

Etat de la contraception en 2016

State of contraception in 2016

Y. Manigart¹, A. Béliard², S. Rozenberg¹ et C. Gilles¹

Service de Gynécologie-Obstétrique, ¹C.H.U. Saint-Pierre et ²C.H. du Bois de l'Abbaye et de Hesbaye, ULg

RESUME

Introduction : Longtemps préférées des femmes, les pilules sont en recul en Belgique depuis les polémiques sur les pilules de 3^e et 4^e génération. Si le recours à la contraception orale a diminué, d'autres pratiques contraceptives se sont renforcées.

Objectifs : fournir une description détaillée des contraceptifs oestroprogestatifs (OP), des contraceptifs à base de progestatifs seuls et des dispositifs intra-utérins, en soulignant leur intérêt mais aussi les risques de leur utilisation.

Méthode : revue de la littérature et expérience clinique.

Résultats : l'importance des antécédents personnels, familiaux, et du style de vie est déterminante pour évaluer les indications des différentes méthodes. En ce qui concerne les contraceptifs OP, le rapport risque/bénéfice nécessite un suivi annuel. La contraception progestative est une option choisie par de nombreuses femmes, particulièrement celles qui ont plus de 40 ans, et/ou des facteurs de risque comme le tabac, le surpoids ou des antécédents de TEV. Le dispositif intra-utérin est généralement bien toléré comme méthode contraceptive car il présente peu d'effets secondaires ou de complications. Parmi les autres méthodes contraceptives, la stérilisation féminine et le diaphragme sont brièvement discutés.

Conclusion : Parmi les nombreuses possibilités de choix contraceptifs, il est important de faire connaître les indications et contre-indications en tenant compte de la situation de la personne. En cas de difficulté de suivi et d'observance, en particulier chez les adolescentes, la prescription des méthodes à longue durée d'action est préférable.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 253-60

ABSTRACT

Introduction : The Pill and other forms of hormonal contraception, if taken correctly, are very effective and safe for millions of women, but since a few years, due to the debates and controversies about the third- and fourth-generation pills, other options have gained in popularity. Objectives : to provide a review of oestroprogestative contraception (OP), progesta-tive contraception, IUDs with a focus on their advantages and side-effects according to the specific needs of women.

Methods : literature review and lessons learned from clinical practice.

Results : The importance of family and individual history, the life-style and socio-economic conditions are critical factors for advising women on the 15 contraceptive choices available to them. The risk/benefit ratio of OP contraception needs a yearly follow-up. The progestative contraception is the preferred option for women who have contraindication for oestrogen, are older than forty, and/or have risk factors such as a history of venous thromboembolism, overweight and smoking. The IUD usually is well tolerated and causes few side effects. Among the other contraceptive methods, sterilization and diaphragms are briefly discussed.

Conclusion : Among the many safe and effective contraceptive methods, it is important for general practitioners to know the advantages and the side effects of each method, as well as the specific conditions of the woman, to propose the best options available. In case of difficulties of follow up or adherence to daily uptake, in particular among adolescents, long-acting methods such as IDU or implants are preferable.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 253-60

Key words : contraceptive methods, risks and benefits, hormonal and non-hormonal options

INTRODUCTION

Cet article a été rédigé dans le cadre d'une présentation orale pour l'Association des anciens médecins étudiants à l'Université Libre de Bruxelles. Son but est d'informer les médecins généralistes sur les méthodes contraceptives actuelles et de faire passer certains messages à ce sujet.

L'utilisation d'une méthode contraceptive plutôt qu'une autre varie de continent en continent voire de pays à pays. Cela peut s'apparenter à une sorte de " culture " et ne peut que se modifier lentement avec le temps. Si depuis son apparition la pilule représentait le principal moyen contraceptif utilisé en Belgique et en France, on observe enfin une modification des habitudes et une plus grande variété des méthodes utilisées. En effet, depuis la polémique sur les pilules de 3^e et 4^e générations, on constate une augmentation de l'utilisation du dispositif intra-utérin (DIU), de l'implant, de l'anneau vaginal ou des pilules de 2^e génération¹. Dans cet article, nous décrivons les contraceptifs estroprogestatifs (OP à base de progestatif et d'estrogène), les contraceptifs à base de progestatif seul et les dispositifs intra-utérins.

LES ESTROPROGESTATIFS (OP)

La contraception orale combinée (COC), le patch et l'anneau vaginal

Généralités

Ces contraceptifs contiennent un progestatif assurant l'effet contraceptif et un estrogène, dont le but essentiel est d'assurer un contrôle du cycle (survenue d'hémorragies de privation mimant les règles des cycles menstruels spontanés lors de l'arrêt de la prise de comprimés). Leur action contraceptive est triple : inhibition de l'ovulation, action sur la glaire cervicale et atrophie de l'endomètre.

