



HAL
open science

**Causes d'échec de la contraception orale et connaissance
des femmes quant au maniement de leur pilule
contraceptive : enquête menée au CPEF du CHU
Antoine Béchère à Clamart dans les Hauts-de-Seine**
Stéphanie Arciniega

► **To cite this version:**

Stéphanie Arciniega. Causes d'échec de la contraception orale et connaissance des femmes quant au maniement de leur pilule contraceptive : enquête menée au CPEF du CHU Antoine Béchère à Clamart dans les Hauts-de-Seine. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01115146

HAL Id: dumas-01115146

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01115146>

Submitted on 10 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Université Paris Descartes

Faculté de médecine

ANNEE 2014

N° 116

Causes d'échec de la contraception orale et
connaissances des femmes quant au
maniement de leur pilule contraceptive
*Enquête menée au CPEF du CHU Antoine Béchère à Clamart,
dans les Hauts-de-Seine*

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par **Arciniega, Stéphanie**

Né(e) le 2 mai 1983 à Mexico (Mexique)

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de
Paris Descartes,
le 3 octobre 2014

Dirigée par Mme Le Docteur Ballan, Séverine

Devant un jury composé de :

Mme Le Professeur Benachi, Alexandra Président

Mme Le Docteur Noël, FrédériqueMembre

M Le Docteur Bloedé, François Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Je voudrais remercier le professeur Alexandra Benachi pour avoir présidé le Jury,

Je remercie également le docteur Séverine Ballan sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour. Merci pour sa disponibilité, sa motivation et ses conseils.

Merci aux autres membres du Jury qui ont accepté de lire le manuscrit et d'assister à ma soutenance : le docteur François Bloedé ainsi que le professeur Frédérique Noël qui m'a accompagnée dans l'apprentissage de la médecine générale tout au long de mon internat.

Merci à l'équipe du CPEF Antoine Béclère qui m'a aidé à réaliser cette thèse.

Je voudrais remercier ma famille : ma mère qui m'a toujours soutenue et guidée dans mes études comme dans ma vie, mon père pour sa fantaisie et son éternel optimisme, mon grand-père qui a toujours veillé sur moi, Mél et Nico pour les moments d'évasion et pour leurs encouragements, Daniel qui a toujours répondu présent.

Je remercie tout particulièrement Thomas pour sa patience, son affection et son soutien quotidien. Merci pour le temps et l'énergie passés à m'encourager.

Finalement, je pense à ceux qui sont loin et celles qui sont partis trop tôt.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	8
PREMIERE PARTIE : LA PILULE CONTRACEPTIVE	10
I- Naissance de la pilule contraceptive	10
A- Physiologie du cycle menstruel	10
1- Rôle des hormones sexuelles	10
2- Le cycle menstruel	10
B- Histoire de la pilule contraceptive	12
1- Ancêtres de la contraception orale	12
2- Découverte des hormones sexuelles	13
3- Mise au point de la contraception orale moderne	13
C- Développement de la contraception hormonale	14
1- Mécanismes d'action des contraceptions hormonales	14
2- Estrogènes	15
3- Progestatifs	16
II- Différentes pilules contraceptives actuelles et effets secondaires	18
A- Les différentes pilules contraceptives	18
1- Œstroprogestatives	18
2- Microprogestatives	19
3- Macroprogestatives	19
4- Pilules postcoïtales	19
5- Pilules du futur	20
a-Pilules hormonales	20
b-Pilules non hormonales	20
c-Pilules masculines	21
B- Risque vasculaire	21
1- Découverte des risques vasculaires des pilules hormonales	21
2- Connaissances actuelles sur le risque thromboembolique	22
3- Différence de risque entre les différentes pilules œstroprogestatives	22

4- Recommandations pour la prescription des pilules combinées après la polémique en France de 2013	23
5- Risque artériel	24
C- Risque de cancer	25
1- Effets bénéfiques	25
a- Cancer de l’ovaire	25
b- Cancer de l’endomètre	26
c- Cancer colorectal	26
2- Effets négatifs sur les cancers	27
a- Cancer du sein	27
b- Cancer du col de l’utérus	27
c- Cancer du foie	28
III-Utilisation de la pilule contraceptive au quotidien	29
A- Prescription d’une pilule contraceptive	29
1- Avant de débiter une pilule : éliminer les contre-indications	29
2- Indications d’un bilan sanguin dans le cadre d’une contraception orale	30
3- Initiation de la pilule	31
B- Conséquences de l’oubli de pilule	32
1-En cas de contraception par pilule microprogestative	32
2-En cas de contraception par pilule œstroprogestative	32
3- Autres situations à risque d’échec de la pilule contraceptive	33
a- Vomissements	33
b- Interactions médicamenteuses	33
C- Conduite à tenir en cas d’oubli de pilule contraceptive	33
1- Recommandations de l’OMS	34
2- Recommandations du groupe « oubli de pilule »	35
3- Recommandations de l’HAS	37
4- Recommandations de la SOGC (Canada)	38
5- La notice des pilules contraceptives commercialisées en France	40
DEUXIEME PARTIE : ETUDE	41
I- Matériel et méthode	41
A – Type de l’étude	41
B- Objectifs	41
C- Déroulement de l’enquête	41

D- Questionnaires	42
1- Questionnaire « IVG »	42
2- Questionnaire « contraception »	42
a- Première partie	42
b- Deuxième partie	42
c- Troisième partie	43
d- Quatrième partie	43
e- Cinquième partie	43
II- Résultats	44
A- Patientes demandant une IVG après un échec de pilule contraceptive	44
1- Recueil des questionnaires	44
2- Age des patientes	44
3- Pilules prises par les patientes	45
4- Causes d'échec de la pilule contraceptive	45
B- Patientes suivies dans le cadre de leur contraception	47
1- Recueil des questionnaires	47
2- Première partie	47
a- Profil des patientes	47
b- Autres moyens présentés par le médecin	49
3- Deuxième partie	50
a- Consignes écrites sur la conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule	50
b- Origine des consignes lues par les patientes	51
c- Sources d'information en cas de doute	52
4- Troisième partie	53
a- Pilules utilisées	53
b- Durée de l'oubli exposant au risque de grossesse	54
c- Précautions prises les jours suivant l'oubli	54
d- Utilisation d'une contraception d'urgence	56
e- Risque d'échec de la contraception orale	57
5- Autres situations à risque	58
6- Situations pratiques à risque d'échec	58
a- Initiation d'une contraception orale	58
b- Arrêt intempestif de la contraception orale	59
c- Reprise de la plaquette suivante	59
d- Prise de 2 comprimés simultanément	59
e- Suppression de la « période d'arrêt »	59
f- Oubli de reprise d'une plaquette	60
g- Synthèse	60

III- Discussion	61
A- Notre étude	61
1- Méthode de l'étude	61
a- Le questionnaire « IVG »	61
b- Le questionnaire « Contraception »	61
c- Les recommandations sur la conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule	61
d- « Pill-scare français »	62
2- Profil des patientes interrogées	62
a- Profil de la population étudiée	62
b- Age des patientes interrogées	62
3- Choix de la méthode de contraception	63
a- Satisfaction	63
b- Connaissance d'autres méthodes de contraception	64
4- Causes d'échec de la pilule contraceptive	64
5- Oubli de pilule contraceptive	65
a- Délivrance et lecture des consignes écrites	66
b- Attitude des femmes en cas d'oubli de pilule	66
B- Voies d'amélioration	67
1- Homogénéisation des recommandations	67
2- Formation des médecins généralistes dans le domaine de la gynécologie	68
3- Prévention en matière de sexualité	69
4- Collaboration avec d'autres professionnels de santé	69
 CONCLUSION	 71
 REFERENCES	 73
 ANNEXES	 80

LISTE DES ABREVIATIONS

1G : Première Génération
2G : Deuxième Génération
3G : Troisième Génération
4G : Quatrième Génération
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CI : Contre-Indication
CIRC (ou IARC) : Centre International de Recherche sur le Cancer
CMU : Couverture Maladie Universelle
CO : Contraception Orale
CPEF : Centre de Planification et d'Éducation Familiale
DIU : Dispositif Intra-Utérin
DMPA : Dépôt d'Acétate de MédroxyProgestérone
DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
E1 : Estrone
E2 : 17béta-estradiol
E3 : Estriol
FDA : Food and Drug Administration
FMA : Féminin, Masculin, Avenir
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GnRH : Gonadotrophine Releasing Hormone
HAS : Haute Autorité de Santé
HCG : Human Chorionic Gonadotrophin
HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires
HTA : Hypertension Artérielle
IC : Intervalle de Confiance
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
IMC : Indice de Masse Corporelle
INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
IPPF : International Planned Parenthood Federation
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
LH : Luteinizing Hormone
LH-RH : Luteinizing Hormone – Releasing Hormone
LIF : Facteurs Inhibiteurs de Leucémie
MFPPF : Mouvement Français pour le Planning Familial
MLA : Mouvement de Libération de l'Avortement
MLF : Mouvement de Libération des Femmes
MPA : Médroxy-Progestérone Acétate
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique
SASPAS : Stage Ambulatoire en Soins Primaires en Autonomie Supervisée
SPRM : Modulateurs Sélectifs des Récepteurs à la Progestérone
TCA : Temps de Céphaline Activée

INTRODUCTION

Le souci des naissances non-désirées est clairement évoqué depuis l'Antiquité mais existe probablement depuis des époques bien plus anciennes. L'histoire de la contraception est profondément liée à l'histoire des sociétés. Dès les années 1920, le « contrôle des naissances » était pleinement reconnu par les autorités américaines et britanniques, mais les militants du droit des femmes appuyaient leurs revendications, entre autres, sur des raisonnements eugénistes et racistes : réduire le nombre d'enfants par famille, surtout chez les noirs (aux Etats-Unis) et chez les ouvriers (au Royaume-Uni) [1] [2].

A la même époque, en France, les élites et le pouvoir étaient hantés par le ralentissement démographique qui menaçait « d'extinction à plus ou moins long terme la « race » française » [1]. On estimait que 450 000 naissances manquaient pour assurer le renouvellement des générations en France et que ce chiffre correspondait au nombre d'avortements pratiqués [3]. Le 31 juillet 1920 [4] fut donc votée en France une loi interdisant l'avortement, ainsi que toute propagande anticonceptionnelle. La formation à la contraception durant les études médicales fut alors interdite [5]. Les femmes enceintes, ne souhaitant pas garder l'enfant, devaient donc trouver le moyen de se faire avorter clandestinement. On estimait à environ 800 000 le nombre d'avortements chaque année en France dans les années 1950 et on estime qu'il y avait une femme par jour qui en mourait [5] [6].

De nombreux militants se sont battus pour la légalisation de la contraception. Ce fut notamment le cas de Maternité Heureuse en 1956 qui devint plus tard le Mouvement Français pour le Planning Familial (MFPF). D'autres mouvements virent également le jour dans les années 1960, tels que Féminin, Masculin, Avenir (FMA) puis le Mouvement de Libération des Femmes (MLF) et le Mouvement de Libération de l'Avortement (MLA).

Lucien Neuwirth, député de droite, réussit à faire passer le 28 décembre 1967 la loi portant son nom [7]. Elle abrogeait et remplaçait la loi de 1920 [4] et légalisait la fabrication, l'importation et la prescription de produits contraceptifs en France. Il fallut attendre jusqu'en 1972 pour avoir les décrets d'application.

Actuellement, la France occupe une place de tout premier rang au plan mondial pour l'utilisation de méthodes médicales de contraception. L'utilisation de la pilule contraceptive est passée de 40% à 60% des utilisatrices entre 1978 et 2000, voire 80,8% chez les jeunes femmes (de 20 à 24 ans) [8]. La contraception orale tient une place écrasante parmi les méthodes de contraception, qui n'a pas d'équivalent dans d'autres pays [2]. Elle est utilisée comme la méthode de première intention.

D'après l'OMS, même si tous les besoins étaient satisfaits en matière de contraception dans le monde, 26.5 millions de grossesses surviendraient chaque année à cause d'une mauvaise observance ou d'un échec de la méthode de contraception [9].

En effet, bien que l'indice de Pearl théorique soit inférieur à 1% pour la pilule contraceptive, en pratique le taux d'échec par an de la contraception orale est estimé entre 6 et 8%, voire 20% chez certaines sous-populations [10]. Il en résulte un taux élevé de grossesses non-désirées et donc d'IVG. D'après l'étude GRECO [11], en France, 88% des femmes présentant une grossesse non désirée sous contraception seraient sous pilule.

Le médecin a donc un rôle essentiel non seulement d'information, mais aussi de rectification des connaissances de ses patientes en matière de contraception.

L'objectif de notre travail est de déterminer les principales causes d'échec de la pilule contraceptive et de mettre en lumière les lacunes que peuvent avoir les femmes qui utilisent ce moyen de contraception. Nous espérons ainsi pouvoir comprendre les raisons d'un tel écart entre les taux d'échec théorique et pratique de la contraception orale et pouvoir ensuite réfléchir à des voies d'amélioration en matière d'éducation des patientes.

Nous ferons dans une première partie, un rappel sur l'histoire et le développement de la contraception orale afin de mieux la cerner, puis nous verrons quelles sont les différentes pilules contraceptives actuellement disponibles en France ainsi que les projets d'avenir dans ce domaine. Nous exposerons ensuite les différents risques inhérents à la prise d'une pilule contraceptive, notamment sur le plan vasculaire et néoplasique. Nous rappellerons finalement les règles de bonne utilisation de la pilule contraceptive quant à sa prescription ainsi que différentes conduites-à-tenir en cas d'oubli.

La deuxième partie sera consacrée à l'étude que nous avons réalisée au CPEF du CHU Antoine Béchère auprès des femmes qui venaient demander une IVG suite à l'échec de leur pilule contraceptive et auprès des femmes qui venaient pour le suivi de leur contraception orale.

PREMIERE PARTIE : LA PILULE CONTRACEPTIVE

I- Naissance de la pilule contraceptive

A- Physiologie du cycle menstruel

1- Rôle des hormones sexuelles :

Il existe chez la femme des glandes endocrines qui contrôlent, grâce à des cycles hormonaux périodiques, l'ovulation ainsi que les modifications de l'endomètre, de la glaire cervicale et des glandes mammaires préparant l'organisme pour une éventuelle grossesse.

L'hypophyse sécrète deux gonadotrophines : la FSH (Follicle Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone) qui stimulent la fabrication par l'ovaire des hormones gonadiques, l'œstradiol et la progestérone. La sécrétion des gonadotrophines est contrôlée à la fois par une neurohormone sécrétée par l'hypothalamus, la LH-RH (Luteinizing Hormone – Releasing Hormone) et par les hormones gonadiques qui exercent un rétrocontrôle [12].

La FSH stimule le recrutement, la maturation, la croissance du follicule ovarien dominant et active la transformation d'androgènes (androstènedione et testostérone) en œstrogènes (estrone, œstradiol et œstriol) par aromatisation. La LH stimule la synthèse d'androgènes dans l'ovaire et surtout, déclenche l'ovulation puis permet la formation du corps jaune par transformation lutéale du follicule.

Dans l'espèce humaine, les œstrogènes naturels circulent sous forme de 17bœta-œstradiol (E2), d'estrone (E1) et d'œstriol (E3) [12]. Le 17bœta-œstradiol, synthétisé à partir de la testostérone, est sécrété par les follicules ovariens. L'estrone et l'œstriol sont formés dans le foie à partir de l'œstradiol. Ils stimulent l'endomètre qui s'épaissit et s'enrichit en vaisseaux sanguins (afin de se préparer à l'implantation d'un ovule en cas de fécondation). Ils stimulent également le col de l'utérus qui fabrique la glaire cervicale et stimulent le désir sexuel [13].

La progestérone, sécrétée par le corps jaune, finit de préparer l'endomètre à la nidation d'un œuf [13].

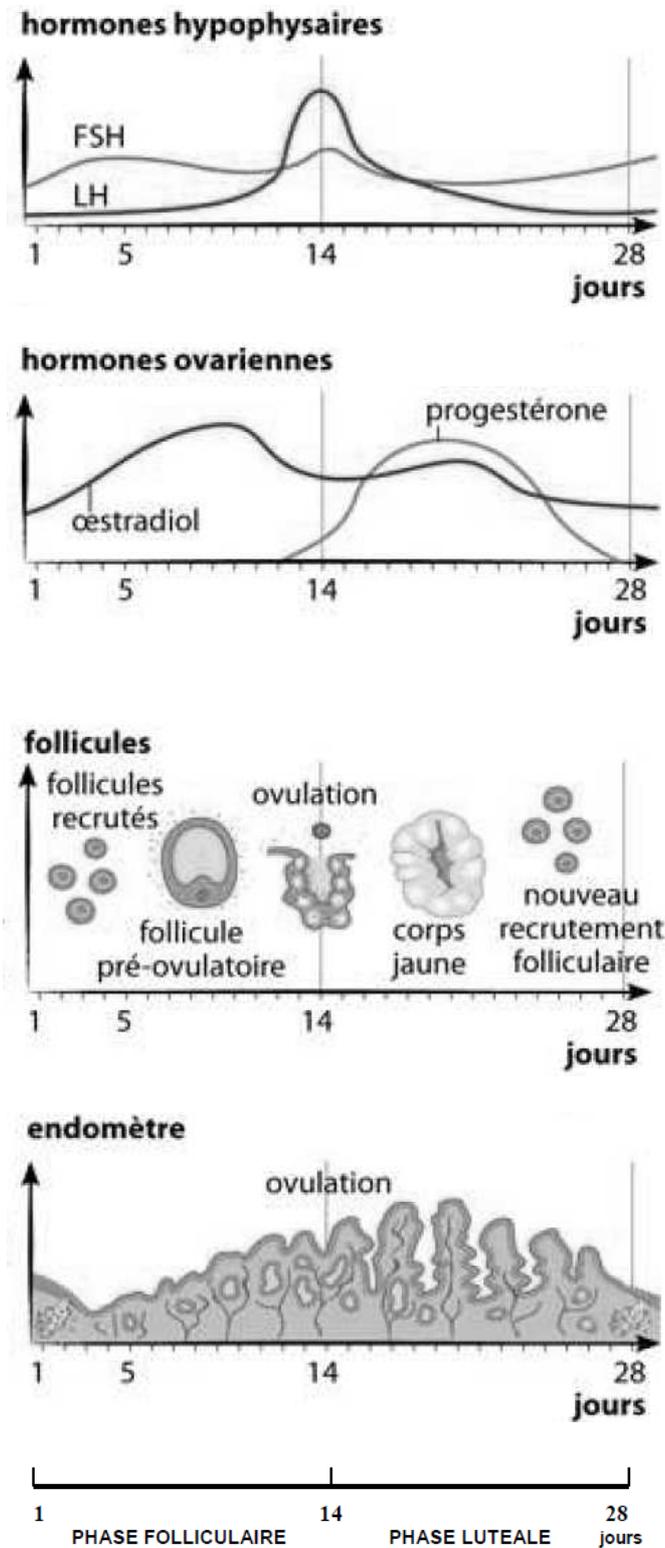
Les hormones gonadiques ont également un effet sur la sécrétion des gonadotrophines dans la circulation générale. En effet, la progestérone exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'œstradiol est, lui, ambivalent puisqu'à faible dose il inhibe la libération des gonadotrophines alors que lorsqu'il se trouve à des taux plasmatiques dépassant un certain seuil et s'y maintient suffisamment longtemps, le rétrocontrôle devient positif et il provoque la libération massive de gonadotrophines. Il y a une troisième hormone gonadique, l'inhibine qui exerce un rétrocontrôle négatif uniquement sur la sécrétion de FSH [12].

2- Le cycle menstruel :

Le cycle menstruel rythme la vie des femmes entre la puberté et la ménopause. Il est dû à une interaction permanente entre les ovaires et l'axe hypothalamo-hypophysaire qui prépare l'organisme de la femme à une éventuelle fécondation. Il se déroule de façon périodique, entre le premier jour des règles (qui correspond au premier jour du cycle par convention) et le

premier jour des règles suivantes. Il est en théorie de 28 jours, mais est en pratique très variable d'une femme à l'autre [13].

FIGURE 1 – Cycle menstruel [14]



La phase folliculaire :

Elle a lieu entre le premier jour du cycle et l'ovulation (théoriquement entre le premier et le quatorzième jour).

A la fin du cycle, la destruction du corps jaune entraîne la chute du taux de progestérone et donc une élévation de la sécrétion de FSH par levée d'inhibition. Les follicules antraux présents dans les ovaires à cette période répondent par une augmentation de leur index mitotique et une activation de leur aromatasase : ils sont recrutés. La sécrétion d'estradiol est encore faible mais suffisante pour provoquer une diminution de la FSH. Un follicule dominant devient alors reconnaissable. Il se caractérise par un taux plus important de récepteurs à la FSH, ce qui lui permet de ne pas subir l'effet de sa diminution et continue d'être stimulé malgré le taux plus faible de FSH. Il poursuit seul sa croissance jusqu'à atteindre le stade de follicule pré-ovulatoire de De Graaf et sécrète des quantités croissantes d'estradiol permettant de basculer sur un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il y a alors une sécrétion massive de LH et FSH qui déclenche, 36 heures après, l'ovulation : le follicule se rompt libérant ainsi l'ovocyte fécondable qu'il contenait [12].

La phase lutéale :

Après l'ovulation, sous l'effet de la LH, le follicule subit une transformation lutéale (modifications des cellules folliculaires qui prennent alors une teinte jaune pâle) et se transforme en corps jaune qui sécrète de la progestérone, de l'estradiol et de l'inhibine. Le taux élevé d'hormones gonadiques supprime alors la production de LH et de FSH.

En l'absence de fécondation, le corps jaune commence à se scléroser et sa fonction hormonale s'interrompt. Il en résulte une chute de progestérone qui déclenche la menstruation par desquamation d'une partie de l'endomètre et le recrutement folliculaire d'un nouveau cycle par reprise de la sécrétion de FSH par l'hypophyse [12].

S'il y a fécondation, la sécrétion de gonadotrophine chorionique, la HCG (Human Chorionic Gonadotrophin) par le trophoblaste assure le maintien du corps jaune jusqu'à la fin du premier trimestre et maintient ainsi la sécrétion de progestérone et d'œstrogènes [12].

B- Histoire de la pilule contraceptive

1- Ancêtres de la contraception orale :

La plus ancienne recette de contraceptif oral se trouve dans l'Ancien Testament. Il s'agit de la « coupe de racine » composée de gomme d'Alexandrie, alun et crocus décrite 200 ans après J.-C. En réalité cette recette a pour but de provoquer une stérilisation [15].

Avant cela, des breuvages abortifs étaient déjà utilisés. Le texte le plus ancien date de presque 3000 ans avant J.-C. et a été écrit en Chine ancienne. Il décrit l'effet abortif du mercure. Ainsi, ce genre de breuvages a été décrit par l'Homme tout au long de son histoire. Les substances les plus fréquemment utilisées étaient les métaux (fer, cuivre, mercure, plomb, etc.), les animaux stériles et les plantes sans fruits qui avaient une visée plus abortive que contraceptive et dont l'efficacité était très souvent discutable [15].

Cependant, certaines plantes ont réellement un effet contraceptif, telles que la *Stévia rabaudiana Bertoni* utilisée par les Indiennes du Mato Grosso (en Amazonie) [15] ou le Zoapatle (*Montanoa tomentosa*) utilisé par les Aztèques et toujours vendu sur certains marchés de Mexico [16]. Ceci sans parler des plantes qui contiennent des stéroïdes [15] telles

que la plante mexicaine appelée Cabeza de negro (*Annona muricata*) ou les ignames tropicales (*Discorea mexicana* et *Discorea composita*) à partir desquels étaient extraits quasiment tous les progestatifs de synthèse utilisés en contraception orale dans les années 1970, grâce à Russel Marker et Franck Colton [17].

2- Découverte des hormones sexuelles :

Les premières recherches hormonales furent entreprises en Autriche dans les années 1920 par le Dr Haberlandt et montrèrent qu'on pouvait bloquer l'ovulation chez l'animal grâce à l'administration d'extraits ovariens injectés ou même donnés par voie orale [2]. En 1930, il envisagea la mise au point d'un contraceptif oral applicable à l'espèce humaine mais se suicida en 1932 devant l'hostilité générale et personne ne poursuivit ses travaux [15].

La même année, Reiprich suggéra que les propriétés anti-fertiles des œstrogènes pouvaient résulter d'une inhibition des sécrétions hypophysaires [15].

La progestérone fut identifiée en 1934, simultanément par Butenandt en Allemagne et Allen aux Etats-Unis, et son effet anti-ovulatoire fut démontré en 1937 chez la lapine par Makepeace [15]. Les premiers œstrogènes furent isolés en 1929 et, en 1936, Aldebert Doisy et ses collaborateurs découvrirent que le véritable œstrogène ovarien était l'estradiol. En 1938, l'éthinylestradiol fut synthétisé pour la première fois [15].

A cette époque, on espérait grâce à ces découvertes pouvoir développer des traitements contre la dysménorrhée par inhibition de l'ovulation grâce aux œstrogènes. Par contre, on ne pensait pas du tout aux possibilités contraceptives. En effet, la conduite des recherches et surtout le développement d'applications étaient limités par le coût très élevé des substances qui étaient alors extraites d'animaux et par la réprobation générale vis-à-vis du contrôle des naissances.

Il fallut attendre 1939 pour que Russel Marker réussisse à fabriquer en grandes quantités de la progestérone à partir de plantes. Le brevet sur l'hémisynthèse de la noréthindrone fut délivré en 1956 à Syntex, la société qu'il avait fondée au Mexique [17]. A la même époque, la compagnie Searle obtint le brevet pour le noréthynodrel synthétisé par Franck Colton.

3- Mise au point de la contraception orale moderne :

Après la mort de son époux en 1947, Katharine McCormick, qui avait soutenu le mouvement du birth control aux côtés de Margaret Sanger, disposa d'une très grande fortune qu'elle voulu mettre au profit de cette cause. Les deux femmes essayaient de collaborer avec des scientifiques afin d'élaborer une méthode contraceptive efficace [18].

Elles contactèrent en 1950 le biologiste de la reproduction, Gregory Pincus, qui était, avec son collaborateur, Min-Chueh Chang, une référence dans la recherche sur les ovaires des mammifères. Elles lui demandèrent d'orienter ses recherches dans le domaine de la contraception avec le financement nécessaire [18].

Les deux chercheurs démontrèrent en 1951, en reprenant les travaux de Makepeace, que la progestérone inhibait l'ovulation lorsqu'elle était injectée chez la lapine. Il leur restait à trouver une forme de progestatif suffisamment active afin d'être administrée par voie orale car la progestérone était trop rapidement métabolisée et détruite par le foie. C'est alors que Pincus prit contact avec Syntex et Searle et démontra l'efficacité contraceptive des progestatifs de

synthèse. Il rencontra lors d'un congrès en 1952 le Dr John Rock, gynécologue impliqué depuis longtemps dans le mouvement du birth control [18].

Ensemble, ils débutèrent des essais cliniques à grande échelle à Porto-Rico (où la législation autorisait la contraception, contrairement aux Etats-Unis) avec le noréthynodrel en 1956. A cause de difficultés techniques, le progestatif de synthèse était contaminé et contenait du mestranol qui est un œstrogène. Lorsque cette anomalie fut identifiée et supprimée, les femmes commencèrent à souffrir de saignements. Searle en conclut que l'œstrogène était important pour le contrôle du cycle menstruel et créa une pilule combinée, associant un progestatif et un œstrogène. Les essais se poursuivirent à Porto-Rico, Mexico et Haïti avec un total de 20 000 femmes. L'indice de Pearl de cette nouvelle méthode de contraception fut estimé à 1.7 [18].

En 1957, la Food and Drug Administration délivra une autorisation de mise sur le marché pour l'indication de troubles menstruels et de fausses couches et en 1960, pour l'utilisation à des fins contraceptives. Ainsi fut commercialisée, en 1960 aux Etats-Unis et en 1961 en Grande Bretagne, la première pilule contraceptive sous le nom d'Enovid de Searle, associant 150µg de mestranol et 9,85mg de noréthynodrel puis rapidement, seulement 75µg de mestranol et 5mg de noréthynodrel [18].

Syntex attendu presque 2 ans pour lancer sa propre pilule, Ortho-Novum (associant 60µg de mestranol et 10mg de noréthindrone), par crainte de la désapprobation du public, influencé par l'Eglise catholique [18].

FIGURE 2 – Enovid

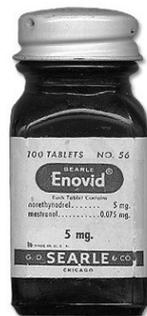


FIGURE 3 – Ortho-Novum



A partir de là, les moyens de contraception hormonale évoluèrent beaucoup avec le développement de différents progestatifs, de pilules biphasiques, triphasiques et tétraphasiques ainsi que des pilules séquentielles ou continues, puis le développement de nouvelles voies d'administration (vaginale, transdermique, en DIU et par implant sous-cutané) [19].

C- Développement de la contraception hormonale

1- Mécanismes d'action des contraceptions hormonales :

Le blocage de l'ovulation, par inhibition de la sécrétion des gonadotrophines, est essentiellement assuré par le progestatif. En effet, celui-ci inhibe le pic de LH, et donc l'ovulation, et diminue la sensibilité ovarienne à la FSH réduisant ainsi la production d'œstradiol. L'œstrogène, lui, supprime la sécrétion de FSH, inhibant alors le recrutement et la croissance folliculaire.

Le progestatif peut aussi, en fonction de la molécule et du dosage [12], modifier l'endomètre qui s'amincit, par action antiestrogénique, devenant ainsi inapte à la nidation et peut modifier la glaire cervicale qui s'épaissit et devient infranchissable par les spermatozoïdes. Ce sont des « sécurités supplémentaires » permettant un meilleur effet contraceptif [13].

Le rôle principal des œstrogènes dans les pilules contraceptives utilisées à l'heure actuelle est surtout de réguler les saignements et de permettre un contrôle du cycle satisfaisant en compensant le déficit œstrogénique induit par l'effet antigonadotrope du progestatif [12].

2- Estrogènes :

Comme nous l'avons vu précédemment, les trois œstrogènes présents naturellement chez la femme sont le 17bêta-œstradiol, l'estrone et l'estriol. L'œstrogène le plus utilisé actuellement en contraception est un œstrogène de synthèse, l'éthinylestradiol, métabolite actif du mestranol synthétisé pour la première fois en 1938 [12]. Le dosage du mestranol dans les premières pilules était de 150µg, ce qui paraît énorme lorsqu'on sait que sur le plan pharmacocinétique 50µg de mestranol équivalent à 35µg d'éthinylestradiol [19].

Ce dernier a une meilleure biodisponibilité et a une puissance biologique de 100 fois supérieure à celle du 17bêta-œstradiol ce qui entraîne des effets secondaires métaboliques et vasculaires importants [12]. Ainsi, dans les années 1970, les doses d'éthinylestradiol diminuèrent dans les pilules contraceptives, sans pour autant diminuer leur effet contraceptif, passant à 50µg puis 35µg puis 20µg et même 15µg grâce au développement de nouveaux progestatifs fortement antigonadotropes [19].

