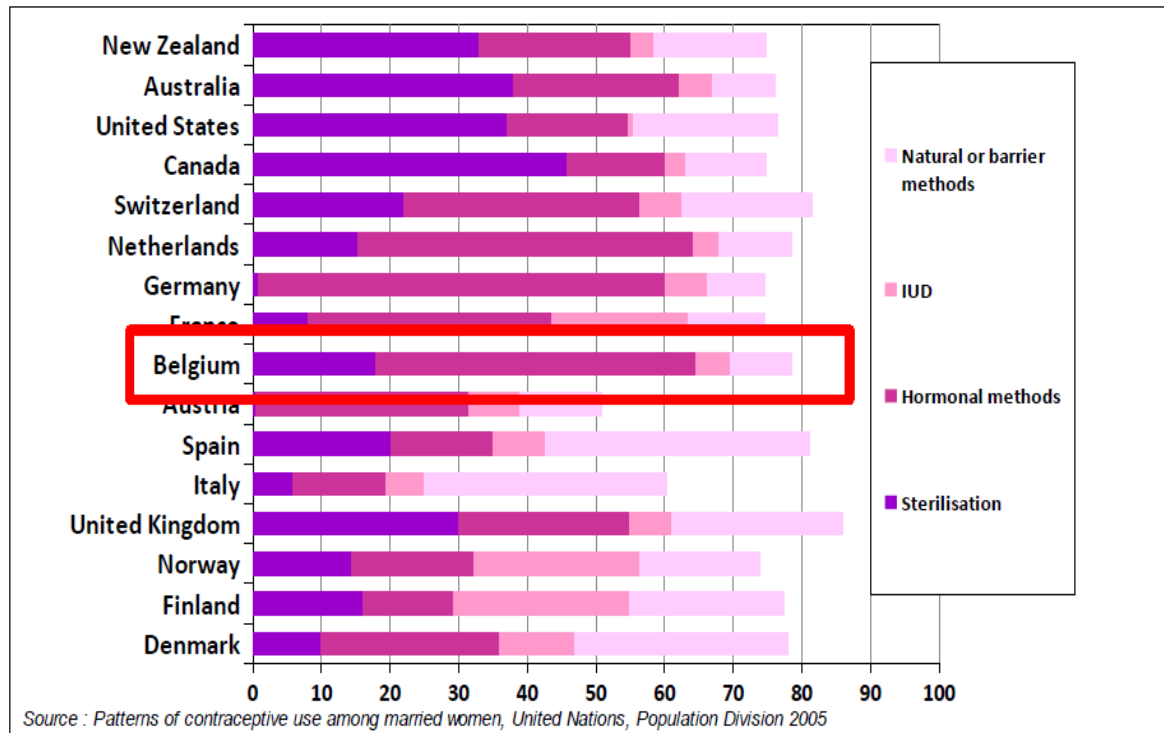


On voit évidemment que la pilule domine dans l'usage des moyens de contraception : à peu près 50 % d'utilisatrices de pilule pour 20% d'utilisatrices de stérilet. Les nouvelles méthodes patch, anneau vaginal, implant concernent à peu près 4% des femmes. La stérilisation est très peu pratiquée. Il s'agit essentiellement de la ligature des trompes et de moins de 0,5% de vasectomie.

Les jeunes se protègent bien, voire très bien, puisqu'on a seulement 0,9 % des plus jeunes (moins de 17 ans) qui n'utilisent aucune méthode de contraception. Il est également intéressant de constater qu'il y a un maintien de la norme contraceptive. Quand on rentre dans la vie sexuelle, on utilise le préservatif et on passe à la pilule quand la vie sexuelle se stabilise un peu et enfin, quand on a eu les enfants qu'on voulait, on peut utiliser un stérilet. On remarque que les nouvelles méthodes arrivées sur le marché depuis 2000 ne bouleversent pas vraiment les choses.

On peut comparer rapidement les variations des pratiques selon les pays.

Variation des pratiques selon les pays



Apparemment, la stérilisation est un peu plus courante en Belgique qu'en France mais moindre que dans les pays anglo-saxons. Les méthodes hormonales, essentiellement la pilule, sont les plus utilisées. Par contre, le dispositif intra-utérin, bien répandu dans les pays nordiques, l'est peu en France et encore moins en Belgique.

On discerne schématiquement des enjeux sociologiques et historiques derrière ces tendances. Dans les années 70, l'accès à la pilule concerne surtout les plus jeunes. La religion a encore un impact suffisamment fort pour freiner les femmes plus âgées. Dans les années 80, l'accès à la pilule se généralise notamment parce qu'elle commence à être remboursée. Dans les années 90, l'accès au stérilet se développe aussi mais reste moins important chez les femmes les moins diplômées. Ces femmes consultent moins les gynécologues mais plutôt les généralistes, moins formés à prescrire ce type de méthode. Dans les années 2000, l'accès aux pilules de troisième génération se répand, à nouveau surtout chez les femmes diplômées, parce que ce sont des pilules très chères et que certaines seulement sont remboursées. Et dans les années 2010, les nouvelles méthodes de contraception commencent à être utilisées mais ce n'est pas encore très égal dans la population. Les inégalités sociales perdurent et le recours à la contraception orale diminue chez les femmes de 20 à 24 ans qui sont en situation précaire.

Il convient de souligner que les femmes de 15 à 50 ans sur lesquelles portent nos analyses ont toujours connu la pilule. La contraception n'est plus vraiment aujourd'hui considérée comme une liberté mais plutôt comme une contrainte. Pour nos mères et nos grand-mères, elle était vécue davantage comme une liberté et comme un moyen de s'émanciper. Revenons également sur cette

norme contraceptive, évoquée plus haut, qui persiste. Maintenant que tant de méthodes contraceptives sont disponibles, les femmes ont le devoir de maîtriser leurs grossesses. Du moins, la norme sociale leur indique qu'elles ont le devoir de les maîtriser. La temporalité de l'utilisation des différentes méthodes, préservatifs – pilule – stérilet, est encore très marquée. L'échec de contraception est souvent considéré comme une déviance. Les grossesses non prévues ne peuvent être qu'une déviance puisqu'il existe tous les moyens de ne pas tomber enceinte.

Le cas du dispositif intra-utérin

Recours et évolution de l'utilisation du DIU

La pratique n'évolue pas en 2010 (malgré les recommandations) :
le stérilet n'est pas prescrit aux nullipares

Age	COCON 2000	FECOND 2010
18-19	0	0
20-24	1	2
25-29	7	7
30-34	18	18
35-39	27	28
40-44	29	32
Total	20	20

Nombre d'enfant	COCON 2000	FECOND 2010
0	1	1
1	21	17
2 +	34	37
Total	20	20

En % d'utilisatrices

Inadéquation de la méthode utilisée et des conditions de vie affective, sexuelle et sociale des femmes.

La pratique n'a pas évolué entre 2000 et 2010. On ne prescrit pas plus, et les femmes nullipares n'utilisent pas plus le stérilet qu'avant. Pourtant, depuis 2004, un rapport de la Haute Autorité de Santé française²⁰ indique, au médecin en particulier, que le stérilet peut être prescrit aux nullipares. Tant chez les médecins que chez les femmes, les anciennes représentations sur le stérilet persistent : 66 % des gynécologues, 80 % des généralistes et 54% des femmes pensent que le stérilet est contre-indiqué chez les nullipares. Il en va de même chez les médecins pour la croyance selon laquelle le dispositif intra-utérin augmenterait le risque de grossesse extra-utérine. Ces représentations et ces mythes restent ancrés dans les esprits.

²⁰ La HAS est une autorité publique indépendante qui contribue à la régulation du système de santé par la qualité. Elle exerce ses missions dans les champs de l'évaluation des produits de santé, des pratiques professionnelles, de l'organisation des soins et de la santé publique. <http://www.has-sante.fr>

Les échecs de contraception et les grossesses non prévues

En France, les échecs de contraception sont fréquents : une grossesse sur trois est non prévue, cela représente 300.000 grossesses par an dont 62% se terminent par un avortement, soit 200.000 par an. On estime qu'à peu près 40 % des femmes auront recours à l'interruption de grossesse au cours de leur vie reproductive. Deux tiers des grossesses non prévues surviennent sous contraception dont 30 % sous contraception médicalisée.

Les écarts entre l'efficacité théorique d'une méthode et son efficacité pratique sont extrêmement révélateurs.

IV Echecs de contraception et GNP

Efficacité des méthodes en France

Méthodes de contraception	Utilisation parfaite (efficacité théorique) probabilité de grossesse dans les 12 mois	Utilisation courante (efficacité pratique)
Pilule	0,3	2,4%
DIU	0,1-0,5	1,1%
Préservatif	2	3,3%
Retrait	4	10,1%
Spermicides, éponges	8	21,7%
Aucune		85%

Source: (Moreau et al, Human Reprod, 2007),



Utilisation sans erreur=
Essai clinique auprès
d'une population
sélectionnée



Utilisation de tous les
jours= Population
générale enquête type
FECOND

En théorie, la pilule et le stérilet ont un taux d'efficacité similaire. On voit bien que dans la pratique, reflet de l'usage courant dans la « vraie vie », la pilule a une efficacité moindre que le dispositif intra-utérin.

Parmi les médecins interrogés pour l'enquête FECOND, 88 % des gynécologues et 62 % des généralistes ont reçu des femmes venant les consulter pour des grossesses non prévues dans les 12 derniers mois. Ils doivent donc savoir de quoi ils parlent mais 90% pensent que les grossesses non prévues résultent d'une absence de contraception. Cela ne correspond pas aux chiffres de la pratique des interruptions de grossesse. En 2007, il n'y a eu que 36 % des avortements qui ont été pratiqués chez des femmes qui n'utilisent pas de contraception. Il y a un écart entre ce que l'on

constate et la perception que peuvent avoir certains médecins. Les médecins ont tendance à « psychologiser » l'échec, c'est-à-dire qu'ils considèrent que souvent les grossesses non prévues sont liées à l'ambivalence du désir de grossesse ou à l'insouciance vis-à-vis du risque.