L'estrogène est le plus souvent de l'éthinylestradiol (EE), cependant certaines pilules contiennent de l'estradiol (E2). L'éthinylestradiol est un estrogène de synthèse très puissant métabolisé par le foie où il provoque la stimulation de la production de protéines hépatiques et de ce fait, un état pro-coagulant (augmentation de la production des facteurs 7 et 10 et du fibrinogène, diminution de la protéine S et de l'antithrombine 3). L'estradiol, apparu plus récemment sur le marché dans les contraceptifs, semble avoir un profil plus favorable sur l'effet pro-coagulant mais les études sont essentiellement pharmacologiques et on ne possède pas encore de données cliniques suffisantes. L'EE est présent à la dose de 15 à 50 microgrammes dans la pilule et l'estradiol entre 1 et 3 milligrammes. L'estrogène exerce également une action anti-androgénique due à la stimulation de la production de la " sex hormone binding globulin " (SHBG) qui va lier les androgènes circulants.

Les progestatifs contenus dans la pilule et

associés à l'estrogène sont classés en " générations ". La 1^{re} comprend l'acétate de noréthistérone, la 2^e le lévonogestrel et le norgestrel, la 3^e le désogestrel et le gestodène, la 4^e la drospirénone et le diénogest. Il existe également des progestatifs dérivés de la progestérone tels que l'acétate de cyprotérone (non indiqué pour un usage contraceptif mais bien dans le traitement de l'acné), l'acétate de chlormadinone et l'acétate de noméggestrol. Cette création de nouveaux progestatifs a surtout eu pour but d'améliorer leurs actions non-contraceptives (action anti-androgénique, anti-minéralocorticoïde).

Risque thrombo-embolique veineux et artériel

Le risque d'accidents thrombo-emboliques veineux (TEV) et artériels est directement lié à la dose d'EE contenue dans la pilule² (tableau 1). Par ailleurs, il a été démontré que les progestatifs de 3^e et 4^e générations augmentent de deux fois le risque de TEV par rapport à ceux de la 2^e génération^{2,3} (tableau 1). Il est donc recommandé de prescrire des COC de 2^e génération en 1^{re} intention aux patientes chez qui on instaure une pilule OP*. Le mécanisme par lequel les différents progestatifs interagissent avec l'estrogène n'est pas encore totalement élucidé. Il semble cependant que cela soit lié à l'intensité de la stimulation hépatique (reflétée par la production de la SHBG). En effet, plus un progestatif est anti-androgénique plus son effet pro-coagulant est important.

Ce risque de TEV est surtout présent lors de la 1^{re} année d'utilisation de la contraception estroprogestative. En effet, son utilisation va révéler une anomalie de la coagulation ignorée jusque-là (facteur V de Leiden, déficit en protéine C ou S, déficit en antithrombine³,...). De plus, la production de facteurs pro-coagulants par le foie sera plus importante lors des premières semaines de prise. Il est donc déconseillé de faire des arrêts de prise d'OP sans

Tableau 1 : Le risque relatif d'événements thromboemboliques chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux en fonction de la dose d'estrogène, du type de progestatif et de la voie d'administration.

Estrogène dose (µg)	Progestatif						
	Norethisterone	Levonorgestrel	Norgestimat	Desogestrel ou Etonogestrel	Gestodène	Drospirénone	Cyprotérone acétate
Contraception estroprogestative							
50	6						
30 - 40	3	3	3	6	6	6	6
20	Pas de données		5		6		
E2	E2V DNG 4,5		E2 NOMAC		Pas de données		
Non-oral	Patch 7		Anneau Vaginal 6		Pas de données		
Contraception progestative pure							
Oral	1		Desogestrel 1		Drospirénone		
Non-oral	Dépôt 2	LNG-IUS 1	Implant 1,4		Pas de données		

DNG : Dienogest ; E2 : Estradiol (estrogène naturel) ; E2V : Estradiolvalérate ; NOMAC : Nomesgestrol acétate ; RR : Risque relatif

* Réunion de Consensus INAMI-16 mai 2013

raison valable car on retourne à un risque plus élevé après plus de 30 jours. Les autres éléments dont il faut tenir compte pour le risque de TEV sont l'âge de la patiente (forte augmentation après 40 ans chez la patiente sous OP)⁴, l'obésité, le tabagisme mais, avant tout, les antécédents familiaux du 1^{er} degré.

Même si le risque relatif (RR) de TEV pour les utilisatrices d'OP est augmenté de trois à six fois, le risque absolu reste faible (1 à 3 femmes sur 10.000/an pour les non-utilisatrices versus 3 à 13 pour les utilisatrices). Il faut également le mettre en parallèle avec le risque relatif durant la grossesse (5 à 20 femmes sur 10.000/an) ou en post-partum (40 à 65 femmes sur 10.000/an).

En ce qui concerne les risques artériels (accidents cérébro-vasculaires ischémiques et infarctus du myocarde) il ne semble pas y avoir de différence entre le type de progestatif utilisé (2^e ou 3^e génération) mais bien avec la dose d'éthinylestradiol contenue dans les OP (dose de 20 microgrammes, 30-40, 50 avec un RR respectif de 1,40 ; 1,88 et 3,73)⁵ (tableau 2).

Tableau 2 : Le risque relatif d'accidents cérébro-vasculaires ischémiques chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux en fonction de la dose d'œstrogène, du type de progestatif et de la voie d'administration.