FIGURE 4 – 17bêta-œstradiol

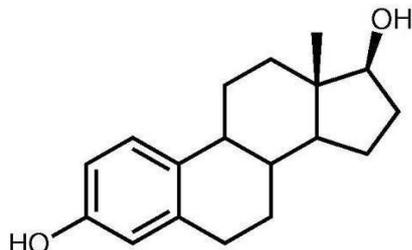
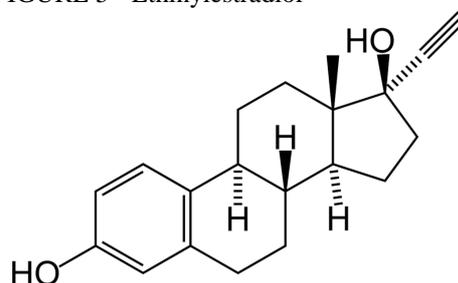


FIGURE 5 - Ethinylestradiol



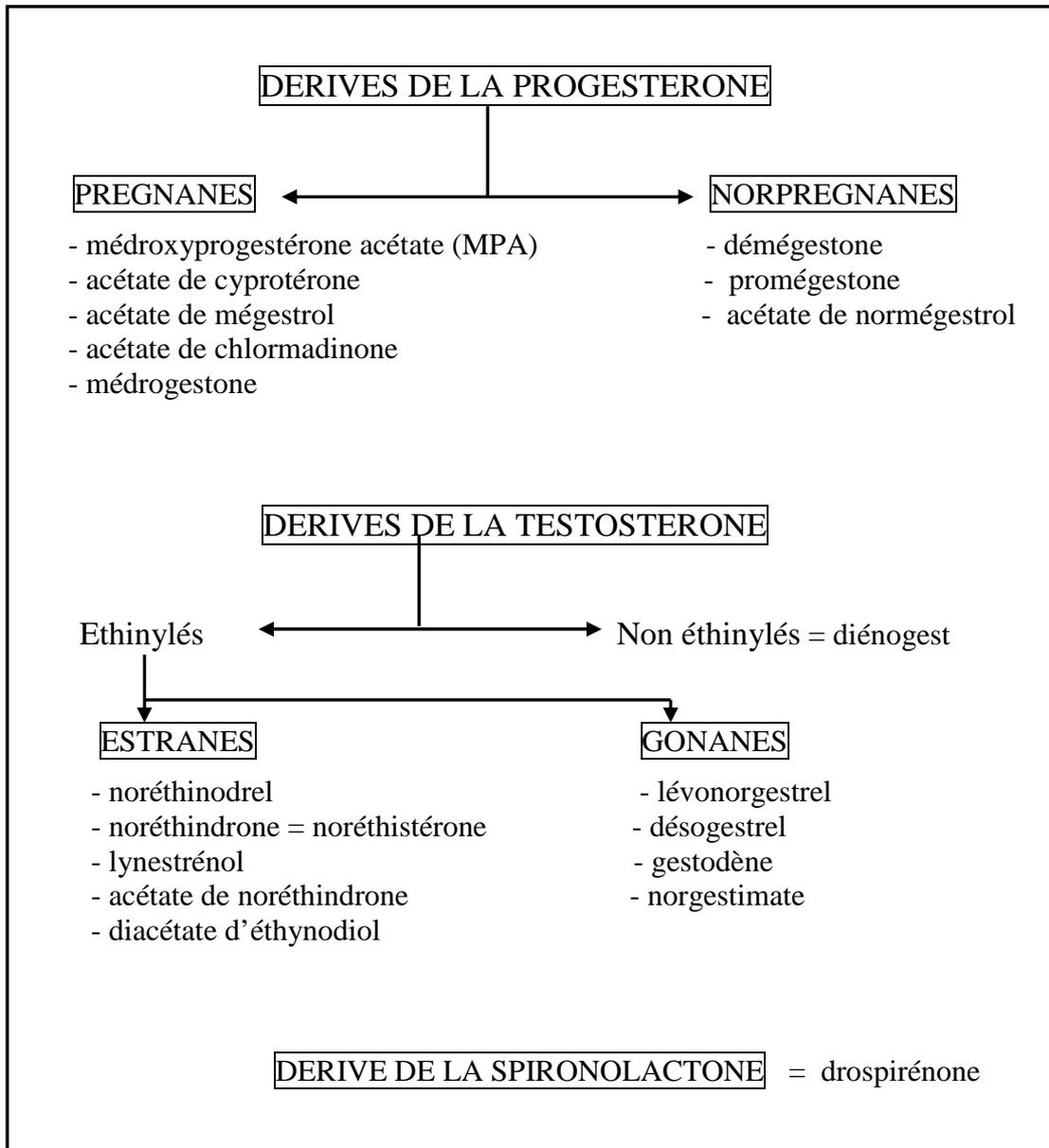
Parallèlement, de nombreux laboratoires ont essayé, depuis les années 1970, d'élaborer des pilules contraceptives à base d'œstrogènes naturels. Plus de quinze tentatives échouèrent car, même si l'effet contraceptif était suffisant, les femmes souffraient trop de saignements [19].

Récemment, deux pilules contraceptives à base d'œstradiol ont pu être commercialisées : une pilule monophasique associant 17bêta-œstradiol et acétate de nomégestrol (commercialisée en France depuis octobre 2011 sous le nom de Zoely) et une pilule quadriphasique associant valérate d'œstradiol et diénogest (commercialisée en France depuis septembre 2009 sous le nom de Qlaira). Le valérate d'œstradiol est un œstrogène de synthèse qui est métabolisé en 17bêta-œstradiol, largement utilisé dans le traitement substitutif de la ménopause [19]. 2mg de valérate d'œstradiol (dosage dans Qlaira) équivalent à seulement 10µg à 20µg d'éthinylestradiol selon les cibles [20].

Une pilule à base d'estetrol, un œstrogène de synthèse identique à un œstrogène fœtal, est en cours de développement [19]. Il est agoniste œstrogène dans certains tissus et antagoniste dans d'autres. Il n'aurait donc aucun impact ni sur la fonction hépatique ni sur la coagulation mais aurait un effet antigonadotrope ainsi qu'un effet anti-œstrogène au niveau du sein [20].

3- Progestatifs :

FIGURE 6 – Classification des progestatifs de synthèse



La progestérone naturelle, disponible sous forme micronisée ou sous forme d'un isomère bioactif, n'est pas utilisée en contraception car son effet antigonadotrope est trop faible [12]. Les deux premiers progestatifs de synthèse sont, comme nous l'avons vu précédemment, la noréthindrone et le noréthindrel. Depuis le développement des premières pilules contraceptives, de nombreux autres progestatifs ont été synthétisés. Ils sont soit dérivés de la progestérone (prégnanes et norprégnanes), soit dérivés de la testostérone (estranes et gonanes), soit plus récemment, dérivés de la spironolactone [12].

La première génération (1G) de pilules œstroprogestatives contient des estranes (noréthindrel, noréthindrone et noréthindrone acétate), la deuxième génération (2G) du lévonorgestrel et la troisième génération (3G) est constituée par des gonanes (désogestrel, gestodène et norgestimate) [12].

Des nouveaux progestatifs ont été utilisés ces dernières années : le diénogest et la drospirénone (qui est un progestatif dérivé de la spironolactone). Ils peuvent être considérés comme des progestatifs de quatrième génération (4G) [12].

Les dérivés éthylés de la testostérone (cf. figure 6) se comportent comme des androgènes faibles mais les chercheurs ont réussi à diminuer cet effet sur la deuxième puis la troisième génération [12].

Les progestatifs ayant une activité antiandrogénique sont l'acétate de cyprotérone, la drospirénone, l'acétate de chlormadinone ainsi que le diénogest (cf. figure 7) [12]. Ce dernier a un tropisme endométrial marqué ce qui lui permet de réduire la fréquence des saignements indésirables et n'a aucune activité œstrogénique, androgénique glucocorticoïde ni minéralocorticoïde significatives [20].

FIGURE 7 – Activité androgénique ou antiandrogénique des progestatifs

Activité androgénique	Activité antiandrogénique
- noréthistérone (1G)	- acétate de cyprotérone
- lévonorgestrel (2G)	- acétate de chlormadinone
- désogestrel (3G)	- drospirénone (4G)
- gestodène (3G)	- diénogest (4G)
- norgestimate (3G)	

Des modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRM) sont utilisés depuis de nombreuses années pour des indications non contraceptives (notamment les interruptions de grossesses). La mifépristone est le plus utilisé. Ces molécules ont une action agoniste ou antagoniste sur les récepteurs de la progestérone selon le tissu concerné.

Récemment, l'acétate d'ulipristal a été commercialisé en tant que contraceptif d'urgence (sous le nom d'Ellaone en France). D'autres contraceptions à base de SPRM sont en cours d'évaluation [21].

II- Différentes pilules contraceptives actuelles et effets secondaires

A- Les différentes pilules contraceptives

1- Pilules œstroprogestatives :

Les premières pilules étaient monophasiques, c'est-à-dire qu'elles contenaient tout le long du cycle le même dosage d'œstroprogestatifs. Dans les années 1980 furent commercialisées les premières pilules œstroprogestatives avec modulation des dosages hormonaux au cours de la plaquette, afin de réduire la dose cumulée d'hormones [12]. On pensait ainsi pouvoir diminuer les effets secondaires, notamment cardiovasculaires, et mimer davantage le cycle hormonal naturel, ce qui aurait pu améliorer la tolérance. Cependant, les études n'ont montré aucune modification des risques ni de la tolérance des pilules multiphasiques par rapport aux monophasiques [19].

La plupart des contraceptifs oraux commercialisés en France ont un cycle de 28 jours: prise de 21 pilules quotidiennes et arrêt de 7 jours pendant lesquels survient l'hémorragie de privation. Ceci permet uniquement de simuler le cycle menstruel naturel grâce à des saignements réguliers qui rassurent certaines femmes [19].

Or, pendant cet intervalle libre survient un recrutement folliculaire avec un risque d'ovulation d'autant plus important que la pilule est faiblement dosée en éthinylestradiol ou que le délai de 7 jours est dépassé. Raison pour laquelle sont apparues des pilules en prise continue qui raccourcissent plus ou moins cette période d'arrêt et qui imposent une prise continue de comprimés [12]. Elles contiennent 21, 24 ou 26 comprimés actifs et, respectivement, 7, 4 ou 2 comprimés placebo à prendre pendant l'intervalle libre. Elles permettent une meilleure observance et donc une meilleure efficacité contraceptive [19].

Par ailleurs, un important pourcentage de femmes souhaitent un espacement voire une suppression des règles si ce n'est pas délétère sur la fertilité ultérieure. Ainsi, aux Etats-Unis sont commercialisés depuis plusieurs années des contraceptifs oraux à « cycle étendu » qui consistent à prendre une pilule œstroprogestative pendant plusieurs mois [12]. On les retrouve sous le nom de Seasonale (84 comprimés contenant 30 µg d'éthinylestradiol et 150µg de lévonorgestrel puis 7 comprimés placebo), Seasonique (84 comprimés contenant 30 µg d'éthinylestradiol et 150µg de lévonorgestrel et 7 comprimés ne contenant que 10µg d'éthinylestradiol) et Lybrel qui comporte 365 comprimés contenant 20µg d'éthinylestradiol et 90µg de lévonorgestrel [22]. Leur efficacité contraceptive est meilleure mais les spotting sont fréquents en début d'utilisation. Malgré une dose cumulée d'hormones plus importante, les effets thromboemboliques ne semblent pas plus importants que pour les pilules ayant un intervalle libre tous les mois [12]. Ces pilules ne sont pas actuellement commercialisées en France, mais il suffit d'enchaîner les plaquettes de pilule sans respecter les périodes d'arrêt pour avoir le même résultat: c'est la méthode « tricycle » (enchaînement de 3 plaquettes de Minidril par exemple, et arrêt de 7 jours comme Seasonale) [13].

Des pilules flexibles sont en cours d'évaluation afin de permettre aux femmes adoptant des régimes étendus ou continus de décider elles-mêmes quand arrêter et quand reprendre leur pilule et donc décider du moment de survenue de leurs règles (si elles souhaitent en avoir) [12].

2- Pilules microprogestatives :

Des pilules contraceptives ne contenant pas d'œstrogène mais uniquement un progestatif ont été commercialisées à partir 1973 et sont actuellement utilisées surtout chez les femmes ayant une contre-indication aux œstrogènes. La dose du progestatif est inférieure à celle des pilules combinées, d'où leur nom de « pilules microprogestatives » [19]. Elles ne sont pas totalement antigonadotropes. La persistance de la sécrétion d'œstrogènes endogènes permet d'éviter d'y associer un œstrogène exogène mais nécessite impérativement une prise continue et laisse peu de tolérance à l'oubli. Leur action contraceptive se trouve surtout au niveau de la glaire cervicale et parfois au niveau de l'endomètre. L'ovulation est bloquée seulement dans 50% des cas [23]. Leur efficacité contraceptive et leur tolérance sont moins bonnes que celle des œstroprogestatifs (spottings, acné, kystes des ovaires) [19].

Il y a cependant, une pilule microprogestative de nouvelle génération, apparue plus récemment sous le nom, en France, de Cérazette (75µg de désogestrel) qui est anovulatoire dans 97% des cas, ce qui autorise un délai d'oubli de 12 heures. Son indice de Pearl est équivalent à celui des pilules œstroprogestatives [23].

Les pilules microprogestatives ne donnent pas d'hémorragies de privation régulières (elles sont imprévisibles) et peuvent même donner une aménorrhée (surtout Cérazette).

3- Contraception progestative orale par macroprogestatifs :

Seuls les dérivés de la testostérone à doses élevées ont l'AMM en France en tant que contraceptifs lorsqu'ils sont administrés seuls. Mais leurs effets virilisants cliniques et biologiques ont quasiment entraîné leur abandon [23].

Les progestatifs dérivés de la progestérone n'ont pas l'AMM en France dans l'indication « contraception » du fait de l'absence d'études à grande échelle permettant d'établir leur indice de Pearl mais sont malgré tout largement prescrits [12].

En effet, lorsqu'ils sont pris du 5ème au 25ème jour du cycle (soit 21 jours sur 28), à des doses élevées, ils ont des propriétés antigonadotropes: ils bloquent la sécrétion de FSH et de LH et donc la maturation folliculaire et l'ovulation [12]. Ils ont en plus un effet atrophiant sur l'endomètre. Les hémorragies de privation en fin de prise sont inconstantes et souvent irrégulières. Les produits le plus souvent utilisés sont la promégestone (0.5mg/jour), l'acétate de nomégestrol (5mg/jour) et l'acétate de chlormadinone (10mg/jour). Ils peuvent être prescrits chez les femmes ayant une contre-indication aux contraceptifs œstroprogestatifs (hors AMM) [23].

4- Pilules contraceptives postcoïtales :

La contraception postcoïtale ou contraception d'urgence regroupe plusieurs méthodes utilisables après un rapport non protégé ou lors de l'échec d'une contraception (oubli de pilule, accident de préservatif, etc.) lorsqu'il y a un risque de grossesses non désirée : pilules œstroprogestatives, progestatives seules et DIU au cuivre.

La contraception d'urgence œstroprogestative : elle était la plus utilisée dans le monde avant le développement des méthodes progestatives seules. Il s'agit de la méthode de Yuzpe, utilisée depuis les années 1960 : prise, le plus tôt possible après le rapport non protégé

(jusqu'à 72 heures après) de 2 comprimés contenant 50µg d'éthinylestradiol et 250µg de lévonorgestrel puis, répéter ceci, 12 heures après. Cette contraception d'urgence n'est plus commercialisée en France [24], mais l'International Planned Parenthood Federation (IPPF) ainsi que la Food and Drug Administration (FDA) autorisent l'utilisation « détournée » de certaines pilules œstroprogestatives afin de mimer cette méthode : 4 comprimés contenant 30µg d'éthinylestradiol et 150µg de lévonorgestrel (Minidril en France) dès que possible après le rapport non protégé et 12 heures plus tard par exemple, en l'absence d'autre méthode disponible [25]. Cette méthode est discrètement moins efficace, moins bien tolérée et plus compliquée que les méthodes progestatives seules [12].

La contraception d'urgence par lévonorgestrel : elle a obtenu l'AMM en France sous le nom de Norlévo en 1999, mais est utilisée depuis les années 1980 dans d'autres pays. Au début de sa commercialisation, Norlévo était utilisé à raison de 2 prises à 12 heures d'intervalle puis, depuis 2004, un seul comprimé de 1,5mg de lévonorgestrel doit être pris le plus rapidement possible après le rapport non protégé, au plus tard 72 heures après. Son efficacité diminue proportionnellement au temps écoulé après le rapport à risque : 99% de grossesses évitées en cas de prise dans les 12 heures qui suivent le rapport à risque, 95,5% entre 60 et 72 heures et seulement 63% au-delà de 72 heures [13]. Cette contraception d'urgence n'a pas de contre-indications et peut donc être délivrée en France sans ordonnance, avec gratuité et anonymat chez les mineures depuis 2002.

La contraception d'urgence par ulipristal : elle est commercialisée en France depuis 2009 sous le nom d'Ellaone. Il s'agit d'un comprimé unique contenant 30mg d'acétate d'ulipristal qui est un modulateur des récepteurs à la progestérone. Il peut être pris jusqu'à 120 heures (5 jours) après le rapport non protégé sans perte d'efficacité pendant cette période contrairement au lévonorgestrel et est aussi bien toléré que ce dernier. Il semble, par ailleurs, être plus efficace que le lévonorgestrel [12]. Il a cependant deux inconvénients : son prix élevé et la nécessité d'une prescription (par une sage femme ou un médecin).

5- Pilules du futur

a- Pilules hormonales :

Comme nous l'avons vu précédemment, de nouvelles pilules contraceptives hormonales à base d'estetrol ou de SPRM sont en cours d'évaluation. En effet, la mifépristone ou l'acétate d'ulipristal administrés quotidiennement, seuls ou en association avec un progestatif, pourraient constituer une contraception orale sans estrogènes. Ils agissent en bloquant le pic de LH et donc l'ovulation, en inhibant la maturation folliculaire et en modifiant l'endomètre [26]. Cependant, leurs risques en utilisation prolongée restent à définir.

Parallèlement, le concept des « Pills/Plus » est en train de voir le jour. Il s'agit d'ajouter des substances médicamenteuses aux pilules existantes afin de profiter de la prise d'une contraception orale pour remédier à certaines carences (fer, acide folique par exemple) [12].

b- Pilules non hormonales :

Des pilules non hormonales à visée contraceptive sont en cours de développement, notamment à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des COX. En effet, le meloxicam administré à la dose de 30mg, 5 jours consécutifs pourrait constituer une alternative aux contraceptions d'urgence utilisées actuellement, ou pourrait leur être associé

afin d'en augmenter l'efficacité. Des études concernant la sécurité de telles molécules sont nécessaires [21].

Les chercheurs étudient également les effets sur la maturation folliculaire et l'ovulation d'autres molécules telles que les inhibiteurs de la phosphodiesterase, les antagonistes des récepteurs de certaines prostaglandines (telles que la PGE2) ou des inhibiteurs de metalloprotéases matricielles. Ils étudient également les effets sur l'endomètre de la calcitonine, de la vitronectine, d'intégrines et de facteurs inhibiteurs de leucémie (LIF) [21].

c- Pilules masculines :

Des pilules masculines simples d'utilisation, réversibles et efficaces sont des méthodes contraceptives que les chercheurs souhaitent développer, mais pour l'instant, seules la voie injectable ou les implants semblent prometteurs. Plusieurs voies sont à l'étude : androgènes seuls ou associés à des progestatifs, progestatifs seuls et antagonistes de la GnRH (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires) pourraient permettre de bloquer la spermatogénèse [21].

Plusieurs études ont montré l'efficacité de certaines molécules, mais il reste de nombreux obstacles : l'inconstance de la suppression de la spermatogénèse, le délai d'action pour inhiber la spermatogénèse (environ 2,5 mois) et le délai de réversibilité (environ 3 mois), les effets secondaires à long terme (sur l'hémostase, la prostate, le risque cardiovasculaire), la voie d'administration (injectable ou sous forme d'implant) [12].

B- Le risque vasculaire

1- Découverte des risques vasculaires des pilules hormonales:

Ce risque fut découvert peu après la mise sur les marchés des premières pilules contraceptives et sous-estimé pendant plusieurs années. Le premier cas de décès par embolie pulmonaire lié à la prise d'Enovid date de 1961 [27]. S'en suivirent de nombreux autres cas de complications thromboemboliques chez des femmes n'ayant pas de facteurs prédisposants autres que la pilule contraceptive, ce qui déclencha une enquête de la FDA en 1963. A cette époque là, il n'y avait eu aucune étude sur la morbidité des femmes aux Etats-Unis et la FDA dû se baser uniquement sur les taux de mortalité dont l'augmentation ne fut pas statistiquement significative chez les femmes sous pilule contraceptive [28].

Les études épidémiologiques se poursuivirent à grande échelle en Angleterre, Suède et Danemark et des chercheurs britanniques établirent la preuve en 1967 que le composant œstrogénique des pilules contraceptives pouvait causer ou favoriser des thromboses ou des embolies veineuses et cérébrales et que ce risque était dose-dépendant [28] [29].

Ce lien fut définitivement reconnu en 1970, au Royaume-Uni par le comité DUNLOP du ministère de la santé et aux Etats-Unis après un audit sénatorial dirigé par le sénateur Gaylord Nelson [30].

Les recommandations des autorités furent alors de prescrire préférentiellement des pilules contraceptives ne contenant pas plus de 50µg de mestranol ou d'éthinylestradiol et de dépister les contre-indications [31]. Par ailleurs, pour la première fois dans l'histoire de la médecine, une notice informant les femmes des risques encourus devint obligatoire.

2- Connaissances actuelles sur le risque thromboembolique :

La contraception œstroprogestative est la cause de thromboses veineuses la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer, en dehors de la grossesse. Le risque relatif de thromboses chez les utilisatrices de contraception œstroprogestative est 2 à 8 fois celui des non utilisatrices en fonction de l'œstrogène et du progestatif qui les constituent, mais le risque absolu demeure malgré tout faible [27].

L'incidence annuelle des accidents thromboemboliques pour 10 000 femmes en âge de procréer est de 6.3 chez les utilisatrices de contraception œstroprogestative contre 3 chez les non-utilisatrices. Cependant, ce chiffre est de 29 pendant la grossesse et 300 à 400 pendant le post-partum [32]. Les thromboses veineuses peuvent se compliquer d'embolies pulmonaires et sont ainsi responsables, chaque année, de 10 décès par million d'utilisatrices de pilules combinées[27].

Ce risque est réduit avec la dose de 30µg d'éthinylestradiol. Il est plus important dans les 3 mois qui suivent l'initiation de la contraception et disparaît dans les 3 mois qui suivent l'arrêt [27]. Des études récentes suggèrent qu'il pourrait être davantage réduit avec des doses de 15 à 20µg mais elles doivent être confirmées [33]. Par ailleurs, les études cliniques montrent que les voies d'administration non-orales d'œstroprogestatifs (vaginale ou transdermique) sont davantage thrombogènes que la voie orale, à molécule et dose égales. Ceci est en accord avec les données biologiques actuelles [33]. Ainsi, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a publié un point d'information en février 2013 [34] dans lequel elle explique qu'EVRA patch présente un risque de thromboembolique 2 fois supérieur aux pilules œstroprogestatives de 2ème génération. Elle publie également un point d'information en mai 2013 [35] expliquant que l'anneau vaginal a un risque thromboembolique au moins égal à celui des pilules œstroprogestatives de 2ème génération.

L'effet des œstrogènes sur le foie est responsable de modifications de la coagulation : augmentation de différents facteurs de la coagulation (II, VIII) ainsi que du fibrinogène, diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, notamment de la protéine S et résistance acquise à la protéine C activée (indépendamment du facteur V de Leiden) [27].

En ce qui concerne les contraceptions à base de progestatifs seuls, administrés à faible dose, il semble qu'il n'y ait pas de majoration du risque thromboembolique par rapport aux femmes qui ne prennent pas de contraception hormonale, sauf pour le DMPA (progestatif injectable). Cependant, les études concernant le DIU hormonal et l'implant ne sont pas concluantes et doivent être confirmées [33].

3- Différence de risque entre les différentes pilules œstroprogestatives :

Le risque relatif d'évènement thromboembolique des pilules œstroprogestatives contenant de l'éthinylestradiol par rapport à l'absence de contraception hormonale est le suivant (IC 95%) [36]:

- Pilules de 2ème génération :	3.6 (2.9 – 4.6)
- Pilules de 3ème génération contenant du gestodène :	5.6 (3.7 – 8.4)
- Pilules de 3ème génération contenant du désogestrel :	7.3 (5.3 – 10.0)
- Pilules contenant de la drospirénone :	6.3 (2.9 – 13.7)
- Pilules contenant de l'acétate de cyprotérone :	6.8 (4.7 – 10.0)

Le risque relatif d'évènements thromboemboliques par rapport aux pilules de 2ème génération est le suivant [36]:

- Pilules de 3ème génération contenant du gestodène : 1.6 (1.0 – 2.4)
- Pilules de 3ème génération contenant du désogestrel : 2.0 (1.4 – 2.8)
- Pilules contenant de la drospirénone : 1.7 (0.7 – 3.9)
- Pilules contenant de l'acétate de cyprotérone : 2.0 (1.3 – 3.0)

Pour l'ANSM [37], le nombre attendu de cas d'accident thromboembolique veineux par an est :

- 0,5 à 1 cas pour 10 000 femmes non-utilisatrices de pilule
- 2 cas pour 10 000 femmes sous pilule de 2^{ème} génération
- 3 à 4 cas pour 10 000 femmes sous pilule à base de gestodène ou de désogestrel
- 6 cas pour 10 000 femmes au cours d'une grossesse

Ces chiffres montrent bien que les pilules œstroprogestatives de 2ème génération sont les moins risquées sur le plan thromboembolique, parmi les pilules combinées [36]. En effet, les modifications sur les facteurs de la coagulation, et notamment la résistance acquise à la protéine C activée, semblent moins importantes avec les progestatifs de 2ème génération [27].

La Commission de transparence du médicament en France avait examiné en 2002 certains contraceptifs oraux et avait déjà conclu que les pilules contraceptives de 3ème génération ne pouvaient être recommandées en première intention. L'IGAS a rappelé ceci dans son rapport sur la prévention des grossesses en 2009. Il est intéressant de noter que c'est la position de l'Angleterre depuis 1995 [27].

Les médias français ont découvert cette différence de risque entre les pilules de 2ème, 3ème et 4ème génération en France début 2013 et ont créé une grande polémique. L'association éthinyloestradiol et acétate de cyprotérone a d'ailleurs été retirée de la vente en France en mai 2013.

Cependant, les pilules de 3ème et 4ème génération ayant une meilleure tolérance, lorsqu'elles sont prescrites en deuxième intention, la balance bénéfique/risque reste très en faveur de leur utilisation [38].

En ce qui concerne les pilules contenant de l'estradiol naturel (associé avec de l'acétate de nomégestrol ou du diénogest) des essais cliniques sont en cours et nous ne pouvons actuellement pas conclure sur leur risque thromboembolique clinique [33]. Cependant, certaines études réalisées sur les marqueurs biologiques du risque thromboembolique suggèrent que ces pilules ont un risque inférieur à celui des pilules de 2ème génération [39] [40].

4- Recommandations pour la prescription de pilules combinées après la polémique de 2013 :

L'Académie de Médecine a émis des recommandations suite à la polémique médiatique ayant eu lieu début 2013 concernant le risque thromboembolique des pilules œstroprogestatives de 3ème et 4ème génération [27]. Elle recommande de :

- Mener un interrogatoire soigneux permettant de dépister les facteurs de risque veineux, artériels ainsi que les contre-indications aux contraceptions hormonales. L'évaluation des risques doit se faire à chaque renouvellement de prescription.
- Rechercher une thrombophilie biologique uniquement en cas d'antécédent familial de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire avant l'âge de 50 ans.
- Déconseiller l'usage des œstroprogestatifs en cas d'antécédent thromboembolique familial sévère même en l'absence de thrombophilie biologique, en cas d'IMC >30, en cas de migraine avec aura.
- Respecter les contre-indications.
- Penser à interrompre la contraception œstroprogestative avant une intervention chirurgicale ou en cas d'alitement prolongé si un anticoagulant n'est pas proposé.
- En première intention, se limiter aux œstroprogestatifs de 2ème génération.
- Limiter l'usage de l'association éthinylestradiol et acétate de cyprotérone en attendant des nouvelles études.
- Toujours informer les femmes des risques thromboemboliques (qui sont augmentés même avec les pilules de 2ème génération) et des signes pouvant évoquer une thrombose veineuse ou une embolie pulmonaire.

L'Académie de Médecine précise que, lorsqu'elles sont utilisées en deuxième intention, l'augmentation du risque thromboembolique des pilules œstroprogestatives de 3ème et 4ème génération apparaît limitée, surtout si les recommandations précédentes sont respectées [27].

5- Le risque artériel :

Les effets cardiovasculaires des pilules œstroprogestatives sont encore discutés. Les infarctus du myocarde et les AVC sont des pathologies très rares chez la femme en âge de procréer ce qui rend les études difficiles sur le plan méthodologique. Leur incidence est de 2 par million de femmes entre 30 et 34 ans et de 20 par million de femmes entre 40 et 44ans [41].

On sait que ce risque est augmenté par la contraception œstroprogestative, d'autant plus qu'elle est associée à d'autres facteurs de risques tels que l'âge supérieur à 35 ans, le tabac, la migraine avec aura, l'hypertension artérielle, les anomalies lipidiques ou les antécédents familiaux de thrombose artérielle [41].

Ce risque a été décrit pour la première fois en 1962 par Lorentz [42]. Il était nettement supérieur avec les premières pilules (qui contenaient 100 à 150µg d'œstrogène) qu'il ne l'est avec les pilules utilisées actuellement (qui contiennent entre 15 et 50µg d'œstrogène) [41]. Cependant, le risque ne semble pas diminuer lorsque la dose d'éthinylestradiol passe de 30 à 20µg.

Il n'y a pas de différence de risque artériel entre les différents progestatifs contenus dans les pilules combinées. Ceci a été rappelé par l'ANSM en 2013. En effet, le risque relatif avec les pilules de 2ème, 3ème génération par rapport aux non-utilisatrices de contraception hormonale est respectivement de 2.0 (IC 95% : 1.6 – 2.5) et 1.9 (IC 95% : 1.7 – 2.3) pour

l'infarctus du myocarde et de 1.7 (IC 95% : 1.4 – 2.0) et 1.9 (IC 95% : 1.7 – 2.1) pour l'AVC ischémique [43].

Par ailleurs, les voies d'administration non-orales d'œstroprogestatifs (vaginale ou transdermique) ne semblent pas diminuer le risque artériel. Ils ont un risque relatif par rapport aux non-utilisatrices de contraception hormonale de 2.08 (IC 95% : 0.67 – 6.48) pour l'infarctus du myocarde [43]. Ce chiffre pour les patches contraceptifs et l'anneau vaginal sont respectivement de 2.49 (IC 95% : 1.14 – 4.41) et 3.15 (IC 95% : 0.79 – 12.6) pour l'AVC ischémique [43].

Actuellement, il n'y a pas suffisamment de données épidémiologiques permettant d'estimer le risque cardiovasculaire pour les pilules à base d'estradiol [41].

En ce qui concerne les progestatifs seuls, quelle que soit la voie d'administration, il n'y a pas de majoration du risque d'infarctus du myocarde ni d'AVC ischémique par rapport à l'absence de contraception hormonale [41].

C- Le risque de cancer

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC ou IARC) a classé les œstroprogestatifs parmi les agents carcinogènes en 2005 [44][45]. Les études épidémiologiques permettant d'établir un lien entre les contraceptifs hormonaux et la survenue de cancers sont très difficiles sur le plan méthodologique étant donnée la survenue plus ou moins rare et surtout tardive de la plupart des cancers concernés (au-delà de 40 ans) alors que les contraceptifs sont utilisés à un âge beaucoup moins avancé [46]. En plus, les femmes utilisent des contraceptifs hormonaux qui ont évolué depuis leur découverte (réduction des doses et découverte de nombreux progestatifs) et elles sont souvent amenées à en changer voire à les arrêter pendant une durée plus ou moins longue au cours de leur vie. Par ailleurs, les cancers pour un organe donné peuvent concerner plusieurs types histologiques de tumeurs, plus ou moins agressifs [46].

1- Les effets bénéfiques :

Il est actuellement établi que les contraceptifs oraux ont un effet protecteur contre les cancers de l'ovaire, de l'endomètre, du colon et du rectum. De même, le risque des cancers gynécologiques combinés semble être diminué chez les utilisatrices de contraception hormonale [47]. Le rôle des œstroprogestatifs dans le développement de certains cancers reste encore incertain [48], mais les études tendent à montrer que les femmes qui prennent la pilule contraceptive ont globalement un risque moins élevé de cancer ainsi qu'une mortalité réduite par rapport aux femmes qui n'en ont jamais pris [49] [50].

Ceci semble être le cas aussi bien pour les pilules faiblement dosées que pour les pilules plus anciennes [47].

a- Cancer de l'ovaire :

Il est fréquent et de mauvais pronostic. Il est la première cause de décès par cancer gynécologique. Plusieurs grandes études confirment la diminution de son risque relatif chez les femmes prenant des œstroprogestatifs de 50% par rapport aux non-utilisatrices, même chez les femmes ayant une prédisposition génétique [46][47][50][51].

L'anovulation induite par les œstroprogestatifs pourrait éviter l'expression de défauts dans le système ovarien de réparation cellulaire et ainsi éviter l'apparition de cellules malignes. La diminution du risque de cancer de l'ovaire est notée à partir d'un an de prise de contraception hormonale, évolue parallèlement à la durée de cette prise et persiste plus de 20 ans après l'arrêt de la contraception hormonale (cf. Tableau 1).

TABLEAU 1 – Risque relatif de cancer de l'ovaire chez les utilisatrices de contraception hormonale par rapport aux non-utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et du temps écoulé depuis l'arrêt [51].

	Ever-users	Duration of oral contraceptives' use		
		<5 years	5-9 years	≥10 years
Current or use <10 years previously				
Relative risk (95% CI)	0.57 (0.50-0.64)	0.88 (0.75-1.04)	0.52 (0.43-0.64)	0.39 (0.33-0.47)
Mean duration of use	5.8 years	1.7 years	7.2 years	14.7 years
Last use 10-19 years previously				
Relative risk (95% CI)	0.67 (0.62-0.73)	0.85 (0.75-0.97)	0.62 (0.53-0.73)	0.51 (0.44-0.59)
Mean duration of use	5.6 years	1.6 years	6.9 years	13.8 years
Last use 20-29 years previously				
Relative risk (95% CI)	0.76 (0.71-0.97)	0.81 (0.74-0.89)	0.69 (0.60-0.78)	0.60 (0.51-0.72)
Mean duration of use	4.6 years	1.8 years	6.7 years	11.8 years
Last use ≥30 years previously				
Relative risk (95% CI)	0.86 (0.76-0.97)	0.83 (0.73-0.95)	Insufficient data	Insufficient data
Mean duration of use	2.5 years	1.5 years		

La réduction du risque relatif de cancer de l'ovaire est similaire quelque soit le type de tumeur, sauf pour les adénocarcinomes mucineux dont l'incidence n'est pas affectée par la prise de contraceptifs oraux [46]. Il ne semble pas y avoir de lien entre le risque de cancer de l'ovaire et l'âge d'introduction ou d'arrêt de la contraception hormonale [51].

b- Cancer de l'endomètre :

Il est de meilleur pronostic mais a une prévalence plus élevée. Sa survenue est réduite jusqu'à 70% chez les femmes sous contraception orale. Les œstroprogestatifs suppriment l'activité mitotique de l'endomètre et réduisent ainsi le risque de développer un cancer [46].

