

Université de Batna 2
Faculté de médecine
Département de pharmacie
Module de Pharmacie clinique

Les contraceptifs hormonaux

Dr. N.ACHACHI



Année universitaire : 2021-2022

Plan

Introduction

La contraception hormonale féminine

- Rappel physiologique sur le cycle menstruel.
- Mécanisme d'action
- Classification
- Modes et séquences d'administration
- Critères d'administration des pilules
- Autres contraceptifs hormonaux
- Effets indésirables
- Précautions d'emploi
- Contre-indications
- Conduite pratique dans le choix d'un contraceptif hormonale
- Bilan initial et suivi de traitement
- Conseils aux patientes
- Que faire en cas d'oubli ?

Introduction

- Toute femme en âge de procréer peut demander une contraception.
- Le choix d'une contraception doit se faire en concertation avec la patiente, à la suite d'une évaluation globale fondée sur un interrogatoire, un examen clinique et éventuellement un frottis cervico-vaginal.
- L'efficacité de la plupart des méthodes contraceptives nécessite une bonne observance.

- Contraception estroprogestative
- Contraception progestative
- Implant contraceptif à l'étonogestrel
- Patch

Contraception
hormonale
féminine

- Contraception hormonale d'urgence (pilule du lendemain)
- DIU en cuivre

Contraception
d'urgence

- Dispositifs intra-utérins au cuivre
- Dispositifs intra-utérins diffusant des hormones

Dispositif intra-
utérin (DIU)

- Ligature des trompes ou des canaux différents

Méthodes de
stérilisation

- Préservatifs masculins
- Contraception hormonale masculine

Contraception
masculine

- Diaphragmes
- Préservatifs féminins
- Éponges vaginales de contraception
- Anneaux
- Spermicides

Méthodes barrières
et contraception
vaginale

- Méthode du rythme/calendrier (Ogino-Knaus)
- Méthode des températures
- Méthode de la glaire cervicale ou et de l'ovulation (billings)
- Méthode sympato-thermique
- Autres méthodes : aménorrhée lactationnelle, retrait ...