Estrogène dose (µg)	Progestatif						
	Norethisterone	Levonorgestrel	Norgestimat	Desogestrel ou Étonogestrel	Gestodène	Drospirénone	Cyproterone acetate
Contraception estroprogestative							
50	3						
30 - 40	2,2	1,7	1,5	2,2	1,8	1,6	1,4
20				1,5	1,7	0,9	
E2	E2V DNG			E2 NOMAC			
Non-oral			Patch 3,2	Anneau Vagina 2,5			
Contraception progestative pure							
Oral	1,4			Destrogel 1,4		Drospirénone	
Non-oral	Dépôt 1	LNG-IUS 1		Implant 1			

DNG : Dienogest ; E2 : Estradiol (œstrogène naturel) ; E2V : Estradiolvalérate ; NOMAC : Nomegestrol acetate ; RR : Risque relatif

La pilule estroprogestative

La pilule classique se présente sous forme d'une plaquette de 21 comprimés et la patiente fait une pause de 7 jours après la prise de son dernier comprimé. Cet arrêt provoque l'apparition de perte de sang (par chute du progestatif) mais aussi parfois des symptômes liés à la chute des taux de stéroïdes circulants survenant lors de l'interruption de prise du COC pendant plusieurs jours (douleurs, céphalées,...). Cet intervalle libre de 7 jours peut-être la cause d'échec de contraception. Un arrêt de plus de 7 jours présente un risque de grossesse. C'est pourquoi il est parfois recommandé de prendre 3 plaquettes de suite puis de faire une pause d'une semaine pour provoquer les règles. Etendre la prise en continu au-delà de trois plaquettes pourrait provoquer des pertes de sang irrégulières chez la plupart des patientes.

Depuis quelques années sont apparus de nouveaux schémas de prise de la pilule OP. Il existe des schémas de prise en continu avec 24 comprimés actifs et 4 placebos. La patiente n'interrompt donc jamais sa prise de pilule (évitant les oublis) et garde

cependant un bon contrôle du cycle. Plus récemment a été commercialisé un schéma en continu de 91 comprimés (84 comprimés contenant 0,02 mg d'EE et du levonorgestrel et 7 comprimés ne contenant que de l'EE dosé à 0,01 mg).

Le patch contraceptif

Le premier patch contraceptif à avoir été commercialisé contenait 600 microgrammes d'EE et 6 mg de norelgestromine (progestatif de 3^e génération) libérant 0,034 mg d'EE et 0,203 mg de norelgestromine par 24 heures. La patiente place un patch par semaine durant 3 semaines consécutives, suivi d'une semaine sans patch (provoquant les pertes de sang). Ce patch doit être appliqué fermement sur la fesse, ou l'abdomen, ou la partie supérieure du bras ou le haut du dos, mais pas sur la poitrine, ni sur des endroits où la peau est rouge, irritée ou éraflée. L'EE qu'il contient est également métabolisé au niveau hépatique et le risque relatif de TEV semble plus élevé qu'avec une pilule de 3^e ou 4^e génération (RR de 8 par rapport à une patiente sans contraception)³ (tableau 1).

Un nouveau patch de type matriciel a été commercialisé cette année. Il contient 550 microgrammes d'EE et 2,1 mg de gestodène (progestatif de 3^e génération) et libère 0,013 mg d'EE (2,5 fois moins que le patch précédent) et 0,06 mg de gestodène par 24 heures. Plus petit que son prédécesseur (11 cm²), transparent et d'utilisation identique, il doit être appliqué aux mêmes endroits (excepté le haut du dos). Bien que libérant 2,5 fois moins d'EE que le produit plus ancien, aucune donnée clinique suffisante n'a encore été publiée sur son risque de TEV.

L'anneau vaginal

L'anneau vaginal (composé de copolymères d'éthylène-acétate de vinyle), contient 11,4 mg d'étonogestrel et 2,6 mg d'éthinylestradiol libérant 120 µg d'étonogestrel et 15 µg d'éthinylestradiol par jour. Il est inséré dans le vagin par la patiente et peut rester en place durant 3 semaines avec, ensuite, une semaine de pause (et apparition des saignements) et remise d'un nouvel anneau après la semaine d'arrêt. Bien que libérant un taux stable et modéré d'EE il semble que son risque de TEV soit identique à celui des COC de 3^e et 4^e générations (RR de 6,5 par rapport à une patiente sans contraception) (tableau 1).