Dans l'étude de l'Oxford Family Planning Association [50] le risque relatif de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices de pilules œstroprogestatives par rapport aux non utilisatrices est estimé à 0.6 (0.3 – 1.1) après 4 ans d'utilisation, 0.4 (0.2 – 0.8) entre 4 et 8 ans d'utilisation et 0.1 (0.0 – 0.4) au-delà de 8 ans d'utilisation ($p < 0.001$).

Cet effet protecteur persiste longtemps après l'arrêt de la pilule contraceptive. Le risque relatif est en effet estimé dans cette même étude à 0.3 après 5 ans d'arrêt, 0.4 après 10 ans d'arrêt et 0.5 après 20 ans d'arrêt [50]. D'autres grandes études montrent des résultats similaires [46][47][51].

c- Cancer colorectal :

L'effet des pilules œstroprogestatives sur le cancer colorectal a longtemps été discuté mais semble être confirmé par des études récentes [12]. Une méta-analyse réalisée en 2009, reprenant 7 études de cohorte et 11 études cas/témoins [52] a montré une diminution de 20%

du risque de cancer du colon ou du rectum chez les femmes qui utilisent une contraception œstroprogestative. Cette protection est plus importante si l'utilisation de la pilule contraceptive est récente. Ces résultats ont été confirmés par plusieurs grandes études prospectives [47] [53].

Aucune étude n'a montré de lien entre la durée d'utilisation des contraceptifs et le risque de cancer colorectal [12]. D'autres études sont nécessaires afin de détailler l'effet, sur le cancer colorectal, des différents constituants des pilules contraceptives et de leur dose [53]. De même, les mécanismes biologiques responsables de cette diminution du cancer colorectal grâce aux œstroprogestatifs doivent être clarifiés [12].

2- Les effets négatifs sur les cancers:

a- Le cancer du sein :

Il est le cancer le plus fréquent chez la femme et la deuxième cause de décès par cancer chez la femme. Son incidence est plus élevée dans les pays industrialisés et est en train d'augmenter dans les pays en voie de développement [51]. Son incidence augmente avec l'âge : il touche 1% des femmes à 45 ans, 2% à 50 ans, 4% à 60 ans, 6% à 70 ans. Il est très rare avant l'âge de 30 ans [13]. L'effet des contraceptifs oraux sur son incidence est encore très controversé [48].

En 2005, des scientifiques de huit pays se sont réunis au Centre Internationale pour la Recherche sur le Cancer (CIRC ou IARC) [44] pour essayer d'établir la carcinogénicité des contraceptifs hormonaux en se basant sur 10 études de cohorte et 60 études cas/témoins incluant au total plus de 60 000 femmes. Ils ont conclu que les contraceptifs hormonaux augmentent le risque relatif de cancer du sein de façon significative chez les femmes qui les prennent ou les ont pris récemment. Dix ans après leur arrêt, le risque relatif devient identique à celui des femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs hormonaux. Il n'a aucun lien avec la durée de la prise [54].

D'autres études montrent que cette majoration du risque de cancer du sein concerne surtout les femmes jeunes (moins de 35 ans), chez qui le cancer du sein est de toute façon très rare. Il ne semble pas y avoir de majoration du risque chez les femmes de plus de 45 ans. Ainsi, s'il y existe vraiment une majoration du risque de cancer du sein chez les femmes sous contraception hormonale, la majoration de son incidence reste, elle, quasiment négligeable [13].

Par ailleurs, d'autres études prospectives réalisées à grande échelle, telles que l'étude de l'Oxford Family Planning Association menée pendant plus de 25 ans chez 17 032 femmes [50] ou celle du Royal College of General Practitioners menée également sur 25 ans chez 46 000 femmes [47] montrent qu'il n'y a aucune élévation du risque de cancer du sein ni de la mortalité par cancer du sein chez les femmes qui prennent ou ont pris une contraception hormonale.

b- Cancer du col de l'utérus :

L'effet de la contraception hormonale sur cancer du col de l'utérus est également très discuté. De nombreuses études montrent une augmentation de la mortalité par cancer du col de l'utérus chez les femmes ayant pris la pilule contraceptive, sans pouvoir affirmer de lien de causalité [47][50][55][56]. En effet, les études sont très difficiles sur le plan méthodologique

est comportent des biais concernant notamment les cofacteurs tels que le tabac, la sexualité plus active et sans préservatif des femmes sous contraception orale, les frottis plus fréquents chez ces femmes [12].

Pour certains, les œstroprogestatifs faciliteraient l'infection par HPV ainsi que son action dans la carcinogénèse, mais cela reste à confirmer [12].

c- Cancer du foie :

En 2005, l'IARC a conclu que les œstroprogestatifs oraux augmentent de façon significative le risque de cancer hépatocellulaire chez les femmes n'ayant aucun facteur de risque d'hépatite B ou de maladie hépatique chronique [44]. L'IARC s'est basé uniquement sur des études cas/témoins, mais ne disposait d'aucune étude de cohorte concluante [45]. Une méta-analyse publiée en 2007 [57], basée sur 12 études cas/témoins, n'a pas permis d'établir de lien entre les contraceptifs oraux et le cancer hépatocellulaire. L'étude de l'Oxford Family Planning Association [50] n'a pas pu non plus établir de lien. En effet, le cancer hépatocellulaire est très rare en l'absence de maladie chronique du foie, encore plus les femmes de moins de 50 ans et les études sont donc méthodologiquement très difficiles à réaliser [45].

III-Utilisation de la pilule contraceptive au quotidien

A- Prescription d'une pilule contraceptive

1- Avant de débiter une pilule : éliminer les contre-indications :

Avant toute prescription de pilule contraceptive, un interrogatoire minutieux est indispensable. Il doit porter sur les antécédents personnels et familiaux de la patiente, ainsi que sur ses antécédents gynéco-obstétricaux. Il doit être associé à un examen clinique. En effet, les contre-indications doivent être recherchées ainsi que les situations qui nécessiteraient une surveillance particulière avant l'initiation de ce type de contraception, mais aussi lors des consultations pour renouvellement de la prescription.

L'Afssaps a établi les contre-indications suivantes, pour les pilules œstroprogestatives [58]:

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ;
- Accidents thromboemboliques artériels (épisode en cours ou antécédent) ;
- Accidents thromboemboliques veineux (épisode en cours ou antécédent) tels que thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire ;
- Prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles ;
- Maladie cérébrovasculaire ou coronarienne ;
- Hypertension artérielle non équilibrée ;
- Valvulopathie ;
- Troubles du rythme thrombogènes ;
- Diabète compliqué de micro- ou de macro-angiopathie ;
- Tumeur maligne connue ou suspectée du sein ;
- Carcinome de l'endomètre ou toute autre tumeur œstrogène-dépendante connue ou suspectée ;
- Adénome ou carcinome hépatique, affection hépatique sévère jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique ;
- Hémorragies génitales non diagnostiquées ;
- Tumeurs hypophysaires ;
- Connectivites ;
- Porphyries.

L'OMS retient en complément les contre-indications suivantes [59]:

- Allaitement (< 6 semaines après l'accouchement, déconseillé entre 6 semaines et 6 mois). La prescription est déconseillée dans les AMM ;
- Post-partum (< 21 jours) ;
- Consommation excessive de cigarettes (> 15 cigarettes par jour, CI relative < 15 cigarettes par jour) (si âge > 35 ans) ;
- Hypertension sévère (pression artérielle systolique PAS > 160 ou pression artérielle diastolique PAD > 100) ; une HTA bien contrôlée et mesurable et une HTA modérée (pression artérielle systolique PAS > 140 ou pression artérielle diastolique PAD > 90) sont considérées comme des contre-indications relatives ;
- Chirurgie majeure avec immobilisation prolongée ;
- Migraine sans symptôme neurologique focal chez une femme d'âge > 35 ans ou migraine avec symptômes neurologiques focaux ;

- Hyperlipidémie avérée ;
- Diabète installé depuis plus de 20 ans ;
- Cholécytopathie actuelle ou traitée médicalement, antécédents de cholestase liée à une utilisation passée de contraception orale (CO).

Les œstroprogestatifs sont également déconseillés en cas [58] :

- D'obésité (IMC > 30) ;
- De tumeurs bénignes du sein et affections de l'utérus (hyperplasie, fibrome) ;
- D'existence de varices ;
- D'antécédents d'hypertension artérielle gravidique.

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà vu, l'Académie de médecine déconseille également les œstroprogestatifs en cas d'antécédent thromboembolique familial sévère même en l'absence de thrombophilie biologique et recommande son arrêt en cas d'intervention chirurgicale ou en cas d'alitement prolongé si un anticoagulant n'est pas proposé [27].

En ce qui concerne les pilules microprogestatives, l'Afssaps retient les contre-indications suivantes [58] :

- Grossesse connue ou suspectée ;
- Hypersensibilité à l'un des composants ;
- Accident thromboembolique veineux évolutif ;
- Présence ou antécédents de pathologie hépatique sévère, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés ;
- Tumeurs sensibles aux progestatifs ; cancer du sein et cancer de l'endomètre.

Les pilules microprogestatives sont déconseillées en cas [58] :

- D'affection mammaire ou utérine (hyperplasie, fibrome) ;
- De dysfonctionnement ovarien ;
- D'antécédent ou risque de grossesse extra-utérine.

2- Indications d'un bilan sanguin dans le cadre d'une contraception orale :

Le premier bilan sanguin comportant la glycémie à jeun, le cholestérol total et la triglycéridémie peut être réalisé 3 à 6 mois après l'introduction d'une contraception œstroprogestative pour les femmes qui n'ont pas d'antécédent personnel ni familial de maladie métabolique ou thromboembolique, qui ne fument pas et qui ont un examen clinique normal. Il doit être renouvelé tous les 5 ans en l'absence de nouvelles pathologies ou antécédents familiaux nouveaux [60].

Cependant, l'ANAES [60] recommande de réaliser ce bilan avant toute prescription tout particulièrement dans les situations suivantes :

- Antécédent familial d'hyperlipidémie étant donné le risque de pancréatite aiguë en cas d'hypertriglycéridémie majeure (majorée par les œstroprogestatifs) ;

- Risque de diabète : présence d'au moins un critère défini par l'American Diabetes Association (cf. Tableau 2).

TABLEAU 2 - Critères définis par l'American Diabetes Association devant faire rechercher un diabète chez des patients asymptomatiques ou non diagnostiqués [60].

La recherche d'un diabète devrait être envisagée chez tous les sujets de plus de 45 ans et si le bilan est normal le renouveler tous les 3 ans

Un bilan doit être prescrit chez des patients plus jeunes qui :

- sont obèses ($> 120\%$ du poids idéal ou ayant un indice de masse corporelle $= 27 \text{ kg/m}^2$) ;
 - ont un parent diabétique (patient du 1^{er} degré) ;
 - font partie d'ethnies à risque ; (afro-américaine, hispano-américaine, origine américaine)
 - ont eu un nouveau-né de poids élevé ($> 4\text{kg}$) ou un diabète gestationnel ;
 - ont une hypertension artérielle ($= 140/90\text{mmHg}$) ;
 - ont un HDL-cholestérol $= 0,35 \text{ g/l}$ et/ou un dosage des triglycérides $= 2,5 \text{ g/l}$;
 - sont diagnostiqués comme étant intolérants aux hydrates de carbone.
-

Comme nous l'avons vu précédemment, il n'est pas recommandé de prescrire une recherche biologique de thrombophilie à titre systématique en cas de prescription de contraception œstroprogestatives. Elle est cependant indiquée en cas d'antécédent familial de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire avant l'âge de 50 ans et en cas d'antécédents familiaux d'anomalies de l'hémostase même en l'absence d'antécédents personnels [27]. Le bilan biologique comportant le dosage du cholestérol total, triglycérides et glycémie est associé au bilan d'hémostase [60].

Le bilan d'hémostase comprend la détermination du temps de Quick, du temps de céphaline activée (TCA), le dosage de l'antithrombine, des protéines C et S et le test de résistance à la protéine C activée en présence de plasma déficient en facteur V [60].

Aucun bilan sanguin n'est nécessaire pour la prescription et le suivi d'une contraception par pilule progestative seule.

3- Initiation de la pilule :

Selon l'OMS, une femme ayant des cycles réguliers peut démarrer une pilule œstroprogestative ou progestative seule dans les 5 jours suivant le début de ses règles sans qu'aucun autre moyen de contraception n'y soit associé [59]. Certains auteurs recommandent, cependant, de débiter les œstroprogestatifs minidosés le 1er (au plus tard le 2^e) jour des règles, surtout en cas de cycles courts [12].

Les pilules œstroprogestatives ou progestatives seules peuvent également être débutés à n'importe quel moment du cycle (au-delà de 5 jours après le début des règles), même chez la femme présentant une aménorrhée, après avoir éliminé une grossesse. Une contraception complémentaire doit alors y être associée : pendant les 7 jours qui suivent s'il s'agit d'un œstroprogestatifs ou pendant les 2 jours qui suivent s'il s'agit d'un progestatif seul [59].

C'est la méthode du « quick-start » basée sur le fait qu'il faut 7 jours consécutifs de prise d'une contraception œstroprogestative pour empêcher l'ovulation de façon fiable et 2 jours consécutifs de prise d'une pilule progestative seule pour qu'elle ait un effet contraceptif sur la glaire cervicale [59].

B- Conséquences de l'oubli de pilule

1- En cas de contraception par pilule microprogestative :

Comme nous l'avons vu précédemment, l'effet anovulatoire des pilules microprogestatives est inconstant (sauf pour le désogestrel 75µg). L'ovulation n'est bloquée que dans 50% des cas, donc leur effet contraceptif est principalement dû à la modification de la glaire cervicale. Celle-ci commence à devenir hostile aux spermatozoïdes dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'une pilule et son efficacité est maximale au bout de 48 heures. Cet effet s'estompe aussi rapidement, puisqu'il y a à nouveau un passage des spermatozoïdes 27 heures après la prise de la dernière pilule [61].

C'est pourquoi :

- les pilules microprogestatives doivent être prises de façon continue,
- en cas d'oubli, il existe un risque de grossesse lorsque celui est supérieur à 3 heures,
- il faut attendre 48 heures après la reprise bien conduite de la pilule microprogestative pour que celle-ci exerce de nouveau un effet contraceptif.

Par ailleurs, les études montrent qu'il existe une « fenêtre fertile » qui correspond aux 5 jours qui précèdent l'ovulation et le jour qui la suit [62][63]. Cette période est le moment le plus favorable à l'initiation d'une grossesse. Elle s'explique par la durée de vie des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines (5 jours) ainsi que celle de l'ovocyte (24 heures). Le risque de grossesse en cas d'oubli de pilule contraceptive survient donc lorsqu'il y a eu au moins un rapport sexuel dans les 5 jours qui précèdent cet oubli [61].

2- En cas de contraception par pilule œstroprogestative :

Comme nous l'avons vu précédemment, l'axe hypothalamo-hypophysaire est mis au repos de façon durable après une période de prise de contraception œstroprogestative d'au moins 7 jours (donc à partir de la 2^e semaine de prise d'une pilule) [59]. Il semble peu probable qu'un oubli ponctuel de pilule, survenant après 7 jours de prise continue, soit suffisant pour exposer à un risque important d'ovulation. De plus, l'atrophie de l'endomètre a un effet anti-nidatoire qui semble plus important au cours de la 2^e et de la 3^e semaine de prise des œstroprogestatifs [61].

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà vu dans le chapitre II, il y a une reprise de la maturation folliculaire pendant l'intervalle libre et donc un risque d'autonomisation du follicule et d'ovulation si la contraception est retardée ne serait-ce que d'un jour.

Ainsi, on peut conclure que le risque de grossesse en cas d'oubli de pilule œstroprogestative est plus important lorsque cet oubli survient au cours de la première semaine de la plaquette ou lorsqu'il y a un retard dans la reprise d'une nouvelle plaquette, c'est-à-dire lorsque l'intervalle libre est supérieur à 7 jours [61].

Comme pour les pilules microprogestatives, pour qu'il y ait un risque de grossesse l'oubli doit être associé à un rapport sexuel dans les 5 jours qui le précèdent. Il faut également attendre 48 heures après la reprise bien conduite de la pilule, afin que les modifications de la glaire cervicale se produisent et pouvoir bénéficier à nouveau d'un effet contraceptif (bien que l'effet antigonadotrope mette, lui, 7 jours à être rétabli) [61].

3- Autres situations à risque d'échec de la pilule :

a- Vomissements :

Il n'y a pas d'études permettant de connaître précisément l'effet des vomissements et de la diarrhée en cas de prise d'une pilule contraceptive.

Etant donné que la concentration maximale plasmatique des progestatifs est atteinte environ 30 à 120 minutes après l'ingestion de la pilule, et celle de l'éthinylestradiol après 60 à 180 minutes, on considère qu'il existe un risque de mauvaise absorption de la pilule en cas de vomissements ou diarrhée sévère survenant dans les 3 heures qui suivent la prise. Il faut alors considérer qu'il y a eu « oubli » de la pilule et suivre la conduite-à-tenir recommandée dans cette situation [58].

b- Interactions médicamenteuses :

Les stéroïdes sont catabolisés au niveau du foie puis excrétés dans la bile. Cette élimination peut être accélérée par des médicaments inducteurs enzymatiques qui peuvent ainsi conduire à un échec de contraception hormonale.

L' Afssaps, reprenant les AMM et les recommandations de l'OMS, déconseille les traitements suivants lorsqu'une contraception hormonale est utilisée [58]:

- inducteurs enzymatiques (augmentation du métabolisme hépatique): anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, phosphophénytoïne, primidone, carbamazépine, topiramate, oxcarbazépine, felbamate), rifabutine, rifampicine, griséofulvine, millepertuis;
- certaines antiprotéases : ritonavir, nelfinavir, lopinavir, elfavirenz et névirapine;
- modafinil (risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil).

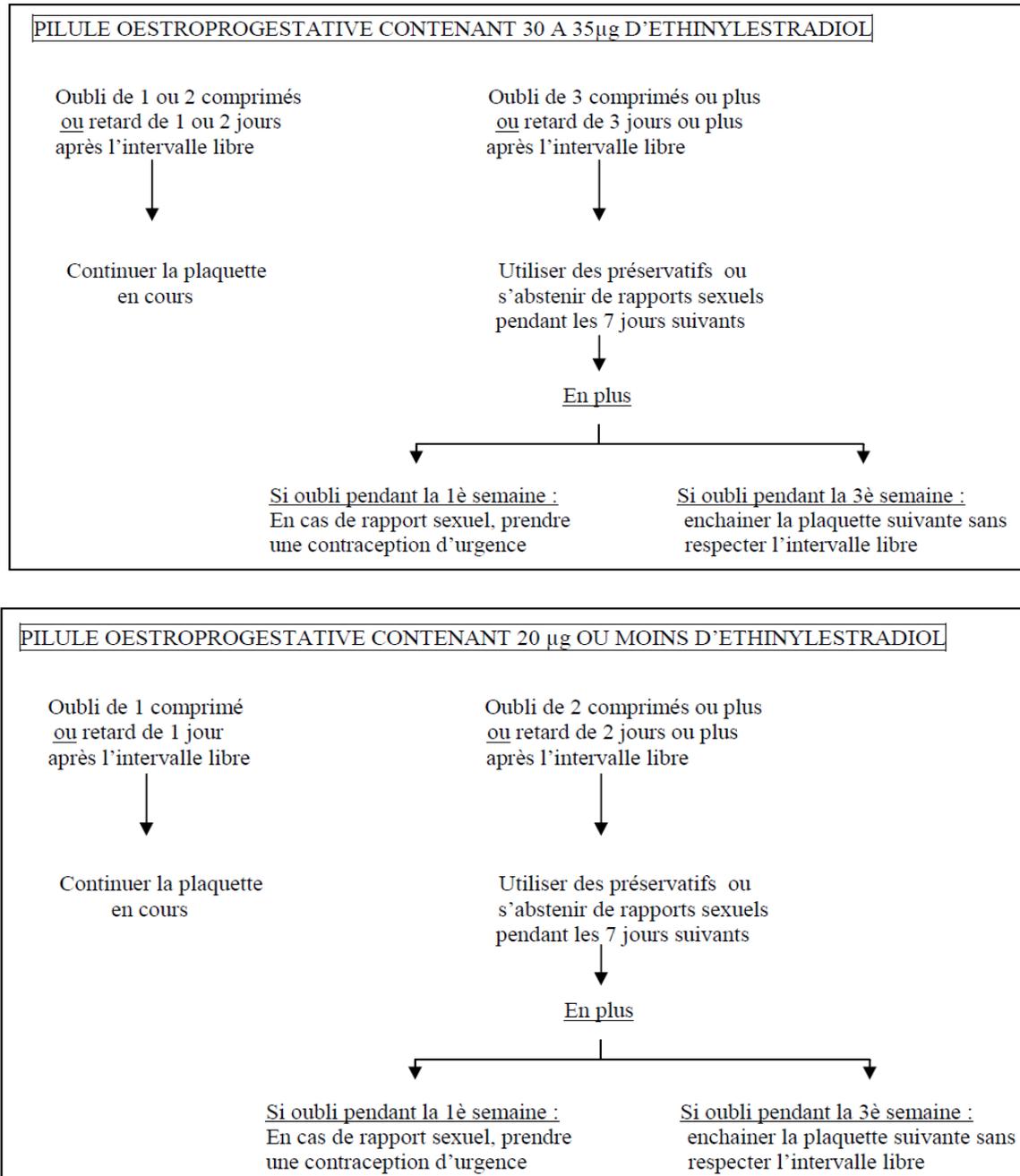
C- Conduite à tenir en cas d'oubli de pilule contraceptive

Il n'y a pas d'études permettant de connaître la « vraie » conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule contraceptive ni de comparer l'efficacité des différentes recommandations qui sont toutes arbitraires, plus ou moins complexes et régulièrement modifiées. Elles tentent de mettre en balance les résultats scientifiques et les considérations pratiques, mais il reste difficile de formuler des recommandations simples.

1- Recommandations de l'OMS

L'OMS a simplifié ses recommandations en 2005 [59], par rapports à celles de 2002 qui étaient trop complexes [64].

FIGURE 8 - Conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule contraceptive



En ce qui concerne les pilules microprogestatives, en cas d'oubli supérieur à 3 heures, l'OMS recommande de prendre le comprimé dès que possible et de s'abstenir de rapports sexuels ou d'utiliser des préservatifs pendant les 2 jours qui suivent. Une contraception d'urgence peut être envisagée.

2- Recommandations du groupe « oubli de pilule »

Le groupe « oubli de pilule », constitué par plusieurs experts français, a publié des recommandations sur la prise en charge des oublis de pilule contraceptive en 2011 [61]. Il estime qu'un oubli de pilule combinée correspond à un retard d'au moins 24 heures.

Etant donné qu'après 7 jours de prise de pilule combinée, il y a un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire de façon durable, les experts estiment que le risque de grossesse non désirée est important surtout au cours de la première semaine de la plaquette de pilule combinée. Pour les pilules microprogestatives (en dehors du désogestrel) qui ont un effet anovulatoire inconstant et dont l'effet sur la glaire cervicale cesse 27 heures après la prise de pilule (soit 3 heures après un oubli), le risque de grossesse non désirée en cas d'oubli est constant, quelque soit le moment de la plaquette.

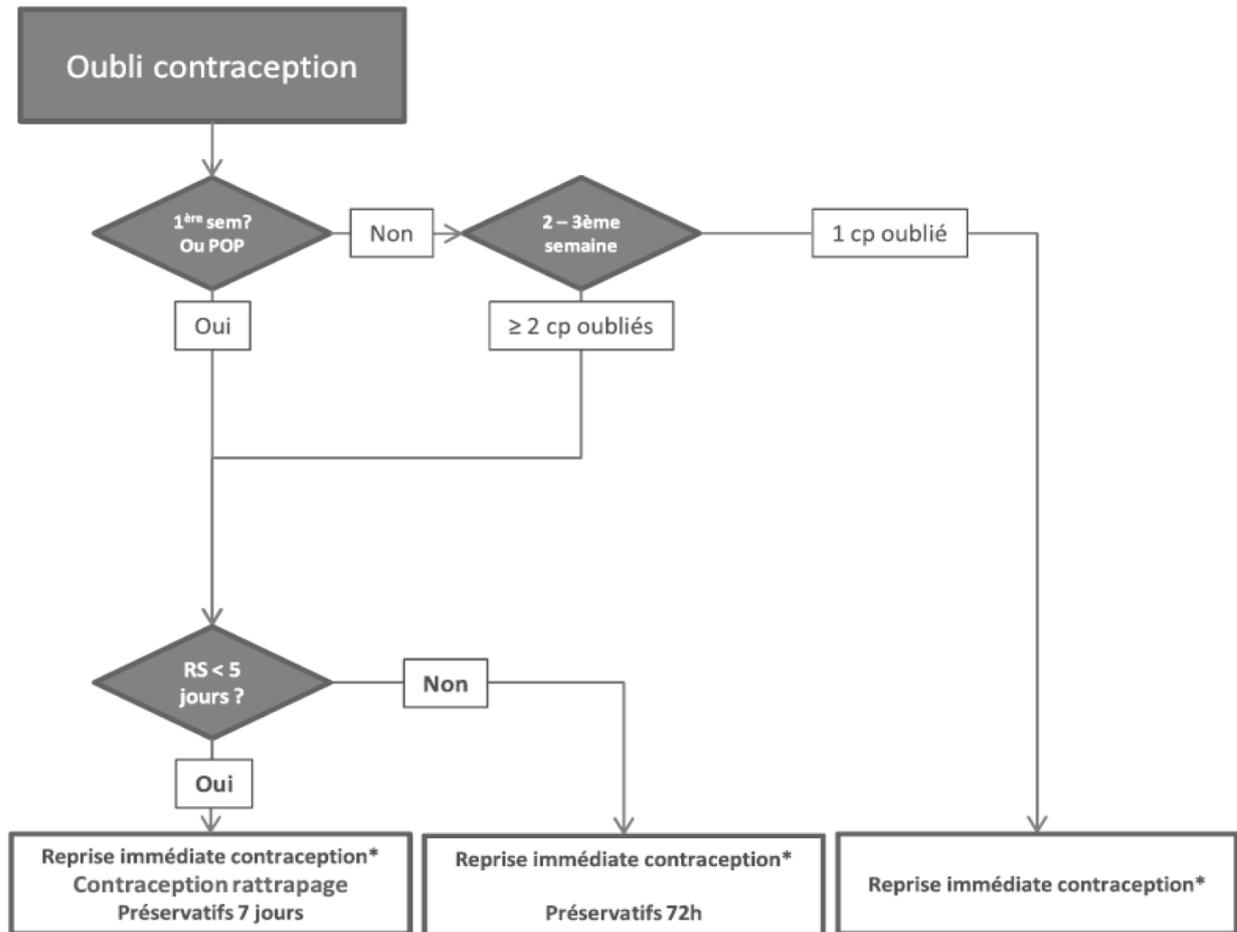
Compte tenu de la modification de la glaire cervicale dans les 24 à 48 heures après la reprise d'une pilule (combinées ou microprogestative), le groupe recommande l'utilisation d'une contraception mécanique pendant les 3 jours qui suivent le(s) oubli(s) (ce qui permet d'avoir 24h de sécurité).

La contraception d'urgence recommandée dans tous les cas est l'acétate d'ulipristal qui, contrairement au lévonorgestrel, a démontré pouvoir retarder l'ovulation même sur un follicule pré-ovulatoire (de plus de 18mm). Aucune étude ne permettant de connaître les interactions entre l'acétate d'ulipristal et les pilules combinées ou microprogestatives, la contraception mécanique doit être poursuivie jusqu'à l'élimination complète de l'acétate d'ulipristal, c'est-à-dire pendant 7 jours.

Ces recommandations [61] sont adaptées à la physiologie de la fécondation et à la pharmacologie des pilules hormonales.

Cependant, elles restent complexes car la conduite-à-tenir varie selon le moment où survient l'oubli et selon le nombre de comprimés oubliés. De même, la période d'utilisation d'une contraception mécanique varie selon s'il y a eu ou pas prise d'une contraception d'urgence.

FIGURE 9 – Conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule œstroprogestatives (groupe « oubli de pilule ») [61]



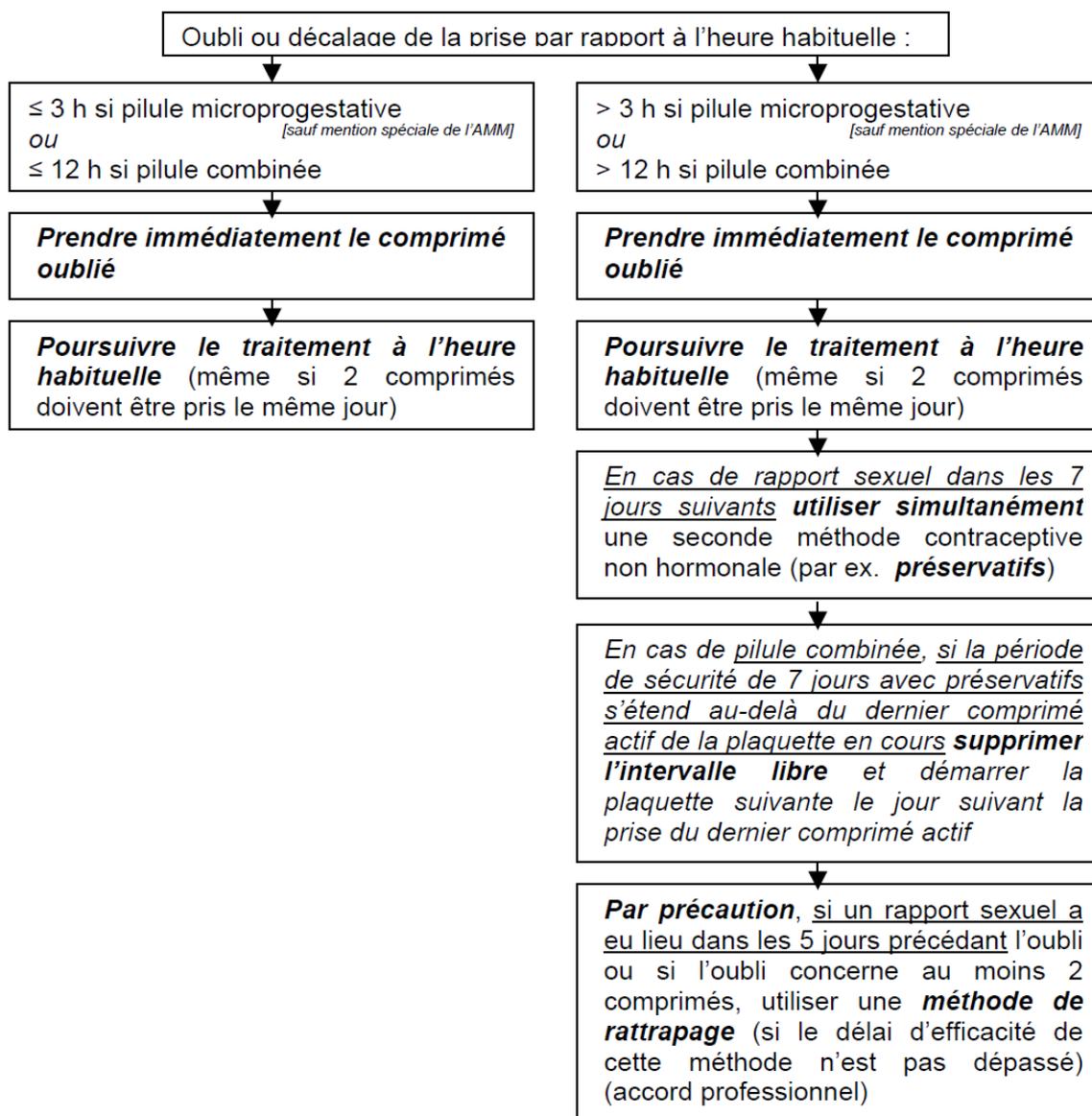
* S'il reste moins de 7 comprimés actifs sur la plaquette en cours, enchaîner avec la plaquette suivante sans interruption en jetant, s'il y en a, les éventuels comprimés inactifs

POP : Pilule contenant uniquement un progestatif, autre que le désogestrel (Progestative Only Pill) ; RS : rapport sexuel

3- Recommandations de l'HAS

Elles ont été élaborées par l'ANSM, l'HAS et l'INPES, et publiées en 2004 [58].