Il y a évidemment des enjeux sociologiques importants derrière ces constatations. Certes, les femmes, et certaines jeunes femmes en particulier, manquent d'information et ont des problèmes d'accès à la contraception, en particulier dans certains groupes sociaux. Certes, il y a probablement des femmes qui ont une ambivalence vis-à-vis du désir de grossesse. Mais on a conscience, surtout sociologiquement, qu'il y a un problème avec la reconnaissance et l'acceptation de la sexualité, en particulier des plus jeunes. Cela pose aussi la question de l'adéquation ou de l'inadéquation entre la méthode utilisée et les conditions de vie sociale, affective et sexuelle des femmes. La pilule est un bon exemple. Les femmes plus jeunes, adolescentes, utilisent la pilule mais elles ont en général plus de partenaires et en changent plus fréquemment, oublient plus facilement leur pilule, etc. Donc, la pilule peut ne pas être adaptée à leur vie sociale, sexuelle et affective. Et pourtant, cela reste le moyen de contraception le plus prescrit dans cette tranche d'âge.

Conclusion

Nous avons, en France et en Belgique également, une couverture contraceptive parmi les plus élevées du monde mais il y a des évolutions récentes dues notamment aux derniers débats médiatiques sur l'usage des hormones. Les premiers chiffres d'une enquête en cours montrent que les tendances évolutives des dernières années se renforcent avec une diminution significative de l'utilisation de la pilule. L'effet du débat n'est pas négligeable et on le remarque surtout chez les femmes qui n'ont que peu ou pas d'enfants et chez les femmes de 20 à 29 ans. Parallèlement, un assouplissement des logiques de prescription semble s'amorcer avec une diminution de l'usage des pilules de troisième et quatrième générations et une augmentation de la prescription et de l'utilisation du dispositif intra-utérin, en particulier chez les femmes de 20 à 29 ans, y compris celles qui n'ont pas d'enfant. On prescrirait donc plus facilement un stérilet aux nullipares même si cela reste rare chez les moins de 20 ans.

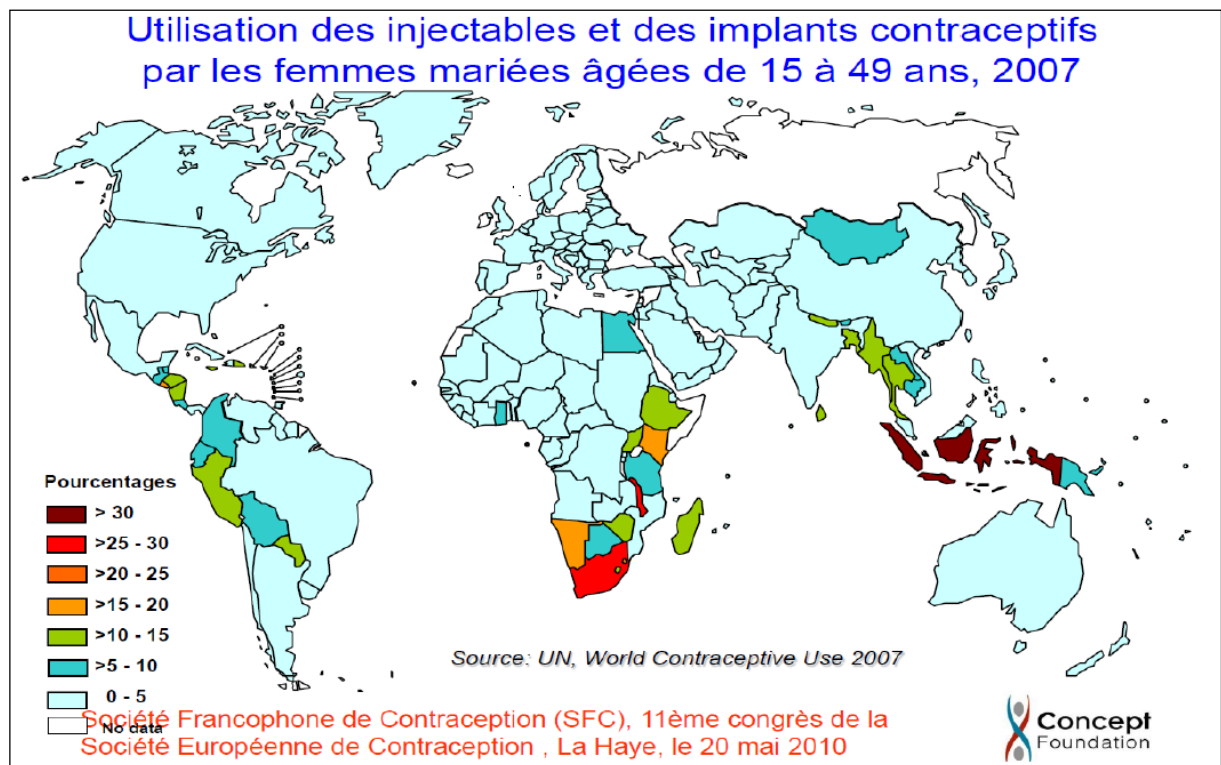
Pour conclure, on peut s'interroger sur la place de l'homme dans ce contexte de forte médicalisation de la contraception. Leur place dans le choix et dans les pratiques contraceptives est rarement étudiée, même si l'enquête FECOND incluait également des hommes. On ne peut également que répéter l'importance d'une approche globale de l'éducation à la sexualité qui regroupe aussi bien le plaisir que le respect, la contraception, l'interruption de grossesse et la prévention des infections sexuellement transmissibles, notamment pour les jeunes et les populations les plus défavorisées.

L'implant et les injectables

Dr Christine GILLES, CHU Saint-Pierre

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) souligne l'importance de la planification familiale puisqu'on estime à 222 millions le nombre de femmes, dans les pays en développement, qui souhaiteraient retarder le moment d'avoir un enfant ou ne plus avoir d'enfants mais qui n'utilisent aucun moyen de contraception. Certaines méthodes de planification familiale, on le sait, permettent d'éviter la transmission du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles. La planification familiale résout le besoin de recourir à l'avortement pratiqué dans de mauvaises conditions de santé et elle renforce donc les droits des populations à choisir le nombre d'enfants qu'elles souhaiteraient avoir et à déterminer l'espacement des naissances.

Les contraceptifs injectables ou les implants sont utilisés par de nombreuses femmes, particulièrement dans certaines parties du monde.



L'implant

Commercialisé depuis 1983, le Norplant® a été le premier implant disponible sur le marché. Deux autres ont été développés par la suite. Ils sont approuvés dans plus de 60 pays développés ou en voie de développement et sont aujourd'hui utilisés par des millions de femmes dans le monde. Ils ont une grande efficacité contraceptive, un faible taux de complication et d'effets indésirables, une

possibilité d'utilisation à long terme après une intervention unique et un retour rapide à la fécondité. De ce fait, ces implants ont toutes les qualités pour être inclus dans des offres de méthodes de contraception des programmes de planification familiale, particulièrement dans les milieux plus défavorisés.

Actuellement, quatre implants progestatifs sont testés dans des essais cliniques ou commercialisés. Ils sont à base de lévonorgestrel pour le Norplant®, le Jadelle® et le Sino-implant® ; à base d'étonogestrel pour l'Implanon® ; à base de nestorone pour l'Elcometrine® ; à base d'acétate de nomégestrol pour l'Uniplan® et le Surplan®. Les trois derniers ne sont commercialisés que dans certains pays et sont peu utilisés mais les données scientifiques disponibles évoquent une bonne efficacité contraceptive.

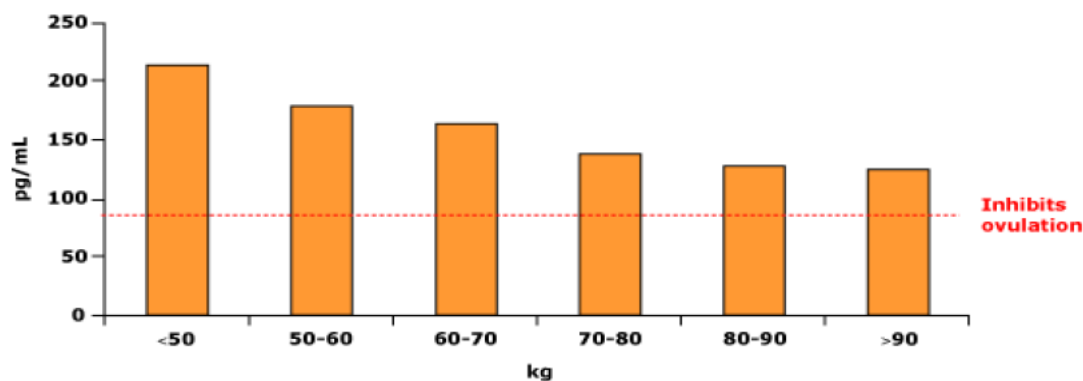
Le Norplant® est composé de six bâtonnets contenant chacun 36mg de lévonorgestrel et il a une efficacité de sept ans. Il a été développé en Finlande et a été mis sur le marché en 1983. Malheureusement, la production a été arrêtée en Angleterre et aux Etats-Unis, respectivement en 1999 et 2002, suite aux plaintes de nombreuses patientes au sujet du manque d'informations sur les effets secondaires et quant à un doute sur son efficacité. Le Norplant® est néanmoins toujours approuvé par la Food and Drug Administration américaine (FDA). Il n'est plus disponible en Belgique mais continue à être délivré dans les pays en voie de développement.

Les problèmes de retrait de cet implant à six bâtonnets ont poussé certaines industries à développer des implants avec moins de bâtonnets. Jadelle® a ainsi vu le jour en 1997. Il est composé de deux bâtonnets de 75mg de lévonorgestrel et a une efficacité de cinq ans. Il coûte 100€ mais n'est plus commercialisé chez nous. Un nouvel implant à deux bâtonnets (Sino-implant®) a été développé en Chine en 2010, grâce au soutien de la Fondation de Bill et Melinda Gates. L'idée était de développer ce type d'implant pour pouvoir le distribuer à grande échelle dans les pays qui ont moins de moyens. Il est efficace quatre ans et est moins cher que le Jadelle®. Depuis juin 2012, il est enregistré dans plus de vingt pays (Burkina Faso, Cambodge, Chili, Chine, Ethiopie, Fidji, Ghana, Indonésie, Jamaïque, Kenya, Madagascar, Malawi, Mali, Mongolie, Mozambique, Népal, Nigeria, Ouganda, Pakistan, Sierra Leone, Zambie, Zanzibar). Des dossiers d'enregistrement sont en cours d'examen dans plus de dix pays supplémentaires. Il arrivera donc peut-être un jour en Belgique.