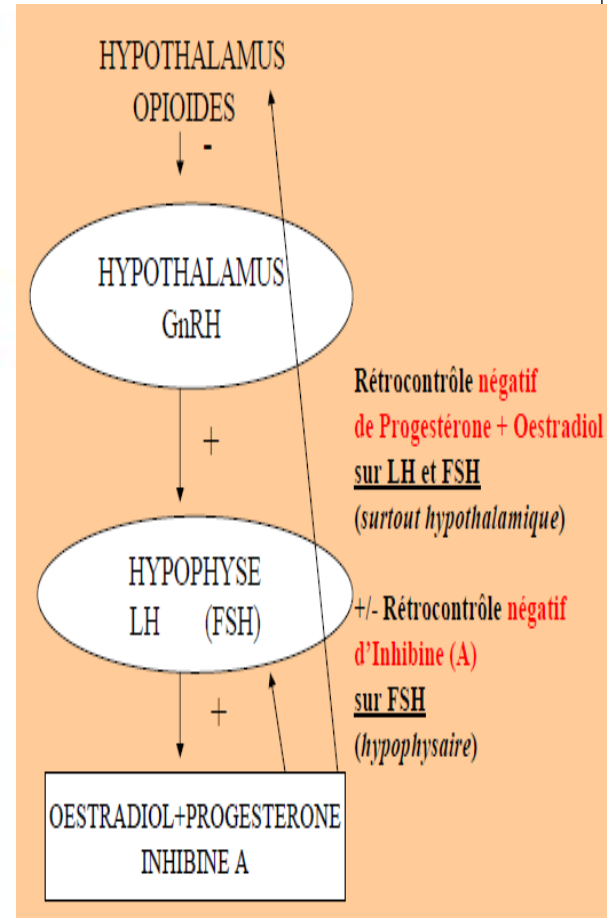
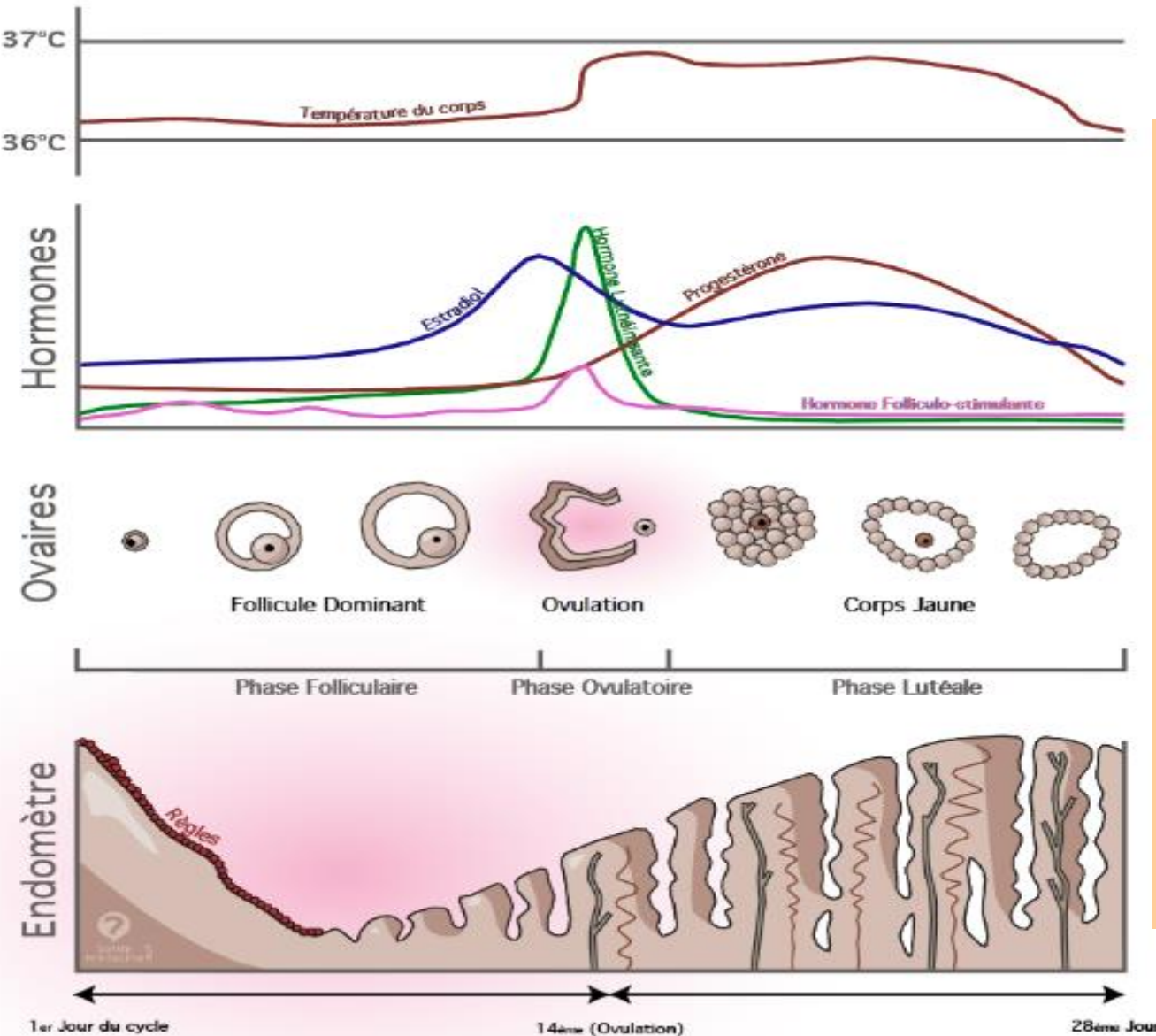
Méthodes naturelles
(Abstinence
périodique)