FIGURE 10 – Conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule contraceptive [58].



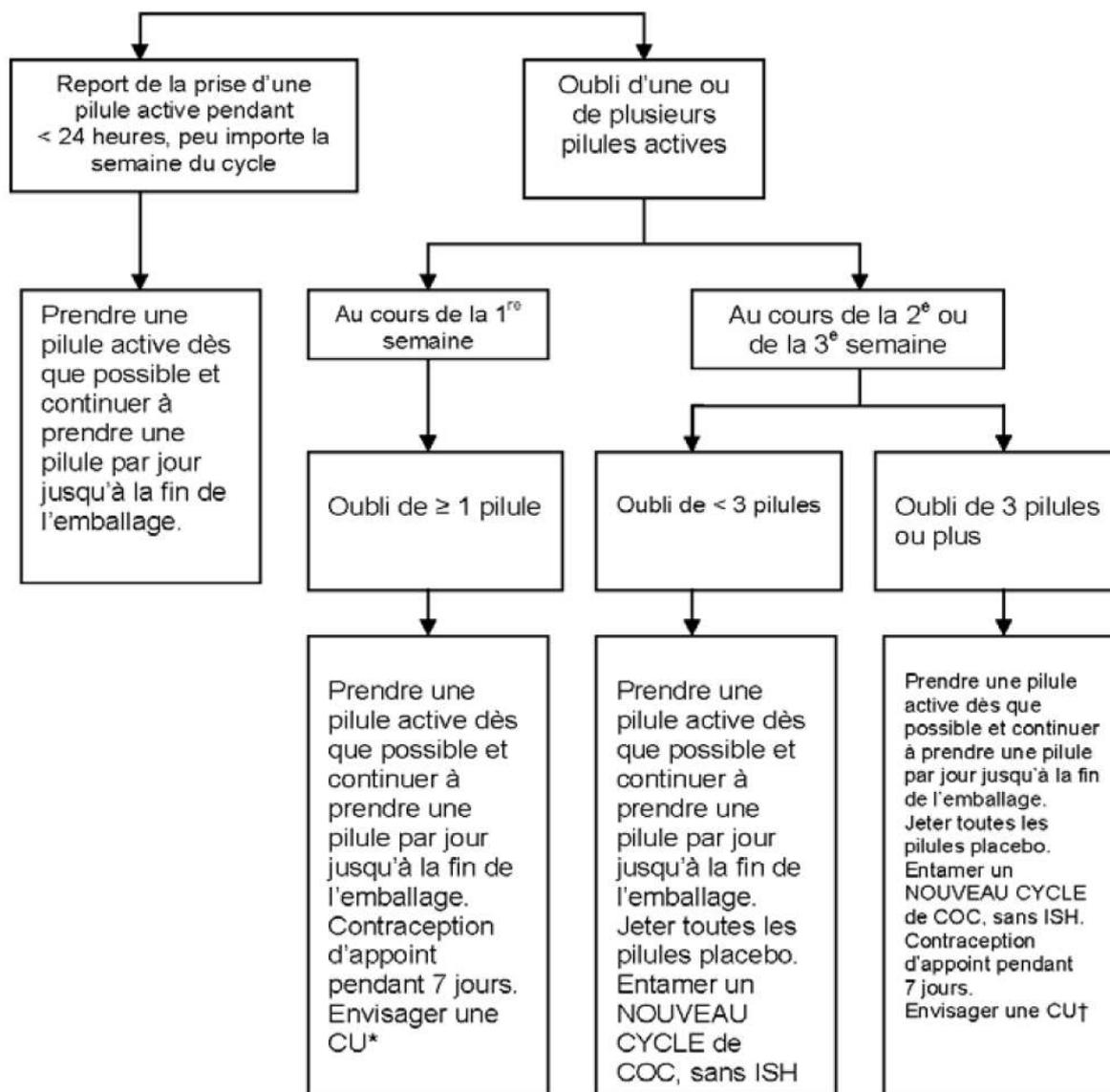
En ce qui concerne la pilule microprogestative contenant du désogestrel (Cérazette), le délai de l'oubli est de 12 heures (au lieu de 3 heures) du fait de son effet anovulatoire.

Ces recommandations ne tiennent pas compte de la différence de risque d'échec de la pilule selon le moment du cycle dans lequel survient l'oubli, ni selon le nombre de comprimés oubliés dans un même cycle. En plus, elles surestiment la période à risque après l'oubli, se basant sur le délai de reprise de l'effet antigonadotrope (7 jours) plutôt que sur la reprise des modifications de la glaire cervicale (2 jours).

Elles ont, cependant, le mérite d'être très simples et faciles à retenir et à appliquer par les femmes sous contraception orale, même lorsqu'elles passent d'une pilule à une autre.

4- Recommandations canadiennes

FIGURE 11 – Conduite à tenir en cas d'oubli d'une pilule œstroprogestative [65].



L'expression « dès que possible » peut signifier que 2 pilules devront être prises le même jour.

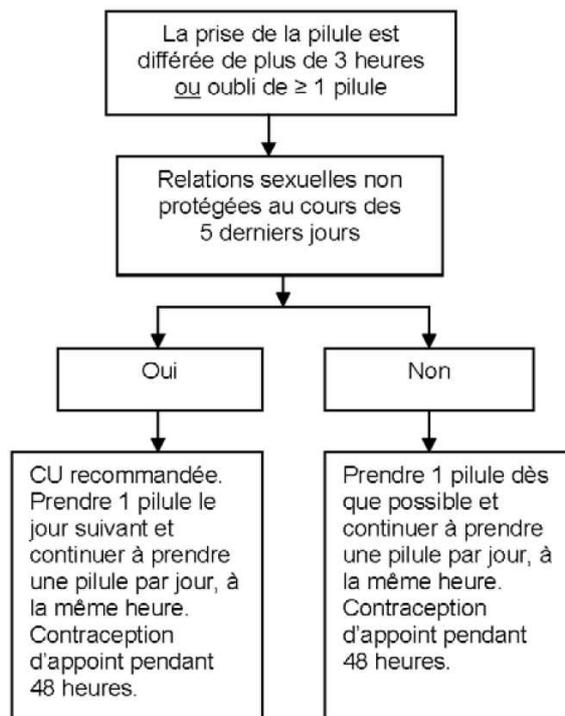
*Lorsque des relations sexuelles non protégées ont eu lieu au cours des 5 derniers jours.

†En présence d'une omission répétée ou prolongée.

ISH: Intervalle libre sans prise de pilule hormonale; COC: Contraception œstroprogestative; CU: Contraception d'urgence

Les recommandations canadiennes sont moins strictes que les recommandations françaises, et se rapprochent des recommandations du groupe d'experts français.

FIGURE 12 – Conduite à tenir en cas d’oubli d’une pilule microprogestative [65]

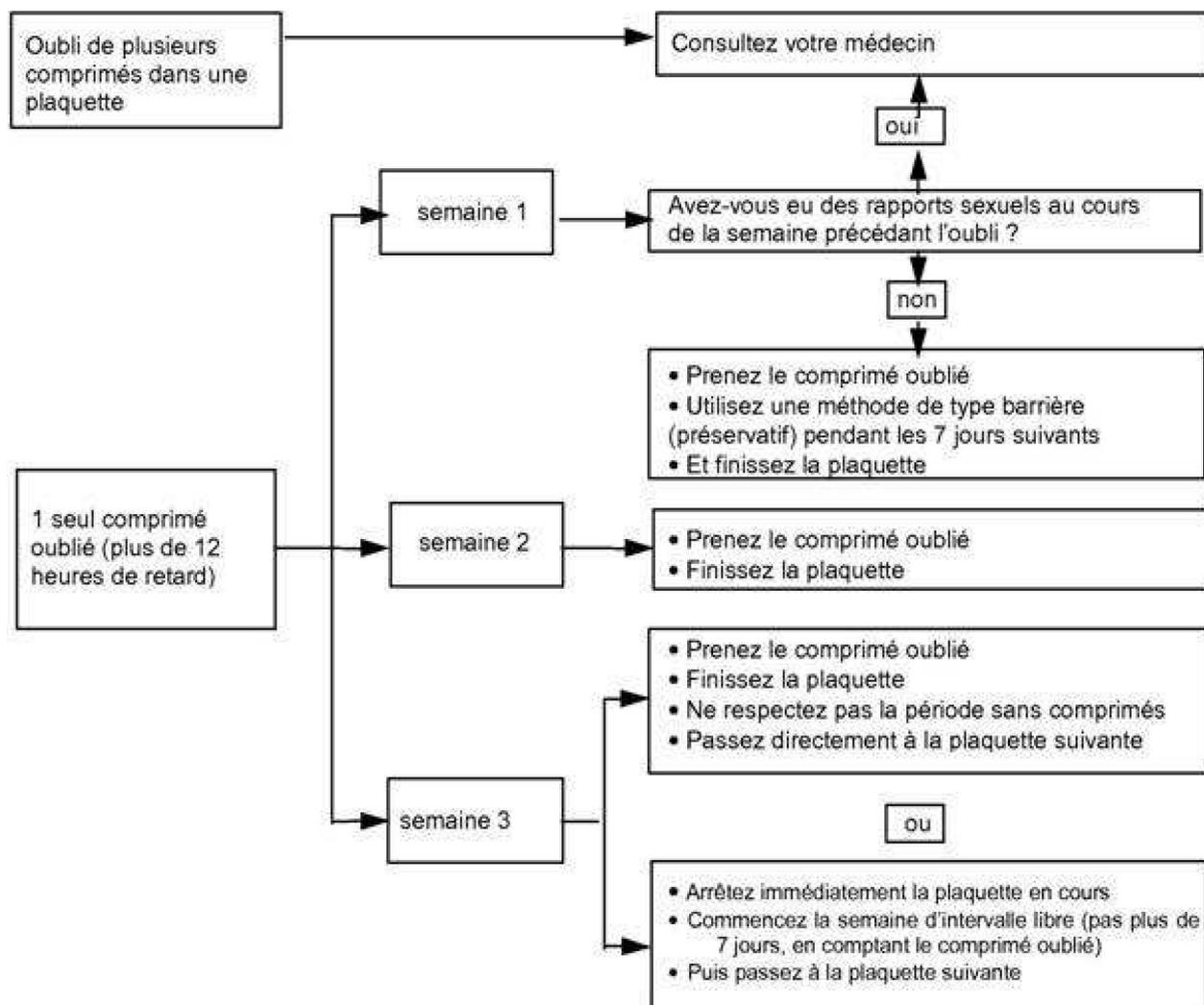


5- La notice des pilules contraceptives commercialisées en France

On retrouve les mêmes recommandations dans beaucoup de notices de pilules contraceptives commercialisées en France (telles que Leelo, Minidril, Adepal, Jasminelle, Trinordiol, Varnoline, Yaz par exemple) (cf. Annexes 1 à 7).

Elles tiennent compte du nombre de comprimés oubliés ainsi que du moment de l'oubli, considérant qu'un oubli isolé est à risque d'échec contraceptif surtout lorsqu'il survient au cours de la première semaine de la plaquette.

FIGURE 13 – Consignes retrouvées le plus souvent dans les notices des pilules commercialisées en France.



Cependant, certaines pilules contraceptives contiennent des consignes différentes, nettement simplifiées (comme Désobel, Melodia, Diane 35, Evépar) ou complexifiées (comme Qlaira) (cf. Annexes 1 à 7). Ce manque d'homogénéisation peut porter à confusion lorsque les femmes changent de pilule contraceptive.

Toutes les notices sont disponibles sur le site internet de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>) ou sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

DEUXIEME PARTIE : ETUDE

I- Matériel et méthode

A- Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive, monocentrique, menée au Centre de Planification et d'Education Familiale (CPEF) du CHU Antoine Bécclère pendant six mois (du 07 janvier 2013 au 07 juillet 2013).

Dans ce centre, le premier contact des femmes venant pour demander une IVG se passe systématiquement avec une conseillère conjugale lors d'un entretien. Au cours de celui-ci la femme bénéficie d'une écoute attentive et reçoit des informations concernant la contraception ainsi que les différentes méthodes d'IVG. Elle peut organiser les consultations avec le médecin et la réalisation de l'IVG selon la méthode qu'elle a choisie à l'issue de cet entretien, ou bien revoir la conseillère si sa décision nécessite plus de réflexion.

Ce centre assure également le suivi gynécologique régulier de femmes en âge de procréer ainsi que l'éducation individuelle et collective (dans des écoles par exemple) en matière de contraception et d'IVG.

B- Objectifs

La finalité de l'étude était de comprendre les raisons de l'écart entre le taux d'échec théorique et le taux d'échec pratique de la contraception orale et pouvoir ensuite réfléchir à des voies d'amélioration en matière d'éducation des patientes dans ce domaine.

La première partie de l'étude avait pour objectif de déterminer les raisons d'échec de la contraception orale à l'origine des demandes d'IVG, de les classer par ordre de fréquence, et donc de pouvoir, par la suite, adapter et cibler l'éducation des femmes sous pilule par ordre de priorité.

La deuxième partie consistait à déterminer les principales connaissances et lacunes des patientes concernant la gestion de leur contraception orale au quotidien, et plus particulièrement chez les femmes suivies régulièrement au CPEF sachant qu'elles y recevaient déjà une information claire, complète, orale et écrite à chaque consultation. Nous voulions connaître les points difficiles à retenir afin de pouvoir y insister dans le futur.

C- Déroulement de l'enquête

L'enquête a été réalisée en utilisant deux questionnaires soumis à deux populations de femmes différentes.

Un questionnaire appelé « questionnaire IVG » (cf. Annexe 8) énumérant les possibles causes d'échec de contraception orale était rempli par les conseillères conjugales lors de l'entretien initial de toutes les femmes demandant une IVG au CPEF. Toutes les femmes sous pilule contraceptive étaient incluses. Si des femmes considéraient que la cause de leur échec de

contraception n'était pas énumérée dans le questionnaire, elles pouvaient y répondre de façon ouverte.

Un autre questionnaire, appelé « questionnaire contraception » (cf. Annexe 9), portant sur des connaissances nécessaires à la bonne observance d'une contraception orale était mis à disposition des femmes consultant au CPEF pour le suivi de leur contraception. Ce questionnaire était rempli avant la consultation de « contraception » afin de ne pas fausser les réponses avec les explications fournies au cours de celle-ci. Des affiches aux murs annonçaient la réalisation de l'étude. Des petites pancartes placées au centre des tables de la salle d'attente expliquaient l'objectif de l'étude de façon à motiver les femmes à répondre au questionnaire.

En ce qui concerne cette partie de l'étude, nous avons respecté au maximum l'anonymat des femmes. Pour cela, les questionnaires étaient disposés sur toutes les tables de la salle d'attente. Nous avons également mis à la disposition des femmes une boîte où devaient être déposés les questionnaires remplis. Ainsi, elles pouvaient répondre au questionnaire en toute autonomie.

D- Questionnaires

1- Questionnaire « IVG » :

Le questionnaire (cf. Annexe 8) soumis aux patientes demandant une IVG était très court. Le seul critère d'inclusion était la prise actuelle ou récente de contraception orale.

Différentes causes d'échec étaient énumérées en rapport avec l'oubli de pilule, les difficultés de renouvellement, l'interruption de la pilule sans relais par une autre méthode de contraception. Une seule réponse était possible. Toutefois, si la femme estimait que sa situation ne correspondait à aucune de ces causes, elle avait la possibilité de répondre librement à la question. Son âge et le nom de sa pilule étaient également précisés.

2- Questionnaire « contraception » :

Le questionnaire (cf. Annexe 9) soumis aux patientes venant pour le suivi de leur contraception présentait un seul critère d'inclusion : être sous pilule contraceptive. Il contenait vingt-et-une questions à réponses fermées. Pour son élaboration, nous nous sommes fondés sur les recommandations de l'HAS.

a- Première partie :

La première partie (questions 1 à 5) posait des questions générales : âge de la femme, suivi gynécologique au CPEF, nombre d'années passées sous pilule contraceptive, satisfaction de la contraception actuelle, autres méthodes de contraception expliquées par le médecin.

b- Deuxième partie :

La deuxième partie (questions 6 et 7) portait sur les situations ayant amené les patientes à lire les consignes sur la conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule contraceptive (à l'occasion de la première prescription, à l'occasion d'un oubli, à l'occasion d'une situation à risque, de temps

en temps, sans raison précise), ainsi que l'origine de ces informations écrites. Nous demandions également, vers qui se tournaient les patientes en cas de besoin. Ainsi, nous espérions connaître les sources d'informations les plus utilisées par les femmes en matière de pilule contraceptive.

c- Troisième partie :

La troisième partie (questions 8 à 12) permettait de connaître le nom de la pilule utilisée et d'évaluer ensuite l'exactitude des réactions des femmes face à un oubli : délai à partir duquel la femme est exposée à un échec de pilule, dispositions prises les jours suivants (utilisation d'une contraception complémentaire ? Pendant combien de temps ?), utilisation d'une contraception d'urgence.

Cette partie visait ainsi à évaluer le comportement des femmes quant à la gestion de l'oubli de pilule contraceptive et avoir une idée de la proportion de femmes s'exposant à une grossesse non désirée par ignorance.

d- Quatrième partie :

La quatrième partie regroupait simplement 2 questions qui nous paraissaient essentielles dans la gestion d'une pilule contraceptive. Elles étaient rédigées sous la forme « le saviez-vous ? ». La première concernait une autre situation à risque d'échec : les vomissements. La deuxième concernait la possibilité de renouvellement de la pilule par le pharmacien face à une ordonnance périmée, ce qui évite la rupture intempestive de contraception orale (grande cause d'échec).

e- Cinquième partie :

La cinquième partie posait six questions très pratiques rédigées sous la forme « vrai/faux ». Elle permettait d'évaluer le comportement des femmes face à des situations à risque très concrètes.

Les deux questionnaires ont été soumis aux patientes sous format papier et ont, par la suite, été entièrement informatisés puis analysés avec Excel.

II- Résultats

A- Patientes demandant une IVG après un échec de pilule contraceptive

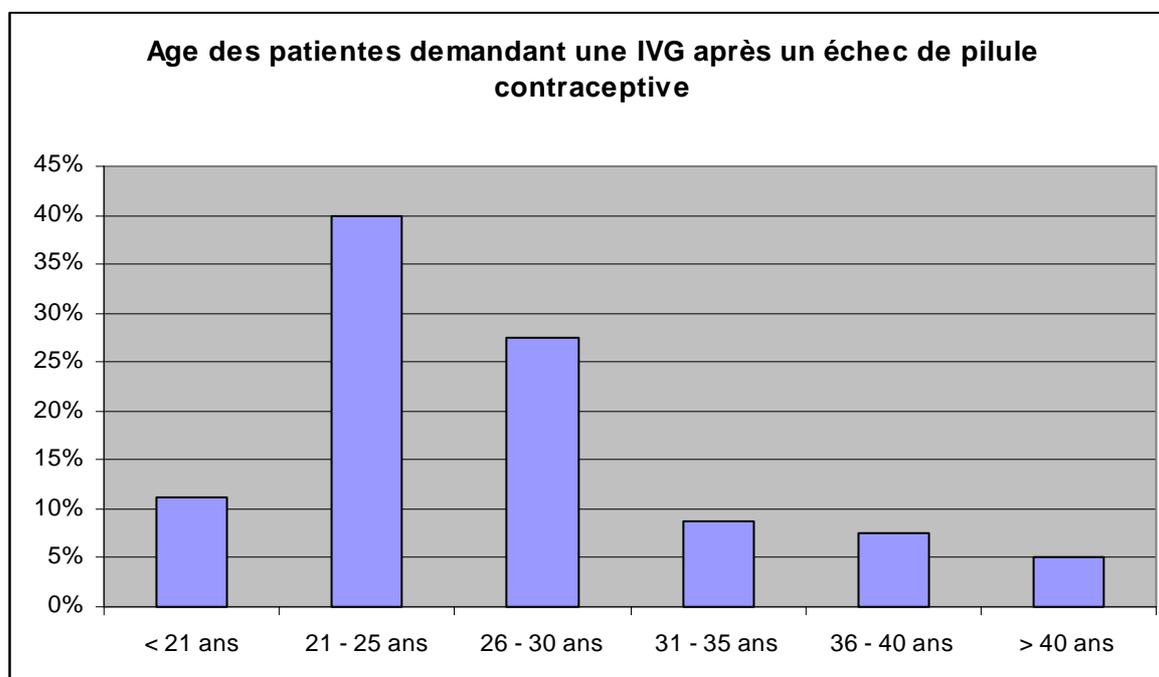
1- Recueil des questionnaires :

Nous avons pu recueillir quatre-vingt questionnaires auprès des femmes demandant une IVG alors qu'elles étaient sous pilule contraceptive. Tous les questionnaires étaient exploitables.

2- Age des patientes :

79% avait 30 ans ou moins et 67.5% des femmes avaient entre 21 et 30 ans. La moyenne d'âge était de 27 ans et la médiane de 25 ans.

AGE	Nombre	Pourcentage
Moins de 21 ans	9	11,25%
Entre 21 et 25 ans	32	40%
Entre 26 et 30 ans	22	27,50%
Entre 31 et 35 ans	7	8,75%
Entre 36 et 40 ans	6	7,50%
Plus de 40 ans	4	5%



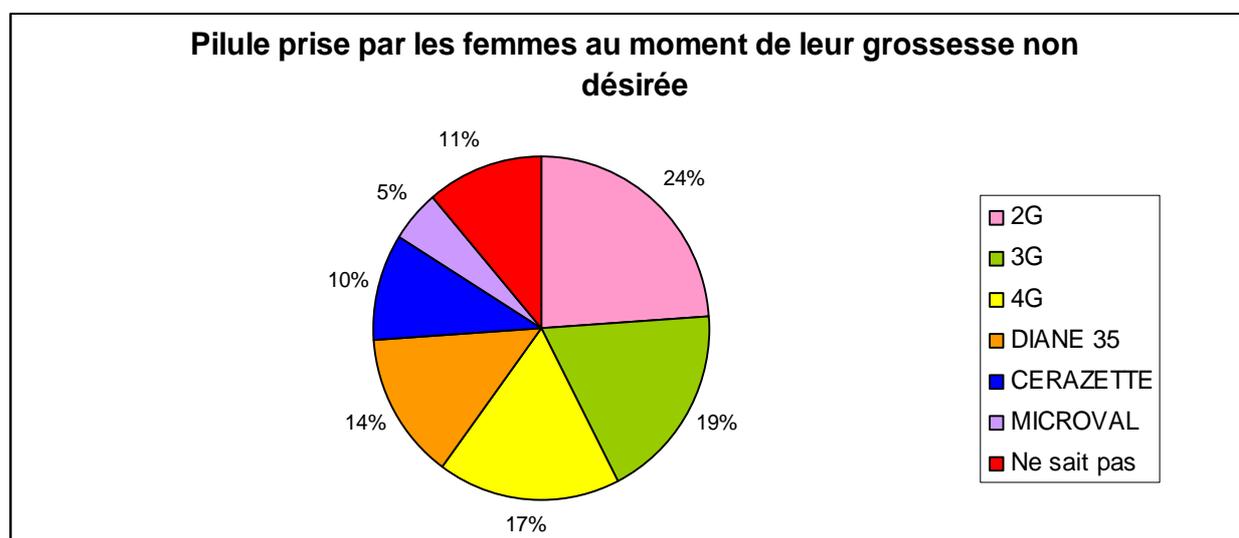
3- Pilules prises par les patientes :

11% des patientes ne connaissaient pas le nom de leur pilule contraceptive.

50% des patientes prenaient une pilule de 3^{ème} ou 4^{ème} génération ou à base d'acétate de cyprotérone au moment de cette étude.

Plus de 20% était sous pilule à base de lévonorgestrel.

Type de pilule	Nombre	Pourcentage
2 ^{ème} Génération	19	23,75%
3 ^{ème} Génération	15	18,75%
4 ^{ème} Génération	14	17,50%
Cyprotérone	11	13,75%
Cerazette	8	10%
Microval	4	5%
Ne sait pas	9	11,25%



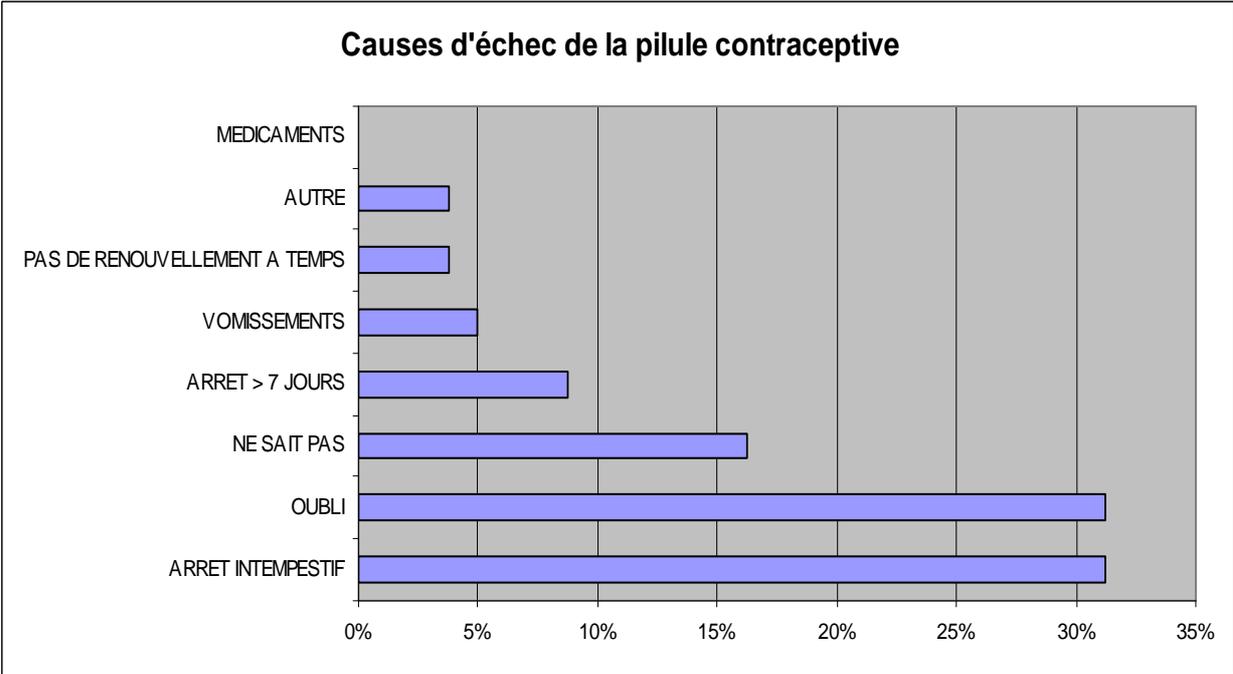
4- Causes d'échec de la pilule contraceptive :

Les deux premières causes d'échec de la pilule contraceptive sont, à pourcentage égal (31%), l'oubli d'un ou plusieurs comprimés et l'arrêt intempestif de la prise de la pilule.

Le terme « arrêt intempestif » désignant l'arrêt brutal et non encadré de la pilule contraceptive, en milieu ou en fin de plaquette, sans qu'aucun autre moyen de contraception ne soit utilisé en relai.

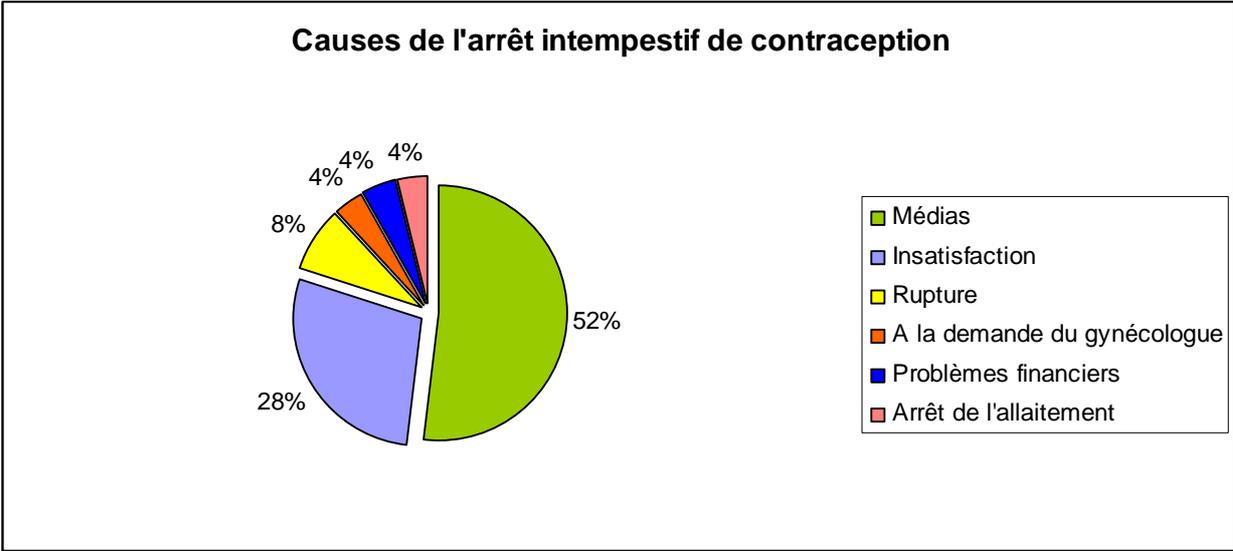
16% des femmes ont déclaré ne pas connaître la raison de l'échec de leur contraception. Presque 9% des femmes ont dit être enceinte à cause d'un retard dans la reprise d'une nouvelle plaquette.

Aucune patiente n'a déclaré avoir pris de médicaments pouvant être responsables de cet échec.



La première cause d'arrêt intempestif de la pilule, lors de cette étude, était de loin la polémique médiatique contre les pilules de 3^{ème} et 4^{ème} génération ainsi que contre les pilules à base de cyprotérone (plus de 50%). Un tiers des échecs survenus chez des femmes prenant des pilules incriminées était lié à cette polémique médiatique.

La deuxième cause d'arrêt intempestif est l'insatisfaction des femmes quant à leur pilule (28%).



B- Patientes suivies dans le cadre de leur contraception

1- Recueil des questionnaires :

Nous avons pu recueillir 130 questionnaires parmi lesquels 123 étaient exploitables. En effet, 7 questionnaires n'étaient que partiellement remplis.

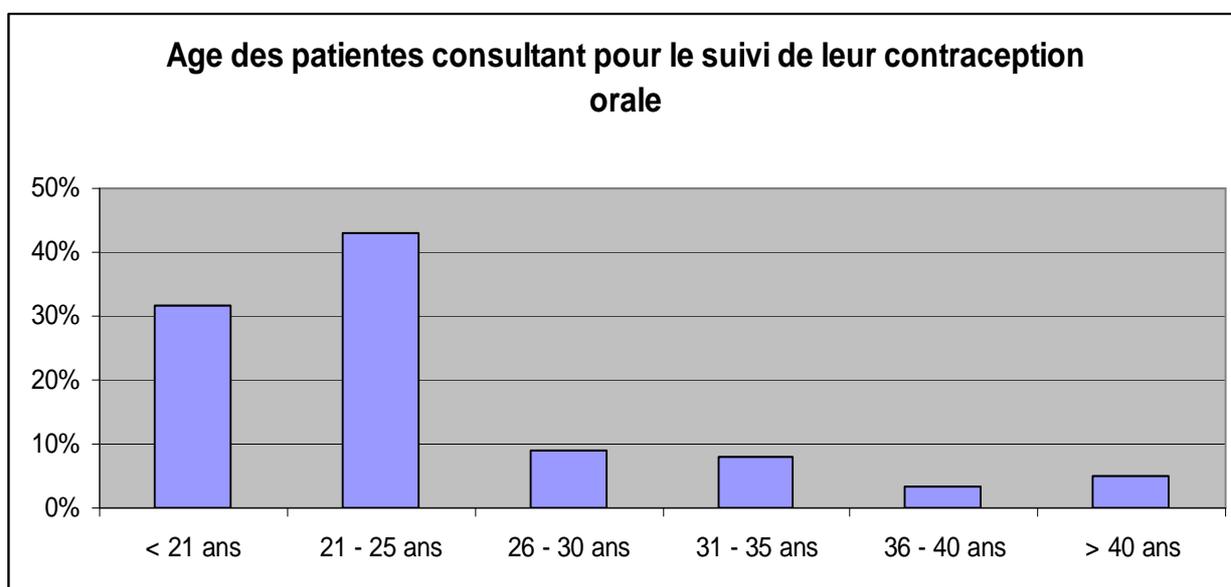
2- Première partie :

a- Profil des patientes :

- Age

Au CPEF, 75% des femmes interrogées, sous pilule contraceptive, avaient 25 ans ou moins. La moyenne d'âge était de 24 ans et la médiane était de 22 ans.