Aujourd'hui, nous utilisons l'Implanon® qui est le seul disponible dans notre pays qui compte 7.000 utilisatrices pour 5 millions d'utilisatrices dans le monde. Le CHU Saint Pierre est leader dans la distribution de cet implant. Il s'agit d'un bâtonnet qui contient 68mg d'étonogestrel et qui est efficace trois ans. Il coûte 132€, 106€ pour les femmes de moins de 21 ans. Il est apparu sur le marché en Suisse en 1999 et chez nous en 2001. L'implant mesure 4cm et a une épaisseur de 2mm. Il diffuse 60µg par jour d'étonogestrel et puis les doses diminuent progressivement. Le mécanisme d'action est celui des progestatifs. Il inhibe l'ovulation, provoque un épaissement de la glaire cervicale et une diminution de la motilité tubaire et de la réceptivité de l'endomètre. Il est très efficace avec un indice de Pearl de 0 à 0,1. Il y a un doute quant à son efficacité chez la femme obèse mais cela n'a jamais vraiment été étudié. Avec le Norplant®, il y avait deux fois plus de grossesses si on pesait plus de 70kg mais le taux restait très faible. Pour le Jadelle®, cela a été étudié mais aucun impact n'a été démontré.

Efficacité et poids :

Effect of weight on serum etonogestrel levels



Etonogestrel concentrations extrapolated to three years.

Data from: Croxatto, HB, Makarainen, L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon®: An overview of the data. *Contraception* 1998; 58:91S and Huber, J. Pharmacokinetics of Implanon®: An integrated analysis. *Contraception* 58:85S.

On voit sur ce tableau que la dose nécessaire pour inhiber l'ovulation, est toujours atteinte même si l'on pèse plus de 90 kg.

L'insertion normalement est rapide, en moins de deux à trois minutes sous anesthésie locale, en-dessous du sillon bicipital à quelques centimètres du coude. Les recommandations précisent qu'il doit être placé par un clinicien entraîné. Normalement, on devrait tous avoir trois heures de coaching portant sur la sélection des patientes, l'insertion et le retrait. Il existe un cours on-line sur www.explanon-usa.com. On peut le placer en post-partum immédiat ou directement après une interruption de grossesse. Si on le met plus de cinq jours après le premier jour des règles, la femme doit se protéger pendant sept jours. Si on enlève un stérilet pour placer un implant, la femme ne doit pas avoir eu de rapports sexuels non protégés durant les sept jours précédents.

Les effets secondaires sont des pertes de sang irrégulières, des migraines, une petite prise de poids, de l'acné, une tension mammaire, une instabilité émotionnelle et des épisodes de douleur abdominale. En ce qui concerne les pertes de sang, quand on les étudie sur 90 jours, on voit que la moyenne des saignements est de 7,3 jours, la moyenne de spotting de 10,4 jours, qu'une patiente sur cinq est en aménorrhée, qu'une patiente sur trois présente moins de trois épisodes de saignements ou de spotting, qu'une patiente sur cinq présente des épisodes de saignements de plus de 14 jours et que 6 % des femmes présenteront plus de cinq épisodes de saignements. Il est fondamental de parler de ces saignements à la patiente parce qu'on ne peut pas savoir quel profil elle présentera (beaucoup de saignements ou disparition des règles). Généralement, il faut attendre plusieurs mois pour voir comment vont se régulariser les pertes de sang. Les saignements sont plus importants dans les trois premiers mois, ensuite diminuent durant la première année et se stabilisent les deuxième et troisième années. La prise en charge de ces pertes de sang irrégulières

sous Implanon® a été évaluée dans plusieurs études. On peut proposer trois mois de pilule œstroprogestative, un progestatif seul pendant trois mois, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de l'acide tranexamique (Exacyl®) durant cinq à dix jours ou 30-50µg d'éthinylœstradiol durant trois mois.

Les contre-indications absolues sont peu nombreuses : avoir une maladie thrombo-embolique active – mais on peut le placer en cas d'antécédent ou de facteurs de risque –, avoir une tumeur progestérone-dépendante, avoir une maladie hépatique sévère, être enceinte, présenter des saignements d'origine indéterminée ou une porphyrie aigüe. L'étude de Lidegaard²¹ en 2012 montre que sur 25.000 utilisatrices, il n'y a pas d'augmentation d'évènement artériel de type infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral. L'implant présenterait un risque de thrombose veineuse relatif de 1,4 avec un intervalle de confiance qui n'est pas significatif. Par contre, il y a des interactions médicamenteuses qui diminuent l'efficacité de l'implant avec les antiépileptiques, les antituberculeux et les médicaments antiviraux pour le VIH.

Selon une étude de l'OMS en 2008, le taux de poursuite à un an était de 90,6% pour l'Implanon® et de 91,4% pour le Norplant® dans les pays en voie de développement. C'était un peu moins bon dans notre pays puisqu'on avait 55,4% de poursuite pour l'Implanon® et 47,5 % pour le Norplant®.

On peut dire, en conclusion, que l'implant est très efficace avec un effet contraceptif immédiat et réversible avec un retour rapide de la fertilité. C'est un contraceptif de longue durée d'action indépendant de l'adhésion de l'utilisatrice. Il ne contient pas d'œstrogènes et on peut le placer même en cas d'antécédents thrombo-emboliques et de facteurs de risque associés. Le placement et l'enlèvement sont faciles et rapides pour un médecin entraîné. Selon l'American College of Obstetricians and Gynecologists²² : l'implant et le stérilet doivent être envisagés, proposés et conseillés aux adolescentes parce que ce sont les meilleurs moyens pour éviter les grossesses non désirées, les grossesses répétées et les avortements chez les jeunes femmes.

Les contraceptifs injectables

Il existe différents types de contraceptifs injectables. Certains ne contiennent qu'un progestatif comme l'acétate de médroxyprogestérone (Depo-Provera®), à raison d'une injection tous les trois mois, et comme l'énanthate de noréthistérone (Noristerat®), à raison d'une injection tous les deux mois. Seul le premier est disponible chez nous ; le second est disponible dans certains pays d'Europe, en Angleterre, en Afrique et en Amérique centrale. Une étude comparant ces deux produits montrait une même efficacité et peut-être un peu moins d'aménorrhée persistante avec le second. Par ailleurs, il y a des injectables combinés, œstroprogestatifs, qu'on injecte une fois par mois.

Les premiers essais sur le médroxyprogestérone acétate (Depo-Provera®) ont commencé en 1967. Les essais cliniques ont été nombreux et ce n'est finalement qu'en 1992 que la Food and Drug Administration américaine approuva sa commercialisation. C'est aujourd'hui, un moyen contraceptif utilisé par 50 millions de personnes dans le monde. En Belgique, nous avons à notre disposition un injectable en sous-cutané, le Sayana®, qui coûte 17€ pour trois mois (ou 22€ sous la

²¹ LIDEGAARD Ø. et al. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *The New England Journal of Medicine*, 2012, n°366, p. 2257-2266.

²² The American College of Obstetricians and Gynecologists. Adolescents and Long-Acting Reversible Contraception : Implants and Intrauterine Devices. *Obstetrics & Gynecology*, 2012, vol.20, n°4.

forme de seringues déjà préparées) et la forme intramusculaire, mieux connue, le Depo-Provera®, qui coûte 6€ Euros pour trois mois.

Après l'injection, la concentration sanguine est de 7ng/ml avec une diminution jusqu'à rendre le produit indétectable entre 120 et 200 jours après l'injection. L'ovulation ne se produit qu'endessous de 0,1ng/ml et il y a une variabilité individuelle. Le mécanisme d'action est celui d'un progestatif : une inhibition de l'ovulation, un épaissement de la glaire cervicale, une diminution de la motilité tubaire et une diminution de la réceptivité de l'endomètre. L'indice de Pearl est inférieur à 1 pour une utilisation correcte et similaire à celui de la pilule pour un usage incorrect (6).

On peut le prescrire aux femmes qui ne prennent pas la pilule, qui ont une contre-indication aux œstrogènes, aux femmes qui souhaitent une aménorrhée, aux adolescentes qui ont des difficultés d'adhésion à une méthode, aux femmes qui prennent des médicaments susceptibles d'interagir avec d'autres contraceptifs. Le Depo-Provera® n'a pas d'interactions médicamenteuses. On peut l'injecter en post-partum ou en post-IVG immédiat. S'il est injecté plus de cinq jours après le premier jour des règles, la femme doit se protéger pendant sept jours. Si on enlève un stérilet pour utiliser l'injection, il faut s'assurer que la femme n'a pas eu de rapports sexuels durant les sept jours précédents. L'injection se fait toutes les 13 semaines. Il peut y avoir un retard de maximum deux semaines. Si le retard est plus important, on recommande de faire un test de grossesse avant l'injection et d'avoir des rapports sexuels protégés pendant sept jours.

C'est une méthode réversible de longue durée (12-13 semaines) ne nécessitant qu'une injection. On peut l'utiliser chez les femmes obèses, elle réduit les risques de grossesse extra-utérine et il n'y a pas d'interactions médicamenteuses. Elle diminue également les symptômes prémenstruels, menstruels et peut provoquer une aménorrhée. On a observé une diminution des crises d'épilepsie chez des femmes souffrant de cette maladie. Il y aurait une diminution aussi des crises chez des femmes souffrant de drépanocytose, une diminution des douleurs abdominales chez des femmes qui ont une endométriose et une diminution de pertes de sang chez des femmes qui ont des fibromes. Des études, réalisées en 2012 et 2013, ont testé l'auto-injection de Depo-Provera®. Le taux de satisfaction était important et peut-être que dans le futur nos patientes y auront accès.