Conclusion

Le professionnel de santé est tenu de recueillir les antécédents personnels et familiaux de femmes qui demandent une contraception OP et de les vérifier annuellement. Ces informations incluront la présence de migraine avec aura, l'usage de médicaments, les antécédents médicaux familiaux et des informations sur le style de vie tel que le tabagisme. La pression artérielle doit être mesurée et il est recommandé de calculer l'indice de masse corporelle (IMC) pour toutes les femmes avant la première ordonnance. On doit

également privilégier la prescription d'OP de 2^e génération contenant du lévonorgestrel. Le risque thromboembolique veineux accru ne justifie pas l'arrêt d'utilisation d'un OP dit de 3^e génération ou de 4^e génération, bien supporté chez une femme y ayant déjà eu recours durant une longue période. Lorsqu'un facteur de risque de thrombose est identifié à l'occasion de la prescription, la prise en compte des contre-indications et des précautions d'emploi dans l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque peut conduire à proposer un mode de contraception non estroprogestatif⁶. On peut également se poser la question de la pertinence de l'utilisation des OP chez des patientes de plus de 40 ans compte tenu du risque artériel et de TEV lié à l'âge. Il est conseillé de consulter le site de l'OMS ou le site " *The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare* " en ce qui concerne les différentes contre-indications relatives ou absolues à la prise de contraceptifs*.

LA CONTRACEPTION PROGESTATIVE

Le mode d'action de la plupart des contraceptifs progestatifs seuls est, comme c'est le cas pour les OP, l'inhibition de l'ovulation mais aussi l'atrophie endométriale et l'augmentation de la viscosité du mucus cervical. Ce mode de contraception comprend : la pilule progestative (POP ou *Progestin Only Pill*), l'implant sous-cutané et les injectables.

La pilule progestative (POP)

Deux pilules contraceptives contenant uniquement des progestatifs sont actuellement commercialisées en Belgique : l'une contient 0,075 mg de désogestrel et l'autre, qu'on appelle également minipilule ou micropilule, 0,03 mg de lévonorgestrel. Elles doivent être prises de manière continue. Il est fréquent de les confondre avec les pilules combinées estroprogestatives et surtout de leur attribuer la même efficacité contraceptive. Or, si le désogestrel 0,075 mg inhibe aussi bien l'ovulation que les pilules combinées, il n'en va pas de même pour le lévonorgestrel 0,03mg, dosé de manière insuffisante pour entraîner cette inhibition⁷. L'indice de Pearl est de 0,41 pour le POP au désogestrel et de 1,55 pour celui au lévonorgestrel. Pour le désogestrel le taux de grossesse est donc comparable à celui des pilules OP et l'intervalle entre 2 prises de pilules ne peut dépasser 36 heures. La prise du lévonogestrel 0,03 mg nécessite par contre une prise à heure fixe avec un écart n'excédant en aucun cas trois heures⁸. Les effets secondaires les plus fréquents sont la perte du contrôle du cycle et des saignements irréguliers s'atténuant au fil des mois d'utilisation⁹.

L'implant contraceptif

Cinq millions de femmes l'utilisent dans le monde. En Belgique, actuellement, seul un type d'implant est commercialisé. Il a été mis sur le marché en 2001 et environ 7.000 femmes utilisent ce moyen de contraception. Récemment, une nouvelle version radio

opaque et proposant un nouvel inserteur a remplacé l'ancienne. L'implant est composé d'un bâtonnet semi-rigide de 40 mm sur 2 mm contenant 68 mg d'étonogestrel et est efficace pendant trois ans. Sa mise en place se fait dans le bras non dominant en sous-cutané via un trocart à usage unique. L'insertion sous anesthésie locale faite par un clinicien entraîné ne requiert que deux à trois minutes**. L'indice de Pearl de cet implant est inférieur à 0,1 et il est classé dans la catégorie " très efficace " par l'OMS. Comme d'autres méthodes contraceptives de longue durée d'action (*long acting reversible contraceptives* ou LARC : les DIU et implant), son efficacité a l'avantage de ne pas dépendre de l'adhérence de la patiente. Ces LARC sont fortement recommandés chez les jeunes femmes désirant une contraception efficace. Les pertes de sang irrégulières sont l'effet secondaire le plus fréquent et représentent la cause principale de retrait. Selon les études, elles affectent 15 % à 20 % des patientes et une femme sur cinq les utilisant présentera une aménorrhée. Ces saignements irréguliers sont plus importants lors des trois premiers mois puis diminuent durant la 1^{re} année et se stabilisent les 2^e et 3^e années¹⁰.

Les injectables

L'acétate de médroxyprogestérone-dépôt est actuellement utilisé par 50 millions de femmes dans le monde. Les formes disponibles en Belgique sont le Sayana® (104 mg/ml) qui s'injecte en sous-cutanée et a ainsi l'avantage de pouvoir se faire indépendamment d'un personnel de soins de santé, et le Depo-Provera® (150 mg/ml) qui doit être injecté en intra-musculaire. Ces injections doivent être répétées tous les trois mois. L'indice de Pearl en cas d'utilisation correcte est inférieur à 1 mais est de 6 en cas d'utilisation non correcte. Ces contraceptifs injectables ont comme avantages d'être réversibles, discrets, de diminuer la quantité des règles et de provoquer une aménorrhée chez environ 50 % des femmes après un an d'utilisation. Mais surtout, le Depo-Provera, par son dosage élevé en progestatif, est le contraceptif de choix pour les femmes prenant des médicaments inhibiteurs du cytochrome P 450 (phénytoïne, carbamazépine, barbiturates, primidone, topiramate, oxcarbazépine, rifampicine, millepertuis, effavirenz). Les désavantages sont la possibilité de pertes de sang irrégulières surtout dans les premiers mois d'utilisation (comme pour tous les progestatifs seuls), une possibilité de prise de poids (bien que cela soit controversé), un retour à la fertilité qui n'est pas immédiat (pouvant parfois durer jusqu'à une année), l'impossibilité d'arrêter l'effet contraceptif, la nécessité de revenir pour refaire l'injection tous les trois mois et une diminution de la densité osseuse qui est le plus souvent réversible^{11,12}. Les contre-indications de ces injectables sont un désir de grossesse dans l'année qui suit, l'existence d'une ostéoporose ou un

* http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/fr/. L'OMS fournit aussi du matériel didactique aisé à utiliser à l'attention des patientes mais aussi des professionnels.