AGE	Nombre	Pourcentage
Moins de 21 ans	39	31,7 %
Entre 21 et 25 ans	53	43,1 %
Entre 26 et 30 ans	11	8,9 %
Entre 31 et 35 ans	10	8,1 %
Entre 36 et 40 ans	4	3,3 %
Plus de 40 ans	6	4,9 %

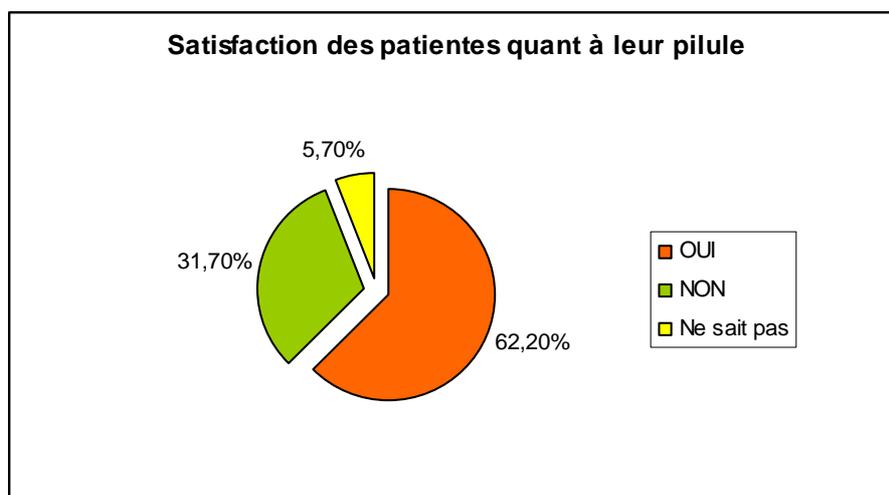


- Suivi dans le CPEF

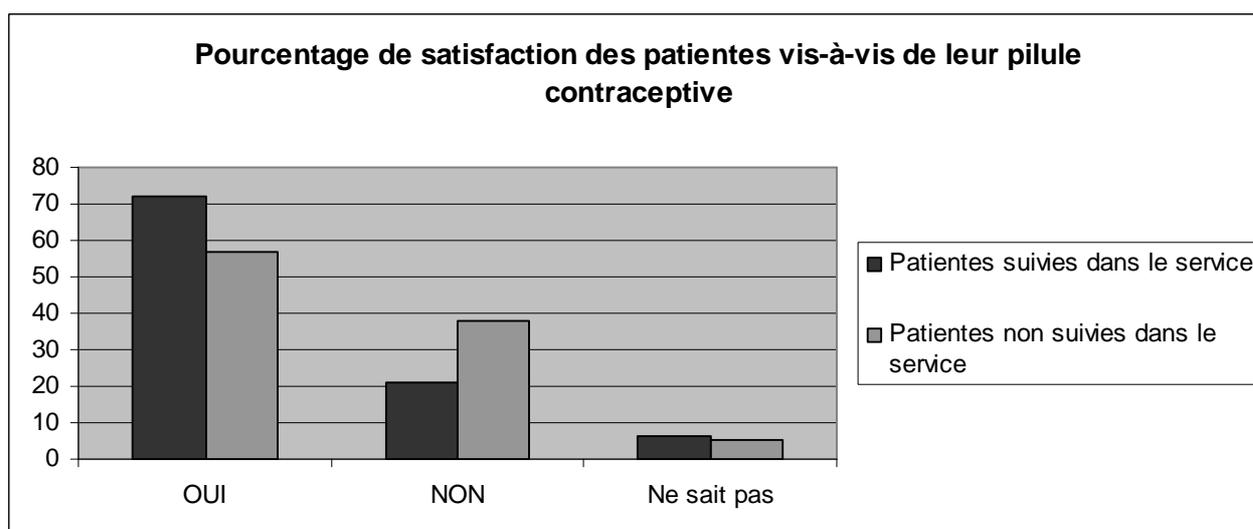
47 patientes ayant répondu au questionnaire étaient suivies dans le service, soit 38.2%.

- Satisfaction de la contraception actuelle

Une femme interrogée sur trois a déclaré ne pas être satisfaite de sa contraception.



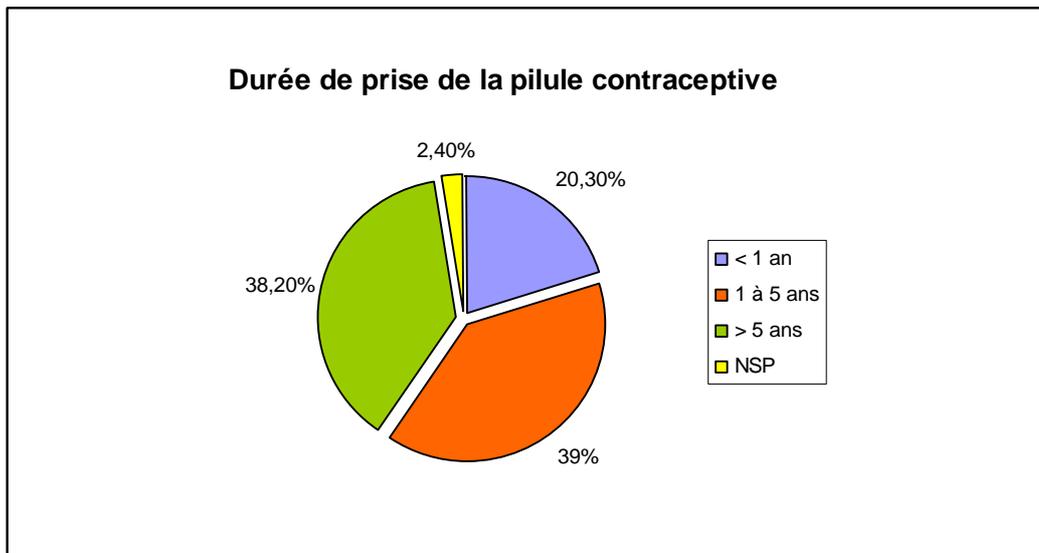
Parmi les femmes sous pilule suivies au CPEF, 72% disaient être satisfaites de leur contraception alors que seul 56% des femmes non suivies au CPEF l'étaient.



- Temps passé sous pilule contraceptive

20% des femmes interrogées étaient sous pilule depuis moins d'un an.

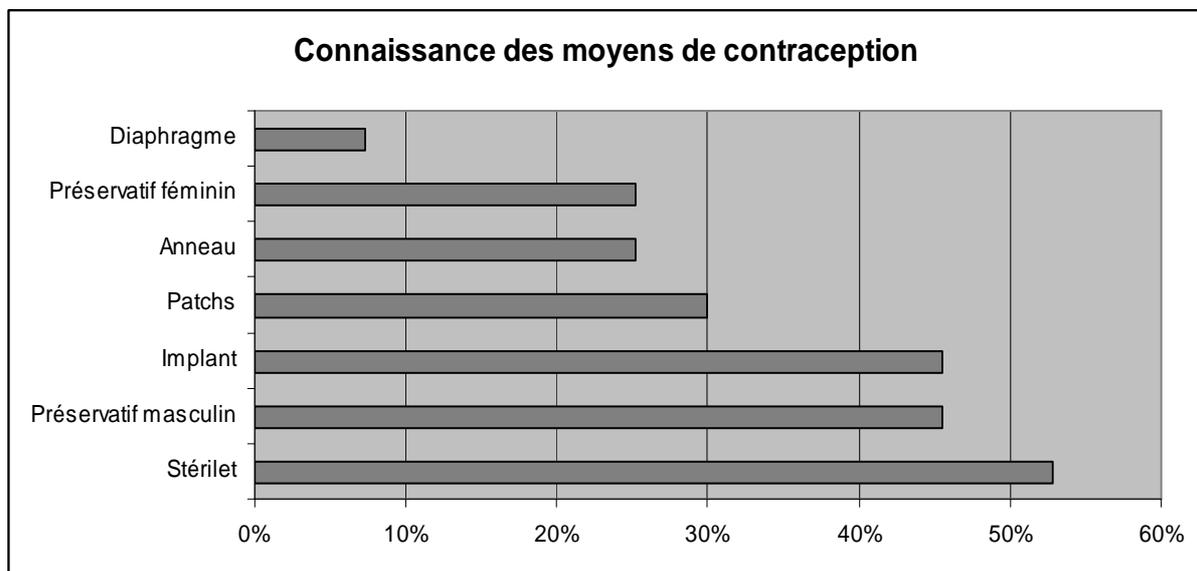
77% étaient sous pilule depuis plus d'un an et avaient donc de « l'expérience » dans ce type de contraception.



b- Autres moyens présentés par le médecin

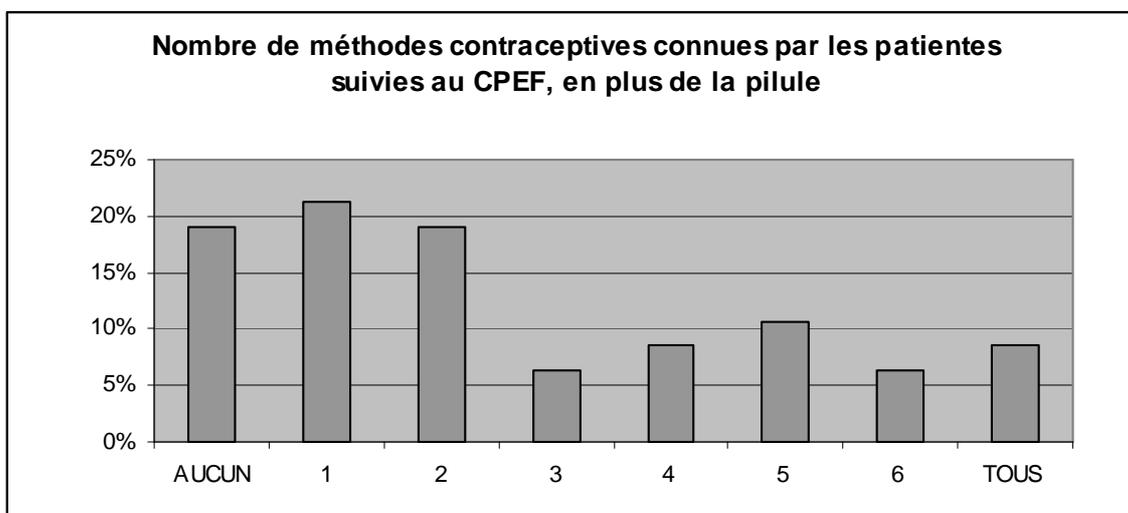
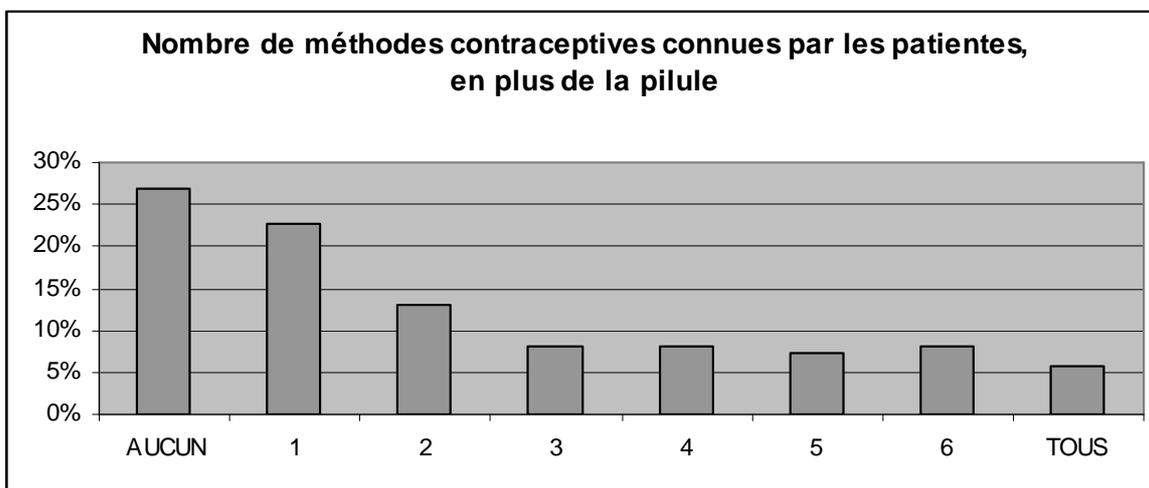
Le moyen de contraception le plus présenté par les médecins (en dehors de la pilule) était, d'après les patientes, le stérilet (53%). Venaient ensuite le préservatif masculin et l'implant (45%).

Le moyen de contraception le moins abordé par les médecins et les gynécologues était, d'après les patientes, le diaphragme (7%).



Plus d'une femme sur quatre ont déclaré s'être vues prescrire la pilule contraceptive par leur médecin et/ou leur gynécologue sans qu'aucun des deux ne leur ait jamais parlé des autres moyens de contraception disponibles. Pour les femmes suivies au CPEF cette proportion était d'une sur cinq.

Seulement 14% ont dit avoir été informées de quasiment toutes (6 méthodes) ou de toutes les autres méthodes contraceptives (15% pour les femmes suivies au CPEF).



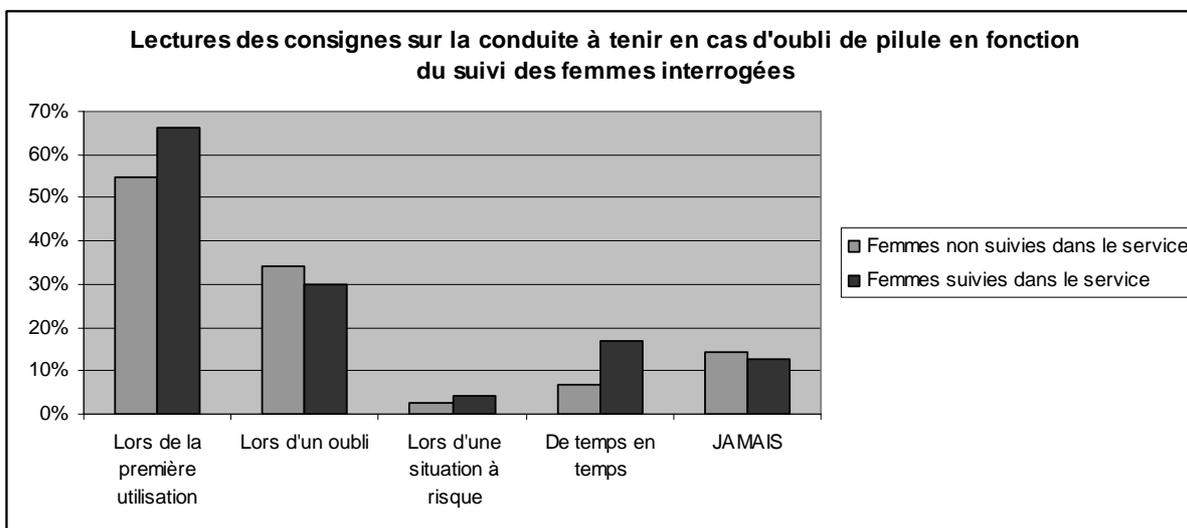
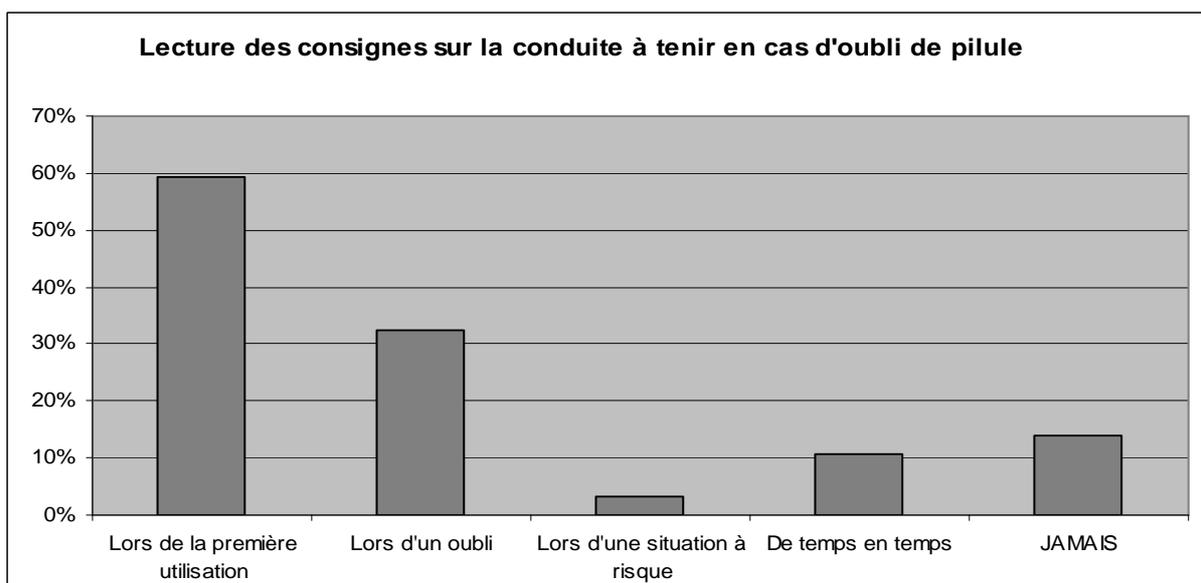
3- Deuxième partie :

a- Consignes écrites sur la conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule

14% des femmes interrogées ont dit ne jamais avoir lu les consignes sur la conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule. Il n'y avait pas de différence entre les femmes suivies dans le service et les femmes qui ne l'étaient pas.

Parmi les femmes suivies au CPEF, 70% semblaient anticiper en lisant ces consignes lors de la première prescription et/ou de temps en temps en dehors des situations à risque. 58% des femmes non suivies dans le service le faisaient.

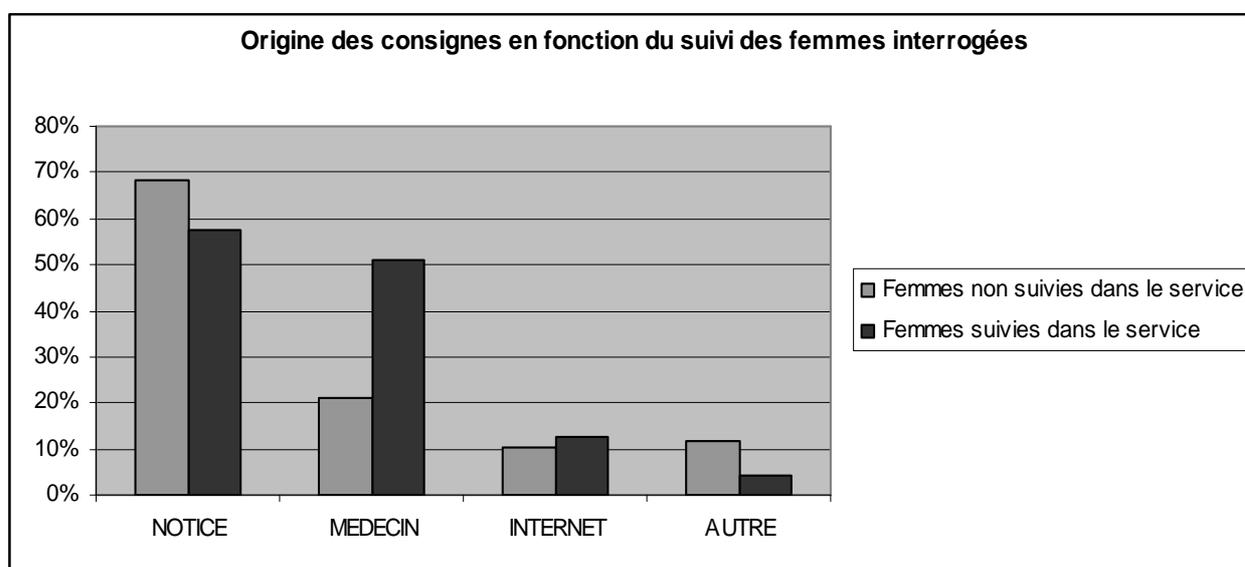
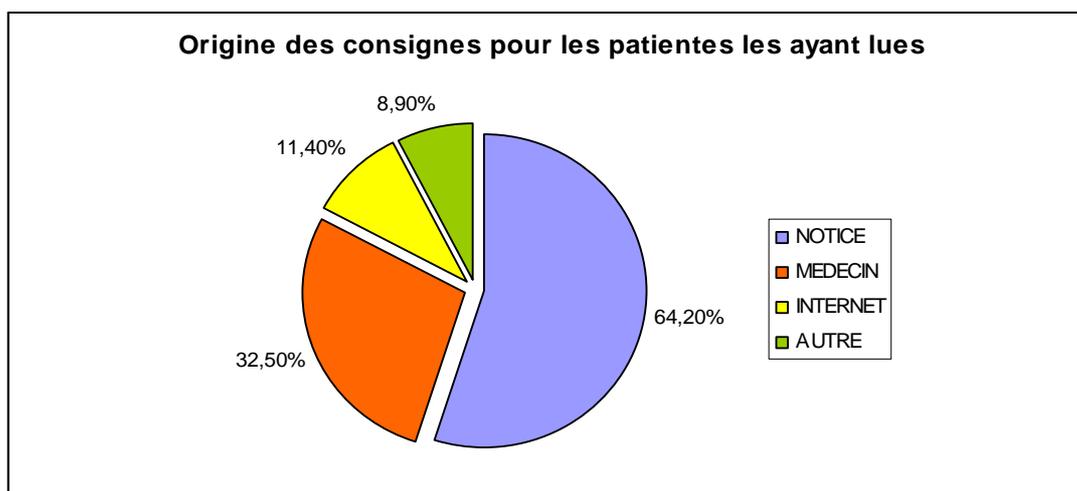
Seulement un tiers des femmes interrogées ont dit s'être déjà référées à ces informations écrites à l'occasion d'un oubli de pilule.



b- Origine des consignes lues par les patientes

La première source d'information écrite lorsque les femmes déclaraient avoir déjà lu les consignes sur la conduite à tenir en cas d'oubli de pilule était la notice de la pilule contraceptive (64%). Ensuite, venaient les papiers délivrés par le médecin (32.5%). Parmi les femmes suivies dans le CPEF, la première source d'information écrite restait la notice de la pilule (57%) mais les papiers donnés par le médecin semblaient être davantage consultés puisqu'ils l'étaient dans plus de 50% des cas.

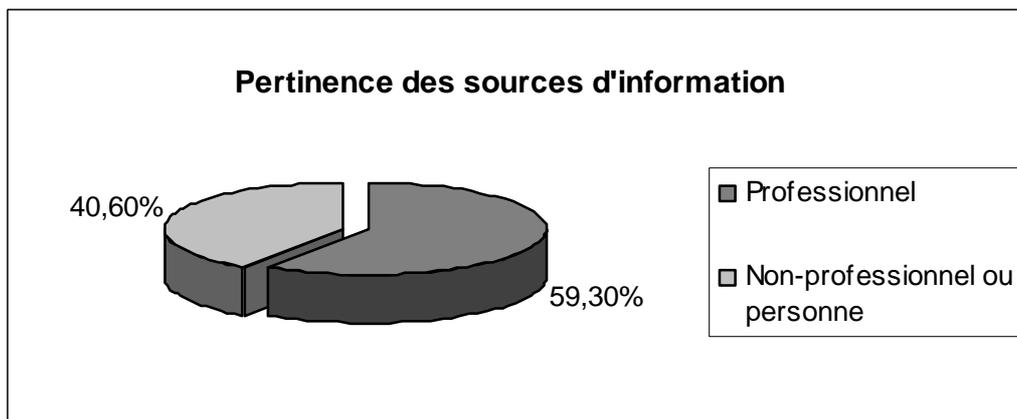
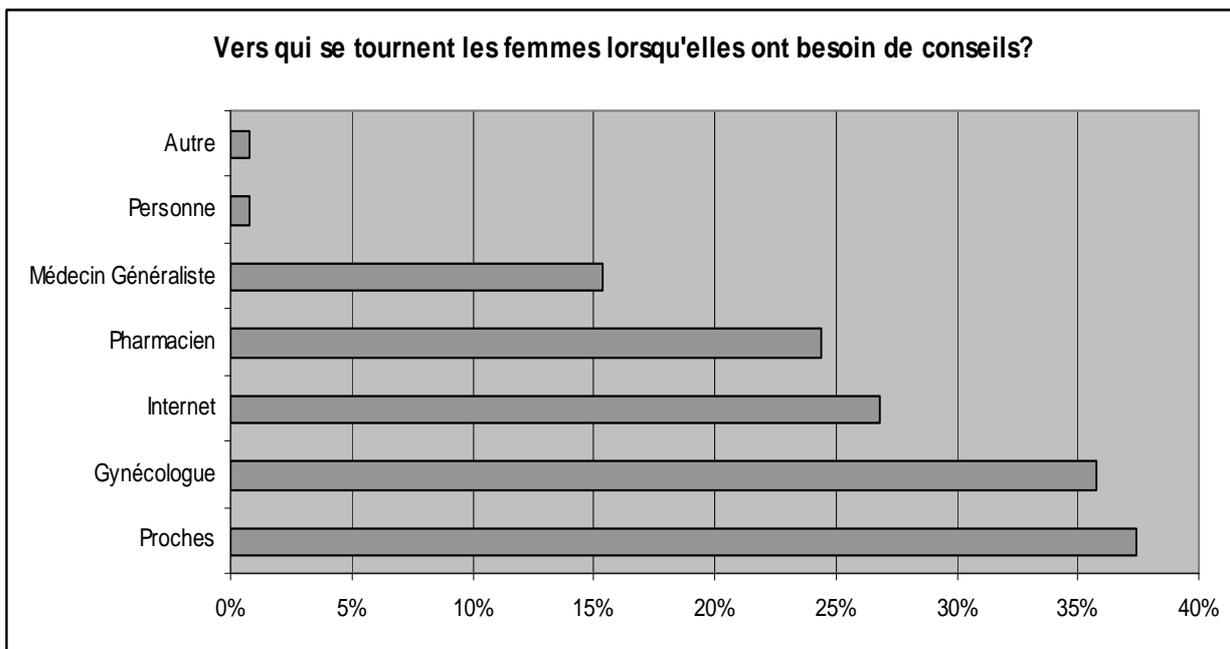
Parmi les autres sources d'informations écrites concernant la conduite à tenir en cas d'oubli de pilule contraceptive, les patientes ont cité : le gynécologue, le pharmacien, l'infirmière scolaire ainsi que de des brochures données par des amies.



c- Sources d'information en cas de doute

Lorsqu'elles avaient besoin de conseils concernant leur pilule, les femmes ont déclaré se tourner vers leurs proches (37%) et leur gynécologue (36%), puis vers internet (27%) et le pharmacien (24%). 60% des femmes faisaient donc appel à un professionnel, mais seulement 15% faisaient appel à leur médecin généraliste, soit deux fois moins que les proches ou le gynécologue. Seulement 1% des femmes ont déclaré ne pas chercher d'aide en cas de doute.

Plus de 40% des femmes ne faisaient appel à aucun professionnel.

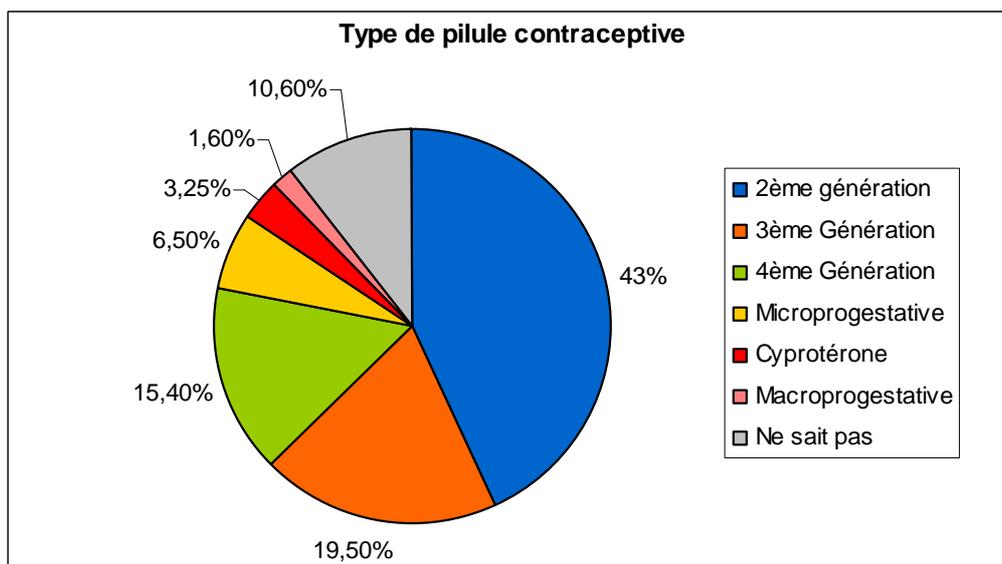


4- Troisième partie :

a- Pilules utilisées

Plus d'une femme interrogée sur dix ne connaissait pas le nom de sa pilule.

Les pilules les plus prescrites lors de cette étude étaient les pilules de deuxième génération (43%). 35% des femmes étaient sous une pilule de troisième ou de quatrième génération. 3.3% prenaient une pilule à base d'acétate de cyprotérone.



b- Durée de l'oubli exposant au risque de grossesse

Seulement 38% des femmes interrogées connaissaient le délai à partir duquel un retard de prise de pilule contraceptive expose à un risque de grossesse.

20% ont répondu de façon erronée mais avec un délai inférieur à celui qu'on attendait compte tenu de la pilule qu'elles prenaient. Elles ne se mettaient donc pas en danger.

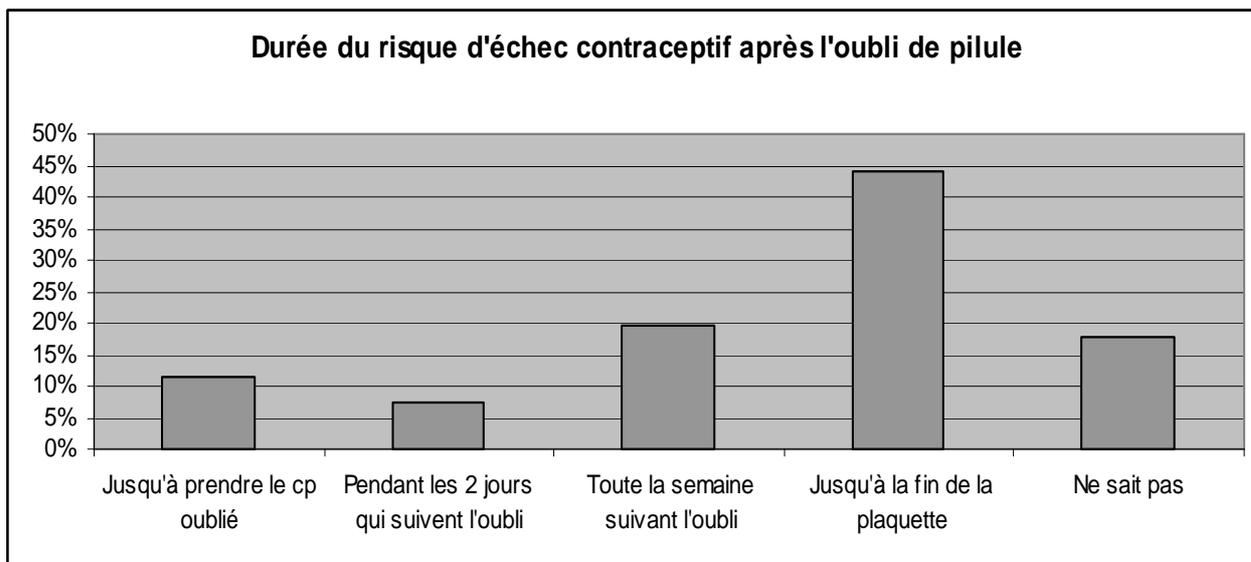
21% ont, à l'inverse, répondu de façon erronée mais avec un délai supérieur à celui attendu compte tenu de la pilule qu'elles prenaient.

8% des femmes ont déclaré ne pas connaître le nombre d'heures à partir duquel un retard de prise risquait de les exposer à une grossesse non désirée.

Pour 12% des femmes nous n'avons pas pu déterminer la justesse de leur réponse car elles étaient sous pilule macroprogestative n'ayant pas l'AMM en contraception ou alors, elles ne connaissaient pas le nom de leur pilule.