La méthode présente néanmoins quelques désavantages. Pendant les premiers mois, on peut observer des pertes de sang irrégulières et une prise de poids (observée chez certaines patientes mais non démontrée dans des études randomisées). L'effet ne peut être arrêté et un délai est nécessaire avant un retour à la fertilité. L'utilisation à long terme peut provoquer un hypo-œstrogénisme responsable d'une ostéopénie. L'injection peut aussi provoquer de l'acné et on note certains autres effets subjectifs comme la perte de libido et la sécheresse vaginale.

Les contre-indications sont la prise d'aminoglutéthimide, utilisée pour traiter certains cancers métastatiques, le désir de grossesse dans l'année qui suit, une fragilité osseuse ou une ostéoporose connue, avoir un risque élevé de fractures, une aménorrhée, une anorexie nerveuse, une arthrite rhumatoïde avec utilisation de corticoïdes, être séropositive.

Par rapport aux risques d'ostéoporose, la Food and Drug Administration stipule que le Depo-Provera® peut être utilisé si d'autres méthodes de contraception ne sont pas adéquates. Mais

certaines études²³ chez les adolescentes et les femmes péri-ménopausées traitées pendant plus de cinq ans montrent que la diminution de densité osseuse est en grande partie réversible après l'arrêt. L'American Congress of Obstetricians and Gynecologists et l'Organisation Mondiale de la Santé estiment que les avantages de la méthode restent supérieurs aux inconvénients.

Le taux d'arrêt de la méthode est quand même important, de l'ordre de 40 à 75% sur un an. En ce qui concerne le retour à la fertilité, on observe qu'endéans les dix mois après l'injection 50% des femmes seront enceintes. Pour un petit pourcentage d'entre elles, la fertilité ne sera pas rétablie avant 18 mois après la dernière injection. Cela dépend du poids de la patiente. On déconseille donc cette méthode aux femmes qui souhaitent un enfant dans les deux ans.

Par ailleurs, des études^{24 25} ont montré qu'il y avait une augmentation du risque de transmission et d'acquisition du VIH chez les patientes utilisant le Depo-Provera® au sein de couples sérodiscordants non traités. Cela a provoqué un certain émoi puisque cette méthode est très utilisée dans les pays en voie de développement où beaucoup de personnes sont séropositives sans être forcément traitées. Ensuite, des méta-analyses ont été faites et ne montraient pas d'association. En 2012, l'OMS s'est penchée sur la question. Elle a mis en place une consultation technique et a examiné des études épidémiologiques récentes. Des experts se sont réunis et ils ont émis comme avis que les femmes séropositives pouvaient tout à fait recourir à la contraception hormonale avec le préservatif. Ils ont recommandé de continuer les recherches et examiner toutes les options en matière de contraception pour les femmes séropositives. L'utilisation d'injectables est essentielle puisque 50 millions de femmes, essentiellement dans les pays en voie de développement, les utilisent. Par ailleurs, les recommandations des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et de l'ONU SIDA mentionnent que les patientes qui sont à haut risque VIH et qui utilisent les injectables, doivent être informées qu'elles doivent toujours utiliser un préservatif. Chez les femmes qui ont une infection active, ils font mention de l'étude citée plus haut mais en concluant qu'il n'y a pas vraiment d'évidence directe de cette augmentation d'acquisition ou de transmission du virus.

Le Depo-Provera® peut entraîner une aménorrhée. Au sein de certaines populations, les femmes préfèrent un moyen de contraception qui ne modifie pas le cycle. L'aménorrhée peut être synonyme de grossesse, de maladie ou de ménopause. C'est pourquoi certaines firmes ont développés des œstroprogestatifs injectables. Ils ne sont pas disponibles chez nous, ils sont disponibles en Chine, en Amérique Latine, en Espagne, en Indonésie, à Hong Kong, en Thaïlande, dans certains pays d'Afrique. Ils sont aussi efficaces que le Depo-Provera® ou qu'une pilule combinée. Leur mécanisme d'action porte essentiellement sur l'inhibition de l'ovulation mais ils permettent un contrôle du cycle et ont une réversibilité plus rapide que le Depo-Provera®. En pratique, on les injecte entre le jour 1 et le jour 7 d'un cycle menstruel normal ou suite à un avortement ou suite à un accouchement chez les femmes qui n'allaitent pas, et puis 27 à 33 jours après. Il y a des possibilités d'irrégularités menstruelles pendant les trois premiers mois et on s'attend à avoir des règles deux à trois semaines après chaque injection.

En conclusion, les contraceptifs injectables sont très efficaces, ils sont indépendants de l'indice de masse corporelle (BMI) de la patiente, compatibles avec plein de médicaments et peu onéreux. Ils

²³ SCHOLLES D., LACROIX A.Z., ICHIKAWA L.E. et al. Injectable hormone contraception and bone density : results from a prospective study. *Epidemiology*, 2002, vol.13, n°5, p. 581-587.

²⁴ HEFFRON R., DONNELL D., REES H. et al. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission : a prospective cohort study. *Lancet Infectious Diseases*, 2012, vol.12, n°1, p. 19-26.

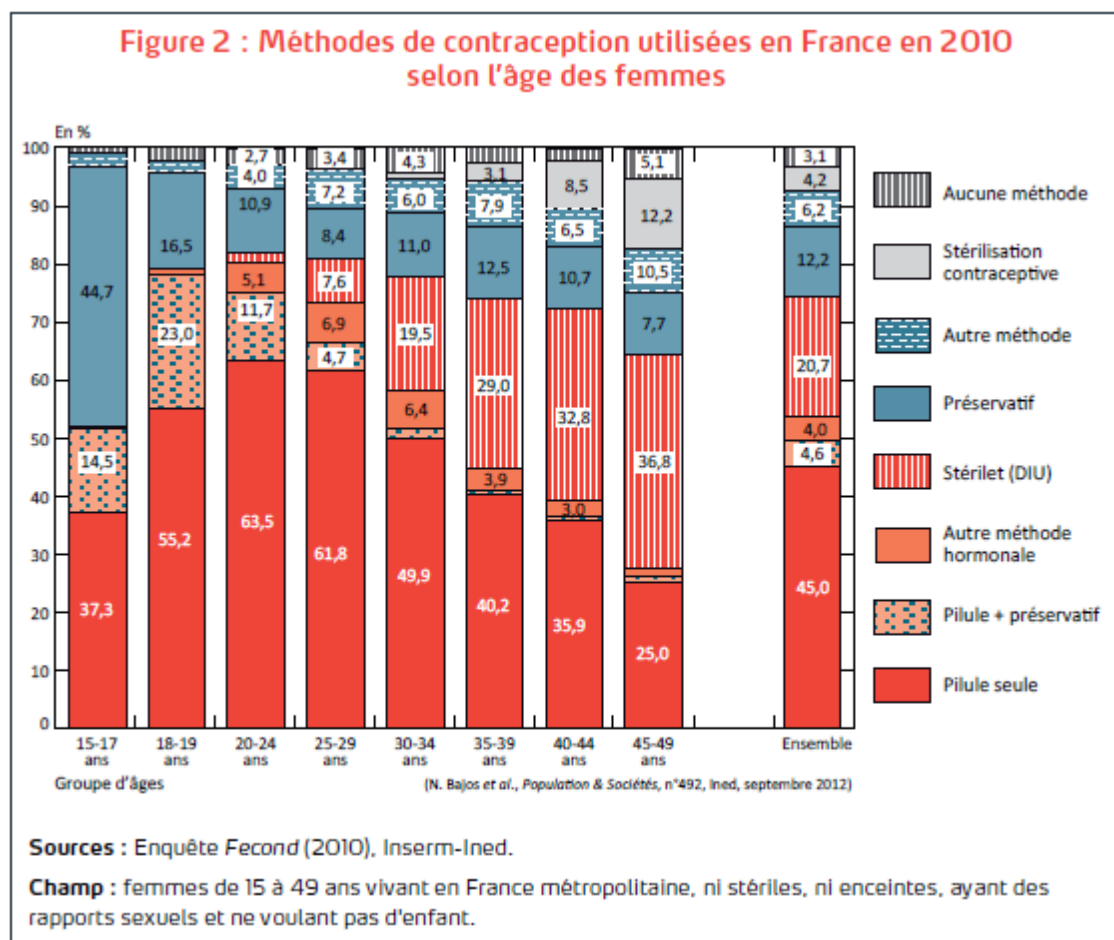
²⁵ POLIS C.B., CURTIS K.M. Use of hormonal contraceptives and HIV acquisition in women : a systematic review of the epidemiological. *Lancet Infectious Diseases*, 2013, vol.13, n°9, p. 797-808.

provoquent une aménorrhée, ce qui peut être un avantage pour pas mal de femmes. Dans le futur, les possibilités d'auto-injection vont peut-être se développer et pourraient augmenter le taux de continuité de la méthode.

La contraception masculine

Dr Roger MIEUSSET, CHU de Toulouse

Les résultats de l'enquête FECOND²⁶ sont édifiants en ce qui concerne la contraception masculine. Si on examine le tableau ci-dessous, qui concerne les femmes, on peut supposer déceler une part de contraception masculine dans l'utilisation du préservatif, sans doute essentiellement masculin, dans le retrait et dans la stérilisation. On peut alors estimer que plus ou moins 12 % des hommes ont une contraception. On note la diversité des méthodes pour les femmes et la pauvreté de choix pour les hommes.



Pourtant de nouvelles méthodes de contraception masculine existent : la contraception masculine hormonale et la contraception thermique. Ces méthodes n'interfèrent pas avec l'acte sexuel, ne modifient pas la libido, peuvent être utilisées sur de longues durées et ont une efficacité contraceptive connue.