Efficacité	Méthode	Indice de Pearl %	
		En pratique courante	En utilisation optimale
Toujours très efficace	Implants	0,1	0,1
	Vasectomie	0,2	0,1
	Stérilisation féminine	0,5	0,5
	Progestatifs injectables	0,3	0,3
	Dispositif intra-utérin	0,8	0,6
	Pilules progestatives (au cours de l'allaitement)	1	0,5
Efficace dans son emplois courant	Méthode d'aménorrhée lactationnelle	2	0,5
Très efficace lorsqu'elle est employée correctement et régulièrement	Contraception orale estroprogestative	6-8	0,1
	Contraception orale progestative (en dehors de l'allaitement)	> 6-8	0,5
-À une certaine efficacité dans son emplois courant -Efficace lorsqu'elle est employée correctement et régulièrement	Préservatifs masculins	14	3
	Retrait	19	4
	Diaphragme et spermicide	20	6
	Préservatifs féminins	21	5
	Méthodes naturelles	20	1-9
	Spermicide	26	6
	Cape cervicale (nullipares)	20	9
	Cape cervicale (multipares)	40	26
	Pas de méthode	85	85



LA CONTRACEPTION HORMONALE FÉMININE

Rappel physiologique : le cycle menstruel



Rappel physiologique : le cycle menstruel

- L'ovulation: 12 au 16 jours avant les règles
- Spermatozoïdes : survivent **3 jours** dans les voies génitales supérieures féminines
- L'ovule reste fécondable 24 à 48 heures après son émission
- Ajoutant 1 jour, par sécurité, au début et à la fin de la période, la fertilité existe du **dixième au dix-septième jour** du cycle

Mécanisme d'action

- **Effet antigonadotrope** : suppression du pic de LH au milieu du cycle ce qui se traduit par une **absence d'ovulation** mais aussi une inhibition de la sécrétion de la FSH ce qui **inhibe la maturation folliculaire** (par *effet feed back négatif* au niveau hypothalamo-hypophysaire).
- **Mucus cervical** : visqueux , épais : empêche la pénétration des spermatozoïdes.
- **Réduisent la motilité de l'utérus et des trompes** : inhibe le transport de l'ovule et des spermatozoïdes.
- **Diminuent la production de glycogène** : réduit l'énergie disponible au blastocyste.
- **Réduisent la réponse des ovaires aux gonadotrophines.**

**oestroprogestatifs
et
macroprogestatifs**

Inhibition de la
sécrétion des
gonadotrophines LH et
FSH : pas d'ovulation

Effet sur l'endomètre
qui devient peu apte à
la nidation

Effet sur la glaire
cervicale qui devient
imperméable aux
spermatozoïdes

microprogestatifs

Classification

*contraception
oestroprogestative*

- **contraception à dose fixe**
- **contraception phasique**

*contraception
progestative*

- **macroprogestatifs**
- **microprogestatifs**

L'intérêt des progestatifs les plus récents (3^{ème} et 4^{ème}) est de diminuer les effets secondaires métaboliques indésirables principalement liés à l'activité androgénique résiduelle de ces molécules (acné, prise de poids, hirsutisme, séborrhée).

Œstrogènes

Éthinylestradiol (EE) : afin d'éviter la dégradation hépatique de l'œstradiol.
15 à 40 µg : pilules **minidosées**
50 µg : pilules **normodosées**

Progestatifs

1^{ère} génération : Noréthistérone ou Noréthindrone

2^{ème} génération : Norgestrel , Lévonorgestrel

3^{ème} génération : Désogestrel, Gestodène et Norgestimate

4^{ème} génération : Acétate de chlormadinone, Dienogest, Nomégetrol,

Drospirenone (DRSP) : progestatif dérivé de la spironolactone avec des propriétés antiminéralocorticoïde, et antiandrogénique

Autres progestatifs : Acétate de cyprotérone : possède aussi une activité anti-androgénique

Modes et séquences d'administration

Les oestroprogestatifs

- Méthode combinée

pilules combinées monophasiques : doses d'hormones ne varient pas (composition identique de tous les comprimés).

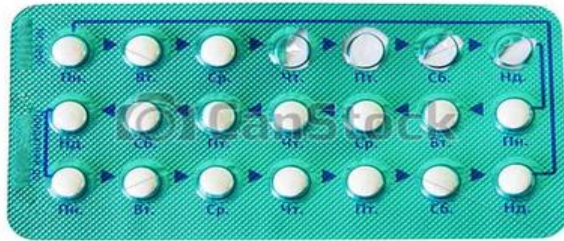
pilules combinées biphasiques : deux différents dosages des composés hormonaux (comportant 2 types de comprimés c'est-à-dire 2 paliers pour la dose d'estrogène et de progestatif).

pilules combinées triphasiques : comportant 3 types de comprimés c'est-à-dire 3 paliers pour la dose d'estrogène et de progestatif, elle sont proposées pour réduire les doses d'hormones et de se rapprocher du cycle physiologique.