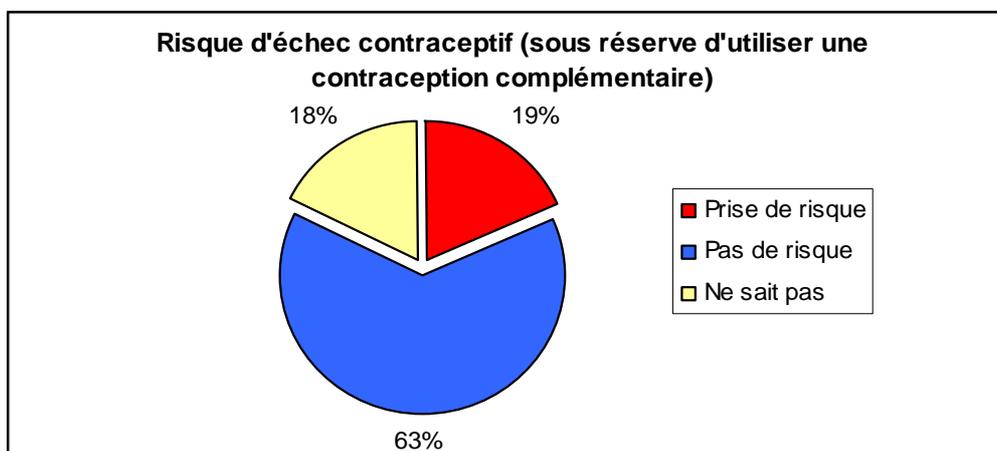
c- Précautions prises les jours suivant l'oubli

Seulement une femme sur cinq savait qu'après un oubli de pilule, il y a un risque de grossesse pendant toute la semaine qui suit cet oubli, même si elle reprend sa pilule correctement.



Nous avons considéré que les femmes interrogées qui répondaient que la durée du risque d'échec en cas d'oubli de pilule était d'une semaine (réponse correcte) ou persistait jusqu'à la fin de la plaquette (durée surestimée) n'étaient pas à risque de grossesse non désirée (sous réserve d'utiliser une contraception complémentaire pendant cette période). Elles étaient 63%.

Inversement, les femmes qui répondaient que la durée du risque d'échec en cas d'oubli de pilule était seulement de 2 jours ou que le risque disparaissait lors de la prise du comprimé oublié (durée à risque de grossesse non désirée sous-estimée) étaient considérées comme étant à risque de grossesse non désirée. Elles étaient 19%.



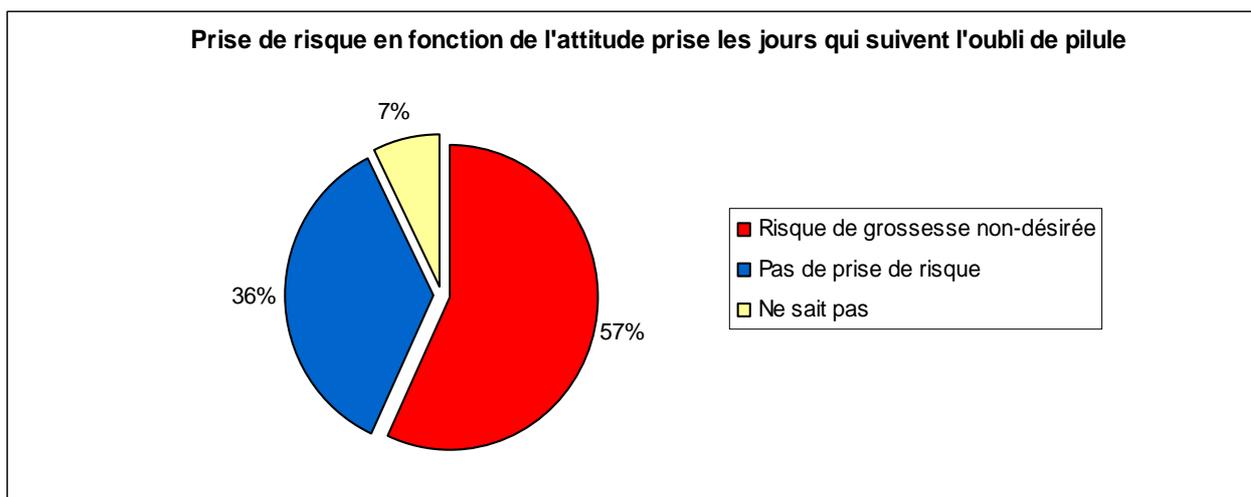
Seule la moitié des femmes interrogées a déclaré utiliser une contraception complémentaire pendant la période à risque. Malheureusement, 44% de femmes qui connaissaient ou surestimaient la période à risque, déclaraient ne pas prendre pour autant une contraception complémentaire.

En croisant les réponses aux questions sur la conduite à tenir les jours suivant l'oubli de la pilule contraceptive, nous avons considéré que les femmes étaient à risque de grossesse non désirée :

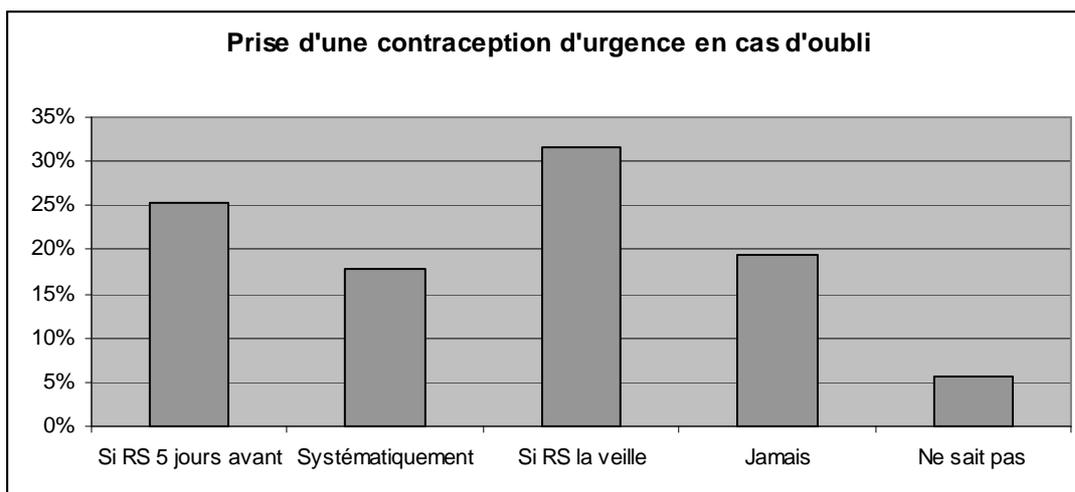
- soit lorsqu'elles sous-estimaient la période à risque
- soit lorsqu'elles ne prenaient pas de contraception complémentaire pendant la période à risque.

Inversement, nous avons considéré que les femmes ne prenant pas de risque étaient celles qui connaissaient ou surestimaient la période à risque et utilisaient une contraception complémentaire pendant cette période là.

Nous pouvons ainsi estimer qu'au moins 57% des femmes étaient à risque de grossesse non désirée lorsqu'elles oubliaient leur pilule contraceptive car elles ne maîtrisaient pas les consignes concernant l'attitude à avoir en matière de contraception complémentaire les jours qui suivaient cet oubli.



d- Utilisation d'une contraception d'urgence



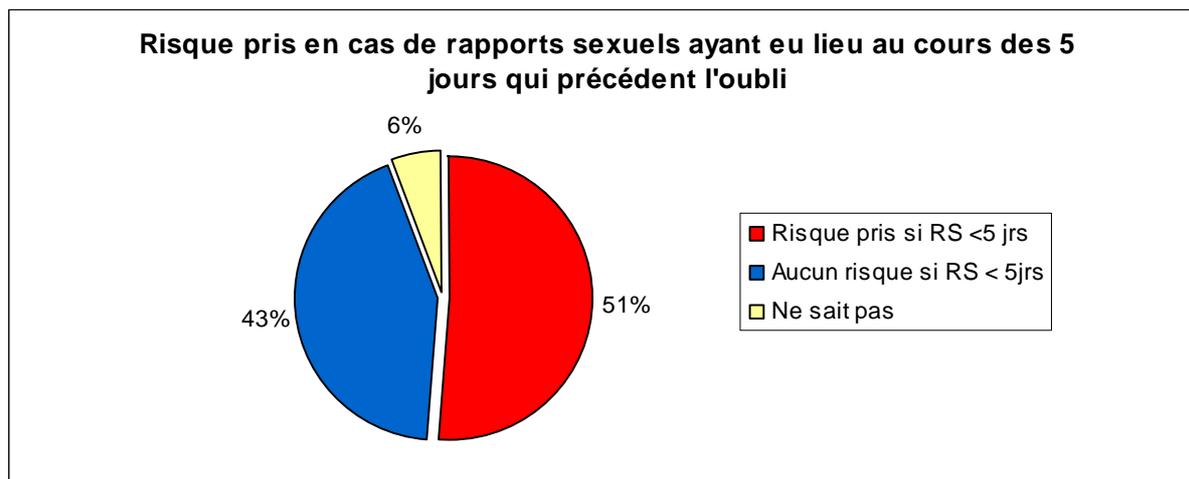
75% des femmes ont déclaré prendre une contraception d'urgence en cas d'oubli de pilule.

Nous avons considéré que les femmes qui répondaient qu'elles prenaient une contraception d'urgence uniquement en cas de rapports sexuels ayant eu lieu la veille de l'oubli, ou ne

prenant jamais de contraception d'urgence en cas d'oubli de pilule étaient à risque de grossesse non désirée.

Inversement, nous avons considéré que les femmes qui répondaient qu'elles prenaient une contraception d'urgence en cas de rapports sexuels ayant eu lieu 5 jours avant l'oubli (réponse exacte) ou systématiquement n'étaient pas à risque de grossesse non désirée.

Ainsi, au moins 51% des femmes sont à risque de grossesse non désirée lorsqu'elles oublient leur pilule contraceptive car elles ne maîtrisent pas l'utilisation complémentaire d'une contraception d'urgence.

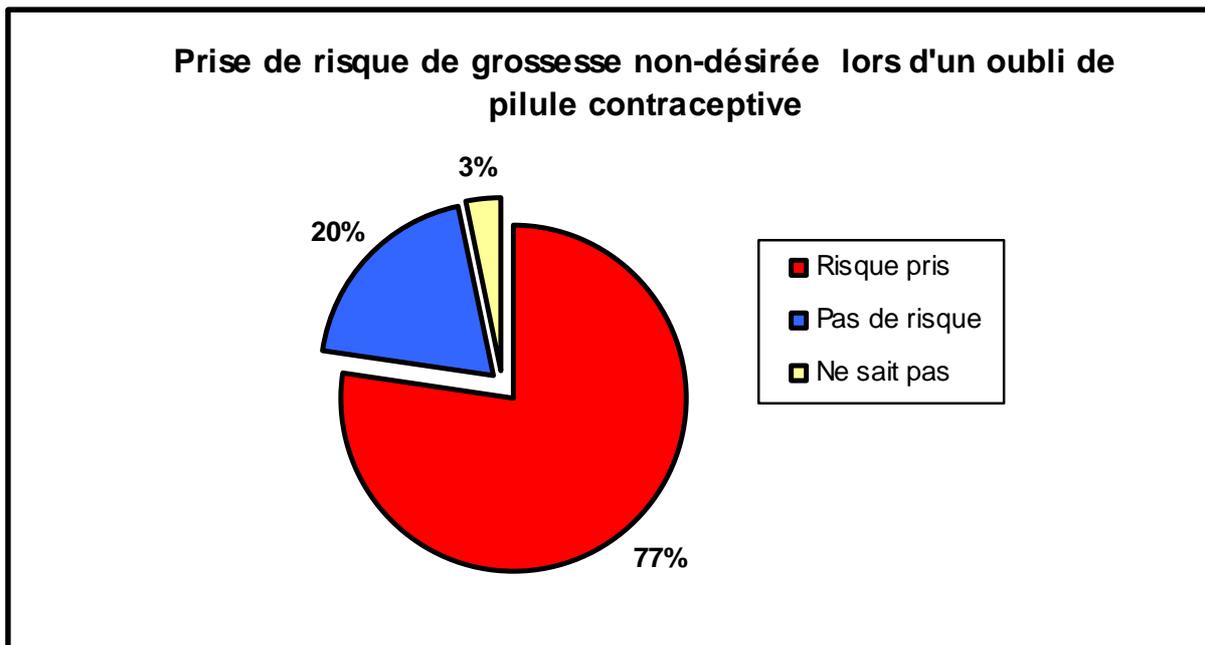


e- Risque d'échec de la contraception orale

Si on considère qu'une seule erreur suffit à entraîner une grossesse non désirée, lorsque nous croisons les réponses apportées concernant l'attitude prise par les femmes interrogées lors d'un oubli de pilule contraceptive en cas de rapports sexuels ayant eu lieu les 5 jours qui précèdent cet oubli et leur réaction les jours suivant cet oubli, nous obtenons un risque de grossesse non-désirée chez 77% des femmes interrogées (64% chez les femmes suivies au CPEF).

Pour 3% des femmes interrogées nous n'avons pas pu conclure si elles prenaient ou pas un risque (elles savaient qu'il fallait utiliser la contraception d'urgence et utiliser une contraception complémentaire, mais ne savaient pas combien de temps).

Ainsi, seulement une femme sur cinq est capable d'éviter une grossesse non-désirée lorsqu'elle oublie sa pilule (une femme sur trois pour les patientes suivies au CPEF).



5- Autres situations à risque :

52 % des femmes interrogées ont dit savoir que les vomissements étaient également une situation à risque d'échec de leur pilule contraceptive.

48 % des femmes interrogées ont déclaré savoir que le pharmacien était en mesure de leur délivrer la pilule contraceptive en dépannage sur présentation d'une ordonnance même périmée, si celle-ci datait de moins d'un an.

Seulement 32% des femmes interrogées connaissaient ces deux informations.

6- Situations pratiques, à risque d'échec :

Sur cette partie de l'étude, qui présente des situations très pratiques auxquelles les femmes sont souvent confrontées, aucune femme interrogée n'a répondu correctement à toutes les questions.

a- Initiation d'une contraception orale

Une femme interrogée sur quatre croyait encore qu'il fallait attendre le début des règles pour commencer une contraception par pilule.

	Il faut toujours débiter la pilule le 1er jour des règles	
	Valeur	Pourcentage
VRAI	92	74,80%
FAUX	30	24,40%
Ne sait pas	1	0,80%

b- Arrêt intempestif de la contraception orale

La moitié des femmes ont répondu qu'il n'y avait aucun risque à arrêter la pilule n'importe quand à partir du moment où le partenaire commençait à mettre des préservatifs.

	Il n'y a aucun risque à arrêter la pilule n'importe quand si on utilise des préservatifs après	
	Valeur	Pourcentage
VRAI	61	49,60%
FAUX	59	48%
Ne sait pas	3	2,40%

c- Reprise de la plaquette suivante

Plus d'une femme sur trois a répondu qu'il fallait attendre la fin des règles avant de commencer la plaquette suivante.

	Toujours attendre la fin des règles avant de commencer une nouvelle plaquette	
	Valeur	Pourcentage
VRAI	44	37,80%
FAUX	78	63%
Ne sait pas	1	0,80%

d- Prise de 2 comprimés simultanément

Une femme sur cinq a déclaré qu'il fallait attendre la prise suivante pour prendre le comprimé oublié... en dépassant ainsi systématiquement le délai à partir duquel elle s'expose à une grossesse lorsqu'elle oublie de prendre sa pilule.

	Lorsqu'on oublie la pilule, il faut attendre la prise suivante pour prendre les 2 cp en même temps	
	Valeur	Pourcentage
VRAI	25	20,30%
FAUX	97	78,80%
Ne sait pas	1	0,80%

e- Suppression de la « période d'arrêt »

Seulement une femme sur cinq a déclaré qu'il fallait enchaîner la plaquette suivante lorsque l'oubli de pilule survenait au cours de la dernière semaine de la plaquette.

	Il faut enchaîner les plaquettes si l'oubli survient au cours de la dernière semaine de la plaquette	
	Valeur	Pourcentage
VRAI	27	22%
FAUX	87	70,70%
Ne sait pas	9	7,30%

f- Oubli de reprise d'une plaquette

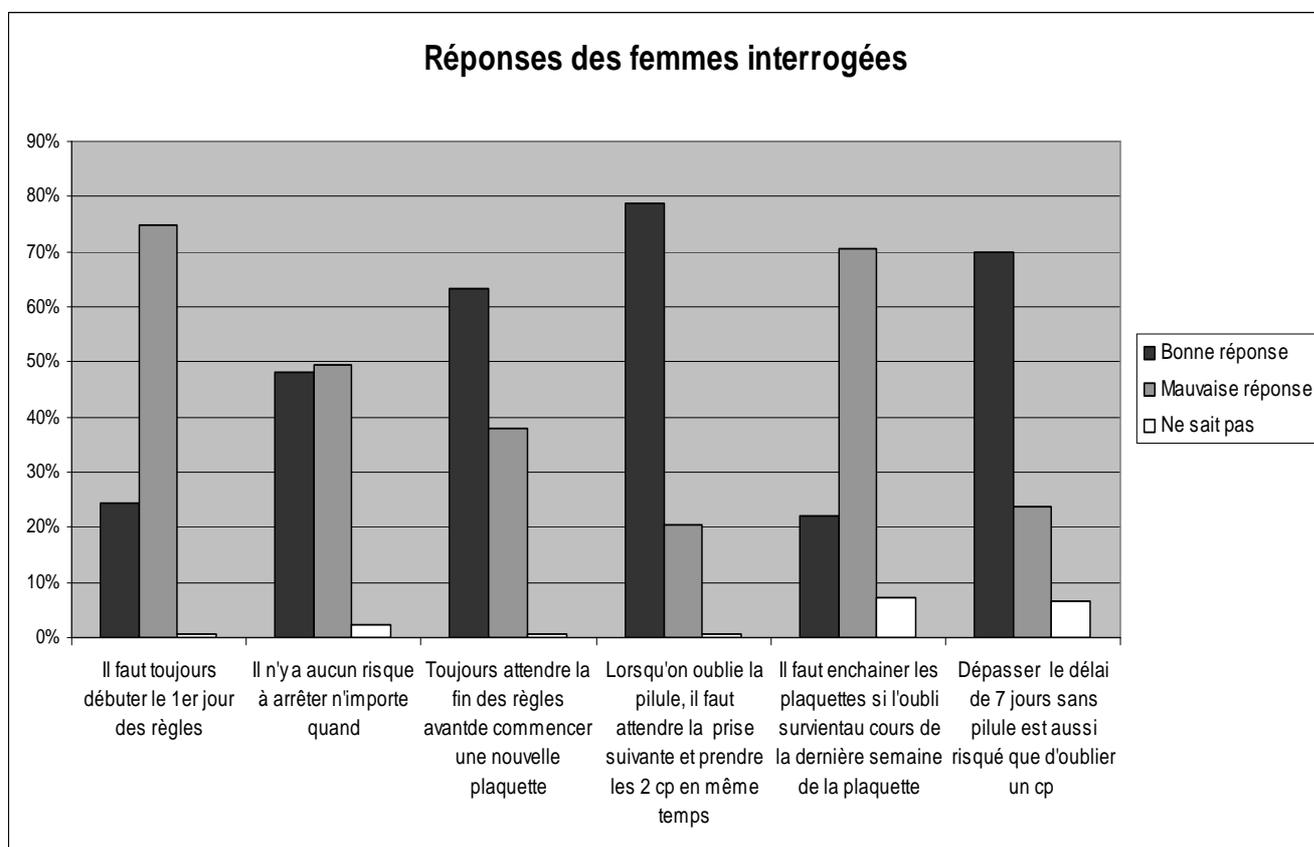
Près de 70% des femmes savaient que dépasser le délai de la période d'arrêt était aussi risqué que d'oublier sa pilule. Une femme sur cinq ne le savait pas.

Dépasser le délai de 7 jours sans pilule est aussi risqué que d'oublier un cp		
	Valeur	Pourcentage
VRAI	86	69,90%
FAUX	29	23,60%
Ne sait pas	8	6,50%

g- Synthèse :

Les lacunes des patientes interrogées, sur les situations présentées, étaient dans l'ordre :

- la possibilité de débiter une pilule quel que soit le moment du cycle
- la nécessité d'enchaîner les plaquettes lorsque l'oubli survient au cours dernière semaine de la plaquette
- le risque d'échec contraceptif en cas d'arrêt intempestif de la pilule, même lorsqu'une contraception mécanique est mise en place à ce moment là
- le fait que la durée de la période d'arrêt entre deux plaquettes soit strictement indépendante de la durée des règles
- d'ignorer que le dépassement du délai de la période d'arrêt équivaut à un oubli de pilule
- la nécessité de prendre le comprimé oublié le plus rapidement possible afin d'éviter de s'exposer à un risque d'échec de la contraception orale



III– Discussion

A- Notre étude

1- Méthode de l'étude :

a- Le questionnaire « IVG »:

Lors de l'entretien initial, les conseillères se sont chargées, pour toutes les femmes concernées, de remplir systématiquement le questionnaire. Nous avons ainsi évité le biais de non-réponse. Afin de leur éviter un surplus de travail, nous avons voulu être le plus concis possible. Les conseillères étant au nombre de deux, il n'y a pas eu de biais d'interprétation.

b- Le questionnaire « contraception » :

Nous avons voulu réaliser un questionnaire relativement court et avec des questions à choix multiples afin d'en faciliter l'analyse, mais surtout afin d'en faciliter les réponses, en étant le moins ambiguë possible. Ainsi, la quasi-totalité des femmes ayant rempli les questionnaires l'ont fait jusqu'à la fin, sans omettre de question.

Nous avons privilégié l'autonomie et l'anonymat des patientes de façon à ne pas influencer leur participation à l'étude, ni leurs réponses aux questionnaires. Nous pensons qu'elles y participeraient plus facilement si elles ne se sentaient pas jugées.

Malgré cela, la participation fut décevante avec en moyenne un questionnaire rempli par jour, alors que chaque jour entre 15 et 25 patientes se présentaient aux consultations de contraception, même si toutes n'étaient pas sous pilule.

Il aurait peut être fallu donner systématiquement un questionnaire à chaque patiente lors de son arrivée, mais cela aurait représenté un surplus de travail pour le personnel du CPEF, déjà débordé.

Ce biais de participation a été aggravé par le fait que certaines femmes consultant au CPEF étaient d'origine étrangère et ne maîtrisaient pas toujours la langue française, encore moins l'écrit. Elles ont donc été involontairement exclues de l'étude.

c- Les recommandations sur la conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule :

Pour réaliser notre étude, nous nous sommes basées sur les recommandations de l'HAS [58] qui sont celles qui sont expliquées, de façon orale et écrite (systématiquement), à toutes les patientes consultant au CPEF pour l'introduction ou le suivi d'une contraception orale.

Or, comme nous l'avons vu, il existe d'autres recommandations concernant l'utilisation des pilules contraceptives et qui sont tout aussi valables.

Ainsi, en considérant que les attitudes allant à l'encontre de celles préconisées par l'HAS étaient fausses, nous avons sans doute surestimé les erreurs des femmes interrogées et donc le risque de grossesse non désirée suite à un oubli de pilule. Ce d'autant plus que dans notre enquête 64% des consignes lues par les patientes étaient celles de la notice de leur pilule, et seulement 32% étaient celles fournies par leur médecin.

Afin d'éviter ce biais, nous aurions pu réaliser le questionnaire avec des questions ouvertes mais l'analyse des résultats en aurait été complexifiée et aurait apporté d'autres biais.

d- Pill-scare français :

De manière totalement involontaire, le début de notre étude (en janvier 2013) a coïncidé avec le début de la polémique médiatique concernant les risques des pilules contraceptives de 3^{ème} et 4^{ème} générations ainsi que celles à base d'acétate de cyprotérone dont la commercialisation a d'ailleurs été interdite à partir du 21 mai 2013 avant d'être autorisée à nouveau par la Commission Européenne en janvier 2014. L'étude a donc été réalisée pendant une période où les règles et les habitudes de prescription des contraceptifs oraux ont été modifiées.

Certains résultats, notamment ceux qui concernent le type de pilule prise, aussi bien dans le groupe « IVG » que dans le groupe « contraception » sont donc difficilement interprétables.

Les résultats des questionnaires « IVG » témoignent de la panique que la polémique médiatique a créée chez les femmes. En effet, dans notre étude, parmi les femmes demandant une IVG après échec d'une pilule incriminée par les médias, un tiers a déclaré avoir arrêté brutalement sa pilule à cause de la polémique médiatique (en répondant de façon ouverte à notre questionnaire).

2- Profil des patientes interrogées :

a- Profil de la population étudiée :

L'étude a été réalisée uniquement au CPEF du CHU Antoine Béclère qui par définition a une action non discriminante. Les CPEF accueillent tout particulièrement des femmes jeunes qui bénéficient de la gratuité, de l'autonomie et de la confidentialité que la médecine de premier recours ne peut pas toujours offrir, ainsi que des femmes vulnérables (aux faibles revenus, bénéficiaires de la CMU, nationalité étrangère, etc.) qui ne peuvent pas avoir facilement recours à un gynécologue ou qui n'abordent pas les problèmes de leur sexualité avec leur médecin de famille.

Cependant, le CPEF de l'hôpital Antoine Béclère n'est pas situé dans un quartier particulièrement défavorisé et s'occupe du suivi gynécologique de nombreuses femmes qui ont bénéficié d'une IVG quelque soit leur statut social et leur âge. Par ailleurs, les femmes qui souhaitent avoir un suivi gynécologique à l'hôpital Antoine Béclère, sont souvent dirigées au CPEF. On peut donc considérer que la population de femmes consultant au CPEF est superposable à la population générale.

b- Age des patientes interrogées :

L'étude FECOND de 2010 [66] ainsi que le baromètre de santé 2010 de l'INPES [67] montrent que les femmes jeunes sont les plus concernées par la pilule contraceptive.

Ceci explique aisément que 75% des femmes interrogées dans notre étude, qui consultaient pour le suivi de leur pilule contraceptive, avaient moins de 25 ans.

TABLEAU 3 - Utilisation de la pilule contraceptive chez les femmes ayant des rapports sexuels et ne souhaitant pas être enceintes selon l'étude FECOND de 2010

Tranches d'âge	Utilisation de la pilule contraceptive
18 – 19 ans	78.2 %
20 – 24 ans	75.2 %
25 – 29 ans	66.5 %
30 – 34 ans	50 %
35 – 39 ans	40.2 %
40 – 44 ans	36 %

TABLEAU 4 - Utilisation de la pilule contraceptive chez les femmes ayant des rapports sexuels et ne souhaitant pas être enceintes selon l'INPES en 2010

Tranches d'âge	Utilisation de la pilule contraceptive
15 – 19 ans	78.9 %
20 – 24 ans	83.4 %
25 – 34 ans	63.4 %
35 – 44 ans	43.4 %

Plus la pilule est prescrite, plus la probabilité qu'elle soit concernée par un échec est importante. Il n'est donc pas étonnant de constater dans notre étude que la majorité (79%) des femmes concernées par l'échec de leur pilule contraceptive avait moins de 30 ans. Comme dans l'étude GRECO [11], seulement 11% avait moins de 21 ans.

3- Choix de la méthode de contraception :

a- Satisfaction :

Une femme interrogée sur trois n'était pas satisfaite de sa contraception dans notre étude. Ce chiffre doit être pris au sérieux, d'autant qu'en analysant les résultats des causes d'IVG dans notre étude, un tiers des arrêts intempestifs ayant mené à une IVG était dû à une insatisfaction des femmes quant à leur pilule contraceptive (soit 9% des IVG réalisées après échec de la contraception orale). De même, l'étude COCON suggère que le risque d'oublier deux pilules ou plus est multiplié par 8,3 chez les femmes non investies dans le choix de leur contraception [68].

Les femmes sous pilule contraceptive suivies au CPEF semblaient davantage satisfaites de leur contraception (72%) que les femmes qui n'y étaient pas suivies (56%).

Comme l'explique le rapport de l'IGAS de 2011 [69], les CPEF qui disposent d'équipes pluridisciplinaires sont mieux préparés que les médecins seuls (généralistes ou gynécologues) à aborder les questions de sexualité et peuvent offrir un accueil et une écoute permettant de mieux aborder tous les aspects d'une demande de contraception au-delà de la seule technique médicale. Par ailleurs, selon le Baromètre santé médecins généralistes 2009 de l'INPES [70] la prévention liée à la vie affective et sexuelle est celle que les médecins généralistes considèrent comme faisant le moins partie de leur rôle.

Tout ceci peut expliquer que les femmes soient plus satisfaites de leur contraception lorsqu'elles sont suivies au CPEF.

Cependant, il existe probablement un biais de sélection dans notre étude pouvant être responsable d'une surestimation de l'insatisfaction des patientes non suivies au CPEF. En effet, on peut se demander si les femmes interrogées qui étaient suivies par un généraliste et/ou un gynécologue (c'est-à-dire « non suivies au CPEF ») s'adressaient au CPEF justement car elles n'étaient pas satisfaites de leur contraception. Malheureusement cette question ne leur a pas été posée lors de notre enquête.

b- Connaissance d'autres méthodes de contraception :

Alors qu'elle s'est largement diffusée, passant de 40% à 60% des utilisatrices de contraception de 1978 à 2000 [8], l'utilisation de la pilule a légèrement diminué depuis le début des années 2000 (- 4,6% entre 2000 et 2010) grâce à l'adoption de nouvelles méthodes hormonales (implant, Anneau vaginal et patchs contraceptifs) [66]. Elle reste néanmoins le contraceptif de loin le plus utilisé en France, quelque soit l'âge et en pratique, elle est utilisée comme la méthode de première intention [71].

C'est la « norme contraceptive » française qui préconise le préservatif en début de vie sexuelle, puis la pilule pour les femmes jeunes dès qu'une relation s'installe et le DIU pour les femmes déjà mères et qui ne désirent plus d'enfants [67].

En effet, selon l'enquête BVA de 2007, les femmes connaissent principalement la pilule (99%), le préservatif masculin (97%) puis le DIU (93%) [72].

La prescription de la contraception étant ainsi stéréotypée, nous comprenons que dans notre étude les femmes interrogées aient répondu que les moyens de contraception les plus présentés par les médecins, après la pilule, étaient le DIU puis le préservatif masculin.

Se rapprochant de l'enquête BVA de 2007 [72], 44% des femmes déclaraient avoir été informées sur l'implant contraceptif dans notre étude.

Dans notre étude, un quart des femmes interrogées déclaraient n'avoir été informées par leur médecin et/ou gynécologue d'aucun autre moyen de contraception que la pilule. Ce résultat semble étonnant lorsqu'on regarde l'enquête BVA de 2007 [72] selon laquelle 94% des français connaissent au moins quatre moyens médicalisés de contraception, et que la première source de conseils concernant la contraception est le médecin ou le gynécologue (64%). De même, un travail de thèse de 2012 [73], réalisé auprès de médecins généraliste dans le Nord de la France, montrait que 90% des médecins détaillaient les différentes contraceptions en s'attardant sur celles qui étaient adaptées à la patiente dans plus de 81% des cas lors de la consultation pour primoprescription de pilule contraceptive.

Nos résultats peuvent s'expliquer par l'existence d'un biais de rappel dans notre étude. En effet, 77% des femmes étaient sous pilule depuis plus d'un an (et 38% la prenaient depuis plus de 5 ans). Il semble difficile, dans ces conditions, espérer que les femmes interrogées se souviennent de ce que leur médecin leur avait dit avant de leur prescrire la pilule.

4- Causes d'échec de la pilule contraceptive :

Dans l'étude COCON [74], une grossesse sur trois était qualifiée de « non prévue » et la moitié d'entre elles avait donné lieu à une IVG. Dans cette étude, tout comme celle menée par la DREES en 2007 [75], deux tiers des grossesses non-prévues étaient survenues chez des femmes qui utilisaient une contraception. Une autre étude de 2007 [76] montrait que 2,4% des femmes sous pilule connaissaient un échec dans la première année d'utilisation et 6.8% au cours des cinq premières années d'utilisation.

Dans l'étude COCON [74], parmi les femmes ayant eu recours à une IVG, 23.1% prenaient la pilule, 19.3% utilisaient le préservatif et 7% avaient un stérilet. Une étude plus récente a montré des résultats similaires : parmi les patientes demandant une IVG, 26.7% étaient sous pilule [77]. La raison principale expliquant l'échec de la contraception orale était, dans l'étude COCON, « la mauvaise utilisation de la méthode ». Elle concernait 60% des femmes sous pilule interrogées [74].

Contrairement aux grandes études réalisées en France, dans notre étude, nous avons mentionné l'« arrêt intempestif » de la pilule contraceptive. Il pourrait être considéré comme tout simplement une absence d'utilisation de contraception par certains auteurs, mais il nous paraissait intéressant plutôt de l'inclure dans les causes d'échec. En effet, en pratique, certaines femmes arrêtent brutalement leur pilule contraceptive à cause d'un défaut d'anticipation dans le renouvellement de l'ordonnance ou d'une inquiétude (comme lors de la polémique médiatique) ou de la survenue d'effets indésirables par exemple, sans utiliser de contraception complémentaire. Cet arrêt intempestif peut être ainsi considéré comme une mauvaise gestion de la contraception orale.

Nous obtenons donc dans notre étude des résultats similaires à ceux de l'étude COCON : 62% de « mauvaise utilisation de la méthode » (soit 31% d'oublis et 31% d'arrêts intempestifs). Plus de 21% n'avaient pas d'explication contre 16% dans notre étude.

Les interactions médicamenteuses étaient dans l'étude GRECO [11], comme dans notre étude, proches de zéro. Dans cette étude, 60% des femmes présentant une grossesse sous contraception orale, déclaraient avoir oublié leur pilule. Ce taux est deux fois plus élevé que dans notre étude, mais encore une fois, cette étude ne tenait pas compte des arrêts intempestifs qui n'étaient pas mentionnés dans les causes possibles d'échec.