Il convient d'abord de repréciser quelques notions physiologiques. Les testicules assurent deux fonctions : la production d'androgènes (essentiellement la testostérone) et la production de

²⁶ BAJOS N., BOHET A., LE GUEN M., MOREAU C. et al. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? *Population et Sociétés*, 2012, n°492.

spermatozoïdes (la spermatogénèse). Ces fonctions sont contrôlées par l'axe hypothalamus-hypophyse. L'hypothalamus sécrète de façon pulsative l'hormone des gonadotrophines hypophysaires (GnRH - Gonadotropin Releasing Hormon) qui agit sur l'hypophyse, qui va sécréter l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH). L'hormone lutéinisante stimule la production et la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig qui se trouvent dans les testicules. L'hormone des gonadotrophines hypophysaires agit sur les cellules de Sertoli, également dans les testicules, qui permettent la spermatogénèse (la production de spermatozoïdes). La testostérone détermine les caractères sexuels masculins mais intervient également dans la fabrication des spermatozoïdes, particulièrement dans les deux dernières étapes : la spermiogénèse et la spermiation.

La contraception hormonale masculine

Le principe de la contraception hormonale masculine est d'empêcher la production de spermatozoïdes de façon réversible sans réduire la virilité. Elle va inhiber la sécrétion des gonadotrophines et diminuer la testostérone. Si la testostérone diminue, la principale cellule responsable de la spermatogénèse, la cellule de Sertoli, est au repos et donc, la spermatogénèse s'arrête. Pour qu'il y ait spermatogénèse, la cellule de Sertoli a besoin de FSH pour fonctionner et il faut également une forte concentration de testostérone intratesticulaire grâce à l'hormone lutéinisante.

En inhibant la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH), on arrête théoriquement la spermatogénèse. En théorie, deux familles de molécules peuvent être utilisées : les stéroïdes (androgènes et progestatifs) et les analogues de la GnRH (agonistes, antagonistes). Les analogues de la GnRH ne sont pas efficaces ou sont hors de prix. En pratique, nous avons deux possibilités : les progestatifs et les androgènes.

Les progestatifs inhibent LH et donc la production de testostérone, c'est bien en terme contraceptif mais cela entraîne une dévirilisation et la nécessité d'un apport de testostérone. L'autre possibilité est d'utiliser des androgènes à des doses induisant l'élévation de testostérone sanguine. Ils assurent une inhibition de la sécrétion de FSH et de LH et maintiennent une virilisation normale. Différentes formes d'androgènes peuvent être utilisées. Il y a un consensus actuellement sur un produit : l'énanthate de testostérone (ET). On utilise une dose de 200mg en injection intramusculaire une fois par semaine.

Des études multicentriques de l'Organisation Mondiale de la Santé^{27 28} ont été faites avec des couples d'Amérique du Nord, d'Asie, d'Australie et d'Europe.

La première étude date de 1986-1990 et s'intéresse à l'efficacité contraceptive en cas d'azoospermie lorsqu'on injecte en intramusculaire 200mg par semaine d'énanthate de testostérone. L'étude porte sur 271 hommes vivant en couple. Au bout de trois mois, 157 n'ont plus de spermatozoïdes (azoospermie) et ils décident l'arrêt de toute contraception dans le couple. Après 1.486 mois d'exposition au traitement, on a une grossesse chez ces couples ; ce qui correspond à un indice de Pearl de 0,8. En 1990, on savait donc que ce traitement qui produit une azoospermie possédait une excellente efficacité contraceptive. C'est la démonstration du principe mais si la théorie veut que

²⁷ WHO Task Force on methods for the regulation of male fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet*, 1990, vol.336, n°8721, p. 955-959.

²⁸ WHO Task Force on methods for the regulation of male fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertility and Sterility*, 1996, vol.65, n°4, p. 821-829.

cela fonctionne pour tous les hommes, la pratique nous montre que ce n'est pas le cas. Sur 271 hommes traités, 157 n'ont plus de spermatozoïdes, soit 58% ; les 42 % restants continuent à en produire. A l'époque, on ignorait le seuil de concentration minimale de spermatozoïdes en-dessous duquel on ne risque pas de grossesse. L'OMS lance alors une deuxième étude multicentrique pour examiner le cas des hommes qui ont entre 0 et 5 millions de spermatozoïdes après trois mois de traitement. L'étude porte sur 358 hommes vivant en couple et 349 sont dans cette tranche, soit 97 %. Le traitement a clairement un effet mais qui n'est pas identique chez tous les hommes. Après arrêt de toute contraception dans le couple et 3.402 mois d'exposition au traitement, on a deux grossesses. Il s'avère que ces deux grossesses se sont déclarées dans le groupe des hommes qui ont entre 0 et 3 millions de spermatozoïdes. Dès lors, l'OMS a repris arbitrairement ce seuil de concentration de 3 millions de spermatozoïdes pour fixer l'efficacité contraceptive à un indice de Pearl de 1,4. Ces données ont été revues en 2006 et un consensus a porté le seuil de concentration entre 0 et 1 million. Dans les études citées, ce seuil est atteint par 80% des hommes en trois mois de traitement. Les effets secondaires principaux sont liés à l'augmentation du taux de testostérone qui provoque une hyperandrogénie. On a en moyenne une augmentation de 142% du taux avec l'énanthate, ce qui a des effets biologiques : une baisse du cholestérol et une augmentation de l'hématocrite. Cela peut se gérer sur deux ans mais sous-entend de faire un bilan préalable pour exclure un certain nombre de patients. D'autres effets indésirables peuvent nécessiter l'arrêt du traitement : l'acné, l'agressivité, l'hypersexualité, l'intolérance aux injections.

L'élément important à déduire de ces études est qu'en utilisant un androgène sous forme injectable de façon régulière, toutes les semaines, on arrive à avoir une inhibition de la spermatogenèse chez 80 % des hommes permettant l'utilisation du traitement comme méthode de contraception dans un couple. L'utilisation a été étudiée sur 18 mois. Actuellement, on estime pouvoir élargir l'utilisation sur deux ans.

D'autres modalités ont également été étudiées, notamment en France, dans l'étude du Dr Jean-Claude Soufir.²⁹ Il a utilisé un progestatif, l'acétate de médroxyprogestérone, pour lequel de nombreuses études avaient déjà été faites dans le cadre de la contraception féminine. Il l'a associé à un androgène pour éviter le déficit de testostérone. Le progestatif a l'avantage de pouvoir être donné par voie orale, d'éviter ainsi l'injection et de permettre l'autonomie du sujet. Il a utilisé une testostérone naturelle par voie transcutanée, ce qui permet d'avoir une testostérone sanguine normale. Dans un article de synthèse³⁰ que le Dr Soufir vient de publier en 2013, il compare l'efficacité de l'association progestatif – androgène selon l'androgène utilisé.

²⁹ SOUFIR J.C., MEDURI G., ZIYYAT A. Spermatogenetic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method. *Human Reproduction*, 2011, vol.26, n°7, p. 1708-1714.

³⁰ SOUFIR J.C. La contraception hormonale masculine: une faisabilité immédiate? *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*, 2013, vol.15, n°1, p. 52-63.

Efficacité de l'association progestatif - androgène selon l'androgène utilisé

a: dose déposée sur la peau
b: 2 patch utilisés

LN: lévonorgestrel
DG: désonorgestrel
MPA: acétate de médroxyprogestérone
NT: nortestostérone
N: nestorone
T: testostérone

VB: voie orale
IM: intra musculaire
Cut: voie percutanée

D'après J-C Soufir, mt 2013:52-63

Au- teur	An- née	Proges- tatif	Voie	Dose	Androgène percutané	Dose/j (mg)	Nb	% avec <1M/ml à 3 mois
-------------	------------	------------------	------	------	------------------------	----------------	----	------------------------------

Patch de testostérone

Buchter	1999	LN	VB	250 et 500 mg/j	Testoderm	5 a	11	0
Hair	2001	DG	VB	75 µg/j	Andropatch	5 a	4	0
				150 µg/j	Andropatch	5 a	6	50
				300 µg/j	Andropatch	5 a	7	70
Gonzalo	2002	LN	Impl.	160 µg/j	Testoderm	10 b	20	45
		LN	VB	125 µg/j	Testoderm	10 b	15	30

Solution ou gel de testostérone

Soufir	1983	MPA	VB	20 mg/j	Sol. alcool.	50-100	6	80
	2011	MPA	VB	20 mg/j	Sol. alcool. - Testogel tm	50-125 b	35	80
Guérin	1988	NT	VB	5 mg/j	Testogel tm	250 a	5	100
			VB	10 mg/j	Testogel tm	250 a	5	100
Page	2006	DPMA	IM	300mg/ 3mois	Testim tm	100 a	21	76
Hani	2012	N	Cut.	8 mg/j	Androgel tm	100 a	20	85
		N	Cut.	12 mg/j	Androgel tm	100 a	19	85

La dernière colonne reprend le pourcentage d'hommes qui ont moins d'un million de spermatozoïdes après trois mois de traitement. Trois études concernent le patch de testostérone, on voit qu'on arrive à un maximum de 70% mais avec des doses élevées de progestatifs. Il est clair que les patchs de testostérone ne servent à rien. La perspective d'avenir réside dans l'utilisation de testostérone en solution ou en gel. L'étude du Dr Soufir est la première. Il utilise un progestatif (acétate de médroxyprogestérone) à 20mg par jour et une solution alcoolique. Il atteint un taux d'efficacité pour 80% des hommes traités. Il poursuit l'étude en 2011, sur 35 couples et obtient les mêmes résultats. D'autres formulations en gel et différents progestatifs ont été testés. On peut atteindre des taux intéressants d'efficacité de 80 à 100% des hommes traités. Une ouverture intéressante est mentionnée dans l'étude de 2012 avec l'utilisation d'une forme cutanée tant pour le progestatif que pour l'androgène.

Globalement, on butte sur la même limite il n'y a pas 100 % des hommes qui répondent au traitement en trois mois. Il n'est pas réaliste de proposer une contraception masculine avec un seuil d'efficacité en trois ans ! Néanmoins, l'efficacité de la contraception hormonale masculine est acquise, des traitements existent et sont disponibles. Les données sont suffisantes, validées par les protocoles de l'OMS, pour l'utilisation d'androgènes seuls (200mg d'énanthate de testostérone) en injection intramusculaire hebdomadaire. Ils peuvent être utiles, dans des conditions bien définies (élimination des contre-indications), aux couples pour lesquels une alternance femme/homme de la contraception est souhaitable ou souhaité.