** Un cours on line a été mis en place par la firme sur le site www.nexplanon-usa.com.

risque élevé de fracture.

Conclusion

La contraception progestative est une excellente option pour de nombreuses femmes : celles qui ont une contre-indication aux estrogènes, qui ne désirent pas en prendre ou qui présentent des effets secondaires suite à leur utilisation. Les contre-indications à ce type de contraception sont rares : une maladie thrombo-embolique active ou une grossesse en cours.

Il est bien démontré que les progestatifs seuls n'augmentent ni le risque de maladie thrombo-embolique, ni le risque de maladies artérielles contrairement aux associations estroprogestatives⁴ (tableaux 1 et 2).

Il s'agit donc d'une alternative efficace pour les femmes de plus de 40 ans, les fumeuses, celles souffrant d'obésité ou celles ayant des antécédents personnels ou familiaux de TEV.

Le grand inconvénient de ce type de contraception est l'absence de contrôle du cycle et le fait qu'il est impossible de prédire le profil de saignement des patientes.

LE DISPOSITIF INTRA-UTERIN OU DIU

Généralités

L'histoire du DIU commence avec le 20^e siècle et la fabrication d'un anneau flexible fait de matériel de suture pour se terminer sous la forme connue actuellement fin des années 60. Il connaît d'emblée un succès important et atteint 10 % d'utilisatrices aux USA en 1970. Il concurrence une pilule fortement dosée et apparue 10 ans auparavant dont on commence à évaluer les effets secondaires, notamment thromboemboliques. Malheureusement la faveur dont le " stérilet " jouit est fortement freinée voire stoppée trois ans plus tard à cause de multiples actions juridiques, scientifiques, gouvernementales et la pression médiatique à l'encontre de la société commercialisant le tristement célèbre DIU Dalkon-shield responsable de nombreux cas d'infections pelviennes. On se rendra compte plus tard que la conception de ce DIU, muni d'un fil tressé (multi-filament) agissant comme une " mèche " permettant aux bactéries d'atteindre le tractus génital haut, est responsable des pathologies infectieuses. Il faudra plus de 40 ans pour que le DIU revienne au premier plan outre-Atlantique.

Il n'existe plus qu'une seule société pharmaceutique produisant les DIU au cuivre classiques disponibles en Belgique et qui propose quatre modèles différents. Le Mithra Flex 300 (contenant 300 mm² de cuivre) est valable cinq ans et présente la caractéristique d'être de plus petite taille. Les autres, de dimensions plus grandes, ont de 375 à 380 mm² de

surface cuivrée et sont homologués pour cinq ans (sauf le Mithra T 380 homologué pour 10 ans) même si on sait que leur efficacité se prolonge au-delà de dix ans. Il n'est d'ailleurs pas recommandé de changer un DIU lorsque celui-ci a été posé après l'âge de 40 ans. Les inconvénients principaux du DIU au cuivre sont l'allongement de la durée des règles et des règles plus abondantes.

Un autre type de DIU au cuivre " sans bras latéraux " est commercialisé : le *GyneFix*[®] se compose de quatre ou six manchons de cuivre attachés à un fil chirurgical. Un petit nœud se trouvant à l'extrémité du fil va " ancrer " le GyneFix dans le muscle utérin. Ses avantages seraient moins d'expulsions, de douleur et de ménorragies. On observera, par contre, plus de perforations s'il n'est pas posé par un médecin qualifié et formé à la technique de mise en place.

Mécanisme d'action

Le dispositif intra-utérin classique, communément appelé stérilet, est un moyen contraceptif en forme de " T ", d'une longueur d'environ 3 cm. Il est fait de plastique (polyéthylène) et sa branche verticale est entourée d'un fil de cuivre, d'où son appellation " stérilet au cuivre ". À l'extrémité inférieure se trouvent deux fils qui visent à faciliter le retrait du dispositif et à vérifier sa présence, une fois mis en place. Le mécanisme d'action du DIU n'est pas encore totalement élucidé. Mais il est important d'insister sur le fait que le stérilet au cuivre agit principalement en prévenant la fécondation¹³. L'augmentation des leucocytes provoque une réaction inflammatoire chronique de type " corps étranger " provoquant un effet toxique sur les spermatozoïdes et l'oocyte. Il existerait également un effet direct des ions et sels de cuivre sur les gamètes et une modification du mucus cervical inhibant le transport des spermatozoïdes. Mais le cuivre provoque également une inflammation de l'endomètre qui empêche l'implantation d'un ovule fécondé, c'est pourquoi il peut être utilisé comme méthode de contraception d'urgence. Le DIU au cuivre possède un indice de Pearl de 0,6 est classé par l'OMS dans la catégorie " très efficace " et son efficacité n'est pas diminuée par la prise d'anti-inflammatoires.