- Méthode séquentielle (climat oestrogénique dominant)

EE 7 premiers jours puis associé les 14 jours suivants : utilisée uniquement, soit de rétablir un endomètre prolifératif (post avortement), soit d'obtenir une glaire transparente (examen colposcopique).

Durée de prise



© Can Stock Photo - csp8990241

- $21\text{ cp (jours)} + 7\text{ jours d'arrêt}$



- $28\text{ cp (jours)} = 21\text{ cp} + 7\text{ cp (placebo)}$



- $28\text{ cp (jours)} = 24\text{ cp} + 4\text{ cp (placebo)}$

Pilules oestroprogestatives

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
1 ^{ère}	Noréthistérone	Triphasique	Noréthistérone 500 puis 750 µg puis 1000 µg, EE 35 µg	Triella	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
2 ^{ème}	Lévonorgestrel	Monophasique	Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg	Minidril – Ludéal – Lovapharm Lévonorgestrel Ethinylestradiol 150/30 Mylan / Teva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Optidril	21 cp actifs + 7 placebo
		Biphasique	Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Leeloo – Lovavulo – Lévonorgestrel Ethinylestradiol Zentiva 100/20	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Optilova	21 cp actifs + 7 placebo
				Adépal - Pacilia	21 cp (7+14) + 7 j d'arrêt
	Triphasique	Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Trinordiol – Amarance – Daily - Evanecia	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt	
Norgestrel	Monophasique	Norgestrel 500 µg, EE 50 µg	Stédiril	21 cp (+ 7 j d'arrêt)	
3 ^{ème}	Désogestrel	Monophasique	Désogestrel 150 µg, EE 20 µg	Mercilon - Désobel 150/20 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/20 Biogaran / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Désogestrel 150 µg, EE 30 µg	Varnoline - Désobel 150/30 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/30 Biogaran / Zentiva
					Varnoline continu
	Gestodène	Monophasique	Gestodène 80 µg, EE 15 µg	Mélodia – Minesse – Optinesse - Gestodène Ethinylestradiol 80/15 Biogaran / EG / Teva / Zentiva / Mylan	24 cp actifs + 4 placebo

			Gestodène 75 µg, EE 20 µg	Harmonet - Méliane - Carlin 75/20 - Gestodène Ethinylestradiol 75/20 / Biogaran / EG / Mylan / Sandoz / Teva / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
	Gestodène		Gestodène 75 µg, EE 30 µg	Minulet – Carlin 75/30 - Gestodène Ethinylestradiol 75/30 Actavis / Biogaran / EG / Mylan / Teva / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Tri-Minulet - Perléane	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt
	Norgestimate	Monophasique	Norgestimate 250 µg, EE 35 µg	Effiprev	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg	Triafemi	21 cp (7+7+7) + 7 j d'arrêt
Autres (parfois appelées 4^{ème} génération)	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg	Bélara	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
	Drospirénone	Monophasique	Drospirénone 3 mg, EE 30 µg	Jasmine – Convuline - Drospibel 3 mg / 30 µg - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 30 µg Biogaran / Mylan / Sandoz	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Drospirénone 3 mg, EE 20 µg	Jasminelle – Bélanette - Drospibel 3 mg / 20 µg - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran / Mylan / Sandoz	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Jasminelle continu - Drospirénone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran continu / GNR / Mylan continu	21 cp actifs + 7 placebo
				Yaz – Rimendia – Drospirénone Ethinylestradiol Mylan Phama continu	24 cp actifs + 4 placebo continu
Diénogest	Multiphasique	Diénogest 5 paliers en mg : 0, 2, 3, 0 puis 0 Valérate d'estradiol 5 paliers en mg : 3, 2, 2, 1 puis 0.	Qlaira	28 cp actifs (2+5+17+2) et 2 placebo	
	Monophasique	Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg	Zoely	24 cp actifs + 4 placebo	

cp : comprimé - EE : éthinylestradiol - j : jour

Modes et séquences d'administration

Les microprogestatifs en continu

- Progestatif de 1^e, 2^e ou 3^e génération faiblement dosé
- Agissent au niveau utérin (glaires cervicales et endomètre)
- 3^e génération : anti-gonadotrope (inhibition partielle)
- Réservée aux femmes présentant une contre-indication aux OP