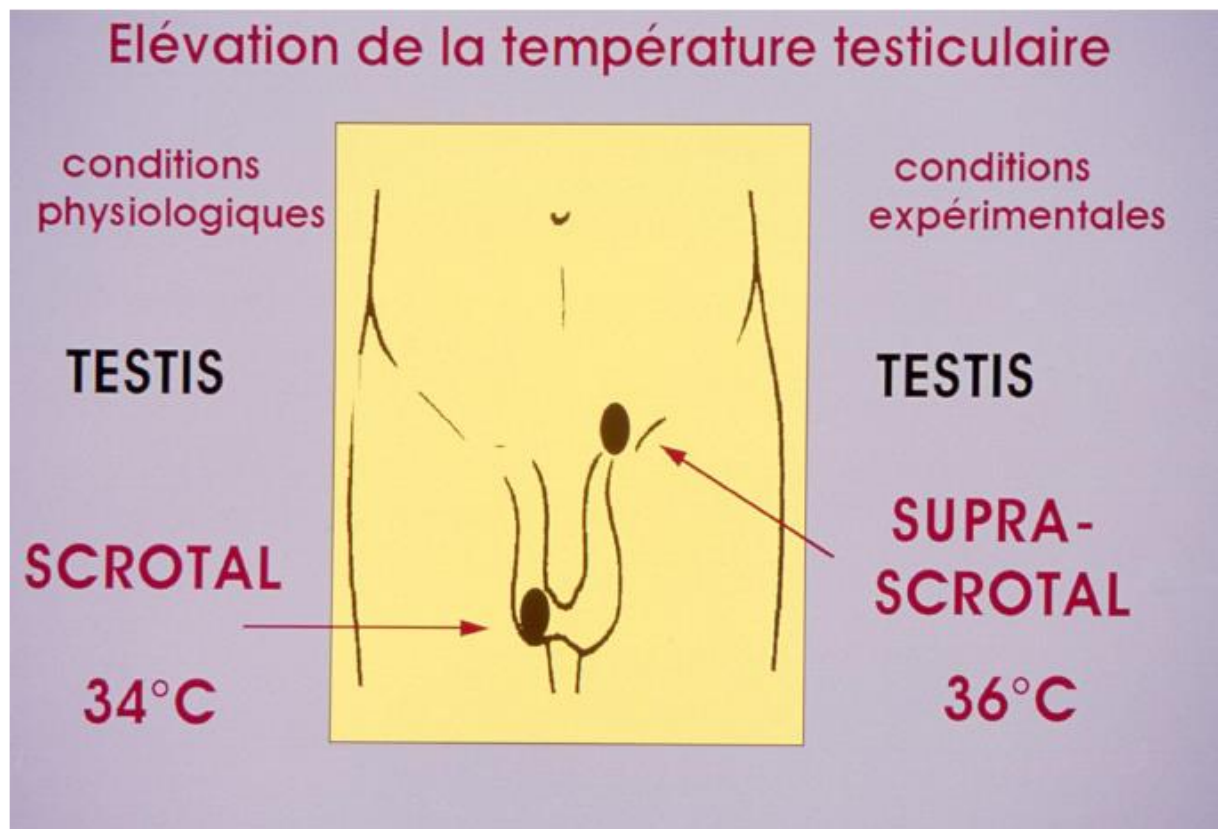
On estime que les traitements utilisés dans les protocoles OMS peuvent être améliorés de deux façons : d'une part, en utilisant un androgène retard déjà commercialisé, l'undécanoate de

testostérone, qui pourrait être injecté une fois toutes les dix semaines ; d'autre part, en associant un progestatif oral à la testostérone percutanée. Dans les deux cas, il n'y a pas, hormis en Chine, d'essais cliniques réglementaires faits sur de grandes populations et qui nous fourniraient des données pertinentes.

La contraception masculine thermique

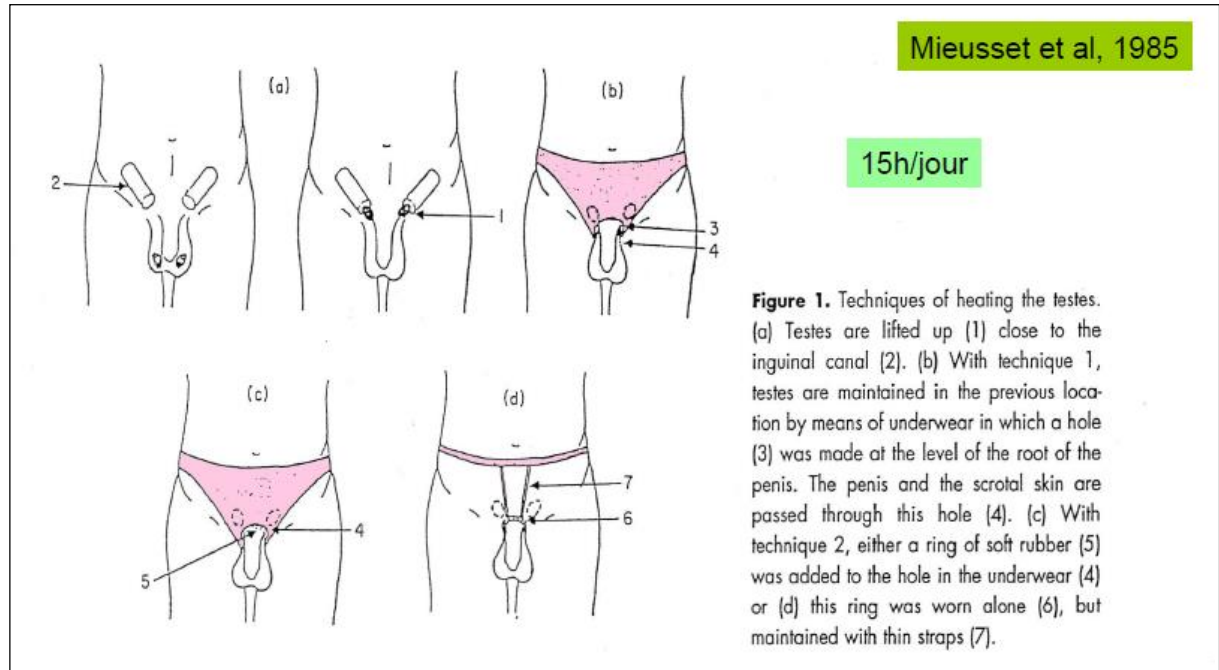
La spermatogénèse est dépendante de la température des testicules qui est inférieure de 2 à 4°C de celle du corps. Cette température plus basse est nécessaire pour que la production de spermatozoïdes puisse se faire. Des études réalisées, à partir des années 30 sur les animaux et 50 chez l'homme, montrent que quand on élève la température des testicules, on entraîne une inhibition réversible de la spermatogénèse. L'objectif est le même qu'avec la contraception hormonale : empêcher la production de spermatozoïdes, de façon réversible, sans réduire la virilité. L'augmentation de la température des testicules induit la mort des cellules germinales de type spermatocytes et spermatides, mais pas celle des cellules initiales, les spermatogonies. Celles-là restent et dès qu'on arrête l'élévation de température, elles continueront à se multiplier.

Trois approches ont été utilisées dans le but d'augmenter la température des testicules d'environ 2°C, quotidiennement pendant 15 à 24 heures par jour : un suspensoir en coton, un sous-vêtement isolant en polyester, un sous-vêtement spécifique. L'objectif est de remonter les testicules près du corps.



Pendant la vie intra-utérine, les deux testicules sont dans cette région inguinale tout comme les ovaires chez la femme. Avant la naissance, ils vont migrer au fond du scrotum. Or toute cette

partie est perméable au doigt, il suffit de prendre le testicule et de le repousser vers le haut. Dans la pratique, chez 90 % des hommes, les remonter est facile, les maintenir en place est plus compliqué. En pratique, nous avons travaillé sur un modèle de support qui pourrait être largement commercialisé, sous la forme d'un slip assorti de bandes de velcro. Des modèles différents existent et ont été diffusés.



En induisant une élévation de la température des testicules, la spermatogenèse est inhibée, avec une réduction très importante de la quantité de spermatozoïdes produits (95%) et une forte diminution du pourcentage (80-100%) de spermatozoïdes mobiles. La FSH, la LH et la testostérone ne sont pas modifiées. Une androgénisation périphérique normale est maintenue : pilosité, répartition du tissu adipeux, comportement sexuel, volume et aspect du sperme ne sont pas modifiés.

Trois études d'efficacité contraceptive ont été publiées^{31 32 33} sur ces modalités d'augmentation de deux degrés de la température des testicules.

³¹ SHAFIK A. Testicular suspension as a method of male contraception: technique and results. *Advance in Contraception and Delivery System*, 1991, vol.7, n°3-4, p. 269-279.

³² SHAFIK A. Contraceptive efficacy of polyester-induced azoospermia in normal men. *Contraception*, 1992, vol.45, Issue 5, p.439-451.

³³ MIEUSSET R., BUJAN L. The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. *International Journal of Andrology*, 1994, vol.17, Issue 4, p. 186-191.

Contraception Masculine Thermique (CMT)

Efficacité contraceptive : 3 études publiées

Shafik 1991 (24h/j) :	28 couples, 252 cycles d'exposition
Shafik 1992 (24h/j) :	14 couples, 126 cycles d'exposition
Mieusset, Bujan 1994 (15h/j) :	9 couples, 158 cycles d'exposition
51 couples : 0 grossesse sur 536 cycles d'exposition	

En conclusion, la contraception masculine thermique permet une contraception de couple d'une efficacité équivalente à la contraception féminine au moins pour les 51 couples suivis. Des essais cliniques réglementaires permettraient une large utilisation de ces traitements.

Diffusion et utilisation de la contraception masculine

En 1996 déjà, les études montrent qu'une contraception masculine hormonale ou thermique est faisable avec une efficacité équivalente à la contraception féminine (hormonale ou intra-utérine) et tout aussi réversible. Or en 2013, ces méthodes sont excessivement peu utilisées et inaccessibles. Pourquoi ?