Risque d'infection pelvienne

En ce qui concerne le risque augmenté d'infections pelviennes (*pelvic inflammatory disease* ou PID) une revue systématique de 12 études OMS incluant 23.000 insertions de DIU (51.400 femmes/année) a montré 81 PID subséquentes (1,6/1.000/an) avec un risque plus important dans les 20 jours suivant la mise du DIU (introduction de germes lors de la mise). Après 20 jours, ce risque retourne au niveau de celui des non-utilisatrices et n'augmente plus avec le temps¹⁴. Une autre étude sur 57.000 insertions aux Etats-Unis¹⁵ montre que le risque de PID lors de l'insertion est bas : 0,54 %. Il est donc essentiel d'assurer une bonne aseptie lors de la mise du DIU en désinfectant bien le

vagin et l'exo-col, et en utilisant la *no touch* technique (pas de contact entre le DIU, les mains et les parois du vagin).

Dépistage du chlamydia

Les résultats d'une revue systématique démontrent que les patientes porteuses de gonocoque ou de chlamydia mais asymptomatiques au moment de l'insertion ont un risque faible de développer une PID et ce risque est similaire à celui que présentent celles n'ayant pas d'insertion de DIU (de 0 % à 5 %). Cependant, ce risque est plus important qu'en l'absence de ces deux pathogènes (0 à 2 %) ^{16,17}. On recommande de tester systématiquement les adolescentes, les femmes sexuellement actives de moins de 25 ans et plus âgées s'il existe des facteurs de risque. Si on réalise le dépistage avant la mise du DIU, la patiente devra prendre un autre rendez-vous et on s'expose à un risque de grossesse dans l'intervalle. Il est donc préférable de réaliser le screening le même jour que l'insertion et de traiter la patiente sans enlever le DIU si le résultat revient positif.

Nulliparité

Plusieurs freins existent concernant la mise d'un DIU chez la femme nullipare. Cependant, il a la même efficacité et le même taux d'infection faible que chez la multipare. De plus il bénéficie d'une bonne acceptation et d'un bon taux de continuation. Son placement est bien toléré et la douleur ressentie lors du placement est très variable. Il est d'ailleurs recommandé par un comité de 13 experts belges et par le collège américain des obstétriciens et des gynécologues comme une alternative de 1^{er} choix assurant un taux élevé de protection contre les grossesses non désirées ¹⁸.

Insertion

L'insertion d'un DIU peut avoir lieu à n'importe quel moment si la patiente utilise une autre méthode contraceptive, si elle pratique l'abstinence depuis les dernières règles ou maximum dans les cinq jours suivant un rapport sexuel non-protégé (et contraception d'urgence avec DIU contenant minimum 380 mm² de cuivre). Le moment idéal semble être entre les jours cinq et dix du cycle menstruel car le risque d'expulsion est moins important que lors des règles. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'utilisation de misoprostol ainsi que l'anesthésie locale n'ont pas démontré d'effet facilitant sur l'insertion du DIU dans les cas non compliqués. Il est recommandé de vérifier que le placement a été effectué correctement à l'aide de l'échographie, lorsque cela est possible.

Grossesse extra-utérine

Le taux de grossesse extra-utérine (GEU) des patientes avec un DIU est plus bas que celui de la population générale car le taux de grossesse avec un DIU est très faible (0,0-0,5 GEU / 1.000 femmes avec DIU contre 3,25-5,25 dans la population générale). Mais

si une grossesse survient avec un DIU, le risque qu'elle soit extra-utérine est plus important (1/2 pour le DIU hormonal, 1/16 pour le DIU cuivre et 1/100 dans la population générale). Il faut donc être très prudent et toujours exclure une GEU chez une femme enceinte avec un DIU.

Le DIU hormonal

Il existe deux types de DIU hormonal. Le premier contient 52 mg de lévonorgestrel qu'il libère à raison de 20 µg par 24 heures pendant une période d'au moins 5 ans et le second, moins dosé et de plus petite taille, contenant 13,5 mg de lévonorgestrel, en libérant 14 µg par 24 heures et efficace durant 3 ans. L'effet contraceptif est dû à une double action mécanique et hormonale : épaissement de la glaire cervicale empêchant ainsi le passage des spermatozoïdes, atrophie de l'endomètre, réaction au " corps étranger ", diminution de la motilité et de la progression des spermatozoïdes et une fonction ovarienne inhibée chez certaines femmes au début de l'utilisation ^{19,20}. L'indice de Pearl de ces deux DIU hormonaux est excellent : il oscille entre 0,2 et 0,5.