Classe	Progestatif	Nom commercial
Pilules microdosées uniquement	Lynestrénol 0,500 mg	Exluton
	Lévonorgestrel 0,030 mg	Microval
	Désogestrel 0,075 mg	Cérasette
	Norgestriénone 0,350 mg	Ogyline
	Acétate de noréthistérone 0,600 mg	Milligynon

Modes et séquences d'administration

Les macroprogestatifs en discontinu

- *Dérivés de la 19-nortestostérone* : Noréthistérone (noréthindrone) norgestrel, lynestrénol, noréthynodrel

Effet antigonadotrope important, administration du 5^e au 25^e jour, soit du **10^e** au 25^e jour du cycle.

Méthode réservée aux femmes jeunes nécessitant une action antioestrogénique :

- pathologies mammaires (mastodynie, mastopathie fibrokystique...).
- pathologies utérines (fibromes, hyperplasie endométriale, endométriose...).

Modes et séquences d'administration

Les macroprogestatifs en discontinu

- *Dérivés prégnanes et norprégnanes* : Acétate de chlormadinone et médrogestone, Acétate de médroxyprogestérone (MPA), Acétate de cyprotérone...

Effet antigonadotrope limité, pas d'affinité pour le récepteur des androgènes et l'oestradiol.

Utilisation réservée aux femmes ayant une contre-indication aux associations oestroprogestatives contraceptives.

Utilisation à titre contraceptif du 5^e au 25^e jour du cycle (20 jours par à cause de l'hypo-oestrogénie).

Conditions d'administration des pilules

Règles d'administration strictes

- Administres en continu
- Toujours à la même heure (<3 heures), à l'exception du microprogestatif de 3e génération : **désogestrel** (Cerazette*), pour lequel une durée de 12 heures est admise.

Autres contraceptifs hormonaux

Seasonale®

- 30 µg d'EE et 150 mg de levonorgestrel pendant **84 jours** + **7 jours** d'arrêt

Contraceptifs et anti acnéique

- 35 µg d'EE + 2 mg d'acétate cyprotérone

Progestatifs retard (injectables ou implantables)

- Médroxyprogestérone DEPO-PROVERA : Inj IM profonde tous les 3 mois
- Étonogestrel NEXPLANON: Implant S/C retirer dès que le femme le désire ou après 3 ans
- Méthode d'exception pour les femmes incapables d'assumer une autre forme de contraception et chez lesquelles l'observance au traitement pose un problème.

Progestatifs pour contraception hormonale d'urgence post-coitale

- Lévonorgestrel 1,5 mg NORLEVO
- Ulipristal 30 MG ELLAONE
- À utiliser dans les 72h suivant un rapport sexuel non protégé, dose à répéter dans les 3h suivantes en cas de vomissements