Un des points de vue du corps médical est de dire qu'elles ne sont pas commercialisées en raison de l'incertitude des effets à long terme et des implications pour la santé.

Anna Van Wersch, en Angleterre, a fait de nombreuses études sur l'acceptabilité de la contraception masculine.³⁴ Elle propose un contre-argument intéressant : la pilule féminine a été introduite sur le marché moins de dix ans après son développement et les affinements ont eu lieu tout au long de son utilisation dans la vie quotidienne au cours de laquelle les effets secondaires et les problèmes de santé sont devenus apparents. Il semblerait donc que les femmes soient des citoyennes de seconde classe et que le coût bénéfices/risques soit différent pour les femmes et pour les hommes !

Quels sont les facteurs psychosociaux de résistance à la contraception masculine ? Les critères portent sur l'acceptabilité, la confiance, la peur des effets secondaires, la perception des responsabilités contraceptives et la peur de la perte des signes de masculinité. Les enquêtes d'opinion montrent une acceptabilité hypothétique, de 60 à 62% des répondants, justifiée par un souhait d'alternance dans le couple, les échecs et les effets indésirables de la contraception féminine. Une équipe de recherche en sociologie de Grenoble a publié en 2007, une étude sur la prise d'une « pilule » masculine.³⁵ Il en ressort que « *En tant qu'objet de représentation, la*

³⁴ EBERHARDT J., VAN WERSCH A., MEIKLE N. (2009) Attitudes towards the male contraceptive pill in men and women in casual and stable sexual relationships. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, vol.35, Issue 3, p. 161-165.

³⁵ KALAMPALIKIS N., BUSCHINI F. La contraception masculine médicalisée : enjeux psychosociaux et craintes imaginaires. *Nouvelle Revue de Psychosociologie*, vol.2, n°4, p.89-104.
http://www.cairn.info/zen.php?ID_ARTICLE=NRP_004_0089

contraception masculine médicalisée reste encore dans les limbes. Il s'agit d'un thème à propos duquel les représentations n'ont pas pris corps, ne s'organisent pas en un ensemble fermement structuré d'informations, d'images, d'opinions, d'évaluations et de prises de position ».

Plus récemment, Cyril Desjeux publie une étude sur 26 hommes et 23 femmes.³⁶ Il relève que les représentations collectives véhiculent l'image d'hommes irresponsables dans le domaine de la contraception. Cependant, cette perception tend à occulter une partie des comportements des hommes qui prennent activement part dans la contraception. En effet, face à une demande féminine, une partie des hommes s'inscrit dans une logique de soutien et de partage des responsabilités contraceptives. Cette position s'inscrit dans un double processus. D'une part, ce processus est activé par une dynamique de sensibilisation qui passe par les femmes et qui permet de construire une image positive quant à la participation des hommes à. D'autre part, la mise en pratique de ce type de méthode demande une phase d'appropriation et de réflexivité. Il s'agit alors de repenser la contraception, non seulement par rapport aux femmes, mais aussi et surtout, par rapport à soi. Les hommes ont ainsi différents degrés d'engagement contraceptif.

Les femmes font-elles confiance à leurs partenaires pour utiliser une pilule masculine efficacement ? Les hommes ont-ils confiance en eux-mêmes pour assurer la contraception du couple ? Ce sont les deux vraies questions. Une très bonne étude de Glasier a été faite en 2000 sur l'attitude des femmes face à la contraception masculine.³⁷ Elle a été faite en Ecosse, en Chine et en Afrique du Sud. Sur les 1.894 femmes, seules 36 (2%) ne feraient pas confiance à leurs partenaires. Cela met un peu à mal l'idée que de nouvelles formes de contraception masculine n'auraient aucun succès pour des raisons de confiance.

La peur des effets secondaires constituerait un des facteurs qui façonne l'attitude masculine et elle serait un frein à l'acceptabilité et à la propension à utiliser une contraception hormonale masculine. Un contre-argument veut que l'évaluation des effets secondaires de ces nouvelles méthodes dépende de la norme culturelle de genres en ce qui concerne l'acceptabilité des risques. L'évaluation bénéfice/risque d'une contraception montre que pour les femmes, le bénéfice est d'éviter une grossesse non désirée et un avortement ; pour les hommes, c'est être en bonne santé ! Actuellement, 70% des hommes ne toléreraient aucun effet secondaire sur leur santé, alors qu'ils ont une attitude positive envers une contraception masculine efficace si elle était commercialisée.³⁸ Deux petites annotations sont ajoutées précisant que les hommes, sont connus pour avoir deux attitudes opposées par rapport à leur propre santé : une inattention complète comme signe de virilité ou une attention excessive.

La peur de la perte des signes de masculinité serait un des facteurs expliquant l'absence de commercialisation d'une pilule masculine. Les hommes hésiteraient à l'utiliser en raison de l'association de la pilule à la féminité. Dans une relation stable, l'homme considérerait que prendre la pilule pour assurer la contraception du couple reviendrait à assumer un rôle féminin dans la relation. Cette attitude est renforcée par la confusion entre fertilité et virilité. Si les deux sont

³⁶ DESJEUX C. Histoire et actualité des représentations et pratiques de contraception masculine. *Autrepart*, 2009, vol.4, n°52, p. 49-63. <http://www.cairn.info/revue-autrepart-2009-4-page-49.htm>

³⁷ GLASIER A.F., ANAKWE R., EVERINGTON D. et al. Would women trust their partners to use a male pill? *Human Reproduction*, 2000, vol.15, n°3, p. 646-649.

³⁸ VAN WERSCH A., EBERHARDT J., STRINGER F. Attitudes towards the male contraceptive pill: psychosocial and cultural explanations for delaying a marketable product. *Andrologie*, 2012, vol.22, n°3, p. 171-179.

confondues, la pilule qui entraîne une perte de fertilité entraîne également une perte de virilité. Dans les premières publications sur la méthode thermique ou sur la méthode hormonale, la question de l'influence potentielle sur la libido étaient chaque fois posée. Cela n'a jamais été le cas en ce qui concerne la contraception féminine.

Pour conclure, les représentations sont aussi influencées par l'aspect biologique du système reproducteur. Les femmes ont des cycles rythmés par la succession de périodes d'ovulation et de règles, interrompus par une grossesse ou par la ménopause. Les hommes produisent des spermatozoïdes tous les jours sans arrêt. Cette vision biologique du fonctionnement reproductif place les hommes dans une situation intemporelle et les femmes dans la temporalité. Ainsi, la fertilité masculine est renvoyée à l'imaginaire du divin et la fertilité féminine est renvoyée à l'imaginaire du mortel.

Les perspectives d'avenir

Docteur Jean-Jacques AMY, VUB

En 1999, David Baird et Anna Glasier, deux autorités dans le domaine de la contraception, ont prédit que dans les dix ans, on aurait accès à trois nouvelles méthodes :

- une pilule anti-implantatoire à prendre une fois par mois qui agirait donc après la fécondation et qui empêcherait l'implantation de l'œuf fécondé ;
- des pilules à prendre une fois par jour contenant exclusivement un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (SPRM) qui est un anti-progestatif ;
- des antagonistes de la gonadoréline (GnRH), hormone hypothalamique qui règlent toute la cascade d'événements dans la reproduction aussi bien masculine que féminine.

Rien de tout cela n'a été réalisé et en ce qui concerne la deuxième proposition, cela ne le sera jamais parce que la prise d'un SPRM à long terme a une action néfaste au niveau de l'endomètre. Il est donc très malaisé de prévoir ce qui sera réellement réalisé dans les années à venir mais nous pouvons esquisser la cadre de la contraception du futur. Les firmes pharmaceutiques ont marqué un temps d'arrêt prolongé en matière de recherche et de développement de nouveaux contraceptifs. Sous l'impulsion, notamment du Population Council³⁹, leur politique a changé et des débouchés intéressants se sont créés.

L'évolution porte sur une contraception mieux ciblée. Il est nécessaire d'agir sur des moments très particuliers ou des cibles hautement spécifiques de la chaîne d'événements précédant la fécondation ou l'implantation. Ces approches devraient être accompagnées d'un moindre risque, être plus efficaces et mieux tolérées. Les chercheurs ont identifié, chez la femme et chez l'homme, de nombreux gènes qui sont exprimés uniquement dans certaines cellules ou tissus à défaut de toute autre structure. Il doit donc être possible d'intervenir sur un événement spécifique de la reproduction et, en raison de cette spécificité, d'éviter dans une très grande mesure les effets secondaires. Mais il faudra également disposer de nouvelles méthodes d'administration qui soient plus fiables et mieux acceptées. Certaines des nouvelles méthodes contraceptives devraient également pouvoir protéger contre la transmission du VIH et d'autres infections sexuellement transmissibles.

Parmi les développements récents, il n'est pas inutile de revenir sur l'éthinylœstradiol. Il s'agit d'une molécule, un œstrogène synthétique, qui n'est modifié ni à son premier passage par le parenchyme hépatique ni aux suivants. Il circule inchangé pendant un temps prolongé et c'est un puissant stimulateur de la synthèse de protéines par le foie, entre autres de l'angiotensine qui peut donner lieu à de l'hypertension ou des facteurs de coagulation qui donnent lieu à un risque plus élevé de thromboses veineuses profondes. Actuellement, nous disposons déjà de deux pilules combinées qui contiennent de l'œstradiol soit comme molécule micronisée (Zoely®), soit sous la forme de valérate d'œstradiol (Qlaira®).