Ces grandes études, réalisées pour étudier l'échec de la contraception orale, ont donc négligé, de notre point de vue, une cause essentielle. L'arrêt intempestif est probablement surestimé dans notre étude à cause de la polémique médiatique, mais il semble être une des principales causes d'échec de la pilule contraceptive, avec l'oubli.

5- Oubli de pilule contraceptive :

Il existe une grande différence entre l'efficacité théorique (taux d'échec théorique de 0.1% la première année d'utilisation) et réelle concernant les contraceptifs oraux (7.6% d'échec la première année d'utilisation) en rapport avec le bon usage et l'observance des utilisatrices [78].

Selon l'étude COCON [68], plus d'une femme sur cinq (21%) sous contraception orale oublie sa pilule au moins une fois par mois et 6.5% des utilisatrices oublient leur pilule de manière répétée. L'étude CORALIANCE [79] retrouve des chiffres similaires : 23% des femmes déclarent avoir oublié au moins une pilule au cours du dernier cycle. 92% des femmes déclarent avoir oublié leur pilule au moins une fois au cours des 6 derniers mois et 7% des femmes déclarent avoir oublié leur pilule six fois ou plus au cours des 6 derniers mois. Les oublis semblent survenir le plus souvent le premier jour (18%) ou au cours de la première semaine de la plaquette (42%) alors qu'il s'agit justement des périodes les plus risquées [79].

a- Délivrance et lecture des consignes écrites :

Une revue systématique réalisée en 2012 aux Etats-Unis [80] suggère que les connaissances des femmes quant à la conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule contraceptive sont significativement améliorées lorsque des brochures écrites sont délivrées aux patientes, et qu'il en résulte une meilleure compréhension lorsque ces brochures contiennent peu d'information. Dans cette optique, les femmes suivies au CPEF reçoivent systématiquement lors de l'introduction et régulièrement lors du renouvellement de leur contraception orale une fiche écrite donnant des consignes à suivre en cas d'oubli de pilule.

L'étude EPILULE [81] rapporte que 20% des médecins généralistes délivrent une brochure explicative lors de la prescription d'une contraception orale et 60% délivrent des explications uniquement orales. Une autre étude [82] montre des résultats similaires, avec 28% des médecins généralistes qui délivrent une brochure contenant la conduite-à-tenir en cas d'oubli.

Malgré la complexité des notices des pilules, elles restent la première source d'information écrite utilisée par les patientes dans notre enquête. L'étude CORALIANCE [79] montre que 40% des femmes lisent la notice de leur pilule lors d'un oubli.

Dans notre étude, les femmes suivies au CPEF ne semblaient pas davantage lire de consignes écrites que les patientes qui étaient suivies ailleurs et ne semblaient pas non plus s'y référer davantage en cas de situation à risque. En revanche, la moitié des patientes suivies au CPEF consultaient les brochures délivrées par leur médecin alors que peu de patientes qui n'y étaient pas suivies le faisaient (20%).

Ainsi, dans notre étude, la délivrance systématique par le médecin d'informations écrites ne semble pas inciter les patientes à lire les consignes afin d'éviter le risque d'échec contraceptif. Par contre, elle semble nettement orienter les patientes vers ces brochures là plutôt que vers d'autres sources lorsqu'elles recherchent des informations écrites.

Il semble donc important de délivrer des consignes écrites, d'autant que des études suggèrent que les femmes ont des difficultés à comprendre les notices des pilules [80].

En ce qui concerne internet, 11% des femmes ayant déjà lu des consignes écrites dans notre étude ont déclaré s'y être référées. Dans l'enquête BVA de 2007 [72], 10% des personnes interrogées déclaraient avoir recherché des informations concernant la contraception sur internet.

b- Attitude des femmes en cas d'oubli de pilule :

Les médecins généralistes et gynécologues ont un rôle essentiel dans la prévention des échecs de pilule contraceptive : ils doivent faire la « formation » des femmes qui prennent la pilule en privilégiant les informations à donner lors de chaque consultation, en rectifiant les informations mal comprises ou erronées (assimilées à travers les médias et l'entourage notamment) et en les complétant.

Dans notre étude, peu de femmes connaissaient le délai qui les exposait à une grossesse non désirée lors d'un oubli de pilule (38%) alors que c'est une information qui semble capitale dans la bonne gestion d'une contraception orale. Dans l'étude EPILULE [81], 43% des femmes interrogées, sous pilule oestroprogestative, connaissaient ce délai et 44% ayant répondu plus de 13 heures s'exposaient à un risque de grossesse non-désirée. Dans notre étude, cela concernait 21% des femmes interrogées. 10% des femmes ne connaissaient pas le

nom de leur pilule (ce chiffre étant le même dans les 2 groupes de femmes interrogées dans notre étude).

Dans notre étude, plus de la moitié des femmes (57%) s'exposaient à une grossesse non désirée en cas d'oubli de pilule car elles avaient une mauvaise attitude lors de la semaine qui suivait l'oubli et également, plus de la moitié (51%) à cause d'une mauvaise attitude concernant la contraception d'urgence. Au total, selon les déclarations des patientes interrogées, il semble que 77% d'entre elles s'exposaient à un risque de grossesse lors de l'oubli.

D'autres études montrent des chiffres tout aussi préoccupants. Une étude similaire réalisée en 2006 [83], portant sur 196 femmes, montrait que 57% des femmes qui avaient oublié leur pilule au cours des 3 derniers mois avaient eu une attitude à risque.

Une autre étude, réalisée à Lyon et portant sur 168 femmes [84], montrait que seulement 4% des femmes connaissaient les recommandations en cas d'oubli de pilule.

Dans l'étude CORALIANCE [79], un tiers des femmes ne prenait aucune mesure spécifique après un oubli de pilule.

Ces chiffres sont alarmants et montrent bien que les femmes n'ont pas les connaissances nécessaires au maniement de leur contraception orale. Elles sont ainsi exposées aux grossesses non-désirées. Il y a donc encore un très grand travail à faire de la part des prescripteurs en matière d'éducation des femmes sous contraception orale.

Malheureusement, à cela s'ajoute le fait qu'il existe une grande différence entre ce que les femmes savent et ce qu'elles font en pratique. En effet, une étude a suggéré [80] que beaucoup de femmes n'avaient pas l'intention de suivre l'attitude recommandée en cas d'oubli de pilule malgré une bonne compréhension des informations délivrées. Ceci peut expliquer que dans notre étude, 44% des femmes qui savaient qu'elles étaient exposées à une grossesse non désirée au moins pendant toute la semaine qui suivait l'oubli déclaraient ne pas utiliser de contraception complémentaire pendant cette période. Cette attitude est peut-être liée à un désir de grossesse non avoué ou peut-être que certaines personnes se croient à l'abri quoi qu'il arrive ou pensent que les médecins « exagèrent » les risques.

B- Voies d'amélioration

1- Homogénéisation des recommandations :

L'efficacité de la contraception orale repose sur l'information et la formation initiale des patientes sur la conduite à tenir en cas d'oubli, ainsi que la vérification et la rectification des connaissances trop souvent incomplètes ou erronées.

Une des grandes difficultés concerne la complexité des informations auxquelles les médecins et les patientes sont soumis, notamment concernant les consignes sur la conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule. En effet, il n'y a aucun consensus là-dessus, et nous pouvons trouver toute sorte de consignes officielles, certaines plus proches de la physiologie du cycle et du fonctionnement des pilules hormonales, d'autres plutôt axées sur la simplicité des informations. Comment le médecin généraliste peut-il « former » ses patientes au maniement de la pilule contraceptive si les informations qu'il délivre sont différentes de celles des notices

des pilules, de celles du gynécologue, de celles du pharmacien et de celles d'internet alors que tout le monde peut avoir raison ?

Il serait sûrement utile de pouvoir homogénéiser les recommandations sur l'oubli de pilule et que les notices de pilules, les brochures, les sites internet de référence mentionnent de façon systématique les recommandations de l'HAS qui restent les plus simples et donc les plus faciles à retenir.

2- Formation des médecins généralistes dans le domaine de la gynécologie:

Selon la Société française de médecine générale, l'implication des médecins généralistes dans la gynécologie médicale ne cesse de croître [85]. Le premier motif de consultation des patientes de 18 à 25 ans était en 2004 une demande de contraception et 50% des contraceptifs remboursés par la Sécurité Sociale en 2009 étaient prescrits par des médecins généralistes [85]. Selon l'étude EPILULE [81]: 43% des femmes confient le suivi de leur contraception à leur généraliste et la moitié des contraceptions orales sont initiées par lui. Une autre étude, de 2008 [86], montre que les médecins généralistes prennent en charge la primoprescription de pilule dans 90% des cas.

Cependant, seulement un tiers des médecins généralistes déclarait dans l'étude EPILULE [81] rappeler la conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule lors du renouvellement de la contraception. Dans une étude réalisée dans les Hauts de Seine en 2008 [86], la contraception d'urgence n'était abordée que par 40% des médecins généralistes lors de la primoprescription de pilule oestroprogestative et seulement 38% d'entre eux évoquaient la règle des 12 heures (si l'oubli est inférieur à 12 heures, prendre le comprimé oublié et poursuivre normalement la prise de la pilule. Lorsque l'oubli dure plus de 12 heures, faire la même chose mais associer un second moyen de contraception pendant les 7 jours qui suivent). Une étude de 2010 [82] suggérait que seulement une minorité de médecins généralistes en France connaissait les recommandations complètes de l'HAS dans ce domaine (8%).

Il semble que seulement 28% des internes en médecine générale se sentent suffisamment formés à la gynécologie [85]. En effet, les internes de médecine générale doivent choisir entre un stage en pédiatrie et un stage en gynécologie. L'impasse est faite le plus souvent sur le deuxième. Par ailleurs, lorsque les internes choisissent le stage en gynécologie, il s'agit en général d'un stage en milieu hospitalier qui peut être assez peu représentatif de l'activité gynécologique que pratique un médecin généraliste.

La formation à la gynécologie n'étant pas prioritaire dans les études de médecine générale, comment peut-on espérer que les femmes soient elles-mêmes correctement formées à la gestion de leur contraception ? Ceci est un réel problème à une époque où les médecins généralistes sont de plus en plus sollicités par manque de spécialistes.

Une façon d'améliorer la formation initiale pourrait être de rendre obligatoire la formation en gynécologie médicale, par exemple à travers l'ouverture de stages ambulatoires chez des gynécologues exerçant en ville où les internes en médecine générale seraient accueillis lors de leur stage chez le praticien ou lors du SASPAS. Ce qui, par ailleurs, soulagerait les médecins généralistes maîtres de stage. Une autre possibilité serait d'allonger l'internat en médecine générale et ainsi ne plus avoir à choisir entre un stage en pédiatrie et un stage en gynécologie.

3- Prévention en matière de sexualité :

Une autre difficulté semble être le manque d'intérêt des médecins généralistes quant-à la prévention en matière de sexualité qui semble appartenir davantage au domaine de la sociologie que de la médecine. En effet, le baromètre de l'INPES de 2009 concernant les médecins généralistes [70], montre que moins de 60% d'entre eux abordent le sujet de la sexualité avec « facilité » et seulement 36% d'entre eux pensent qu'ils ont un rôle à jouer dans la prévention liée à la sexualité de leurs patientes. Dans un travail de thèse de 2013 qui portait sur 177 médecins généralistes de Seine-Saint-Denis [87], 31% d'entre eux ne faisaient pas de consultations à orientation gynécologique à cause du manque de formation (82%), du manque de temps (41%) ou du manque d'intérêt (32%).

On comprend mieux pourquoi les femmes ont peu recours aux conseils du médecin généraliste au moment d'un oubli. Ainsi, dans notre étude, seulement 15% des femmes interrogées faisaient appel à leur médecin généraliste lorsqu'elles avaient besoin de conseils sur la contraception. Ce chiffre était de 10% dans l'étude CORALIANCE [88]. Dans notre étude, seulement 36% des femmes interrogées faisaient appel à leur gynécologue et 37% à leurs proches, alors que dans l'étude CORALIANCE, 60% des femmes s'adressaient à leur gynécologue et 23% à leur entourage lorsqu'elles avaient besoin de conseils concernant un oubli de pilule.

La différence constatée quant-à la sollicitation des gynécologues peut être expliquée par le fait que les femmes suivies au CPEF Antoine Bécère ont souvent du mal à joindre directement leur médecin qui n'y consulte que quelques demi-journées par semaine. De même, le CPEF ferme plus tôt que les cabinets de gynécologie en ville.

Il serait peut-être intéressant de mettre en place une rémunération attractive des consultations dédiées exclusivement à l'éducation des patients pour les médecins généralistes et les gynécologues libéraux. Cela pourrait leur permettre de prendre le temps nécessaire pour une éducation de qualité tout en restant « rentables » pour leur cabinet.

4- Collaboration avec d'autres professionnels de santé :

En France, à l'exception des préservatifs féminins et masculins, en vente libre, les contraceptifs (inscrits sur la liste I des substances vénéneuses) ne peuvent être ordonnés ou renouvelés que par certains professionnels de santé. Pendant longtemps seuls les gynécologues et médecins généralistes pouvaient le faire [85].

La loi du 13 décembre 2000 [89] autorise la délivrance d'une contraception orale d'urgence, sans ordonnance médicale, par les pharmaciens et les infirmières scolaires, ainsi qu'une gratuité pour les mineures.

Depuis l'arrêté de 12 octobre 2005 de la loi du 04 juillet 2001 [90], les sages-femmes sont autorisées à prescrire une contraception hormonale en suites de couches ou d'IVG, la contraception hormonale d'urgence et les spermicides.

La loi HPST du 21 juillet 2009 [91] les autorise, en plus, à prescrire une contraception hormonale sauf en cas de situation pathologique et à poser des DIU.

Cette loi va encore plus loin, puisqu'elle autorise les infirmier(e)s « à renouveler les prescriptions datant de moins d'un an (...) pour une durée maximale de six mois » et autorise les pharmaciens à dispenser les contraceptifs au vu d'une ordonnance « périmée » mais datant de moins d'un an. La quantité de contraceptif dispensée à cette occasion peut aller jusqu'à un

total de six mois de prise. Les contraceptifs inscrits sur la liste des spécialités remboursables sont pris en charge par la Sécurité Sociale. Ces autorisations sont effectives depuis juin 2010 et ne concernent pas les contraceptifs à base de cyprotérone et les progestatifs oraux faiblement dosés [92]. Ainsi, la loi HPST [91] permet d'éviter des ruptures de contraception hormonale orale en cas de mauvaise anticipation ou de difficultés à accéder à un médecin à temps pour renouveler l'ordonnance de pilule.

Dans notre étude, presque la moitié des femmes interrogées ont déclaré être au courant de la possibilité d'obtenir leur pilule contraceptive dans une pharmacie sur simple présentation d'une ordonnance datant de moins d'un an, même si elle était périmée.

Tableau 5 – Dispositions introduites par la loi du 21 juillet 2009 en matière de prescription et délivrance de la contraception en France [71].

Professionnels	Base légale (Code de la santé publique)	Type de contraception	Condition	Avant la loi HPST	Après la loi HPST	Prise en charge par l'assurance maladie ⁵³
Infirmier(e)	Art L 4311-1	Contraception orale	Etre en possession d'une prescription datant de moins d'un an		Renouvellement de la prescription pour 6 mois maximum	Oui
Pharmacien	Art L 5125-23-1	Contraception orale	Etre en possession d'une ordonnance périmée datant de moins d'un an	Délivrance à titre exceptionnel d'une seule boîte avec obligation d'informer le médecin ⁵⁴	Délivrance pour une durée supplémentaire de 6 mois maximum	Oui
Sage-femmes	Art L 4151-1 Art L 5134-1	Contraception hormonale et locale		Prescription limitée pour la contraception hormonale aux suites de couches ou d'IVG	Prescription sans restriction (sauf situations pathologiques qui doivent être renvoyées vers un médecin)	Oui

La prescription, le renouvellement et l'éducation en matière de contraception orale peuvent ainsi être pris en charge par d'autres professionnels de santé. Il serait intéressant de savoir dans quelle mesure la loi HPST est réellement connue et appliquée par les différents professionnels de santé car elle prévoit un vrai allègement de l'activité des médecins généralistes et gynécologues libéraux en matière de contraception par les infirmières et sages-femmes qui peuvent désormais collaborer avec eux dans ce domaine et ainsi améliorer la prise en charge des femmes sous pilule contraceptive.

CONCLUSION

En France, la méthode de contraception la plus prescrite est, de loin, la pilule qui a une grande efficacité théorique. Cependant, en pratique, cette méthode contraceptive a un taux d'échec élevé. Près d'un quart des IVG en France sont ainsi pratiquées chez des femmes qui l'utilisaient au moment de la survenue de leur grossesse. Notre étude suggère que les échecs de pilule sont principalement dus à la mauvaise gestion des oublis et aux arrêts intempestifs.

Les femmes interrogées avaient d'importantes lacunes concernant la conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule, notamment en ce qui concernait :

- Le délai à partir duquel il existait un risque de grossesse lors de l'oubli d'un comprimé (prise de risque dans 21% des cas),
- La nécessité de prendre le comprimé oublié sans attendre la prise suivante (20% ne le savaient pas),
- L'utilisation de la contraception d'urgence après un oubli (prise de risque dans 51% des cas),
- L'association d'autres méthodes de contraception dans les suites d'un oubli de pilule (prise de risque dans 57% des cas),
- La règle de l'enchaînement des plaquettes de pilule lorsque l'oubli survient la dernière semaine de la plaquette (71% l'ignoraient).

Notre enquête, malgré les biais que nous avons rencontrés, suggère que la majorité (77%) des femmes sous pilule contraceptive n'est pas en mesure de faire face aux oublis alors que ces derniers sont quasiment inévitables.

Dans notre étude, un pourcentage non négligeable de femmes interrogées n'avait pas les bonnes connaissances concernant la reprise de la plaquette de leur pilule :

- 28% d'entre elles ne commençaient pas la plaquette suivante tant que leurs règles n'étaient pas terminées,
- 24% ne savaient pas qu'un retard de reprise de pilule (après la période d'arrêt entre deux plaquettes) équivalait à un oubli de pilule.

Nous avons pu également constater que la moitié des femmes interrogées ne savaient pas :

- Qu'il était possible d'obtenir un « dépannage » par le pharmacien même si l'ordonnance de pilule était périmée,
- Que l'arrêt brutal la pilule, même si une contraception complémentaire était instaurée, pouvait être responsable d'une grossesse non-désirée,
- Que des vomissements pouvaient être responsables d'un échec de la contraception orale.

Ainsi notre étude nous permet de conclure que nous devons encore faire des progrès en matière de formation de nos patientes quant au maniement et à la gestion au quotidien de leur pilule contraceptive.

Les connaissances des femmes sous contraception orale pourraient être améliorées:

- Grace à l'homogénéisation des informations auxquelles les médecins et les femmes ont accès en matière de recommandations sur le maniement de la pilule contraceptive,
- Grace à une meilleure formation des médecins généralistes lors de leurs études initiales, ce qui permettrait également de développer l'intérêt que ces derniers portent à la prévention en matière de sexualité,
- Grace à une valorisation des consultations médicales de prévention, en attribuant une rémunération spécifique pour les « actes » d'éducation des patients ce qui permettrait de prendre le temps nécessaire à cela tout en restant « rentable » pour le cabinet.
- Grace à l'exploitation de la loi HPST de 2009 qui prévoit une étroite collaboration entre les médecins généralistes, gynécologues, sages-femmes et infirmières en matière de prescription et renouvellement de la contraception. Il serait intéressant de savoir, 5 ans après son vote, dans quelle mesure cette loi est connue des professionnels de santé.

REFERENCES

1. Cahen F. De la contraception clandestine à la loi Neuwirth: la France à la traîne? *Population et Sociétés*. Novembre 2007, 439: p.5-8.
2. Angus McLaren. Histoire de la contraception de l'Antiquité à nos jours. Editions Noësis. Paris, 1996. 418 p.
3. Rossier C., Pirus C. Evolution du nombre d'interruptions de grossesse en France entre 1976 et 2002. *Population*. Janvier 2007, 62: p.57-90.
4. Loi du 31 juillet 1920 réprimant la provocation à l'avortement et la propagande anticonceptionnelle. *Journal Officiel de la République française*. 1er août 1920: p.3666.
5. Xavière Gauthier. Naissance d'une liberté. Contraception, avortement: le grand combat des femmes au XX^e siècle. Editions Robert Laffont. 2002. 436 p.
6. Van de Walle E. Comment prévenait-on les naissances avant la contraception moderne? *Population et sociétés*. Décembre 2005, 418: p.1-4.
7. Loi n° 67-1176, relative à la régulation des naissances et abrogeant les articles L. 648 et L. 649 du code de la santé publique. *Journal Officiel de la République française*. 29 Décembre 1967: p.12861.
8. Leridon H., Oustry P., Bajos N., Equipe COCON. La médicalisation croissante de la contraception en France. *Population et Sociétés*. Juillet-Août 2002, 381: p.1-4.
9. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur la santé dans le Monde 2005: Donnons sa chance à chaque mère et à chaque enfant. Editions de l'OMS. Genève, 2005. 262 p.
10. Goldstuck N. D., Hammar E., Butchart A. Use and misuse of oral contraceptives by adolescents attending a free-standing clinic. *Advances in contraception*. 1987, 3, 4: p.335-339.
11. Barjot P., Graesslin O., Cohen D. et al. Grossesses survenant sous contraception orale: les leçons de l'étude GRECO. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2006, 34: p.120-126.
12. Serfaty D. Contraception. Editions Elsevier Masson. Paris, 2011, 4^{ème} Edition. 562 p.
13. Winckler M. Contraceptions: mode d'emploi. Editions J'ai Lu. Paris, 2007. 620 p.
14. Internet: <http://www.larousse.fr>.
15. Netter A., Rozenbaum H. Histoire illustrée de la contraception de l'Antiquité à nos jours. Editions Roger Dacosta. Paris, 1985. 491 p.
16. Hahn D. et al. Antifertility activity of *Montanoa tomentosa* (Zoapatle). *Contraception*. 1981, 23, 2: p.133-140.

17. Lehmann P., Bolivar A., Quintero R. Russell E. Marker: Pioneer of the Mexican steroid industry. *Journal of Chemical Education*. 1973, 50, 3: p.195-199.
18. Connell E. Contraception in the Prepill Era. *Contraception*. 1999, 59: 7S-10S.
19. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013, 27: p.3-12.
20. Quéreux C., Roche C., Defert S., Graesslin O. Nouveautés en contraception orale: contraceptifs saisonniers, pilules au 17 bêta-oestradiol. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). *Mises à jour en Gynécologie Médicale*. 2009, 9: p.77-100.
21. Sitruk-Ware R., Nath A., Mishell D. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*. 2013, 87: p.319-330.
22. Vincent-Rohfritsch A., Pernin E., Chabbert-Buffet N. Nouveautés en contraception. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2012, 41: p.108-114.
23. Jamin C., Madelenat P. Rationaliser la contraception progestative pure (hors DIU au lévonorgestrel). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2008, 36: p.557-562.
24. Belaisch J. La contraception hormonale en France. *Gynécologie Obstétrique et fertilité*. 2004, 32: p.582-583.
25. Organisation Mondiale de la Santé. Planification familiale. WHO Media Center. Mai 2011, Aide-mémoire N°351. Disponible sur www.who.int/mediacentre/fr/
26. Lech M. Contraception in Europe: Accessibility and availability. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. 2004, 30, 3: p.151-153.
27. Bouchard P., Spira A., Ville Y., Conard J., Sitruk-Ware R. Rapport de l'Académie Nationale de Médecine: Contraception orale et risque vasculaire. 26 février 2013. 16 p.
28. Inman W. et al. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. *British Medical Journal*. 1968, 2: p.193-199.
29. Poller L., Thomson J., Tabiowo A., Priest C. Progesterone oral contraception and blood coagulation. *British Medical Journal*. 1969, 1: p.554-556.
30. Inman W. et al. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on safety of drugs. *British Medical Journal*. 1970, 2: p.203-209.
31. Jeffcoate T. N. A. R.C.O.G. Statement on Oral Contraceptives. *British Medical Journal*. Mai 1970: p. 293.
32. Blanco-Molina A., Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. Expert review of cardiovascular therapy. Aout 2010, 2: p.211-215.

33. Plu-Bureau G., Maitrot-Mantelet L., Hugon-Rodin J., Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013, 27: p.25-34.
34. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. EVRA (patch contraceptif) et risque de thrombose veineuse: préférer un contraceptif oral combiné (COC) de 1ère ou 2ème génération. Point d'information du 25/02/2013.
35. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Anneau vaginal Nuvaring: Risque de thrombose veineuse ou artérielle associé à cette contraception oestroprogestative. Point d'information du 30/05/2013.
36. Van Hylckama Vlieg A et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *British Medical Journal*. 2009, 339: b2921.
37. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Contraceptifs hormonaux combinés (pilules, anneau vaginal et patch): Position finale du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP). Point d'information du 25/11/2013.
38. Hannaford P. The progestogen content of combined oral contraceptives and venous thromboembolic risk. *British Medicine Journal*. 2011, 343: p. 1-2.
39. Gaussem P., Alhenc-Gelas M., Thomas J.L. et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17 β -estradiol, compared with those of levonogestrel/ethinylestradiol. A double-blind randomised study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011, 105: p.560-567.
40. Agren U. M., Anttila M., Mäenpää-Liukko K. et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *European Journal of Contraception and Reproductive Health*. 2011, 16: p.444-457.
41. Plu-Bureau G., Hugon-Rodin J., Maitrot-Mantelet L., Canonico M: Hormonal contraceptives and arterial disease: An epidemiological update. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013, 27: p. 35-45.
42. Lorentz I. T. Parietal lesion and Enovid. *British Medical Journal*. 1962, 2: p.1191.
43. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A. et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *New England Journal of Medicine*. 2012, 366: p.2257-2266.
44. Cogliano V., Grosse Y., Bann R., Straif K., Secretan B., El Ghissassi F. WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *The Lancet*. 2005, 6, 8: p.552-553.
45. Parkin D. M. Cancers attributable to exposure to hormones in the UK in 2010. *British Journal of Cancer*. 2011, 105: S42-S48.

46. Grimbizis G., T.B. The use of hormonal contraception and its protective role against endometrial and ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2010, 24: p.29-38.
47. Hannaford P. et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *British Journal of Medicine*. 2007, 335: p.651-658.
48. Haider A., D'Souza R. Non-contraceptive benefits and risks of contraception. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2009, 23: p.249-262.
49. Hannaford P. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *British Medical Journal*. 2010, 340: c927.
50. Vessey M., Panter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *British Journal of Cancer*. 2006, 95: p.385-389.
51. Collaborative Group on Epidemiological studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet*. 2008, 371: p.303-314.
52. Bosetti C., Bravi F., Negri E., La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2009, 15, 5: p.489-498.
53. Tsilidis K. K. et al. Oral contraceptives, reproductive history and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer*. 2010, 103: p.1755-1759.
54. Althuis M. D. et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *British Journal of Cancer*. 2003, 88: p.50-57.
55. Smith JS., Green J., Berrington de Gonzalez A. et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003, 361, 9364: p.1159-1167.
56. Appleby P., Beral V., Berrington de Gonzalez A. et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007, 370, 9599: p.1609-1621.
57. Maheshwari S., Sarrai A., Kramer J., El-Serag H. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2007, 47, 4: p.506-513.
58. Recommandations pour la pratique clinique. Stratégie de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Argumentaire. ANAES. Décembre 2004. 198 p.
59. Organisation Mondiale de la Santé. Une sélection de recommandations pratiques relatives à l'utilisation de méthodes contraceptives. Editions OMS. Genève, 2005, 2ème édition: 170 p.

60. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Recommandations et références médicales. Surveillance biologique de la contraception orale. Décembre 1998. 60 p.
61. Jamin C., André G., Audebert A., Christin-Maître S., Elia T., Harvey T., Letombre B., Lopes P., Moreau C., Nisand I., Pélissier C. Oublis de la contraception hormonale: réflexions sur leur prise en charge en pratique quotidienne. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2011, 39: p.644-655.
62. Wilcox A. J., Weinberg C. R., Baird D. D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *New England Journal of Medicine*. 1995, 333: p.1517-1521.
63. Trussell J., Rodriguez G., Ellertson C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception*. 1998, 57: p.363-369.
64. Organisation Mondiale de la Santé. Une sélection de recommandations pratiques relatives à l'utilisation de méthodes contraceptives. Editions OMS. Genève, 2002. 150 p.
65. Opinion de Comité de la SOGC. Oubli de doses de contraceptif hormonal: Nouvelles recommandations. *Journal des Obstétriciens et Gynécologues du Canada*. Novembre 2008, 219: p.1050-1062.
66. Bajos N., Bohet A., Le Guen M., Moreau C., Equipe de l'enquête Fecond. La contraception en France: nouveau contexte, nouvelles pratiques? *Population et Sociétés*. Septembre 2012, 492: p.1-4.
67. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Contraception: Les Françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie? Dossier de presse INPES. 2011. 18 p.
68. Moreau C., Bouyer J., Gilbert F., COCON group, Bajos N. Social demographic and situational characteristics associated with inconsistent use of oral contraceptives: evidence from France. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. Décembre 2006, 38: p.190-196.
69. Inspection Générale des Affaires Sociales. Les organismes de planification, de conseil et d'éducation familiale: un bilan. Rapport IGAS. Juin 2011, n° RM2011-088P. 164 p.
70. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Baromètre santé médecins généralistes 2009. INPES. 2011. 266 p.
71. Inspection Générale des Affaires Sociales. La prévention des grossesses non désirées: contraception et contraception d'Urgence. Rapport IGAS. Décembre 2009, n° RM2009-104A. 99 p.
72. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé: Les français et la contraception. Enquête BVA pour l'INPES. Mars 2007,; 47 p.
73. Eurin G. La première prescription de contraception en médecine générale: caractéristiques de la consultation de primoprescription de contraception. Enquête auprès des médecins généralistes du Nord. Thèse pour le diplôme de docteur en Médecine. Faculté de Médecine Henri Warembourg, Lille 2. 2012.

74. Bajos N. et al. Contraception: from accessibility to efficiency. *Human Reproduction*. 2003, 18, 5: p.994-999.
75. Vilan A., Mouquet M. C. Les interruptions volontaires de grossesse en 2010. *Etudes et résultats*. DRESS. 2012, 804: 6 p.
76. Moreau C., Trussell J., Rodriguez G., Bajos N., Bouyer J. Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey. *Human Reproduction*. 2007, 22, 9: p.2422-2427.
77. Moreau C. et al. Circonstances des échecs et prescription contraceptive post-IVG: analyse des trajectoires contraceptives autour de l'IVG. *Revue française des affaires sociales*. Janvier 2011, 1: p.148-161.
78. Trussel J. Understanding contraceptive failure. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2009, 23: p.199-209.
79. Aubeny E. et al. Oral contraception: patterns of non-compliance. The Coraliance study. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2002, 7: p.155-161.
80. Zapata L., Steenland M., Brahmi D. and al. Patient understanding of oral contraceptive pill instructions related to missed pills: a systematic review. *Contraception*. Mai 2013, 87, 5: p.674-684.
81. Menière R. De la connaissance du bon usage de la contraception: Apports de l'étude nationale EPILULE 2003 auprès de 2 802 patients en médecine générale. Thèse pour le diplôme de docteur en Médecine. Faculté de Médecine Nancy 1. 2004.
82. Bertin-Stenou V., Bouquet E., Cailliez E., Tanguy M., Fanello S. Le médecin généraliste et l'oubli de pilule. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010, 39: p.208-217.
83. Marie P., Champollion S., Ourabah R. Que font les patientes lorsqu'elles oublient leur pilule?. *Exercer*. 2008, 80: p.13-16.
84. Ferré G. Evaluation des connaissances concernant leur contraception, de femmes utilisatrices d'œstroprogestatifs oraux combinés: Enquête réalisée dans le département du Rhône en 2004, auprès de 165 patientes. Thèse pour le diplôme de docteur en Médecine. Faculté de Médecine Claude Bernard, Lyon. 2005.
85. Poletti B. Rapport d'information fait au nom de la délégation aux droits des femmes et à l'égalité des chances entre les hommes et les femmes sur la contraception des mineures. 17 mai 2011. 62 p.
86. Herbelin-Oddoux C. Primo prescription de pilule oestroprogestative en médecine de ville. Enquête auprès de médecins généralistes des Hauts de Seine. Trois ans après la parution des recommandations par l'HAS qu'en est-il de la pratique de nos confrères? Thèse pour le diplôme de docteur en Médecine. Faculté de médecine Paris 5 Descartes, Paris. 2008.