	Effets indésirables	Remarques et conseils
<i>Oestro-progestatifs</i>	<p><u>Effets assez fréquents</u></p> <p>Troubles digestifs</p> <p>Chloasma (hyperpigmentation de la peau)</p> <p>Rétention hydrique</p> <p>Céphalées, crises de migraine</p> <p>Prise de poids</p> <p>Tensions mammaires</p> <p>Modifications de libido</p> <p>Troubles de l'humeur</p> <p>Irrégularité menstruelle</p> <p>Saignements intermenstruels</p> <p>↑Facteurs de risque cardiovasculaires : HTA, diabète, Hyperlipidémie</p> <p>Acné vulgaire</p> <p><u>Effets rares</u></p> <p>Accidents coronariens et vasculaires cérébraux</p> <p>Thromboses veineuses profondes et/ou embolies pulmonaires</p> <p>Cancer du col de l'utérus et du sein</p>	<p>Appliquer un écran solaire, porter un chapeau</p> <p>Préférer les associations faiblement dosée en EE</p> <p>Si le saignement persiste au delà de 3 mois, rechercher une autre cause (infections, oubli ou prise irrégulière du traitement, interactions médicamenteuses)</p> <p>L'association EE + lévonorgestrel en 1^{er} lieu, cyprotérone et chlormadinone réservés à l'acné modéré et sévère pour les femmes ayant des signes d'hyperandrogénie</p> <p>Risque thrombo-embolique 2 fois plus élevé des pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération, et les implants</p>
<i>Micro-progestatifs</i>	<p>Manifestations d'hyperestrogénie relative : mastodynies, oedèmes cycliques, douleurs pelviennes, syndrome des ovaires polykystiques</p> <p>Irrégularités menstruelles, diminution des règles, spotting, voir aménorrhée</p>	
<i>Macro-progestatifs</i>	<p>Prise de poids et une insulino-résistance</p> <p>Hyperséborrhée</p> <p>↓ cholestérol –HDL (impact métabolique limité)</p> <p>Irrégularités des cycles, aménorrhées, spotting...</p> <p>Hypo-estrogénie</p>	
<i>Drospérinone</i>	<p>Hyperkaliémie</p>	

Effets bénéfiques des contraceptifs hormonaux

Les oestroprogestatifs

- Bonne tolérance gynécologique : rare sont les *spottings* ou l'absence d'hémorragie de privation. Les pilules fortement dosées sont associées à une diminution du risque de kystes fonctionnels de l'ovaire.
- Diminution du risque de cancer de l'ovaire (50%).
- Diminution du risque de cancer de l'endomètre (50%).

Les macroprogestatifs : méthode réservée aux femmes jeunes nécessitant une action antioestrogénique (pathologies mammaires et utérines bénignes) ou en cas de CI des OP.

Les microprogestatifs : absence d'effet hypertenseur ou métabolique, absence d'effet sur la coagulation.

Contre-indications

	Absolues	Relatives
<i>Oestro-progestatifs</i>	<ul style="list-style-type: none">• Accidents ou antécédents thromboemboliques• Lupus évolutif, porphyries• Valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes• HTA non contrôlée• Diabète compliqué de micro ou de macro angiopathie• Tumeur maligne du sein, de l'utérus ou autre tumeur hormono-dépendante• Hémorragies génitales non diagnostiquées• Affections hépatiques sévères ou récentes• Grossesse	<ul style="list-style-type: none">• Tabagisme, âge > 35 ans• Diabète non compliqué, dyslipidémie• Obésité• Tumeurs bénignes du sein ou de l'utérus• Insuffisance rénale• Choléstase• Migraine avec aura
<i>Macro-progestatifs</i>	<ul style="list-style-type: none">• Surcharge pondérale et diabète• Antécédent thrombotique et HTA• Affections hépatiques sévères• Cancer du sein, de l'utérus• Grossesse	
<i>Micro-progestatifs</i>	<ul style="list-style-type: none">• Affections hépatiques sévères (insuffisance hépatocellulaire, hépatite, ictère chronique héréditaire)• Cancer du sein, de l'utérus• Grossesse	

Précautions d'emploi

<i>Oestro-progestatifs</i>	<ul style="list-style-type: none">• Bilan préalable puis annuel : examen clinique, frottis cervico-vaginal, bilan lipido-glucidique• Mammographie tous les 2-3 ans• Arrêter la pilule en cas d'effets indésirables graves, d'immobilisation prolongée, et 1 mois avant une intervention chirurgicale programmée.
<i>Micro-progestatifs</i>	<ul style="list-style-type: none">• Bilan clinique initial et surveillance gynécologique périodique (seins, utérus), frottis cervico-vaginal.• En cas d'aménorrhée, faire un test de grossesse.• À éviter chez les femmes ayant des manifestations d'hyperestrogénie relative (dystrophie ovarienne, hyperplasie endométriale, fibromes utérins...), ou antécédents de grossesse extra-utérine, salpingites ou d'ictère gravidique.• Utilisation peu souhaitable chez la femme de plus de 40 ans (hyperestrogénie induite).• Suspendre le traitement en cas de récurrence d'ictère ou de prurit chez la femme ayant des antécédents d'ictère ou de prurit gravidique.