Un groupe de chercheurs hollandais travaille sur un œstrogène très intéressant, l'estétrol. C'est un œstrogène produit par le foie fœtal, principalement durant les vingt premières semaines d'âge gestationnel. Ensuite, la production diminue pour s'effondrer chez le nouveau-né peu de temps

³⁹ The Population Council est un organisme international indépendant spécialisé dans la recherche en santé sexuelle et reproductive et en développement. <http://www.popcouncil.org>

après la naissance. L'estétrol a les actions favorables de l'œstrogène et est dénué des actions défavorables. Il agit comme agoniste sur la paroi vaginale, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'atrophie vaginale et pas de douleurs aux rapports sexuels ou d'irritation, etc. Il a un effet favorable qui stimule la prolifération de l'endomètre, il soutient la trame osseuse, donc pas de risque d'ostéopénie, et il a une action bénéfique, tout comme l'œstradiol, sur le cerveau ; bien que ce dernier point doive encore être confirmé par des travaux de type « Evidence-Based Medicine »⁴⁰. L'élément le plus important réside dans le fait que cette molécule antagonise l'effet de l'œstrogène au niveau du sein, elle le protège peut-être contre le risque de cancer, et qu'elle inhibe également l'ovulation.

On développe également de nouveaux progestatifs plus sélectifs, dépourvus d'affinité pour les récepteurs des androgènes, des œstrogènes et des glucocorticoïdes. L'action tend à être aussi semblable que possible à celle de la progestérone naturelle. Deux de ces progestatifs sont utilisés dans les pilules, le dienogest (Qlaira®) et l'acétate de nomégestrol (Zoely®).

Mentionnons encore les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone qui à doses de 2mg/jour par voie orale, entraîne un délai de l'ovulation et de la maturation de l'endomètre sans avoir d'effet sur le développement ultérieur du follicule. A une dose plus élevée, ils bloquent le pic de la LH et suppriment le développement du follicule. Mais il faut rappeler que l'usage prolongé, que ce soit à doses quotidiennes ou à doses hebdomadaires, entraîne une hyperplasie atypique de l'endomètre. Ces produits, comme la mifépristone, n'ont pas beaucoup d'applications en ce qui concerne une utilisation prolongée.

La Nestorone® est un progestatif développé par le Population Council, dix fois plus puissant que le lévonorgestrel mais inactif par voie orale. Elle provoque moins d'effets secondaires et les applications principales sont les systèmes contraceptifs de longue durée d'action et l'allaitement maternel. De fait, même si le lait maternel contient de la Nestorone®, l'enfant n'en subira pas de conséquences puisque ce produit n'est pas absorbé au niveau intestinal. On a actuellement un anneau vaginal combiné, avec de l'éthinylœstradiol et de la Nestorone®, qui s'utilise comme un Nuvaring®. Il est porté pendant trois semaines, retiré pendant une semaine, avant de recommencer un nouveau cycle. Cet anneau est efficace pendant un an, contrairement au Nuvaring®, dont la durée d'action n'est que de trois semaines. De nouveaux anneaux contiennent uniquement un progestatif et sont intéressants, à nouveau, pendant la période d'allaitement. Ils libèrent soit de la progestérone à raison de 10mg/jour durant trois mois (Silesia®), soit de la Nestorone® en trois posologies différentes de 50/75/100mg/jour. Ces anneaux agissent sur la glaire cervicale. Ils sont utilisés principalement en Amérique Latine chez des femmes qui allaitent pendant un temps prolongé.

La Nestorone® peut également être administrée par voie transdermique, sous forme de gel ou de système de vaporisation avec pénétration extrêmement rapide au travers de la peau. Il s'agit ici d'un produit qui contient aussi bien de l'éthinylœstradiol que de la Nestorone®. Le risque de thrombose veineuse profonde est moins élevé que par la voie orale. Il existe également un implant sous-cutané, encore une fois indiqué chez les femmes allaitantes.

⁴⁰ L' "Evidence-Based Medicine" (EBM ou médecine factuelle) se définit donc comme l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données (preuves) actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient" (Sackett, 1996). Ces preuves proviennent d'études cliniques systématiques, telles que des essais contrôlés randomisés, des méta-analyses, éventuellement des études transversales ou de suivi bien construites.

On observe un regain d'intérêt pour le dispositif intra-utérin au cuivre et en Chine, des études portent sur des dispositifs intra-utérins cuivrés qui libèrent également de l'indométacine, ce qui empêche les saignements irréguliers et les contractions utérines.

Des recherches sont en cours sur les spermicides et les microbicides antirétroviraux. En raison de la pandémie d'infections par le VIH et par d'autres germes responsables d'infections sexuellement transmissibles et de la résistance aux antibiotiques, il est urgent de mener ces recherches bien que les résultats soient excessivement décevants pour l'instant.

Les préservatifs féminins disponibles en Belgique sont ceux en polyuréthane et ils sont coûteux. On dispose maintenant d'autres préservatifs féminins en latex synthétique ou en latex naturel. Dans les deux cas, ils sont moins coûteux et sont déjà disponibles dans certains pays. Un diaphragme à taille unique (SILCS®) a été développé aux Etats-Unis. Il est constitué d'une membrane en silicone bordée par un ressort non-métallique. A l'encontre de ceux en latex, il ne requiert pas que soit mesurée la profondeur du vagin et est d'insertion facile. Particulièrement indiqué pour les pays en voie de développement, il pourrait être enduit avant utilisation d'un gel microbicide, dès que ceux-ci auront fait leurs preuves. Cela donnerait une double protection en matière de contraception et d'infection sexuellement transmissible.

De plus en plus de femmes souhaitent avoir recours aux méthodes basées sur la connaissance de la fertilité. La méthode symptothermique combine au moins deux techniques : la courbe thermique et l'observation de la glaire cervicale. D'autres méthodes peuvent être associées comme l'observation de symptômes liés à l'ovulation et la méthode du calendrier. Il existe des kits qui permettent de déterminer les changements de température ou les niveaux hormonaux prédisant ou détectant le début ou la fin de la phase fertile. Ces kits n'ont pas été étudiés d'une façon rigoureuse et on ne dispose pas de données fiables en ce qui concerne leur efficacité.

En matière de contraception d'urgence, contrairement au lévonorgestrel, le SPRM (ulipristal) bloque l'ovulation et empêche l'implantation. Néanmoins, l'efficacité des deux est bien moindre que celle du DIU au cuivre. Des moyens pharmacologiques plus efficaces pourraient être développés mais l'utilisation d'un produit empêchant l'implantation de l'ovule fécondé donnerait certainement lieu à des débats éthiques acharnés.

Deux méthodes de stérilisation transcervicale ont été développées : l'introduction d'une microspirale de titane (Essure®), dans les trompes, par hystéroscopie ou la délivrance d'un courant de basse fréquence dans la partie proximale des trompes et l'insertion d'un implant poreux (Adiana®). Le placement ne se fait pas sous anesthésie et la femme ressent un inconfort pendant une période de 12 à 13 minutes qui est le temps opératoire moyen. L'occlusion des trompes doit être confirmée par hystérosalpingographie ou par échographie tridimensionnelle trois mois après l'intervention. L'innocuité et l'efficacité à long terme, en particulier de la méthode Essure®, doivent encore être démontrées, particulièrement en ce qui concerne la présence de ces métaux à proximité immédiate des membranes fœtales en cas de grossesse accidentelle. Ces méthodes, comme les autres d'ailleurs, causent une infertilité irréversible qui peut poser problème en cas de regret de stérilisation.

En termes de méthodes d'avenir, on a des méthodes, comme évoqué plus haut, qui ciblent une période bien déterminée dans la chaîne d'événements propre à la reproduction. Dans les vaccins contraceptifs pour femmes, l'immunocontraception féminine cible une partie de la chaîne bêta de l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG). Cette méthode est actuellement en deuxième

phase d'investigation, à savoir le développement clinique. Elle présente l'avantage de neutraliser une hormone produite exclusivement durant la grossesse mais son efficacité doit encore être démontrée par l'expérimentation en cours.

Les préservatifs masculins actuels sont généralement en latex même si on a tendance à passer au polyuréthane ou équivalent (styrène, éthylène, butylène) qui auraient l'avantage d'avoir une durée de conservation plus longue, une moindre odeur, de provoquer moins d'allergies, d'être mieux ajustés et de mieux transmettre la chaleur corporelle, éventuellement aux testicules ce qui a un effet contraceptif accru, et de pouvoir être utilisés avec des lubrifiants à base d'huile ce qui n'est pas le cas pour les condoms en latex. Mais il semblerait qu'ils se rompent ou glissent plus facilement.

La contraception masculine avec un androgène et un progestatif a été largement évoquée dans une contribution précédente. L'immunocontraception masculine vise à interférer avec une étape donnée de la gamétogénèse et à établir l'infertilité. L'effet recherché doit se limiter à agir sur un antigène de surface ne se trouvant que sur les spermatozoïdes ou les spermatogonies et les spermatocytes. Cet antigène ne doit pas être exprimé par d'autres cellules de l'organisme. Le problème réside dans la variation de la réponse immunitaire : chez certains hommes, cela marche très bien et chez d'autres, la durée de l'immunité provoquée va être de relativement courte durée. Cela demande donc un suivi pour voir si les taux d'anticorps se maintiennent. Les autres développements récents en matière de contraception masculine portent sur des actions contraceptives ciblées sur la GnRH, les gonadotrophines et leurs récepteurs testiculaires, les protéines intervenant dans la maturation des spermatozoïdes, leur motilité ou leur fusion avec l'ovocyte. Par ailleurs, des recherches en cours concernent les inhibiteurs des canaux calciques, les indénopyridines, l'adjudine ou l'injection de substances dans les canaux déférents.

Références

AMY J.J. Future developments in contraception. In BRIGGS P., KOVACS G., GUILLEBAUD J. *Contraception - A case book from menarche to menopause*. Cambridge : Cambridge University Press, 2013, p. 226-236.

SERFATY D., D'ARCANGUES C. Contraception du futur. In SERFATY D., *Contraception*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011, p. 516 - 548.

Edité par la FLCPF/CEDIF, septembre 2014.

Transcription : Jenny BAEB

Réalisation : Claudine Cueppens

© Tous droits de reproduction réservés.

D/2014/12.700/1

Editeur responsable : G. De Laever – 34 rue de la Tulipe – 1050 Bruxelles



Avec le soutien de la Fédération Wallonie-Bruxelles



FLCPF-CEDIF

34 rue de la Tulipe – 1050 Bruxelles – 02 502 68 00

cedif@planningfamilial.net – www.planningfamilial.net