L'effet est donc principalement local mais il existe tout de même un taux hormonal circulant qui explique la présence de certains effets secondaires comme l'acné, les tensions mammaires et les kystes ovariens fonctionnels (de nature réversible). Une meilleure tolérance suite à la réduction du dosage de lévonogestrel à 13,5 mg n'a pas encore été démontrée ²¹.

Les avantages de l'utilisation du DIU au lévonogestrel 52 mg sont une réduction de 75 % des pertes de sang menstruel, une réduction graduelle du nombre de jours de saignement et environ 20 % d'oligo-aménorrhée après un an d'usage ²².

Conclusion

Le DIU est un moyen contraceptif très efficace qu'il soit hormonal ou au cuivre. Il convient parfaitement à la plupart des patientes pour peu qu'on les ait bien informées auparavant sur les éventuels effets secondaires. Le fait de ne pas avoir accouché n'est pas une contre-indication.

LES AUTRES MOYENS CONTRACEPTIFS

La stérilisation féminine rencontre peu de succès en Belgique contrairement à d'autres pays comme les Etats-Unis et le Canada. La seule méthode de stérilisation féminine disponible et remboursée dans notre pays est la mise de clips sur les trompes par laparoscopie et sous anesthésie générale. La technique de stérilisation Essure®, pourtant remboursée en France et dans de nombreux autres pays, ne l'est pas encore en Belgique. Cette technique consiste à aller placer par hystérocopie ambulatoire un micro-inserteur en polymère (polyéthylène) et en métal (nickel-titanium) de quatre cm sur deux mm. Le système est placé dans

la partie interstitielle de la trompe de Fallope. Après placement, les fibres de polyéthylène stimulent la croissance tissulaire qui infiltre le système après quelques semaines et oblitère la trompe.

Il existe également des méthodes dites " barrières " comme le diaphragme ou " naturelles " comme la méthode sympto-thermique. Cette dernière est basée sur l'observation minutieuse et régulière de la glaire et de la température corporelle afin de déterminer la date de l'ovulation (SymptoTherm, Sensiplan,...). Elle requiert une excellente compréhension de son cycle et doit être réservée à des patientes très motivées sinon son efficacité est faible (indice de Pearl de 22 %). Le diaphragme (en latex ou en silicone) se glisse dans le vagin, au contact du col de l'utérus, pour empêcher le passage des spermatozoïdes. Il doit être utilisé avec les spermicides pour une meilleure efficacité et placé lors des rapports sexuels (mais peut aussi être placé jusqu'à deux heures avant ceux-ci). Il doit être laissé en place durant huit heures après le rapport (et retiré au plus tard dans les 24 heures). Il existe aujourd'hui un diaphragme de taille unique que l'on peut se procurer sur internet. Utilisé parfaitement, le diaphragme a un indice de Pearl de 6 %.

Les seules méthodes contraceptives masculines disponibles sont le préservatif et la stérilisation encore appelée vasectomie. Celle-ci reste malheureusement trop peu répandue et de nombreux " mythes " circulent encore à son sujet (augmentation du risque de cancer prostatique, perte de virilité, impuissance,...).

ET LE FUTUR ?

Les recherches pour le contrôle de la fertilité s'orientent vers une amélioration des méthodes existantes ou vers des approches innovantes basées entre autres sur la génomique et la protéomique. Concernant la contraception masculine, des inhibiteurs/antagonistes visant à diminuer la production, la maturation, la mobilité et l'activité des spermatozoïdes sont en développement. Chez la femme, des recherches sur des molécules prévenant la rupture du follicule ou la libération de l'ovocyte sont en cours.

Une autre voie d'innovation concerne les systèmes de libération des principes actifs : des nanoparticules en silicone pour une libération prolongée, la technologie électrospin utilisant des nanofibres délivrant au niveau vaginal différentes substances avec des dosages différents (par ex. du Levonogestrel associé à un antirétroviral), une micropuce (*microelectrochemical drug delivery system*) insérée sous la peau et délivrant 30 microgrammes de levonogestrel pendant 16 ans avec un mécanisme de contrôle accessible permettant un arrêt provisoire à la demande en cas de désir de grossesse (taille de deux sur deux cm, épaisseur de 0,7 mm), un patch contenant des microaiguilles délivrant en quelques minutes leur substance active ou des implants biodégradables en 12 mois.

De plus, deux nouveaux types de stérilets existent déjà mais ne sont pas encore commercialisés en Belgique. Ils ont l'avantage de provoquer moins de douleur lors du placement, moins de retraits pour douleur et moins d'expulsions tout en ayant une excellente efficacité : le VeraCept, stérilet souple dépourvu de branches en plastique contenant 3 anneaux en cuivre, un dans chaque corne utérine et un au niveau du col. Ce stérilet s'adapte à la forme de la cavité utérine. Le Sphera, dispositif intrautérin constitué d'un fil souple en nitrinol (alliage de nickel et titane) en forme de sphère laissé en place 3 à 5 ans. Cet alliage possède 2 propriétés bien spécifiques : la mémoire de la forme et une élasticité importante. Il provoquerait également moins de ménorragies.