Interactions médicamenteuses

- Certains médicaments **inducteurs enzymatiques** (Rifampicine, Griséofulvine, Millepertuis, médicaments antiépileptiques, barbituriques, antiviraux : Ritonavir® , etc.) réduisent l'efficacité des **COEP** en particulier faiblement dosés, et des *microprogestatifs* en *accélérant leur dégradation et en diminuant leur pouvoir contraceptif*.

Conduite pratique dans le choix d'un contraceptif hormonale

- Recherche de contre-indications :
 - vasculaires / métaboliques
 - endocriniennes et/ou gynécologiques
- **Si absence :**
 - Si moins de 35ans : COEP à 30 ou 20 μg d'EE, ou DIU , ou progestatif.
Si kyste ovarien \Rightarrow 50 μg d'EE
Le DIU n'est pas fortement recommander chez la nullipare.
 - Entre 35 ans et 45 ans : DIU ou progestatif
COEP si pas de facteur de risque, pas surcharge pondérale ni de tabagisme. Il est nécessaire dans ces cas d'exercer une surveillance.
 - Au delà de 45 ans : DIU

Conduite pratique dans le choix d'un contraceptif hormonale

- **Si contre indication vasculaire ou métabolique**
 - Contre indiquer les COEP.
 - DIU (à discuter chez la nullipare).
 - Contraception microprogestative : tolérance gynécologique, n'est pas souhaitable si l'âge > 45 ans ou kystes ovariens.
- **TRT antiépileptique** : COEP avec 4 jours d'intervalle, ou bien COEP à 50 µg d'EE (saignements irréguliers). Si non : contraceptif injectable ou stérilet.
- **HTA** : DIU , si non microprogestatif , ou COEP HTA bien contrôlée.
- **Femme diabétique** : dispositif intra-utérin ou contraception locale, si non microprgestatif, ou macroprgestatif, en derniers recours COEP.

Conduite pratique dans le choix d'un contraceptif hormonale

- **Post partum**
 - Si allaitement : l'EE déconseillé \Rightarrow microprogestatifs recommandés.
 - Absence d'allaitement : COEP après retour des couches (troubles de l'hémostases).
- **Post abortum** : si pas de contre indication : pilule séquentielle (diminuer le risque de synéchie utérine).