87. Kiassi I. L'implant contraceptif et les médecins généralistes en Seine Saint Denis: Etat des lieux. Thèse pour le diplôme de docteur en Médecine. Facultés de Médecine Paris 7 Diderot, Paris. 2013.
88. Aubeny E. et al. The Coraliance study: non-compliant behavior. Results after 6-months follow-up of patients on oral contraceptives. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2004, 9: p.267-277.
89. Loi n° 2000-1209, relative à la contraception d'urgence. *Journal Officiel de la République française*. 14 décembre 2000: p.19830.
90. Loi n° 2001-588, relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception. *Journal Officiel de la République française*. 7 juillet 2001: p.10823.
91. Loi n° 2009-879, portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (Loi HPST). *Journal Officiel de la République française*. 22 juillet 2009: p.12184.
92. Prescrire Rédaction. Contraceptifs oraux: infirmiers et pharmaciens autorisés à "dépanner" durant six mois au maximum. *La Revue Prescrire*. 2010, 30, 323: p.664.

ANNEXE 1

Conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule : notice de Leelo (même pour Minidril, Adépal, Trinordiol, Jasminelle, Varnoline, Yaz à quelques détails près)

Cas d'oubli d'un comprimé

Lévonorgestrel/Ethinylestradiol contient une très faible dose des deux hormones. Par conséquent, la marge d'efficacité contraceptive est moindre en cas d'oubli d'un comprimé.

Si la femme prend un comprimé avec un retard de moins de 12 heures, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés restants seront pris comme d'habitude.

Si elle prend un comprimé avec un retard de plus de 12 heures, l'efficacité contraceptive ne peut plus être complètement garantie. La probabilité de grossesse est d'autant plus élevée que l'oubli est proche de la période habituelle sans comprimés.

Les deux règles de base suivantes s'appliquent en cas d'oubli de prendre des comprimés :

1. La prise des comprimés ne peut jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. La prise ininterrompue de comprimés pendant 7 jours est requise pour obtenir une suppression suffisante de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

Les conseils suivants seront donc donnés en pratique :

Semaine 1

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle devra aussi utiliser simultanément une barrière mécanique (exemple, un préservatif) pendant les 7 jours suivants. En cas de rapports sexuels au cours des 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et l'oubli proche de la période normale sans comprimé, plus le risque de grossesse sera élevé.

Semaine 2

La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été pris correctement les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié, il ne sera pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires. Toutefois, si cela n'est pas le cas ou si plusieurs comprimés sont oubliés, il sera recommandé à la femme d'utiliser une autre méthode de contraception pendant 7 jours.

Semaine 3

Le risque d'efficacité réduite est imminent compte tenu de l'approche de la période de 7 jours sans comprimés. Toutefois, il est possible d'empêcher la réduction de l'efficacité contraceptive en modulant la prise de comprimés. Il ne sera donc pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires si l'on suit l'une des alternatives ci-dessous, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement pendant les 7 jours qui précèdent le comprimé oublié. Toutefois, si cela n'est pas le cas, il sera recommandé à la femme de suivre la première des deux alternatives et d'utiliser simultanément une autre méthode de contraception pendant les 7 jours suivants.

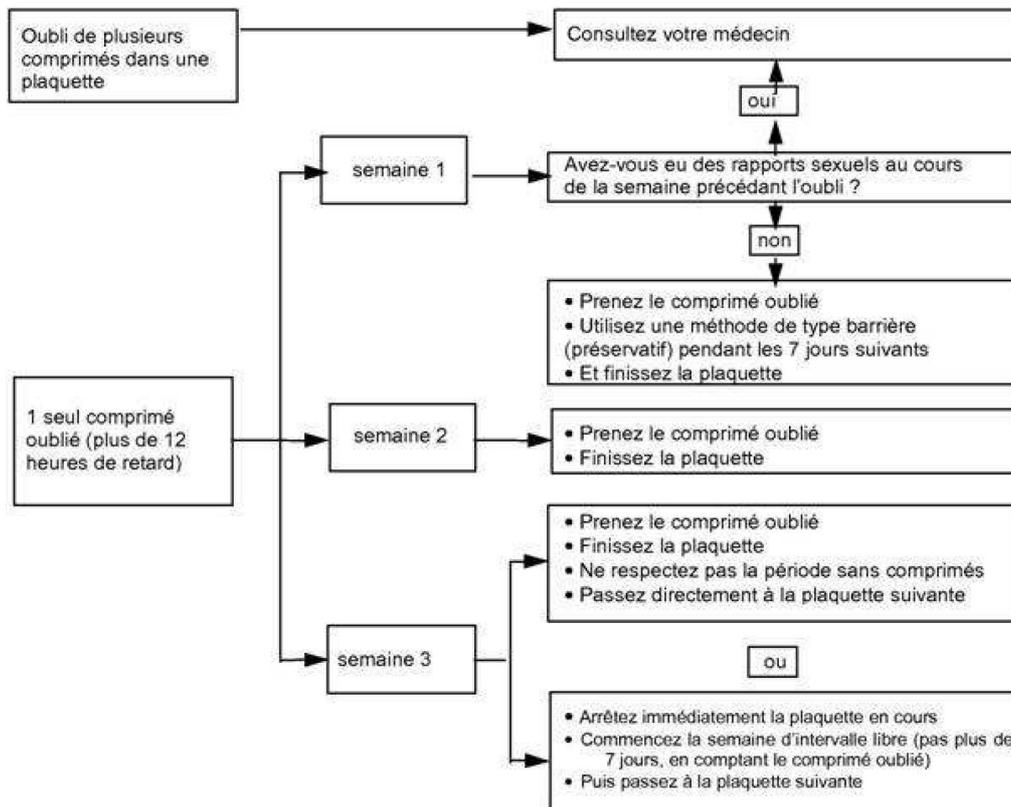
1. La femme prendra le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Elle commencera la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette courante, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'interruption entre les plaquettes. L'apparition de métrorragies de privation avant la fin de la deuxième plaquette est peu probable mais des petites pertes sanglantes ou des hémorragies utérines secondaires sont possibles les jours de prise des comprimés.

2. Il pourra aussi être conseillé à la femme d'arrêter de prendre les comprimés de la plaquette courante. Dans ce cas, elle devra observer une période sans comprimés de 7 jours maximum, y

compris les jours où elle a oublié de prendre les comprimés, et continuer ensuite avec la plaquette suivante.

Si plusieurs comprimés ont été oubliés, une méthode de contraception non-hormonale devra être utilisée jusqu'aux métrorragies de privation suivantes.

Si la femme a oublié des comprimés et n'a pas de métrorragies de privation pendant la première période normale sans comprimé, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Cette éventualité devra être exclue avant de commencer une nouvelle plaquette.



* Cette figure n'apparaît pas dans la notice de Leelo.

Précautions en cas de vomissements/diarrhées

En cas de vomissements ou de diarrhées sévères pendant les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé de Lévonorgestrel/Ethinylestradiol, il est possible que les substances actives n'aient pas été entièrement absorbées. Dans ce cas, d'autres moyens de contraception devront être utilisés en complément. Les conseils concernant les comprimés oubliés devront également être suivis. Si la femme ne veut pas changer sa prise de comprimés habituelle, elle devra prendre le ou les comprimés supplémentaires provenant d'une autre plaquette. En cas de troubles gastro-intestinaux persistants ou récidivants, d'autres moyens de contraception non-hormonaux devront être utilisés.

ANNEXE 2

Conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule : notice de Désobel (même que celle Diane 35 et Evepar à quelques détails près)

Si vous oubliez de prendre DESOBEL 150 microgrammes/30 microgrammes, comprimé:

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse.

Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement le comprimé oublié, et poursuivez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, il existe un risque de grossesse.

o Prenez immédiatement le dernier comprimé oublié.

o Poursuivez le traitement contraceptif jusqu'à la fin de la plaquette.

o Utilisez en même temps une contraception locale (préservatifs, spermicides,...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles.

o Il est néanmoins recommandé de prendre l'avis de votre médecin.

Que faire en cas de vomissements ou de diarrhées sévères ?

*consignes absentes de la notice de Désobel

Si vous vomissez dans les 3 ou 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé ou si vous avez une diarrhée sévère, l'absorption du comprimé peut ne pas être complète et l'effet anti-ovulatoire diminué.

La situation est identique à un oubli de comprimé.

Après des vomissements ou une diarrhée, prenez un autre comprimé d'une plaquette de réserve dès que possible et de préférence dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.

Si vous ne pouvez pas respecter ce délai ou si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés s'appliquent.

ANNEXE 3

Conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule : notice de Mélodia

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre MELODIA:

L'oubli d'un comprimé vous expose à un risque de grossesse

Si l'oubli d'un comprimé jaune pâle est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement le comprimé oublié, et poursuivez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle, jusqu'à la fin de la plaquette.

Si l'oubli d'un comprimé jaune pâle est constaté plus de 12 heures après l'heure habituelle de la prise, il existe un risque de grossesse. Dans ce cas:

- prenez immédiatement le dernier comprimé oublié même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour
- poursuivez la prise du contraceptif jusqu'à la fin de la plaquette
- utilisez en même temps une méthode de contraception locale (préservatifs, spermicides...) pendant les 7 jours suivants
- si cette période de 7 jours s'étend au-delà du dernier comprimé jaune pâle, jetez les comprimés blancs restants et débutez la plaquette suivante.

Si vous avez oublié de prendre un ou plusieurs comprimés jaune pâle d'une plaquette et que vos règles ne surviennent pas quand vous prenez les comprimés blancs, il se peut que vous soyez enceinte.

Si vous avez oublié de prendre un ou plusieurs comprimés blancs, vous restez toujours protégée contre un risque de grossesse à condition que le délai entre la prise du dernier comprimé jaune pâle de la plaquette en cours et le premier comprimé jaune pâle de la plaquette suivante ne dépasse pas 4 jours.

Demandez l'avis de votre médecin.

La survenue de vomissements ou de diarrhées sévères dans les 4 heures suivant la prise du comprimé entraîne une situation similaire à l'oubli d'un comprimé. Après des vomissements ou une diarrhée, vous devez prendre un autre comprimé d'une plaquette de réserve dès que possible et si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise de votre pilule. Si vous ne pouvez pas respecter ce délai ou si plus de 12 heures se sont écoulées, vous devez suivre les recommandations décrites sous le paragraphe « Si vous oubliez de prendre MELODIA ».

Si les vomissements et les diarrhées sévères se répètent sur plusieurs jours,

ANNEXE 4

Conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule : notice de Cérazette

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre CERAZETTE 0,075 mg, comprimé pelliculé :

Si l'oubli est constaté **dans les 12 heures** qui suivent l'heure habituelle de la prise, l'efficacité de CERAZETTE est maintenue. Prenez immédiatement le comprimé oublié et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté **plus de 12 heures** après l'heure normale de la prise, l'efficacité de CERAZETTE peut être réduite. Plus le nombre de comprimés consécutifs oubliés augmente, plus le risque de diminution de l'effet contraceptif est élevé. Prenez immédiatement le dernier comprimé oublié et prenez les comprimés suivants à l'heure habituelle. Ceci signifie qu'éventuellement vous prendrez 2 comprimés le même jour. Utilisez **une méthode de contraception supplémentaire (comme des préservatifs)** pendant les 7 jours suivants. Si vous avez oublié de prendre un ou plusieurs comprimés au cours de la 1^{ère} semaine de prise des comprimés, et avez eu des rapports sexuels pendant la semaine précédant l'oubli, vous risquez d'être enceinte. Consultez votre médecin.

Si vous souffrez de troubles gastro-intestinaux (par ex. vomissements, diarrhée sévère)

En cas de **vomissements** ou de **diarrhée sévère** dans les 3-4 heures qui suivent la prise de CERAZETTE, le principe actif peut ne pas avoir été complètement absorbé et l'efficacité de CERAZETTE peut être réduite. La situation est similaire à celle d'un oubli de comprimés. Prenez un autre comprimé dès que possible. Si possible, prenez-le dans les 12 heures qui suivent l'heure de la prise normale du comprimé.

Si cela n'est pas possible, ou si 12 heures se sont écoulées, suivez les indications données dans le paragraphe « Si vous oubliez de prendre CERAZETTE ».

ANNEXE 5

Conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule : notice de Microval

Si vous oubliez de prendre MICROVAL, comprimé enrobé:

En cas d'oubli de plus de 3 heures, il existe un risque de grossesse

Si vous constatez l'oubli plus de 3 heures après l'heure habituelle de la prise:

- Prenez le comprimé oublié le plus tôt possible.
- Poursuivez le traitement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Utilisez simultanément pendant 7 jours une autre méthode contraceptive (préservatif, spermicides...).

Si vous constatez l'oubli moins de 3 heures après l'heure habituelle de la prise, prenez le comprimé oublié le plus tôt possible, et poursuivez votre traitement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Après un oubli, un test diagnostique de grossesse devra être réalisé devant un retard, une absence ou une modification des règles.

La survenue de vomissements après la prise d'un comprimé peut entraîner une inefficacité transitoire de la pilule. Suivez la même conduite à tenir que lors de l'oubli d'un comprimé de moins de 3 heures.

ANNEXE 6

Conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule : notice de Qlaira

Si vous oubliez de prendre QLAIRA, comprimé pelliculé:

Comprimés inactifs: Si vous oubliez de prendre un comprimé blanc (les 2 derniers comprimés de la plaquette), il est inutile de prendre ces comprimés quand vous vous apercevez de l'oubli car ils ne contiennent aucune substance active. Cependant, il est important de jeter le(s) comprimé(s) blanc(s) oublié(s) pour être sûre de ne pas prendre les comprimés inactifs plus longtemps que nécessaire car ceci pourrait augmenter le risque de grossesse. Prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Comprimés actifs: Selon le jour du cycle où vous avez oublié de prendre un comprimé actif, il pourra être nécessaire de recourir à une **contraception complémentaire**, comme un préservatif (méthode barrière) par exemple. **Prenez les comprimés en respectant les principes suivants. Pour plus de détails, reportez-vous également au « tableau de gestion des oublis».**

· Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures** qui suivent l'heure habituelle de la prise, l'effet contraceptif n'est pas diminué. Prenez immédiatement le comprimé oublié, et poursuivez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

· Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures** après l'heure habituelle de la prise, il existe un risque de grossesse. Selon le jour du cycle où vous avez oublié de prendre le comprimé actif, il pourra être nécessaire de recourir à une contraception complémentaire, comme un préservatif (méthode barrière).

Pour plus de détails, reportez-vous également au « tableau de gestion des oublis ».

· **Oubli de plus d'un comprimé de la plaquette:**

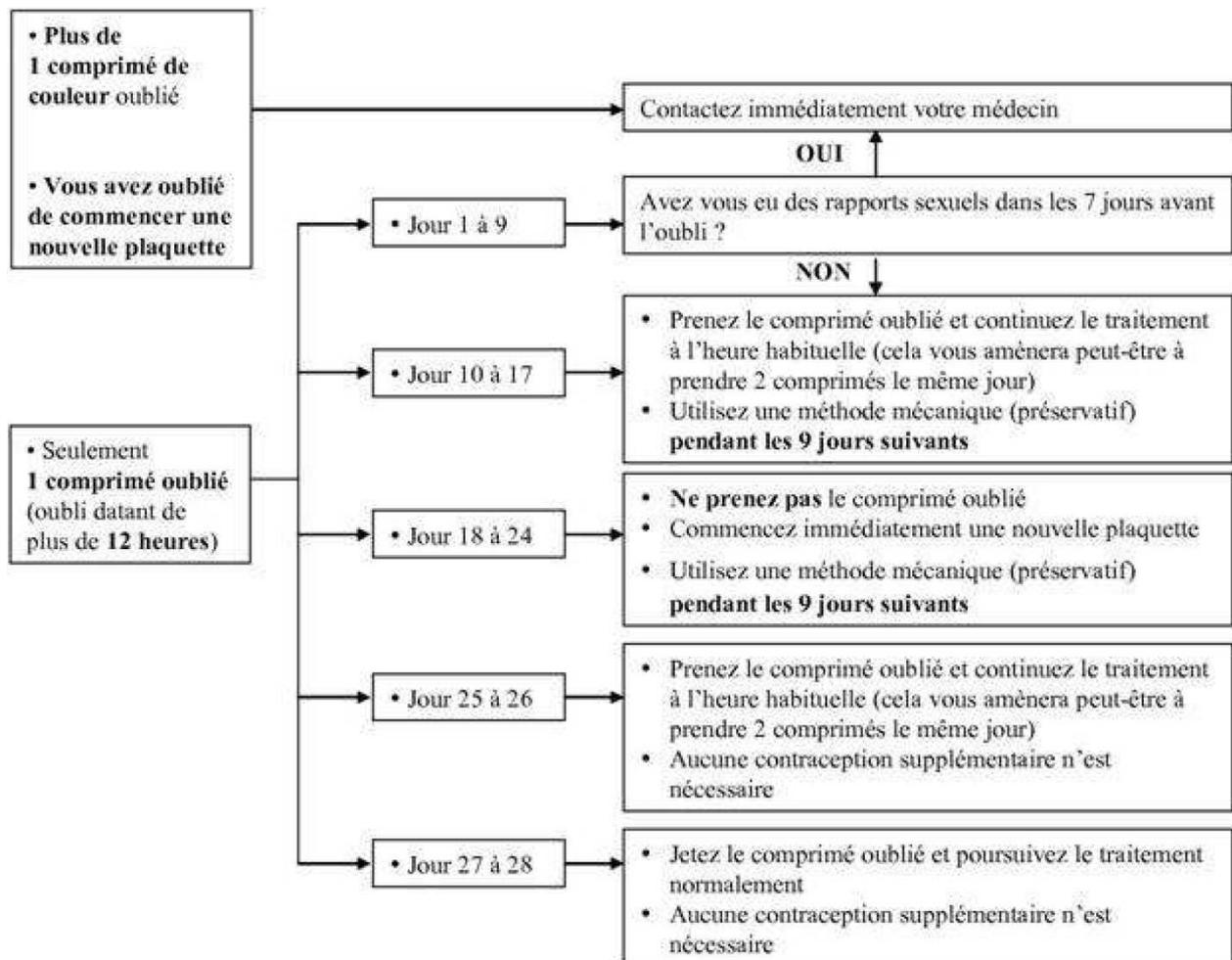
Consultez votre médecin.

Ne prenez pas plus de 2 comprimés actifs le même jour.

Si vous avez oublié d'entamer une nouvelle plaquette ou si vous avez oublié un ou plusieurs comprimés entre le **3^{ème} et le 9^{ème} jour** de la plaquette, il se peut que vous soyez déjà enceinte (à condition que vous ayez eu des rapports sexuels dans les 7 jours précédant l'oubli). Si tel est le cas, contactez votre médecin. Plus le nombre de comprimés oubliés est important (en particulier entre le **3^{ème} et le 24^{ème} jour**) et plus les comprimés oubliés sont proches de la prise des comprimés inactifs, plus le risque de diminution de l'effet contraceptif est important.

Pour plus de détails, reportez-vous également au « tableau de gestion des oublis».

Si vous avez oublié de prendre des comprimés actifs et que vous n'avez pas eu d'hémorragie de privation (règles) à la fin de la plaquette, il est possible que vous soyez enceinte. Vous devez consulter votre médecin avant de commencer la plaquette suivante.



ANNEXE 7

Conduite-à-tenir en cas d'oubli de pilule : notice de Zoely

Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés

Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés actifs blancs:

S'il s'est écoulé moins de 12 heures depuis l'oubli d'un comprimé actif, la protection contraceptive n'est pas altérée. La femme doit alors prendre le comprimé dès qu'elle s'en aperçoit et continuer le traitement à l'heure habituelle.

S'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis l'oubli du comprimé actif, la protection contraceptive peut être altérée. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes:

- 7 jours de prise ininterrompue des comprimés actifs blancs sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.
- Plus le nombre de comprimés actifs blancs oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches des 4 comprimés placebo jaunes, plus le risque de grossesse est important.

Jour 1-7

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle. En outre, une méthode contraceptive mécanique doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Jour 8-17

L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a correctement pris ses comprimés pendant les 7 jours précédant le comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire. Si toutefois elle a oublié plus d'1 comprimé, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire pendant 7 jours.

Jour 18-24

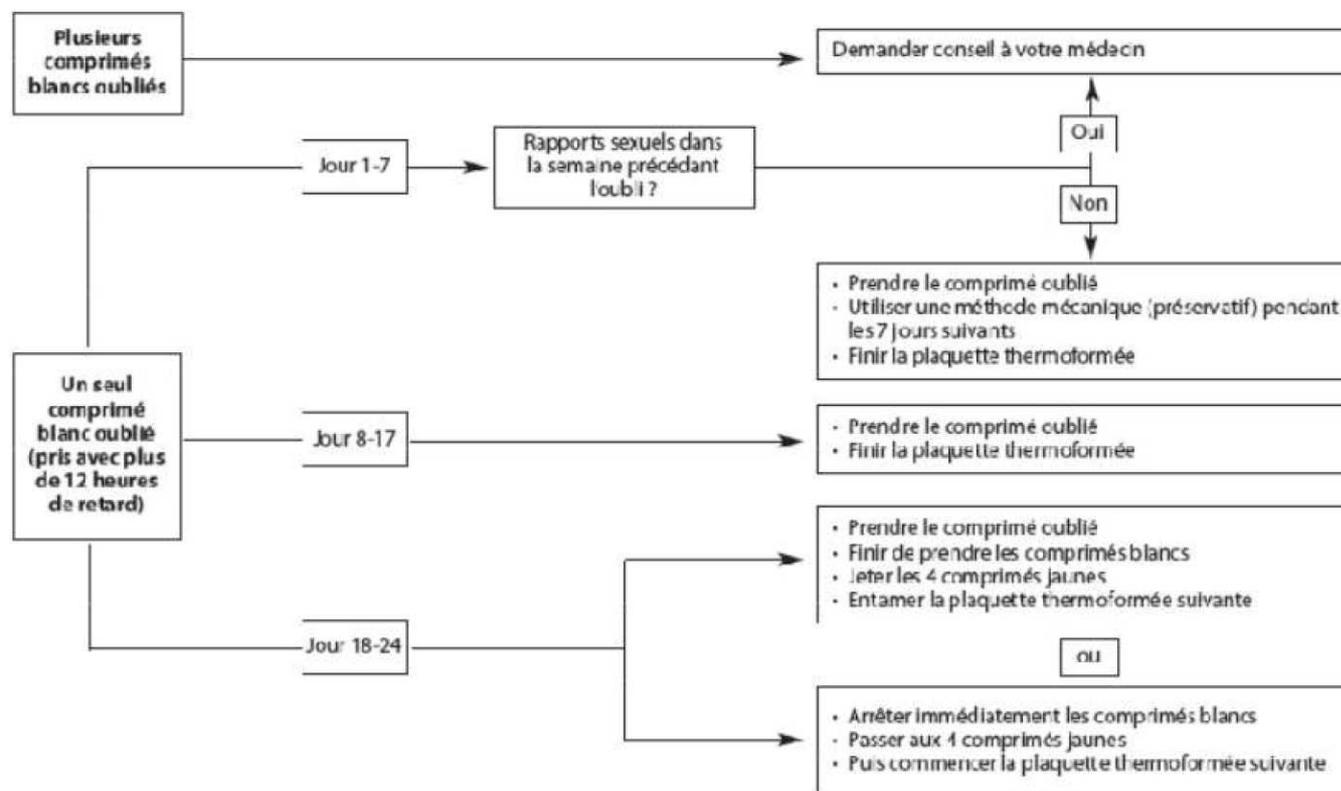
Le risque de réduction de la fiabilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo jaunes. Cependant, il est encore possible d'éviter la réduction de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. En suivant l'une des deux options suivantes, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire dès lors que la femme a correctement pris ses comprimés pendant les 7 jours précédant le comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit respecter la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive supplémentaire pendant les 7 jours suivants.

- 1- L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à épuisement des comprimés actifs. Les 4 comprimés placebo de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable que l'hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés actifs de la deuxième boîte mais des métrorragies ou «spottings» sont possibles pendant la prise des comprimés.
- 2- Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle peut alors prendre directement les comprimés placebo de la dernière rangée pendant maximum 4 jours, y compris le jour de l'oubli du comprimé, puis continuer avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Comprimés placebo jaunes oubliés :

La protection contraceptive n'est pas altérée. Les comprimés jaunes situés sur la dernière (4ème) rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de jeter les comprimés oubliés afin d'éviter que la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée.



Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple: des vomissements ou une diarrhée), l'absorption des substances actives peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires.

Si les vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise d'un comprimé blanc, un autre comprimé doit être pris dès que possible. Ce comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si ce délai de 12 heures est dépassé, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique 4.2 «Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés», doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) blanc(s) supplémentaires dans une autre boîte.

ANNEXE 8

Questionnaire présenté aux femmes demandant une IVG après échec de leur pilule contraceptive

Vous consultez car une grossesse non désirée est survenue à cause d'un échec ou d'une interruption de votre pilule contraceptive?

- Oui Non

Si oui :

- Quelle en est la raison (une seule réponse possible) :

- J'ai oublié un ou plusieurs comprimés de ma plaquette.
 J'ai vomi après avoir pris ma pilule.
 J'ai fait un arrêt de plus de 7 jours.
 Je n'ai pas pu obtenir à temps l'ordonnance pour renouveler ma pilule.
 Je n'étais pas satisfaite de ma pilule et je l'ai arrêtée.
 J'ai pris des médicaments qui ont diminué l'efficacité de ma pilule. Si oui, lesquels :.....
 Je ne sais pas.
 Autre(s) raison(s). Précisez :.....

Quel est le nom de votre pilule ?

Quel est votre âge :

ANNEXE 9

Questionnaire présenté aux femmes consultant pour le suivi de leur contraception

Prenez-vous une pilule contraceptive ?

Si la réponse est OUI : Merci de poursuivre le questionnaire jusqu'à la fin.

Si la réponse est NON : Ne répondez pas aux questions. Merci de redéposer le questionnaire.

Etes-vous suivie dans notre service pour le suivi de votre contraception ? Oui Non

Quel est votre âge :

Vous prenez la pilule depuis : moins de 1 an entre 1 et 5 ans plus de 5 ans

Etes-vous satisfaite de votre contraception ? Oui Non

Votre médecin ou gynécologue vous ont déjà parlé d'autres moyens de contraception, tels que:

- l'anneau vaginal le stérilet le diaphragme le préservatif masculin
 les patchs l'implant le préservatif féminin aucune réponse

Avez-vous déjà lu les consignes sur ce qu'il faut faire en cas d'oubli de pilule ?

- OUI, lors de la première prescription de ma pilule
 OUI, à l'occasion de l'oubli d'un comprimé
 OUI, à l'occasion d'une autre situation à risque (vomissements, prise d'autres médicaments)
 OUI, de temps en temps afin de m'en souvenir
 NON, jamais
 autre, précisez :

Si OUI, vous les avez lues sur :

- la notice de votre pilule internet
 un papier donné par votre médecin autre, précisez :

En cas d'oubli de pilule, si vous ne savez pas quoi faire, auprès de qui vous informez-vous en premier ? (une seule réponse possible) :

- d'internet
 de vos proches (amies, famille, partenaire...)
 de votre médecin généraliste
 de votre gynécologue
 de votre pharmacien
 de personne car vous ne savez pas à qui vous adresser
 autre(s), précisez :

Quel est le nom de votre pilule ?.....

A partir de combien d'heures pensez-vous qu'un oubli de pilule vous expose à un risque de grossesse?

.....

Si vous oubliez votre pilule, vous pensez être exposée à un risque de grossesse : (une seule réponse possible)

- jusqu'à ce que vous preniez le comprimé que vous avez oublié
- pendant les 2 jours qui suivent l'oubli, même si vous recommencez à prendre la pilule correctement
- toute la semaine suivant votre oubli, même si vous recommencez à prendre la pilule correctement
- tout le reste du cycle en cours
- je ne sais pas

Utilisez-vous une contraception complémentaire (préservatifs par exemple) pendant cette période là ?

- Oui
- Non

Si vous oubliez votre pilule, vous prenez la contraception d'urgence (ou pilule du lendemain) :

- systématiquement
- uniquement si vous avez eu des rapports la veille
- uniquement si vous avez eu des rapports au cours des 5 derniers jours
- jamais
- je ne sais pas

Saviez-vous que les vomissements peuvent être responsables d'un échec de la contraception, même si vous n'oubliez jamais votre pilule? Oui Non

Saviez-vous que si votre ordonnance est périmée, mais date de moins d'un an, le pharmacien peut quand même vous délivrer la pilule? Oui Non

VRAI OU FAUX ?

Lorsque je prends la pilule pour la première fois ou que je la reprends après plusieurs mois d'arrêt, je dois attendre le premier jour des règles pour la commencer.

- VRAI
- FAUX

Je peux arrêter, sans risque, ma pilule à n'importe quel moment de la plaquette à condition que mon partenaire commence à utiliser des préservatifs.

- VRAI
- FAUX

Je dois attendre la fin de mes règles avant de commencer la plaquette suivante.

- VRAI
- FAUX

Si j'oublie ma pilule, je dois attendre la prochaine prise pour prendre le comprimé oublié (et donc prendre les 2 comprimés en même temps).

- VRAI
- FAUX

En cas d'oubli de pilule lors de la dernière semaine de la plaquette, je dois enchaîner la plaquette suivante sans respecter les jours d'arrêt?

- VRAI
- FAUX

Dépasser le délai de 7 jours d'arrêt entre deux plaquettes m'expose autant au risque de grossesse que l'oubli d'un comprimé?

- VRAI
- FAUX

CAUSES D'ECHEC DE LA CONTRACEPTION ORALE ET CONNAISSANCES DES FEMMES QUANT AU MANIEMENT DE LEUR PILULE CONTRACEPTIVE.

Enquête menée au CPEF du CHU Antoine Bécclère à Clamart dans les Hauts-de-Seine.

RESUME

CONTEXTE. La prescription de la contraception orale est souvent banalisée en France malgré la complexité de son maniement. Il en découle un nombre élevé de grossesses non-désirées aboutissant à des IVG qui pourraient être évitées si les femmes utilisaient correctement leur pilule. **METHODE.** Nous avons mené une étude pendant six mois au CPEF de l'hôpital Antoine Bécclère auprès de femmes demandant une IVG après échec de leur pilule et auprès de femmes suivies pour une contraception orale. Cette étude était basée sur deux questionnaires, fondés sur les recommandations de l'HAS. **RESULTATS.** Les 80 questionnaires « IVG » recueillis ont montré que les principales causes d'échec de la pilule contraceptive étaient l'oubli et l'arrêt intempestif. Les 123 questionnaires « contraception » recueillis ont montré que 77% des femmes étaient incapables de gérer un oubli de pilule. 70% des femmes ne connaissaient pas la règle de l'enchaînement des plaquettes en cas d'oubli survenant la dernière semaine de la plaquette. 57% prenaient un risque ne sachant pas utiliser correctement une contraception complémentaire la semaine qui suivait l'oubli. 51% prenaient un risque ne sachant pas gérer la contraception d'urgence en cas d'oubli. 52% des femmes ne savaient pas que le pharmacien pouvait délivrer la pilule même si l'ordonnance était « périmée ». 48% ne savaient pas que les vomissements pouvaient provoquer un échec de la contraception orale. **CONCLUSION.** Les lacunes des femmes quant-au maniement de leur pilule contraceptive sont alarmantes. Les professionnels de santé ont un rôle essentiel à jouer dans la formation des femmes lorsqu'ils prescrivent ou renouvellent une contraception orale.

FAILURE CAUSES OF ORAL CONTRACEPTION AND KNOWLEDGE OF WOMEN CONCERNING THE HANDLING OF THEIR CONTRACEPTIVE PILL.

Investigation realized in the planning family center of the Antoine Bécclère Hospital in Clamart in the Hauts-de-Seine.

ABSTRACT

BACKGROUND. The prescription of oral contraception is too often trivialized in France, neglecting the complexity of its handling. This results in a high number of unwanted pregnancies leading to abortions that could be prevented if women used correctly their contraceptive pills. **METHOD.** We conducted a study for six months at the planning family center of the Antoine Bécclère Hospital among women requesting an abortion after a pill failure and among women consulting for their oral contraceptive monitoring. This study was based on two questionnaires, based on the HAS recommendations. **RESULTS.** 80 "abortion" questionnaires were collected. They showed that the main causes of contraceptive pill failure were oversight and discontinuation. 123 "contraception" questionnaires were collected. They showed that 77 % of women were unable to manage a forgotten pill. 70% of women didn't know the rule of leading off a new pill pack in case of pill oversight in the last week of the pack. 57 % took risks because they didn't know the proper use of an additional contraceptive method the week following a pill oversight. 51 % took risks because they didn't know how to manage an emergency contraception after a pill oversight. 52 % of women didn't know that the pharmacist could issue the pill even if the prescription was "outdated". 48 % didn't know that vomiting could cause a contraceptive failure. **CONCLUSION.** Women ignorance concerning their contraceptive pill handling is alarming. Health professionals have an essential role in the women education when prescribing or renewing oral contraceptive.

MOTS CLES

Contraception, IVG, Oubli de pilule, Médecin généraliste

KEY WORDS

Contraception, Abortion, Pill oversight, General practitioner

FACULTE DE MEDECINE PARIS 5 DESCARTES

15 Rue de l'école de médecine

75006 Paris