Enfin, d'autres combinaisons hormonales sont en cours d'expérimentation :

- La Nesterone avec l'éthinylestradiol sous forme d'anneau vaginal placé trois semaines sur quatre mais le même anneau s'utilise durant 13 cycles.
- Le Progesterone Vaginal Ring ou Progering : un anneau en silicone libérant dix mg par jour de progestérone pendant trois mois pour assurer la contraception lors d'un allaitement maternel.
- Le Twirla, patch à base de LNG et d'EE.
- La Drospirénone à la dose de quatre mg par jour comme contraception progestative orale seule (24 comprimés actifs + quatre comprimés placebo).
- La combinaison drospirénone/estérol (E4) est en phase de développement clinique. Cet œstrogène fœtal est moins puissant que l'œstradiol avec probablement moins d'effet indésirable sur le sein. Les données *in vitro* semblent prometteuses mais doivent encore être confirmées en clinique humaine.

CONCLUSION

Plusieurs choix contraceptifs sont possibles. Il n'existe pas de méthode parfaite. Il est donc essentiel d'expliquer chaque méthode avec ses avantages et ses inconvénients. Il faut prendre le temps d'écouter la patiente pour choisir celle qui lui conviendra le mieux en fonction de multiples éléments (âge, désir de grossesse à court terme, mode de vie, antécédents médicaux, nécessité de discrétion...). Si la patiente opte pour une pilule OP, il est recommandé de lui proposer en première intention une pilule de deuxième génération en respectant les contre-indications. Une contraception progestative (voie orale, sous cutanée ou injectable) sera proposée en cas de contre-indication aux estrogènes. Cependant, le profil de saignement est plus imprévisible. En cas de difficulté d'observance ou chez les adolescentes, la prescription des méthodes à longue durée d'action est préférable (Implant sous cutané, DIU au cuivre ou au levonogestrel). Les dispositifs intra-utérins pourront être placés chez les femmes nullipares sans crainte. Le futur verra apparaître de nouveaux choix contraceptifs avec de moins en moins d'effets secondaires dans le but d'améliorer le confort des femmes désireuses de contrôler leur fertilité.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bajos N, Rouzaud-Cornabas M, Panjo H *et al.* : La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif. *Population et Sociétés* 2014 ; 511 : 1-4
2. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR *et al.* : Combined oral contraceptives : venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 3 : CD010813
3. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E : Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses : Danish cohort study 2001-9. *BMJ* 2011 ; 343 : d6423
4. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR : The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type : results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009 ; 339 : b2921
5. Weil A, Dalichampt M, Raguideau F *et al.* : Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women : cohort study. *BMJ* 2016 ; 353 : i2002
6. Clinical Effectiveness Unit : Combined hormonal contraception. London, Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, 2011
7. Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H : A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 µg and levonorgestrel 30 µg daily. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 982-5
8. Milsom I, Korver T : Ovulation incidence with oral contraceptives : a literature review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008 ; 34 : 237-46
9. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 micrograms/day or levonorgestrel 30 micrograms/day. Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998 ; 3 : 169-78
10. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM : Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon) : results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009 ; 91 : 1646-53
11. Hubacher D, Lopez L, Steiner MJ, Dorflinger L : Menstrual pattern changes from levonorgestrel subdermal implants and DMPA : systematic review and evidence-based comparisons. *Contraception* 2009 ; 80 : 113-8
12. Steenland MW, Zapata LB, Brahmi D, Marchbanks PA, Curtis MK : Appropriate follow up to detect potential adverse events after initiation of select contraceptive methods : a systematic review. *Contraception* 2013 ; 87 : 611-24
13. Alvarez F, Brache V, Fernandez E *et al.* : New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril* 1988 ; 49 : 768-73
14. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O : Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease : an international perspective. *Lancet* 1992 ; 339 : 785-8
15. Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ, Guerra-Infante F, Guzmán-Rodríguez R : Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 561-7
16. Sufrin CB, Postlethwaite DR, Armstrong MA, Wendt JM, Steinauer JE : Neisseria gonorrhoea and Chlamydia trachomatis screening at Intrauterine Device Insertion and Pelvic Inflammatory Disease. *Obstet Gynecol* 2012 ; 6 : 1314-21
17. Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB : Hormonal contraceptive use and risk of sexually transmitted infections: a systematic review. *Contraception* 2006 ; 73 : 154-65
18. Adolescents and long-acting reversible contraception : implants and intrauterine devices. Committee Opinion No. 539. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012 ; 120 : 983-8
19. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odland V, Johansson ED : Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990 ; 42 : 51-66
20. Jonsson B, Landgren B-M, Eneroth P : Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception* 1991 ; 43 : 447-58
21. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D : A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012 ; 97 : 616-22
22. Cameron IT : The levonorgestrel intrauterine system : the benefits of reduced bleeding. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001 ; 6 Suppl 1 : 27-32

Correspondance et tirés à part :

Y. MANIGART
Service de Gynécologie-Obstétrique
C.H.U. Saint-Pierre
Rue Haute 322
1000 Bruxelles
E-mail : Yannick_manigart@stpierre-bru.be

Travail reçu le 17 juin 2016 ; accepté dans sa version définitive le 1^{er} juillet 2016.