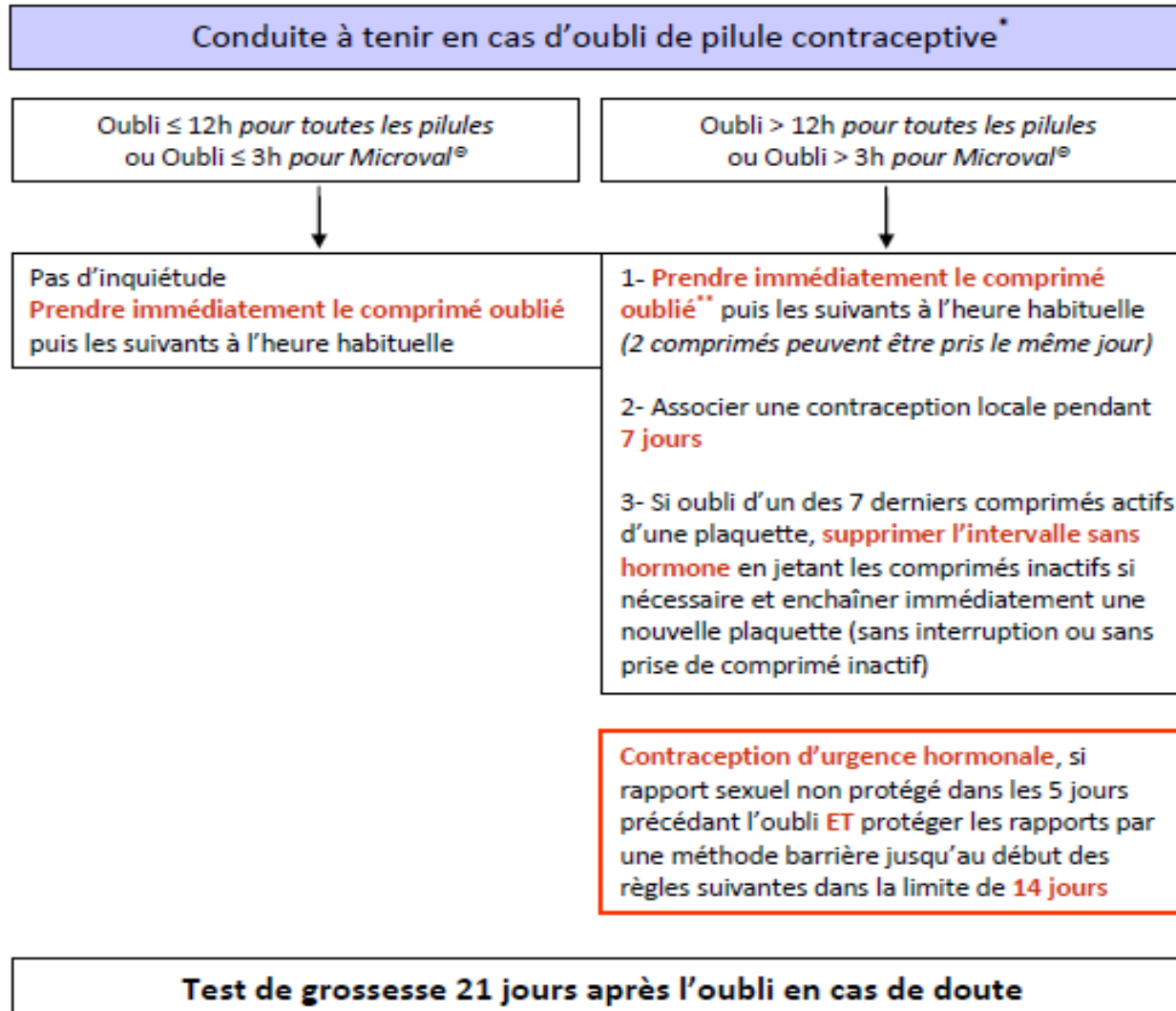
Bilan initial et suivi du traitement

- **Examen clinique annuel.**
- **Frottis cervico-utérin :** tous les 3 ans en absence de facteur de risque particulier ou de symptomatologie.
- **Examens biologiques :** en cas d'absence d'antécédents personnels ou familiaux de maladie métabolique ou thromboembolique, et en l'absence du tabagisme, réaliser le dosage de *cholestérol total, triglycérides et glycémie à jeun* dans les 3 à 6 mois si COEP, puis tous les 5 ans en absence de faits cliniques nouveaux (et avant le début de traitement en cas de risque de diabète et d'hyperlipidémie).

Conseils au patientes

- Expliquer les avantages et les inconvénients de chaque méthode.
- Exposer les risques liés au tabac.
- Demander à la femme de déclarer tout fait clinique nouveau, ou toute symptomatologie notamment en relation avec une thrombose veineuse profonde.
- Insister sur la réalisation des frottis.
- Insister sur la prise à des heures fixes et bien expliquer que faire en cas d'oubli.

Que faire en cas d'oubli ?



Que faire en cas d'oubli ?

Vérifier combien il reste de comprimés dans la plaquette.

- *Cas d'administration de 21cp (jours) + 7 jours d'arrêt*

Moins de 7 comprimés : À la fin de la plaquette, commencer la nouvelle plaquette sans faire d'interruption

Plus de 7 comprimés: À la fin de la plaquette, respecter la période d'arrêt habituelle de 7 jours.

- *Cas d'administration de 28jours = 21cp + 7 cp (placebo)*

Moins de 14 comprimés : À 7 comprimés (ou moins) avant la fin de la plaquette, passer directement à la nouvelle plaquette

Plus de 14 comprimés: continuer la prise normalement.

- *Cas d'administration de 28 jours = 24cp + 4 cp (placebo)*

Moins de 11 comprimés : À 4 comprimés (ou moins) avant la fin de la plaquette, passer directement à la nouvelle plaquette

Plus de 11 comprimés: continuer la prise normalement.